

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés

Partie 2 - Evaluation des effets
sur la santé et sur l'environnement,
et estimation qualitative du rapport
bénéfices/risques

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Septembre 2015

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés

Partie 2 - Evaluation des effets
sur la santé et sur l'environnement,
et estimation qualitative du rapport
bénéfices/risques

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Septembre 2015

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 11 septembre 2015

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement, et du travail.**

relatif à « saisine relative à la sécurité incendie des meubles rembourrés domestiques »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 19 mai 2011 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la répression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Saisine relative à la sécurité incendie des meubles rembourrés domestiques ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La sécurité incendie des meubles rembourrés domestiques est une problématique datant de plus d'une vingtaine d'années, tant en France qu'au niveau communautaire, qui n'a pu trouver à ce jour de solution consensuelle, du fait entre autre d'appréciations différentes des risques potentiels des retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés.

C'est pour cela que l'Anses a été saisie afin de réaliser une revue de la littérature portant sur les risques sanitaires éventuels qui pourraient résulter de la généralisation du traitement des meubles rembourrés domestiques par des retardateurs de flamme. Elle est interrogée en particulier en vue de :

- Identifier les retardateurs de flamme couramment utilisés dans les meubles rembourrés à usage domestique et réaliser une revue de la bibliographie existante les concernant en matière de toxicologie humaine et environnementale;
- Formuler des recommandations visant à accroître l'efficacité d'éventuelles mesures de gestion en matière d'inflammabilité des meubles rembourrés domestiques et de réduction des risques associés à l'utilisation de retardateurs de flamme ;
- Rendre un avis sur l'opportunité de mesures de réduction de l'inflammabilité des meubles rembourrés domestiques en mettant en balance la diminution du risque d'incendie avec l'augmentation d'un risque sanitaire potentiel lié aux retardateurs de flamme.

Cette demande doit être mise en perspective avec les données disponibles sur les incendies des habitations. A titre d'illustration, la Direction générale de la sécurité civile et de la gestion des crises (DGSCGC) a dénombré en 2012 81 027 incendies d'habitations ayant nécessité le déplacement des sapeurs-pompiers. Ces incendies ont occasionné 459 décès, 1 332 victimes graves, et 13 350 victimes légères.

- Environ 70% des incendies, toutes gravités confondues, ont lieu le jour ;
- Environ 70% des incendies mortels ont lieu la nuit ;
- Les décès surviennent plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes, et se concentrent essentiellement sur les populations adultes et âgées de plus de 65 ans.

Les causes de ces incendies domestiques sont mal connues et multiples (défaillance électrique ou de gaz, cigarette non éteinte, etc.). Une des options couramment débattue pour diminuer le nombre d'incendies dans les habitations consisterait à recourir aux retardateurs de flamme pour diminuer l'inflammabilité des meubles rembourrés avec obligation de leur conformité aux tests de résistance au feu. Cette option, qui conduirait de fait à une généralisation du traitement des meubles rembourrés par des retardateurs de flamme, soulève la question des risques éventuels pour la santé et l'environnement, liés à l'usage de ces substances chimiques dans les meubles rembourrés.

Ces questions sont l'objet de controverses au sein de la communauté scientifique et de la société civile, d'autant plus que la toxicité de certains retardateurs de flamme utilisés dans le passé (en particulier les retardateurs de flamme bromés) est maintenant avérée.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié cette expertise au Comité d'experts spécialisé (CES) : «Évaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation». La réalisation de cette expertise collective comporte deux volets distincts et complémentaires :

1. Un premier volet de l'expertise traite de l'estimation de l'efficacité des retardateurs de flamme incorporés dans les meubles rembourrés, à faire baisser la fréquence et la gravité des incendies domestiques. Cette partie a été réalisée par le groupe de travail (GT) de l'Agence, spécialisé en sciences humaines et sociales (SHS) entre avril 2013 et septembre 2014. Elle a visé à documenter les interrogations suivantes :

- Quelles sont les données disponibles en France sur les victimes d'incendie dont les meubles rembourrés domestiques sont à l'origine ?
- Ya-t-il des données relatives à l'efficacité des retardateurs de flamme à faire baisser la fréquence et la gravité des incendies dans les pays ayant pris des mesures de traitement systématique des meubles rembourrés domestiques ?
- Quelle réduction du nombre de victimes d'incendie pourrait-on attendre en France d'un traitement des meubles rembourrés domestiques aux retardateurs de flamme?
- Ya-t-il des mesures alternatives au traitement des meubles rembourrés domestiques par des retardateurs de flamme, et que peut-on dire de leur efficacité ?

Les informations et les données que le GT SHS a recueillies et analysées sont de nature et d'origine différente. Une revue de la littérature scientifique et associative, ainsi que les articles parus dans la presse grand public, a été réalisée afin de renseigner les argumentations et positions des différents acteurs en présence. Les principaux rapports institutionnels portant sur l'évaluation de l'efficacité des politiques publiques de prévention du risque incendie ont également fait l'objet d'une lecture critique. Le travail réalisé par le GT SHS s'est nourri de l'historique de ce sujet, notamment aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Il a semblé en effet important de revenir sur les conditions et les modalités d'adoption des mesures favorisant l'usage des retardateurs de flamme comme moyen de prévention du risque d'incendie domestique, ainsi que sur les

arguments et les débats ayant lieu sur l'efficacité de telles dispositions et sur leurs conséquences sanitaires.

Le GT a cherché à établir un état précis des connaissances sur les incendies domestiques en France, en exploitant et en analysant les informations et les données disponibles.

De plus, des auditions et des entretiens, avec des experts et des personnalités qualifiées, ont été réalisés dans l'objectif de recueillir leurs points de vue.

Le rapport qui traite de ce volet de l'expertise a été publié par l'Agence en septembre 2014¹.

2. Le deuxième volet de l'expertise traite des effets sanitaires et environnementaux potentiels des retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés. Il comporte trois parties visant à documenter :

- Les principales substances ignifugeantes utilisées dans les différentes matrices des meubles rembourrés (les mousses et les revêtements textiles et synthétiques), ainsi que leurs statuts réglementaires vis-à-vis du règlement européen REACH²;
- Leurs concentrations et leurs potentiels de migration et d'émission à partir de ces différentes matrices ;
- Leurs effets potentiels sur la santé et sur l'environnement.

En vue d'identifier les substances utilisées, une revue bibliographique a été réalisée de novembre 2012 à mars 2013. Elle a été complétée par deux enquêtes auprès des industriels et des opérateurs de la filière des meubles rembourrés en France et en Europe, ainsi que par des auditions d'un certain nombre d'entre eux. Ces enquêtes ont été réalisées avec le soutien de l'Institut technologique FCBA³.

Par ailleurs, une Convention de recherche-développement (CRD) a été signée entre l'Agence d'une part, et l'École des mines d'Alès (Centre des matériaux des mines d'Alès - C2MA) et le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) d'autre part. Cette CRD avait pour objectifs :

- De vérifier, et le cas échéant de compléter, les informations et les données sur l'utilisation des différents retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés ;
- D'acquérir des données sur le potentiel de migration et d'émission de retardateurs de flamme à partir des différentes matrices (mousses et revêtements).

Enfin, un recensement des données disponibles sur chacun des retardateurs de flamme identifiés lors des étapes précédentes (recherche bibliographique, enquête, auditions, et CRD), a été fait en vue de documenter leurs effets sur la santé humaine⁴ et/ou sur l'environnement.

A l'issue de ces travaux, une synthèse de l'ensemble des résultats obtenus a été réalisée. Cette synthèse apporte les éléments de réponse de l'Anses aux deux questions principales de la saisine:

- Quelle estimation peut-on faire en ce qui concerne la baisse attendue de la fréquence et de la gravité des incendies dans les habitations pouvant résulter d'une généralisation obligatoire du traitement ignifuge des meubles rembourrés domestiques.
- Quels sont les risques sanitaires et environnementaux pouvant résulter d'une généralisation obligatoire d'un traitement ignifuge aux meubles rembourrés domestiques.

¹ RAPPORT de l'Anses relatif à l'évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés - Partie 1: Efficacité contre le risque d'incendie des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. <https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9valuation-des-risques-li%C3%A9s-%C3%A0-l%E2%80%99exposition-aux-retardateurs-de-flamme-dans-les-meubles>

² REACH : Règlement européen n°1907/2006. Enregistrement, Evaluation, Restriction, et Autorisation des produits chimiques.

³ FCBA : Centre technique français, chargé des secteurs de la forêt, de la cellulose, de bois-construction et de l'ameublement.

⁴ Les effets de toxicité particuliers, des RF émis lors des incendies, n'ont pas été étudiés lors de cette expertise.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

L'expertise comporte deux volets distincts:

1. Le premier volet de l'expertise est relatif à l'étude des données publiées concernant l'efficacité supposée de l'ignifugation des meubles rembourrés à faire réellement baisser la fréquence et la gravité des incendies domestiques. Le résultat de ce premier volet de l'expertise, réalisé par le groupe de travail « Sciences humaines et sociales » de l'Agence, a été validé par le CES « Produits de consommation » le 25 septembre 2014. Ce rapport a mis en évidence le peu de données relatives aux causes des incendies domestiques, aussi bien en Europe qu'en France. En se fondant sur les données disponibles, émanant essentiellement du Royaume-Uni et des Etats-Unis, le rapport indique que ces données sont insuffisantes pour conclure que le traitement ignifuge des meubles rembourrés contribue de façon significative à la baisse de la fréquence et de la gravité des incendies domestiques. Il apparaît dès lors impossible de déterminer le bénéfice sanitaire éventuel associé à l'utilisation des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. De nombreux facteurs, tels que le tabagisme, l'usage de détecteurs avertisseurs autonomes de fumée (DAAF), les caractéristiques des habitats et des populations, présentent un enjeu important dans l'étude des incendies qu'il convient donc de prendre en compte.

2. Le deuxième volet de l'expertise comporte trois parties complémentaires:

2.1. L'identification des retardateurs de flamme qui seraient les plus utilisés dans les meubles rembourrés, sur la base à la fois de données bibliographiques, mais aussi d'enquêtes auprès des professionnels du secteur de l'ameublement. Les recherches documentaires et l'actualisation des informations, menées par le C2MA, ont conduit à identifier une liste de 25 couples «matrice/retardateur de flamme» les plus répandus pour les applications dans les différentes matrices des meubles rembourrés. Cette notion de couple « matrice/retardateur de flamme » a été introduite car il est apparu que le choix de la substance à utiliser est fortement conditionné par le matériau (matrice) à ignifuger. Dans certains cas, le traitement ignifuge peut être optimisé par ajout d'un autre retardateur de flamme ou d'un autre produit chimique sans effet intrinsèque (appelé synergiste). Il faut noter qu'un même retardateur de flamme peut être parfois utilisé pour traiter des matrices différentes, et que chaque matrice peut être complexe (revêtements multicouches). Cette liste de couples « matrice/retardateur de flamme » est présentée dans le tableau joint en annexe à cet avis.

2.2. Un recensement des données et informations concernant la toxicité et les effets sur l'environnement des substances identifiées. Pour cela, la consultation des évaluations de risques des retardateurs de flamme publiées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou international a été privilégiée. Afin d'actualiser ces données, une revue de la littérature scientifique couvrant la période d'octobre 2013 à juin 2015 a été effectuée, complétée par une consultation des bases de données toxicologiques.

Il ressort de cette revue que toutes les substances identifiées sont enregistrées dans le cadre du règlement REACH, à l'exception de trois d'entre elles : le PBG, la MP, et le BAPP. Les données expérimentales publiées par les industriels sont *a minima* celles requises pour la constitution du dossier d'enregistrement, en fonction de la gamme de tonnage des substances.

Ainsi :

- **En ce qui concerne les substances enregistrées entre 100 et 1000 tonnes** (acétate de zirconium, acide phosphinique, hexafluorozirconate de dipotassium, DMPPA, TBPH, V6, et

acide orthophosphorique), les données relatives à la toxicité humaine se limitent le plus souvent à une étude de toxicité subaiguë (de 28 jours) et/ou une autre subchronique (de 90 jours), une étude de la reprotoxicité (fertilité et développement) sur une espèce, ainsi que des tests *in vitro* de génotoxicité. Ces études peuvent d'ailleurs ne pas être fournies (sous réserve d'une justification appropriée).

- **En ce qui concerne les substances enregistrées à plus de 1000 tonnes** (IPTPP, DBDPE, DécaBDE, HBCD, THCP, et Sb_2O_3), des études de toxicité chronique sont généralement fournies, ainsi qu'une étude de cancérogénicité. Il y a très peu de données chez l'Homme pour ces substances. C'est pourquoi la revue des effets sanitaires s'appuie sur les données animales.
- **En ce qui concerne les substances n'ayant pas fait l'objet d'un enregistrement**, les données sont soit quasi-inexistantes pour deux d'entre elles (PBG, et MP), soit réduites à quelques données très limitées fournies par un industriel à l'Agence australienne de réglementation des produits chimiques, et résumées par l'US-EPA (2014)⁵ (BAPP). Ces dernières sont très parcellaires.

Par ailleurs, pour certains retardateurs de flamme se pose le problème de la caractérisation des substances qui les composent. Par exemple, l'IPTPP est constitué d'un mélange de plusieurs isomères dont l'identité n'est pas toujours précisée ; il est donc difficile de juger de la pertinence du mélange testé au regard de celui qui compose le produit tel qu'il est commercialisé. C'est le cas aussi du TCP qui se présente sous la forme d'un mélange complexe contenant plusieurs isomères du crésyl-phosphate, dont trois seulement ont été identifiés (NTP, 1994)⁶ (isomères ortho, méta, et para), et dont l'un (l'ortho-TCP) est reconnu pour sa neurotoxicité. La composition précise du produit commercialisé dépend alors des processus de fabrication et de purification utilisés et peut donc varier de façon substantielle selon les fabricants.

Ainsi, au vu des données publiées, qui sont parfois des résumés contenus dans les rapports d'évaluation, (et sans préjuger de la qualité des études, qui n'a pas fait l'objet d'une analyse détaillée), on peut noter que :

- **Certains retardateurs de flamme** présentent une **toxicité sur la reproduction**. C'est le cas notamment du HBCD, classé toxique pour la reproduction de catégorie 2, mais aussi du TBPH pour lequel des effets reprotoxiques ont été rapportés dans certaines études, et du TCP qui entraîne des effets sur les ovaires après une exposition chronique chez l'adulte. Selon l'US-EPA (2014)⁷, l'IPTPP aurait un fort potentiel de toxicité sur le développement embryonnaire, et une structure chimique susceptible d'induire des effets neurotoxiques. Une étude récente a également montré des effets reprotoxiques de la mélamine chez la souris⁸.
- Le TPP est inscrit sur la liste des substances à évaluer dans le cadre de REACH en raison d'un **effet de perturbation endocrinienne (PE) potentiel**.

⁵ US-EPA 2014 (U.S. Environmental Protection Agency). An alternative assessment for the flame retardant Decabromodiphenyl ether. Final report.

⁶ NTP. Technical report series. No. 433. 325 pp. US department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 1994.

⁷ US-EPA 2014 (U.S. Environmental Protection Agency). Flame retardants used in flexible polyurethane foam: an alternatives assessment update.

⁸ Yin RH, Wang XZ, Bai WL, *et al.* (2013). The reproductive toxicity of melamine in the absence and presence of cyanuric acid in male mice. *Res Vet Sci* 94(3) :618-627.

- Certains retardateurs de flamme peuvent être considérés comme **potentiellement cancérogènes** chez l'Homme. C'est le cas notamment du TDCPP et du trioxyde d'antimoine qui sont classés cancérogènes de catégorie 2 selon le règlement CLP⁹. Par ailleurs, les experts de l'US-EPA, en se fondant sur l'ensemble des données disponibles ont classé le DécaBDE comme ayant potentiellement des effets cancérogènes chez l'Homme. En ce qui concerne le V6, l'US-EPA considère que le risque est modéré (US-EPA, 2014)². Concernant le TCPP, sur la base des résultats d'une étude animale de 13 semaines, les experts européens (EU-RAR, 2008)¹⁰ considèrent que certains des effets observés pourraient avoir une évolution cancéreuse selon un mécanisme non génotoxique. Enfin pour le DBDPE, même s'il n'y a pas de données de cancérogénicité, en raison d'une analogie de structure avec le DécaBDE, son potentiel cancérogène ne peut pas être exclu, de même que pour le TBPH (US-EPA, 2014)¹¹. Le THCP quant à lui aurait un effet promoteur de tumeurs cutanées.
- Plusieurs retardateurs de flamme sont suspectés d'exercer **une neurotoxicité**, soit après exposition à l'âge adulte, soit au cours du développement. C'est le cas en particulier du DécaBDE, du DBDPE (analogue structural du DécaBDE), et du TCP.
- D'autres retardateurs de flamme **ont la thyroïde comme organe cible**. Par exemple une augmentation du poids de la thyroïde, associée à des modifications histopathologiques, a été observée à l'issue d'une étude (sur 2 générations) sur les effets du V6. Des effets sur la thyroïde ont également été rapportés dans plusieurs études sur le HBCD.
- **Le système immunitaire** peut également être la cible de certaines de ces substances comme le TCP par exemple.

En complément de leur toxicité humaine éventuelle, les retardateurs de flamme identifiés au cours de cette étude peuvent avoir **des effets sur l'environnement** :

- L'écotoxicité aiguë et chronique du TDCP ou du HBCD par exemple, est élevée ainsi que sa persistance dans différents compartiments de l'environnement.
- Certains retardateurs de flamme sont difficilement biodégradables et donc susceptibles d'être persistants dans l'environnement ; il s'agit par exemple du TCPP, du DBDPE, du BAPP, du TCP, de l'IPTPP, et du trioxyde d'antimoine. Le TBPH, quant à lui, génère des métabolites et des produits de dégradation persistants dans l'environnement.

En conclusion, pour chacune des substances identifiées, les données disponibles ne permettent pas d'exclure une toxicité potentielle sur la santé humaine ou des effets sur l'environnement. Pour certains de ces retardateurs de flamme, des données sont clairement en faveur d'une toxicité sur certaines fonctions physiologiques. Elles sont à l'origine de mesures réglementaires (dans le cadre du règlement REACH) en vue de limiter leur utilisation.

2.3. **Une évaluation du potentiel de migration et d'émission des retardateurs de flamme lorsqu'ils sont incorporés dans les différentes matrices des meubles rembourrés.** Compte tenu des contraintes liées à la réalisation des études de migration et

⁹ CLP : Règlement européen n° 1272/2008

¹⁰ EU-RAR 2008. European Union. Risk Assessment Report. Tris[2-chloro-1-methyl] phosphate (TCPP)

¹¹ US-EPA 2014 (U.S. Environmental Protection Agency). An alternative assessment for the flame retardant Decabromodiphenyl ether. Final report.

d'émission, seule une sélection de 10 couples « matrice/retardateur de flamme », parmi les 25 couples du tableau joint en annexe a été retenue pour réaliser les études de migration et d'émission. Les critères de cette sélection ont été les suivants :

- Les retardateurs de flamme qui apparaissent critiques d'après la littérature en termes d'occurrence dans l'air intérieur et dans les poussières, et un potentiel toxicologique avéré ou suspecté ;
- Les retardateurs de flamme qui correspondent à des produits explicitement présents dans les mobiliers sur le marché européen ;
- Avoir au moins un couple « matrice/retardateur de flamme » par système d'ignifugation ;
- La disponibilité dans le commerce des retardateurs de flamme et des réactifs pour réaliser les mesures ;

En complément des échantillons reconstitués au laboratoire, des échantillons de meubles rembourrés provenant du commerce, ont été fournis par l'Institut FCBA. En effet, l'un des objectifs de ces essais était de pouvoir comparer les résultats de migration ou d'émission de retardateurs de flamme utilisés dans les matrices d'échantillons du commerce, avec ceux obtenus sur des échantillons reconstitués au laboratoire. Les résultats de cette étude ont montré que :

- La nature du couple polymère/retardateur de flamme conditionne significativement le processus de migration ;
- Les substances les plus hydrophiles sont susceptibles d'entraîner des processus de migration plus importants (ex : TCPP). Toutefois, il n'est pas exclu que des substances peu hydrophiles puissent aussi migrer facilement en fonction de la structure des matériaux traités ;
- Le mode d'incorporation du retardateur de flamme ne semble pas non plus garantir une complète immobilisation au sein de la matrice. Ainsi, les retardateurs de flamme greffés à la matrice polymère ont donné lieu à des processus de migration, alors que cette technique est censée prémunir de toute libération ultérieure du composé. La faible part mobilisée du retardateur de flamme pourrait correspondre à un résidu de produit n'ayant pas réagi lors du greffage ;
- L'émission dans l'air de certains composés parmi les plus volatils (ex : TCPP) est avérée.

Par conséquent, et en l'état actuel des connaissances, il est difficile d'identifier avec certitude un composé inerte à la fois pour l'émission et pour la migration, et il n'est pas possible de garantir l'absence de migration et d'émission quel que soit le retardateur de flamme utilisé.

Considérant l'absence de données quantitatives pour la grande majorité des retardateurs de flamme étudiés, concernant la toxicité, l'exposition, et les effets sur l'environnement, il n'a pas été possible de procéder à une évaluation quantitative du rapport « bénéfiques/risques » résultant de la généralisation du traitement des meubles rembourrés par des retardateurs de flamme.

En conclusion, sur la base du rapport du groupe de travail « Sciences humaines et sociales » d'une part, et de la présente expertise d'autre part, le CES recommande de ne pas généraliser l'utilisation des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés domestiques et de privilégier les mesures alternatives à leur usage.

Par ailleurs, le CES recommande :

- **La mise en place d'un « registre national des incendies »**, qui regrouperait l'ensemble des données sur les modalités de déclenchements des incendies et leurs facteurs de gravité. Les données statistiques extraites de ce « registre national des incendies » permettraient de mettre en place des mesures de préventions adaptées et de proposer une actualisation des tests d'inflammabilité des meubles rembourrés au regard des circonstances réelles ;
- **Le recours privilégié à des méthodes de prévention des incendies domestiques qui ne présentent pas de risque pour la santé et pour l'environnement.** En particulier, le CES

recommande de renforcer et de généraliser certaines mesures de prévention, dont l'installation obligatoire des DAAF, le contrôle périodique des installations électriques dans les habitations et dans les immeubles collectifs, et la multiplication de campagnes de sensibilisation des populations ;

- **L'amélioration de la connaissance des matériaux utilisés** et notamment ceux importés dans l'Union européenne ;
- **Le développement de méthodes de mesures d'émissions** plus représentatives des conditions d'usage réel des meubles rembourrés (tenant compte des déformations physiques des matériaux pendant leur utilisation) ;
- **L'adaptation des protocoles opératoires de mesure d'émission et de migration** de manière à prendre en compte le vieillissement des meubles rembourrés traités, à identifier les facteurs qui influent sur la stabilité des retardateurs de flamme utilisés dans les matrices et sur le potentiel de migration et d'émission ;
- **La mise en place d'une réflexion sur l'analyse du cycle de vie des meubles rembourrés traités** afin d'éviter la dissémination des retardateurs de flamme dans l'environnement et d'améliorer la protection du personnel impliqué dans les filières de recyclage.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

La présente expertise s'est attachée à :

- Identifier les retardateurs de flamme utilisés et recenser leurs effets sur la santé et sur l'environnement ;
- Rechercher et analyser les données qui permettraient d'évaluer une éventuelle réduction du risque incendie pouvant être associée à l'utilisation des retardateurs de flamme ;
- Mettre en perspective les données disponibles sur les effets sanitaires et environnementaux potentiels associés aux retardateurs de flamme avec la réduction du risque incendie qui pourrait être associée à leur utilisation dans les meubles rembourrés à usage domestique.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail adopte et reprend à son compte les conclusions et les recommandations du CES «Évaluation des risques liés aux produits de consommation » en les complétant.

L'Agence souligne que l'évaluation du risque chimique pour la santé et l'environnement lié aux retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés est caractérisée par de nombreuses incertitudes du fait du manque de données disponibles. Une première source d'incertitude est liée à l'imprécision des données sur les substances utilisées dans les différentes matrices (mousses et revêtements), leurs concentrations, et leurs potentiels de migration ou d'émission, dans les meubles rembourrés commercialisés. En effet, les données disponibles se sont avérées insuffisantes et de qualité hétérogène. *In fine*, vingt-deux substances, identifiées comme étant actuellement les plus utilisées comme retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés, ont pu être identifiées, sachant qu'on observe cependant un renouvellement important et fréquent des substances utilisées par les industriels.

Les effets sur la santé et sur l'environnement (en particulier à long terme et à faible dose) de ces 22 substances sont documentés de façon inégale, sur la base des données expérimentales obtenues sur modèle animal. Ainsi, plusieurs substances présentent un ou plusieurs des effets suivants :

- Chez l'homme : une toxicité avérée ou suspectée sur la reproduction, un effet potentiel de perturbation endocrinienne, cancérogénicité, neurotoxicité, un effet sur la thyroïde, le système immunitaire ;
- Dans l'environnement : écotoxicité, persistance, ou bioaccumulation.

Sur les 22 substances, 19 ont fait l'objet d'un enregistrement au titre du règlement REACH, et 3 sont seulement préenregistrées (la date limite d'enregistrement est fixée au 1^{er} juin 2018). Pour ces dernières substances, les données de toxicité sont, soit quasi-inexistantes (PBG et MP), soit réduites à quelques données de toxicité industrielles très limitées (BAPP).

Pour ce qui est du potentiel d'exposition, l'expertise a montré que la plupart des retardateurs de flamme (y compris ceux utilisés en substitution des retardateurs de flamme de 1^{ère} génération), sont retrouvés dans les environnements intérieurs (air et poussière) ; la contribution des différentes sources est peu documentée (meubles rembourrés, gaines électriques, équipements électroniques...). Ces données sont confortées par une étude réalisée par l'Agence qui a montré le potentiel de migration de la plupart des retardateurs de flamme étudiés.

Au total, les données disponibles pour les 22 substances, concernant leur toxicité et leur impact sur l'environnement, ne permettent pas d'exclure leurs effets sur la santé ou sur l'environnement.

En ce qui concerne l'évaluation d'une éventuelle diminution du risque incendie pouvant être associée à l'utilisation de retardateurs de flamme, les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence d'une efficacité de l'utilisation des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés à usage domestique.

Les données sur l'évolution du nombre d'incendies dans les habitations varient selon les sources, et selon le degré de gravité associé. En particulier, les informations sur l'origine du feu (allumette, briquet, défaillance électrique, gaz...), ou sur la nature du premier élément à prendre feu (meuble rembourré, autre meuble ou objet.) ne sont généralement pas renseignées. Il est par conséquent difficile d'estimer la part réelle des meubles rembourrés dans le déclenchement ou la propagation des incendies domestiques.

Certaines données mettent en évidence le fait que le risque incendie n'est pas distribué de manière uniforme dans la population. Ce risque est influencé par de multiples déterminants peu renseignés dans les données statistiques recueillies par les services chargés de la prévention, tels que : l'ancienneté et la qualité des habitations, les caractéristiques socio-démographiques des victimes, la consommation de tabac, etc..

Des réglementations pour diminuer l'inflammabilité des meubles rembourrés domestiques ont été mises en place dans certains pays à partir de 1970 (Etats-Unis d'Amérique), et à partir du début des années 90 (Royaume-Uni). Elles ont notamment consisté à obliger les industriels à produire des meubles rembourrés satisfaisant à des normes pour retarder la prise de feu des meubles ignifugés. D'autres mesures (lutte contre le tabagisme, obligation d'installation de détecteurs autonomes automatiques de fumée, campagnes d'information, rénovation de l'habitat...) ont pu être prises pour influencer sur les différents facteurs, qui ont pu contribuer à réduire le risque d'incendies.

Cependant, les données relatives à la fréquence et à la gravité des incendies, suite à l'application des normes au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, ne permettent pas d'évaluer l'impact spécifique de l'usage des retardateurs de flamme dans la diminution de la fréquence des incendies.

En définitive, les données disponibles ne permettent donc pas de conclure que le traitement ignifuge des meubles rembourrés par des retardateurs de flamme, diminue de façon significative la fréquence et/ou la gravité des incendies domestiques.

En conséquence, au regard des données sanitaires et environnementales disponibles et des risques potentiels associés, l'Agence ne peut recommander de généraliser le traitement des meubles rembourrés domestiques par des retardateurs de flamme.

Elle recommande de privilégier et de renforcer la mise en œuvre d'autres mesures de sécurité incendie dans les logements, qui sont de nature à en réduire la fréquence et/ou la

gravité, et qui ont montré leur efficacité dans les pays qui les ont mis en œuvre. L'Agence recommande en particulier :

Une mesure concernant les systèmes d'information sur les incendies :

- La mise en place d'un dispositif de recueil systématique d'informations sur les causes des incendies et les facteurs qui influencent leur survenue dans l'habitat. Cette action, qui pourrait prendre la forme d'un « registre national des causes des incendies » à l'image du RCCI, devrait être conduite en associant les différentes parties prenantes concernées : assureurs, protection civile, justice, services de santé, etc. ;

Des mesures de portée générale visant à la lutte contre les incendies

- Le respect de l'obligation de l'installation et de l'entretien régulier des détecteurs autonomes avertisseurs de fumée (dont l'application a été rendue obligatoire dans les logements en mars 2015¹²) ;
- Le contrôle périodique des installations électriques et de gaz dans les immeubles d'habitation individuels et collectifs ;
- La formation et la sensibilisation ciblée de la population à la prévention du risque incendie vis-à-vis des principaux facteurs qui influencent le risque incendie, notamment la consommation de tabac, l'état du parc immobilier, les installations destinées à assurer une source de chauffage, etc. ;
- Des campagnes de prévention des incendies domestiques, assorties d'une évaluation de leurs résultats ;
- La publication d'un rapport périodique qui établit le bilan de la mise en œuvre des mesures de prévention du risque incendie dans les habitations.

Une attention particulière doit être portée dans la mise en œuvre de ces actions concernant des populations vulnérables habitant dans des habitats dégradés ou précaires.

Par ailleurs, l'Agence recommande de :

- Recenser les substances à usage de retardateur de flamme ainsi que leurs teneurs dans les différents matériaux traités, notamment ceux importés dans l'Union européenne. Pour cela, la mise en place d'une liste de retardateurs de flamme, dont l'innocuité et l'efficacité en situation réelle auront été démontrées, pourrait être envisagée ;
- Améliorer la connaissance de leurs effets sur la santé et sur l'environnement ;
- Encourager le développement de méthodes de mesures d'émissions plus représentatives des conditions d'usage réel des meubles rembourrés (qui tiennent compte des déformations physiques des matériaux pendant leur utilisation) ;

¹² Décret 2011-36 du 10 janvier 2011, et arrêté du 05 février 2013.

- Adapter les protocoles opératoires de mesure d'émission et de migration des retardateurs de flamme en surface, de manière à prendre en compte les facteurs liés au vieillissement des meubles traités ;
- Réaliser des études d'analyse du cycle de vie des meubles rembourrés traités pour lutter contre la dissémination des retardateurs de flamme dans l'environnement, et pour améliorer la protection des travailleurs exposés dans les filières de recyclage.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Toxicité, retardateur de flamme, incendies domestiques, meubles rembourrés, persistance, bioaccumulation, biodégradation, environnement.

ANNEXE

Liste des couples « matrice/retardateur de flamme » les plus répandus pour une utilisation dans les meubles rembourrés (CRD)

Sigle	Nom et N° CAS	Type d'échantillon et d'application	Type de RF et élément actif
T CPP	Tris (1-Chloro-2-propyl) Phosphate (CAS 13674-84-5)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif Cl + P
TDCPP	Phosphate de tris [2-chloro-1-(chlorométhyl) éthyle] (CAS 13674-87-8)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif Cl + P
TPP	Phosphate de triphényle (CAS 115-86-6)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif P
V6	Bis (bis (2-chloroéthyl) phosphate) de 2,2-bis (chlorométhyl) triméthylène	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif Cl + P
TBPH	Tétrabromophtalate de bis (2-éthylhexyle) (CAS 26040-51-7)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif Br
M	Mélamine (CAS 108-78-1)	Mousses PUR PIR	Additif N
TPP +MP	Phosphate de triphényle (CAS 115-86-6) + Mélamine Phosphate (CAS 20208-95-1)	Recouvrement de type PUR ou PVC (sans MP)	Additif P + N
TCP	Tricresylphosphate (CAS 1330-78-5)	Recouvrement de type PVC, PUR	Additif P
IPTPP	Tri (Isopropyl phényl) phosphate (CAS 26967-76-0 et 68937-41-7)	Recouvrement de type PVC, PUR	Additif P
HBCD + Sb ₂ O ₃	Hexabromocyclododécane (CAS 25637-99-4) + Trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Back coating textiles synthétiques	Additif Br+Sb
DBDPE + Sb ₂ O ₃	Bis (pentabromophényl) éthane (CAS 84852-53-9) + Trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Back coating textiles Cuir, Polyester	Additif Br+Sb
DécaBDE + Sb ₂ O ₃	Décabromodiphényléther (CAS 1163-19-5) + Trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Back coating textiles Cuir, Polyester	Additif Br+Sb
MP	Mélamine phosphate (CAS 20208-95-1)	Back coating textiles synthétiques	Additif P + N

RDP	Résorcinol Bis-diphénylphosphate (CAS 57583-54-7)	Back coating textiles Polyesters	Additif P
BAPP	Bisphénol A – bis (diphénylphosphate) (CAS 5945-33-5)	Back coating textiles Polyesters	Additif P
THCP	Chlorure de tetrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (CAS 124-64-1) (Procédé PROBAN)	Greffage sur textiles cellulosiques : coton, coton/polyester	Réactif P
DMPPA	3-(diméthylphosphono)-N-méthylolpropionamide (CAS 20120-33-6)	Greffage sur textiles cellulosiques : coton	Réactif P+N
AoP/PBG	Acide orthophosphorique (CAS 7664-38-2) + Phosphonate de bis-guanidine (CAS 5423-23-4)	Greffage sur textiles cellulosiques : coton	Réactif P + N
AP	Comonomères d'acide phosphinique (CAS 6303-21-5) (Procédé TREVIRA CS)	Greffage sur textiles Polyester	Réactif P
MP	Mélamine phosphate (CAS 20208-95-1)	Incorporation fibres textiles Polyamide	Additif P + N
DBDPE + Sb ₂ O ₃	Bis (pentabromophényl) éthane (CAS 84852-53-9) + Trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Incorporation fibres textiles Polypropylène	Additif Br+Sb
RDP	Résorcinol bis-diphénylphosphate (CAS 57583-54-7)	Incorporation fibres textiles Polyester	Additif P
BAPP	Bisphénol A – bis (diphénylphosphate) (CAS 5945-33-5)	Incorporation fibres textiles Polyester	Additif P
Zr F	Hexafluorozirconate de dipotassium (CAS 16923-95-8)	Imprégnation de la laine	Additif Zr + F
Zr Ac	Acétate de zirconium (CAS 7585-20-8)	Imprégnation de la laine	Additif Zr

Risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés

Partie 2 : Evaluation des effets sur la santé et sur l'environnement, et estimation qualitative du rapport bénéfices/risques

Saisine n° 2011-SA-0132 « Retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés »

RAPPORT d'expertise collective

septembre 2015

Présentation des intervenants

RAPPORTEURS

M. LUC BELZUNCES — DIRECTEUR DE RECHERCHE ET DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE A L'INRA – TOXICOLOGIE, CHIMIE ANALYTIQUE, EVALUATION DES RISQUES

M. DAMIEN BOURGEOIS – CHARGE DE RECHERCHE AU CNRS A L'INSTITUT DE CHIMIE SEPARATIVE DE MARCOULE – CHIMIE MOLECULAIRE, CHIMIE DES METAUX (D ET F), PHYSICO-CHIMIE

MME DOMINIQUE GUENOT – DOCTEUR ES SCIENCES ET DIRECTEUR DE RECHERCHE AU CNRS - TOXICOLOGIE, CANCEROGENESE, GENOTOXICITE, MODELES CELLULAIRES ET ANIMAUX

MME SOPHIE ROBERT – DOCTEUR ES SCIENCES ET COORDINATEUR DES FICHES TOXICOLOGIQUES A L'INRS – TOXICOLOGIE, REGLEMENTATION, RISQUES PROFESSIONNELS, ETUDES DE FILIERES

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EVALUATION DES RISQUES CHIMIQUES LIES AUX ARTICLES ET PRODUITS DE CONSOMMATION »

Président

M. Luc BELZUNCES — Directeur de Recherche et directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRA – Toxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Vice-président

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie Séparative de Marcoule – Chimie moléculaire, chimie des métaux (d et f), physico-chimie

Membres

M. Alain AYMARD – Ingénieur et enquêteur retraité de la DGCCRF – Chimie, Réglementation

M. Nicolas BERTRAND – Ingénieur d'assistance conseil à l'INRS – Chimie, Modélisation, Risques professionnels, Réglementation

M. Jean-François CERTIN – Ingénieur-conseil et responsable retraité de laboratoire à la CARSAT Pays-de-Loire – Chimie, Réglementation, Risques professionnels, Substitution

Mme Marie-Florence GRENIER-LOUSTALOT – Directeur de recherche émérite au CNRS – Chimie analytique, Chimie des matériaux

Mme Dominique GUENOT – Docteur es sciences et directeur de recherche au CNRS - Toxicologie, Cancérogénèse, Génotoxicité, Modèles cellulaires et animaux

Mme Saadia Kerdine-Römer – Professeur des universités à l'Université de Paris Sud en toxicologie – Recherche en Immunotoxicologie, Allergologie, Toxicité cutanée, Modèles cellulaires (cellules de l'immunité) et animaux (modèles inflammatoires)

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN – Professeur des universités et Directeur du laboratoire de dermatochimie à l'Université de Strasbourg – Chimie, toxicité et allergies cutanées

M. Jacques MANEL – Médecin toxicologue et chef du service du Centre Antipoison et de Toxicovigilance du CHU de Nancy – Médecine, Toxicologie clinique, Statistiques

Mme Gilberte MARTI-MESTRES – Docteur es sciences pharmaceutiques et Professeur à l'UFR de Pharmacie de Montpellier – Pharmacie, Cosmétiques, Toxicologie, Toxicité cutanée

Mme Florence MENETRIER – Pharmacien et responsable d'unité au CEA – Toxicologie, Evaluation des risques

Mme Catherine PECQUET – Praticien hospitalier en dermatologie et allergologie à l'hôpital Tenon – Allergologie

Mme Sophie ROBERT – Docteur es sciences et coordinateur des fiches toxicologiques à l'INRS – Toxicologie, Réglementation, Risques professionnels, Etudes de filières

M. Alain-Claude ROUDOT – Professeur des universités, directeur du Laboratoire d'Evaluation du Risque Chimique pour le Consommateur à l'Université de Bretagne Occidentale – Modélisation, Statistiques, Expologie

M. Jean-Marc SAPORI – Praticien hospitalier, toxicologue. Responsable de la Réponse Téléphonique à l'Urgence au Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lyon – Hospices civils de Lyon – Médecine, Toxicologie clinique, Urgences

M. Bernard SILLION – Directeur de recherche honoraire au CNRS – Chimie et physicochimie des matériaux polymères, Chimie analytique

M. Christophe YRIEIX – Ingénieur et responsable technique au FCBA – Qualité de l'air, Emissions des matériaux, Normalisation

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mohammed LOUNIS – Chef de projets– Unité d'évaluation des substances chimiques

Contribution scientifique

Stephane LECONTE – Chef de projets – Unité d'évaluation des risques liés aux aliments

Mohammed LOUNIS – Chef de projets– Unité d'évaluation des substances chimiques

Aurélie NIAUDET – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des risques physiques

Christophe ROUSSELLE – Chef de l'unité d'évaluation des substances chimiques

Secrétariat administratif

Séverine BOIX-PÉTRÉ – Assistante de l'unité d'évaluation des substances chimiques

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Liste des tableaux	7
Liste des figures.....	8
1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	13
1.1. Contexte et état de la réglementation	13
1.2. Objet de la saisine	14
1.3. Modalités du traitement de la saisine.....	14
2. Généralités sur les retardateurs de flamme, leurs modes d'action physico-chimiques, et leur utilisation dans les meubles rembourrés.....	17
2.1. Les différents types de RF et leurs modes d'action.....	17
2.2. Structure des meubles rembourrés et matériaux traités par les RF	18
3. Identification des retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés	20
3.1. Données issues de la littérature scientifique	20
3.2. Données issues de l'enquête, et des auditions des opérateurs de la filière des meubles rembourrés.	23
3.3. Données issues des résultats de la convention de recherche-développement.....	24
4. Données de contamination et d'exposition aux retardateurs de flamme susceptibles d'être utilisés dans les meubles rembourrés.....	28
5. Mesures de la migration et de l'émission des retardateurs de flamme des meubles rembourrés	43
5.1. Sélection des couples « matrice/RF » pour les mesures de migration et d'émission.....	43
5.2. Préparation des échantillons	47
5.3. Résultats des mesures de migration dans la sueur artificielle	48
5.4. Résultats des mesures d'émission dans l'air	50
5.5. Conclusion	54
6. Effets sanitaires et environnementaux des retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés.....	56
6.1. Statut réglementaire des RF sélectionnés	56
6.2. Généralités sur la toxicité des RF.....	60
6.3. Résumé des effets sanitaires et environnementaux des RF et des synergistes utilisés dans les meubles rembourrés.....	64

7.	Estimation qualitative du rapport bénéfices/risques de l'utilisation des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés.....	66
7.1.	Conclusions du groupe de travail du GT SHS.....	66
7.2.	Evaluation qualitative des risques	70
8.	Conclusion et recommandations	71
9.	Bibliographie.....	75
	Annexe 1 : Texte de saisine.....	103
	Annexe 2 : Tableaux des RF.....	108
	Annexe 3 : Les étapes de la CRD	116
	Annexe 4 : Généralités sur la toxicité des RF	118
	Annexe 5 : Résumés des effets sanitaires et environnementaux des substances sélectionnées.....	160

Liste des tableaux

Tableau 1 Type de mousse selon les meubles rembourrés	19
Tableau 2 : Identification des couples « matrice/RF » les plus répandus pour une utilisation dans les meubles rembourrés (CRD)	25
Tableau 3 : Liste des RF et synergistes les plus utilisées dans les meubles rembourrés	27
Tableau 4 : Teneurs en RF organophosphorés dans les mousses de meubles rembourrés	29
Tableau 5 : Fréquence de détection des RF organophosphorés dans les poussières domestiques	29
Tableau 6 : RF détectés dans les articles destinés aux jeunes enfants	31
Tableau 7 : Teneurs en RF « nouveaux-bromés » dans les poussières de domiciles, de bureaux, d'écoles, et de crèches (ng/g)	34
Tableau 8 : Données de concentration de RF dans les poussières de chambre et dans celles des matelas en Nouvelle-Zélande (ng/g) (Ali et al, 2012)	36
Tableau 9 : Valeurs des concentrations des « nouveaux RF bromés » de certains pays.	38
Tableau 10 : Valeurs des concentrations des RF organophosphorés de certains pays.	38
Tableau 11 : Estimation de l'exposition humaine aux RF des poussières de l'environnement intérieur	40
Tableau 12 : Échantillons utilisés pour les mesures de migration et d'émission	45
Tableau 13 Résultats des mesures de migration des RF dans la sueur artificielle	48
Tableau 14 : Résultats des mesures d'émission des RF à partir des mousses	51
Tableau 15: Propriétés physico-chimiques des RF étudiés	52
Tableau 16 : Liste des substances ayant une classification harmonisée.	58
Tableau 17 : Composition des PBDE commerciaux exprimée en % [congénère (%)]	60
Tableau 18 Retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés (LNE, 2008)	108
Tableau 19 Liste des substances (ARCADIS, 2011)	109
Tableau 20 Liste des RF transmises par le GTFI et l'EFRA	111
Tableau 21 : Classifications harmonisées et auto-classifications des RF étudiés	113
Tableau 22 : Facteurs de bioconcentration des PBDE.	118
Tableau 23 : Calcul de la dose journalière d'exposition totale aux PBDE.	119
Tableau 24 : Calcul de la dose journalière d'exposition via l'ingestion de poussières domestiques.	119
Tableau 25 : Calcul de la dose journalière d'exposition via l'inhalation (air intérieur).	120
Tableau 26 : Persistance des congénères de PBDE dans l'environnement.	120
Tableau 27 : Bilan métabolique du TBBPA et distribution de ses résidus chez la rate Wistar gestante.	122
Tableau 28 : Concentrations en PBDE dans les sérums de travailleurs exposés aux RF bromés.	133
Tableau 29 : Liste et abréviations des principaux composés organophosphorés	134
Tableau 30: Concentrations des principaux composés organophosphorés dans l'environnement.	137
Tableau 31 : Concentrations (ng/m ³) de certains composés organophosphorés dans l'air intérieur en Europe.	139
Tableau 32 : Toxicité aiguë cutanée et orale de composés organophosphorés (LD50s (g/kg)).	141
Tableau 33 : Effets toxicologiques des principaux composés organophosphorés.	143
Tableau 34 : Effet de certains composés organophosphorés sur la neuropathie retardée chez la poule.	146
Tableau 35 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal.	149
Tableau 36 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal	150

Tableau 37 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal (suite)	151
Tableau 38 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal (suite)	152
Tableau 39 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal (suite)	153
Tableau 40 : Effets des principaux composés organophosphorés sur l'induction d'une hyperplasie et le développement de tumeurs.	156

Liste des figures

Figure 1 : RF et synergistes testés et non testés.....	44
Figure 2: Exemples de coupes transversales des tissus fournis par le FCBA.....	47
Figure 3 : <i>Les différentes étapes de la technique HS-SPME</i>	50
Figure 4 : Courbes d'étalonnage du TCPP pour les mesures d'émission	53

Sigles et abréviations

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

C2MA: Centre des matériaux des Mines d'Alès

CAS Chemical Abstracts Service

CLP : Classification Labelling Packaging

CMR : Cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques

COV : Composé organique volatil

CRD : Convention de recherche et développement

CSTB : Centre scientifique et technique du bâtiment

DAAF : détecteur avertisseur autonome de fumée

Danish EPA : Danish Environmental Protection Agency

DNEL : Derived No Effect Level

ECHA : European Chemicals Agency - Agence européenne des produits chimiques

ECOTOX : Ecological toxicology

EFRA : European Flame Retardant Association

EHESP : Ecole des hautes études en santé publique

EINECS : European INventory of Existing commercial Chemical Substances

EMA : école des mines d'Alès

ERP : Etablissement recevant du public

ERS : Evaluation des risques sanitaires

ESIS : European chemical Substances Information System

EU : European Union

EU-RAR : European union - Risk assessment report

FCBA : Centre technique industriel français, chargé des secteurs de la forêt, de la cellulose, de bois-construction et de l'ameublement.

FDS : Fiche de données de sécurité

GC-FID : Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur par ionisation de flamme

GC-MS : Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

GT SHS : Groupe de travail en sciences humaines et sociales

GTFI : Groupement Technique Français contre l'Incendie

HSDB : Hazardous Substances Database

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

InVS : Institut de veille sanitaire

IPCS : International Programme on Chemical Safety

ISO : International Standard of Organization - Organisation internationale de normalisation

IUCLID : International Uniform Chemical Information Database

Kow : Coefficient de partage octanol-eau

LD : Limite de détection

LIE : Limite inférieure d'explosivité

LNE : Laboratoire national d'essais

LQ : Limite de quantification

LSE : Limite supérieure d'explosivité

NICNAS : National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme of Australia

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

PBDE: Polybromodiphényléther

PBT : Persistence, Bioaccumulation, Toxicity

PIR : Polyisocyanurate

PUR : Polyuréthane

PVC : Polyvinylchloride

QSAR : Quantitative structure-activity relationship

RAR : Risk Assessment Report

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals -
Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction applicables aux substances chimiques

RF : Retardateur de flamme

RIVM : National Institute for Public Health and the Environment of the Netherlands

SGH : Système global harmonisé

US-EPA : U.S Environmental Protection Agency

WHO : World Health Organisation- organisation mondiale de la santé

Liste des RF ayant fait l'objet d'une revue des données de toxicité et cités dans ce rapport.

ACRONYME	NOM CHIMIQUE +synonymes usuels	Numéro CAS
AoP	Acide orthophosphorique	7664-38-2
AP	Acide phosphinique	6303-21-5
BPADP BAPP	Produits de réaction du trichlorure phosphorique avec le bisphénol A et le phénol Bisphénol A Bis-(diphényl phosphate)	181028-79-5 Monomère (n=1) : 5945-33-5
CAP	Copolymère d'acide phosphinique	-
DBDPE	1,1'-(éthane-1,2-diyl)bis[pentabromobenzène] Décabromodiphényléthane Bis(pentabromophényl)éthane	84852-53-9
DécaBDE PBDE	oxyde de bis (pentabromophényle) Décabromodiphényléther	1163-19-5
DMPPA	[3-[(hydroxyméthyl)amino]-3-oxopronate de méthyle 3-(diméthylphosphono)-N-méthylolpropionamide	20120-33-6
HBCD	Hexabromocyclododécane	25637-99-4
IPTPP	Phénol isopropylié, phosphate (3 :1) Tri(isopropylphényl)phosphate	68937-41-7 26967-76-0
M	Mélatamine 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine	108-78-1
MP	Monophosphate de 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine Mélatamine phosphate (1 :1)	20208-95-1
PBG	Phosphate de bisguanidinium	5423-23-4
RDP	Bis(phosphate) de tétraphényle et de <i>m</i> -phénylène Résorcinol Bis-diphénylphosphate	57583-54-7
Sb ₂ O ₃	Trioxyde de diantimoine	1309-64-4
TBBPA	2,2', 6,6'-tétrabromo-4,4'-isopropylidenediphénol Tétrabromobisphénol A	79-94-7
TBEP	Phosphate de tris(2-butoxyéthyle)	78-51-3
TBPH	Tétrabromophtalate de bis(2-éthylhexyle)	26040-51-7
TCEP	Hydrochlorure de l'acide 3,3',3''- phosphinylidynetrispropanoïque (1 :1) Hydrochlorure de tris(2-carboxyéthyl)phosphine	51805-45-9
TCP	Phosphate de tris(méthylphényle) Tricrésylphosphate	1330-78-5
TDCPP	Phosphate de tris[2-chloro-1-(chlorométhyl) éthyle]	13674-87-8
TEHP	Phosphate de tris(2-éthylhexyle)	78-42-2
THCP	Chlorure de tétrakis(hydroxyméthyl)phosphonium	124-64-1

ACRONYME	NOM CHIMIQUE +synonymes usuels	Numéro CAS
TMCPP	Phosphate de tris(2-chloro-1-méthyléthyle)	13674-84-5
T CPP	Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate	
TCIPP	Tris(2-chloroisopropyl)phosphate	
TOCP	Phosphate de tri- <i>o</i> -tolyle Tri- <i>o</i> -crésylphosphate	78-30-8
TPP	Phosphate de triphényle	115-86-6
V6	Bis (bis(2-chloroéthyl) phosphate) de 2,2-bis (chlorométhyl) triméthylène	38051-10-4
ZrAc	Acétate de zirconium	7585-20-8
ZrF	Hexafluorozirconate de dipotassium	16923-95-8

1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1. Contexte et état de la réglementation

Les meubles rembourrés peuvent présenter une inflammabilité, due essentiellement au fait qu'ils contiennent des mousses de type « polyuréthane » (PUR) utilisées pour leur rembourrage, et qui brûlent facilement en dégageant des fumées toxiques. Ainsi, ce type de meubles serait à l'origine d'une proportion significative du nombre d'incendies domestiques, et par conséquent du nombre de victimes de ces incendies. Les personnes les plus exposées à ce risque seraient surtout les personnes âgées et les très jeunes enfants, car ils sont les moins aptes à évacuer les lieux par leurs propres moyens (EFRA, 2004).

Pour diminuer les risques d'incendies dus à la présence de matériaux inflammables dans les environnements domestiques (meubles, tapis, jouets, bois, équipements électriques, etc.), on constate une utilisation de plus en plus importante de produits et matériaux traités par des substances ignifugeantes, appelées retardateurs de flamme (RF).

Les principaux types de RF sont de nature très variée : des composés organiques pouvant contenir des atomes d'halogènes (tels que brome et chlore), de phosphore, et/ou d'azote ; ou minéraux (composés d'aluminium, d'antimoine, de magnésium, etc.). Le caractère persistant de la plupart de ces substances d'une part, et leurs effets potentiels sur la santé et sur l'environnement d'autre part, suscitent des interrogations sur les conséquences possibles à long terme qui peuvent résulter d'une généralisation de leur utilisation dans les meubles rembourrés.

La possibilité de l'émission dans l'air de ces substances, et/ou de leur migration à travers les revêtements des meubles traités, en particulier par suite de détérioration et d'usure des différents composants de ces meubles (les revêtements et les mousses), permettrait une libération plus ou moins rapidement dans les environnements domestiques et dans l'environnement général.

Au plan réglementaire, tant en France qu'au niveau de l'Union Européenne (à l'exception du Royaume-Uni), il n'y a pas d'obligation de traitement ignifuge des meubles rembourrés domestiques. Ces derniers relèvent de l'obligation générale de sécurité énoncée par la directive sur la sécurité générale des produits 2001/95/CE, et transposée par l'article L221-1 du code de la consommation. Cette disposition réglementaire n'oblige pas les fabricants et les distributeurs de meubles à faire un traitement ignifuge de leurs produits.

En France, il existe cependant un texte relatif à la sécurité des articles de literie (coussins, traversins, oreillers, couettes, édredons et couvertures matelassées). Il s'agit du décret n°2000-164 du 23 février 2000, qui impose de faire une évaluation de leur comportement vis-à-vis de la cigarette en combustion¹ suivant les normes NF EN 12952 parties 1 et 2, NF EN 1162 et NF EN 1164. Cette disposition incite les fabricants à traiter leurs articles par des RF.

¹ Selon les normes NF EN 12952 parties 1 et 2, NF EN 1162, et NF EN 1164.

Pour le mobilier destiné aux Établissements recevant du public (ERP), il existe un règlement européen de sécurité contre l'incendie dans les ERP qui définit les exigences de comportement au feu de ces mobiliers².

Au Royaume-Uni, il existe une réglementation spécifique en vigueur depuis 1988. Celle-ci oblige les fabricants de meubles rembourrés et de matelas domestiques et professionnels à garantir que leurs produits ont satisfait aux tests de résistance aux feux. Ces derniers portent principalement sur les paramètres d'inflammation, de propagation, de dégagement de chaleur, et de production de fumées. Les principaux tests utilisés pour les meubles rembourrés et textiles sont les suivants :

- Test BS 5852 pour l'inflammabilité des sièges rembourrés ;
- Test 1021-1 dit « à la cigarette », pour les revêtements et les rembourrages des meubles ;
- Test 1021-2 dit « à l'allumette », pour les revêtements et les rembourrages des meubles ;
- Test EN 597-1 et EN 597-2 pour les matelas ;
- Test ISO 6940/41 pour l'inflammabilité des textiles en général.

1.2. Objet de la saisine

L'Anses a été saisie le 19 mai 2011 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour faire une revue de la littérature portant sur les risques sanitaires qui résulteraient de la généralisation du traitement des meubles rembourrés domestiques par des RF. Elle est interrogée en particulier en vue de :

- Identifier les RF utilisés dans les meubles rembourrés et réaliser une revue de la bibliographie existante concernant leurs effets sanitaires et environnementaux ;
- Formuler des recommandations visant à accroître l'efficacité d'éventuelles mesures de gestion en matière d'inflammabilité des meubles rembourrés et de réduction des risques associés à l'utilisation de RF ;
- Rendre un avis permettant de juger de l'opportunité de la généralisation du traitement des meubles rembourrés domestiques, en mettant en balance la diminution du risque d'incendie qui en résulterait avec l'augmentation possible des risques sanitaires et environnementaux.

1.3. Modalités du traitement de la saisine

L'Anses a confié cette expertise au comité d'experts spécialisé : CES « Évaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation ». La réalisation de cette expertise comporte deux volets distincts et complémentaires :

² Article AM 18 du règlement de sécurité contre les incendies dans les ERP du 25 juin 1980

- Un premier volet de l'expertise traite de l'estimation de l'efficacité des RF incorporés dans les meubles rembourrés à faire baisser la fréquence et la gravité des incendies domestiques. Cette partie a été réalisée par le groupe de travail (GT) de l'Agence spécialisé en sciences humaines et sociales (SHS). L'objectif étant de documenter les interrogations suivantes :
 - Quelles sont les données disponibles en France sur les victimes d'incendie dont les meubles rembourrés domestiques sont à l'origine ?
 - Ya-t-il des données relatives à l'efficacité des RF à faire baisser la fréquence et la gravité des incendies dans les pays ayant pris des mesures de traitement systématique des meubles rembourrés domestiques ?
 - Quelle réduction du nombre de victimes d'incendie pourrait-on attendre en France d'un traitement des meubles rembourrés domestiques aux RF ?
 - Ya-t-il des mesures alternatives au traitement des meubles rembourrés domestiques aux RF et que peut-on dire de leur efficacité ?

Le rapport qui traite de ce volet de l'expertise a été publié par l'Agence en septembre 2014³.

- Le deuxième volet de l'expertise traite des effets sanitaires et environnementaux potentiels des RF utilisés dans les meubles rembourrés. Il comporte plusieurs étapes visant à documenter:
 - Les principales substances ignifugeantes utilisées dans les différentes matrices des meubles rembourrés (les mousses et les revêtements textiles et synthétiques),
 - Leurs statuts réglementaires (dont celui du règlement européen REACH).
 - Leurs concentrations et leurs potentiels de migration et d'émission à partir de ces différentes matrices
 - Leurs effets sur la santé et sur l'environnement.

Pour l'identification des substances utilisées, une revue bibliographique a été réalisée de novembre 2012 à mars 2013. Elle a été complétée par deux enquêtes auprès des industriels et des opérateurs de la filière des meubles rembourrés en France et en Europe, ainsi que par des auditions de certains d'entre eux. Ces enquêtes ont été réalisées avec le soutien de l'Institut technologique FCBA.

Par ailleurs, une convention de recherche-développement (CRD) a été signée entre l'Agence d'une part, et l'École des mines d'Alès (Centre des matériaux des mines d'Alès - C2MA) et le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) d'autre part, avec pour objectifs de :

- Vérifier, compléter, et actualiser les informations et les données sur l'utilisation des différents RF dans les meubles rembourrés ;
- Obtenir des données sur leur potentiel de migration et d'émission à partir des différentes matrices (mousses et revêtements). Il s'agissait aussi de documenter, pour chacun des systèmes d'ignifugation utilisés, les processus de remaniement chimique pouvant être à l'origine de libération de produits de dégradation ou de produits néoformés suite à l'ignifugation des différents matériaux.

³ RAPPORT de l'Anses relatif à l'évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés - Partie 1: Efficacité contre le risque d'incendie des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. <https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9valuation-des-risques-li%C3%A9s-%C3%A0-l%E2%80%99exposition-aux-retardateurs-de-flamme-dans-les-meubles>

A l'issue des travaux sur les des deux volets mentionnés ci-dessus, une synthèse de l'ensemble des résultats obtenus a été réalisée. Cette synthèse permet de mettre en perspective les deux dimensions de cette expertise et de répondre aux deux questions principales de la saisine :

- Quels sont les risques sanitaires et environnementaux pouvant résulter d'une généralisation obligatoire du traitement ignifuge aux meubles rembourrés domestiques ?
- Quelle estimation peut-on faire en ce qui concerne la baisse de la fréquence et du nombre d'incendies dans les habitations privées pouvant résulter de cette généralisation obligatoire du traitement ignifuge des meubles rembourrés domestiques.

Il ne s'agissait donc pas pour cette expertise d'obtenir un rapport quantitatif « risques/bénéfices » de l'utilisation des RF dans les meubles rembourrés, faute de pouvoir disposer des données nécessaires à cet exercice, à savoir :

- Les valeurs toxicologiques de référence pour chacune des substances utilisées pour le traitement ignifuge,
- Leurs données d'expositions,
- Les données statistiques fines concernant la fréquence et la gravité des incendies domestiques, et dont l'origine est un meuble rembourré.

2. Généralités sur les retardateurs de flamme, leurs modes d'action physico-chimiques, et leur utilisation dans les meubles rembourrés

2.1. Les différents types de RF et leurs modes d'action

Selon les données de la littérature, le choix du système de RF utilisé varie selon le type de polymère ou de matrice à traiter. Il existe plusieurs catégories de substances chimiques pouvant être utilisées seules ou en mélange.

On distingue habituellement les RF additifs des RF réactifs. Les premiers sont incorporés dans les matières plastiques à l'état fondu (pour les thermoplastiques) ou dans des solutions ou des dispersions (pour les thermoplastiques et les thermodurcissables). Les seconds sont incorporés dans des structures macromoléculaires similaires à celles des polymères à ignifuger, ce qui les rend généralement miscibles avec ces derniers. Ils peuvent d'ailleurs, telles les résines époxydes phosphorées ou polyester halogénées, participer aux processus de réticulation.⁴

Les principaux RF sont généralement classés par familles selon leur structure (composés halogénés, phosphorés, azotés, minéraux) et/ou leur mode d'action (composés intumescents) (Negrell-Guirao et al, 2012) :

- **Les RF halogénés**

La famille des RF halogénés, tels que les RF bromés et les RF chlorés, sont les composés les plus couramment utilisés. Ils agissent directement sur les flammes, au cœur de l'incendie. On dit qu'ils agissent « en phase vapeur », ce qui signifie qu'ils interfèrent avec la chimie de la flamme. Le chlore et le brome sont tous deux efficaces dans ce rôle. Le fluor, en revanche, est trop stable pour être un RF actif tandis que les composés iodés sont trop instables pour être des RF.

Les RF chlorés sont principalement utilisés dans les plastiques parce qu'ils offrent une bonne stabilité, mais en comparaison des RF bromés, ils doivent être utilisés en plus grandes quantités pour réaliser un effet comparable. Ainsi, les RF bromés sont souvent les plus efficaces, en termes de performances et de coût.

Cependant, leur utilisation serait nettement en baisse, du fait des contraintes réglementaires accrues. Cette tendance à rompre avec les produits bromés a été confirmée lors des auditions des représentants des producteurs français et européens de RF par l'Agence⁵, qui ont cependant mis en avant le fait que ces RF dégagent des gaz corrosifs et très toxiques lors des incendies. Ces représentants ont aussi précisé que cette diminution de l'utilisation des RF bromés dépendait beaucoup des matières traitées et des normes associées aux différents secteurs d'utilisation.

- **Les RF phosphorés**

Les produits phosphorés peuvent être organiques ou inorganiques. Ils réagissent chimiquement avec le polymère ou ses produits de décomposition, essentiellement en phase condensée, mais ils peuvent aussi agir en phase gazeuse. Ils favorisent la formation d'une couche barrière à la surface du matériau par des réactions de réticulation. Ils remplacent de

⁴ Rapport bibliographique. CRD Anses-C2MA (EMA)-LNE ; 2015

⁵ Audition par l'Anses du GTFI et de l'EFRA ; 13/03/2013.

plus en plus les RF bromés, mais on peut trouver des RF phosphorés halogénés, principalement chlorés. Il apparait aussi que les fabricants s'orientent vers des RF de plus grande taille (oligomères), afin de diminuer une possible migration en surface (Negrell-Guirao et al, 2012).

- **Les RF azotés**

Ils entraînent une réticulation⁶, inhibent la formation de gaz inflammables, et dégagent de l'ammoniaque. Les principaux produits de cette famille sont des dérivés de la mélamine.

- **Les systèmes intumescents**

Ils ont été initialement développés pour protéger du feu les textiles, le bois, et les peintures. Le concept de l'intumescence est fondé sur la formation d'une couche de structure carbonnée⁷ expansée à la surface du polymère au cours de sa dégradation thermique. Cette couche joue le rôle de barrière vis à vis du transfert de chaleur entre la source de chaleur et le polymère. Ce type de protection comprend dans sa formulation la plus courante :

- un acide inorganique ;
- un composé polyhydroxylé ;
- une molécule qui joue le rôle d'agent gonflant ;
- un liant.

- **Les RF minéraux et inorganiques**

Toute charge inorganique même inerte joue un rôle dans l'amélioration de la réaction au feu des polymères et ce, pour plusieurs raisons :

- Elle réduit le taux de matière inflammable ;
- Elle modifie la conductivité thermique et la capacité thermique du matériau ;
- Elle modifie la viscosité du matériau ;
- Elle modifie la structure du polymère.

- **Les nanoparticules lamellaires**

Elles sont apparues récemment. Elles agissent en combinaison avec les retardateurs plus classiques, notamment par effet barrière. Elles ne semblent cependant pas suffisamment efficaces lorsqu'elles sont employées seules, d'où leur emploi en combinaison avec d'autres substances. Ainsi, l'emploi de nanoparticules en combinaison avec des RF phosphorés est en développement.

2.2. Structure des meubles rembourrés et matériaux traités par les RF

Les meubles rembourrés sont les fauteuils, les canapés, et les sièges rembourrés, auxquels on peut ajouter les articles de literie (LNE - 2008, GTFI - 2012, FCBA - 2012). Ils sont constitués de la manière suivante :

- Un matériau de rembourrage ;
- Un matériau intercalaire optionnel ;
- Un matériau de recouvrement ou de revêtement.

Pour les sièges, les fauteuils, et les canapés, le type de mousse utilisée, et sa densité sont récapitulés dans le tableau 1.

⁶ Formation de réseaux tridimensionnels.

⁷ Structure chimique ne contenant que du carbone.

Tableau 1 Type de mousse selon les meubles rembourrés

Produit	Type de mousse	Proportion massique
Canapé et fauteuil	PU rigide ou souple	20 – 30% (18 -50 kg/m ³)
Siege tout mousse	PU souple	80%
Clic clac	PU	Variable de 4 à 80%
Canapé convertible	PU ou latex	Variable de 4 à 80%
Matelas	PU ou latex	Variable de 4 à 80%

• Matériaux de rembourrage : les mousses

Les matériaux de rembourrage des meubles rembourrés sont principalement des mousses type « polyuréthane » (PU), essentiellement de type mousses polyéthers. Pour les matelas, deux types de mousse sont utilisées : les mousses PU, et les mousses latex.

Les mousses sont assemblées à la structure du meuble par collage ou par agrafage. Dans les matelas de dernière génération, il peut y avoir jusqu'à 3 couches de mousse ou de latex : le plateau, l'âme, et la mousse de confort. Les teneurs en mousse et/ou en latex des 3 compartiments peuvent varier de façon importante selon les critères recherchés : fermeté ou souplesse. Les matelas sont recouverts d'un tissu appelé coutil, qui est lui aussi susceptible de subir des traitements ignifuges.

La mousse PU s'obtient en faisant réagir des polyols et des di- ou poly-isocyanates, issus de la pétrochimie, en présence de catalyseurs et d'additifs appropriés. Le degré de souplesse ou de fermeté (surtout pour les assises des canapés et pour les matelas) dépend de la concentration de la mousse. La production de la mousse est généralement localisée proche de ses marchés pour éviter le transport de grands volumes sur de longues distances. Selon les représentants des producteurs de RF⁸, cela a pour conséquence de limiter l'utilisation en Europe de mousses d'origine extra-européenne.

Les mousses de latex s'obtiennent, soit par réaction de styrène et de butadiène (issus de la pétrochimie), soit à partir de latex liquide naturel issu de l'hévéa (une essence cultivée en zone intertropicale), soit par combinaison des deux.

• Interlignage, intercalaire

Les intercalaires utilisés sont de différentes sortes :

- Des non tissés ignifugés ;
- Des fibres de verre (inflammables) ;
- Des fibres aramides (exemple : kevlar).

• Matériaux de revêtement ou de recouvrement

Les matières des revêtements de surface les plus utilisés sont:

- Coton, laine, viscose ;
- Polyacrylique, polyester, polypropylène, polyamide (nylon) ;
- Cuir, simili cuir : PVC, polyuréthane.

⁸ Audition par l'Anses du GTFI et de l'EFRA – 13 mars 2014

3. Identification des retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés

L'expertise conduite dans le cadre de cette saisine implique l'identification des principales substances ignifugeantes utilisées dans les meubles rembourrés. Compte tenu du renouvellement fréquent des substances, et de façon plus générale des procédés d'ignifugation utilisés, les informations recueillies lors des revues bibliographiques, nécessitent d'être confrontées aux données recueillies directement auprès des opérateurs de la filière des meubles rembourrés.

Ce renouvellement fréquent des substances et des procédés est motivé à la fois par la recherche constante d'une meilleure efficacité et d'une baisse des coûts, mais aussi par une anticipation par les producteurs de RF de l'évolution réglementaire.

Aussi, la stratégie mise en place pour identifier ces RF comporte deux volets :

- La réalisation d'une revue bibliographique ;
- La réalisation d'une enquête auprès de la filière afin de croiser les informations bibliographiques avec les informations de terrain.

3.1. Données issues de la littérature scientifique

La recherche bibliographique a permis d'identifier les principaux documents pouvant contenir des informations et des données récentes sur les RF utilisés dans les meubles rembourrés :

- **Rapport du Laboratoire National de Métrologie et d'Essais**

Un rapport intitulé : « Étude sur les effets de l'ignifugation de certains meubles rembourrés dans le cadre d'un projet de réglementation relative à la sécurité incendie » a été publié en août 2008 par le Laboratoire National de Métrologie et d'Essais (LNE, 2008). Ce rapport se présente en deux parties. La première résume essentiellement les informations relatives à l'ignifugation des polymères et au mode d'action des RF, à la structure des meubles rembourrés, et aux tests normalisés de résistance au feu.

La deuxième partie comporte essentiellement une présentation synthétique des outils réglementaires disponibles, dont les labels, les écolabels, un résumé sur les données de toxicité des effluents émis lors de la combustion de meubles rembourrés et leurs limites, et une proposition de cahier des charges pour une norme européenne.

Ce rapport ne précise pas la méthode utilisée pour identifier les différentes substances, et il ne précise pas la teneur en RF contenus dans les différentes matrices (mousses et revêtements). De même, il n'y a pas d'information sur la forme chimique de la matrice traitée, en particulier si les substances sont intégrées de façon réactive, ou ajoutées au polymère de façon additive. Enfin, il n'y a pas de substances RF identifiées pour le traitement éventuel des matériaux intercalaires (entre la mousse et les revêtements extérieurs).

Le tableau 18, mis en annexe liste les RF les plus souvent utilisées, selon ce rapport.

- **Rapport « ARCADIS »**

Il s'agit d'un rapport réalisé par un bureau d'étude (ARCADIS) à la demande de la Direction Générale de la Santé des Consommateurs de la commission européenne (DG SANCO) et publié en avril 2011 (ARCADIS, 2011). Il est intitulé « Evaluation of data on flamme retardants in consumer products ». Il porte sur l'ensemble des produits de consommation

retrouvés en milieu domestique, et non pas seulement sur les meubles rembourrés. Les auteurs précisent qu'une première liste de RF a été élaborée, puis a été affinée après consultation des fabricants de RF et de leurs associations européennes, ainsi qu'avec les utilisateurs en aval. Ils précisent que cette manière de procéder a permis de ne sélectionner que les RF et leurs applications qui relèvent du marché européen d'une part, et de l'environnement domestique d'autre part. Les applications concernées ont été sélectionnées au moyen d'une procédure d'élimination progressive, qui consiste à exclure au fur et à mesure, et dans l'ordre, les catégories de substances suivantes :

- Substances interdites, intégrées de façon réactive à la matrice, ou polymérisées ;
- Substances non utilisées dans l'environnement domestique ;
- Substances non existantes sur le marché européen ;
- Substances disposant de rapports d'évaluations de risques européens (EU) ou du Royaume-Uni (UK) intitulés respectivement EU-RAR⁹ et UK-RAR. Ces rapports peuvent porter sur des évaluations de risques portant sur la santé et/ou sur l'environnement. Pour les RF de cette catégorie, les auteurs renvoient au résumé de ces rapports pour la connaissance de leurs risques sanitaires et environnementaux ;
- Substances pour lesquelles il n'y a pas assez de données pour évaluer l'exposition des consommateurs ;
- Substances pour lesquelles les auteurs jugent que leur potentiel d'exposition environnemental est faible ;
- Substances pour lesquelles la date d'enregistrement dans le cadre du règlement REACH est postérieure à 2010.

Il est indiqué dans ce rapport, qu'après avoir interrogé les fabricants, les associations et les utilisateurs en aval, pour connaître les probables évolutions concernant les RF et leurs applications, il semble se dégager une tendance générale à l'utilisation de RF macromoléculaires (oligomériques et polymériques) et réactivement intégrés à la matrice traitée, en opposition aux RF de type monomérique et additif (qui peuvent se détacher par lessivage de la matrice). Les auteurs précisent aussi qu'il y aura dans le futur une tendance à utiliser des RF qui n'ont pas les propriétés PBT (persistant, bio-accumulatif, et toxique). Au final, le rapport ARCADIS retient 42 substances RF pouvant être utilisées dans les produits de consommation, et dans les environnements intérieurs.

En conclusion, les auteurs du rapport classent les substances retenues pour leur évaluation de risques sur la santé en 5 groupes :

- Groupe 1 : 6 substances pour lesquelles il n'y a pas de besoin immédiat de gestion des risques ;
- Groupe 2 : 3 substances pour lesquelles ils estiment qu'il n'y a pas de besoin immédiat de gestion des risques, mais qui présentent des alertes en termes de danger ;
- Groupe 3 : 10 substances avec des données non concluantes, pour lesquelles ils préconisent des recherches plus poussées ;
- Groupe 4 : 1 substance présentant un risque par contact dermique ;
- Groupe 5 : 22 substances pour lesquelles les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'exposition ou les effets.

Le tableau 19, mis en annexe, donne la liste de ces substances, avec les indications suivantes :

- L'indication sur l'utilisation de la substance dans les meubles ;
- Le classement dans un des 5 groupes.

⁹ RAR : risk assessment report

Ce rapport comporte des limites inhérentes au mode de sélection des substances retenues et au mode d'évaluation des risques utilisé. Ainsi, en partant d'une première liste de plus de 700 applications de RF (inorganiques, ou à base de brome, de chlore, et de phosphore), identifiées dans les produits de consommation, et utilisés en milieu domestique, les auteurs aboutissent à seulement 42 substances examinées dans le rapport. La procédure de sélection utilisée est discutable dans la mesure où les critères de sélection ou d'exclusion, sont susceptibles d'éliminer potentiellement des substances utilisées dans les meubles rembourrés, et pour lesquelles une évaluation des risques serait nécessaire. C'est le cas en particulier des critères d'exclusion suivants :

- les substances intégrées de façon réactive dans les matrices, ou polymérisées, mais qui pourraient garder un potentiel d'exposition à long terme, ou après usure du matériau traité.
- les substances non utilisées sur le marché européen, mais qui peuvent être utilisés dans des produits fabriqués hors Europe, et commercialisés en Europe ;
- les substances pour lesquelles il n'y a pas suffisamment de données d'exposition
- les substances, pour lesquelles, la date limite d'enregistrement dans le règlement européen REACH est postérieure à 2010.

• **Rapports de l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (US-EPA)**

Trois rapports concluent une démarche initiée en 2005, et qui avait pour objectifs d'évaluer les risques, pour la santé et pour l'environnement, de RF pouvant être des substances alternatives aux RF qui étaient les plus utilisés, dont le DécaBDE et le HBCD :

- Le premier rapport, intitulé « An alternatives assessment for the flame retardant Decabromophenyl ether (DécaBDE) », date de janvier 2014 (US-EPA, 2014a).
- Le deuxième rapport, intitulé « Flame retardant alternatives for hexabromocyclododecane (HBCD) », date de juin 2014 (US-EPA, 2014b).
- Le troisième rapport, intitulé « Flame retardants used in flexible polyurethane foam : an alternatives assessment update », date de juin 2014 (US-EPA, 2014c).

La démarche de l'Agence des États-Unis a consisté, pour chacun des rapports, à soumettre publiquement à commentaires des avant-projets d'évaluation des risques d'une série de RF préalablement sélectionnés, puis à recueillir les commentaires exprimés (dont ceux des industriels et ceux de scientifiques qui ont répondu aux sollicitations de l'agence), avant de publier les versions finales de ces rapports. Les auteurs résument de la façon suivante la méthode utilisée pour identifier et sélectionner préalablement ces substances:

- Dans une première étape, une première liste a été établie à partir des substances recensées dans la littérature ;
- Dans une deuxième étape, cette liste a été présentée aux parties prenantes (dont les fabricants de RF), et après plusieurs rencontres entre l'Agence et ces différentes parties, elle a été affinée ;
- Dans une dernière étape, les substances RF initialement identifiées dans la littérature comme alternatives potentielles, mais qui n'ont pas été jugées viables par les experts des parties prenantes, ont été exclues de l'évaluation des risques.

Les RF mentionnés dans les deux premiers rapports ne sont pas destinés spécifiquement à être utilisés dans les différentes matrices des meubles rembourrés. Le troisième rapport porte sur les RF utilisés dans les « mousses polyuréthanes », qui représentent une grande partie des mousses des meubles rembourrés. Dans ces trois rapports, et pour chacun des RF identifiés, une revue des données de la littérature relatives aux effets sanitaires et aux effets sur l'environnement est réalisée. Ces données ont été prises en compte dans le chapitre 7. Cependant, les données mentionnées dans ces rapport ne concernent pas les teneurs en RF des meubles traités, ni les potentiels d'émission et de migration en surface de ces RF.

3.2. Données issues de l'enquête, et des auditions des opérateurs de la filière des meubles rembourrés.

L'enquête (effectuée de novembre 2012 à mars 2013) avait pour objectif de compléter et de préciser les données recueillies par la bibliographie. Elle a été réalisée auprès des opérateurs de la filière des meubles rembourrés, en France et au niveau européen, avec l'appui de l'Institut FCBA. Elle a été complétée par des auditions des deux principales organisations professionnelles concernées : le Groupe technique français contre l'incendie (GTFI) et l'association européenne des RF (European Flame Retardants Association-EFRA).

Lors de ces auditions, les représentants du GTFI et de l'EFRA ont fait des présentations portant sur les bénéfices du traitement ignifuge des meubles rembourrés, en particulier sur la diminution significative du nombre de décès dus aux incendies domestiques qui en résulterait. Ils se sont référés pour cela essentiellement aux statistiques du Royaume-Uni. Ils ont communiqué par la suite à l'Agence une liste des substances RF, qu'ils estiment être utilisées dans les meubles rembourrés. Cette liste indique pour chaque RF les proportions du RF dans la matrice au moment de la formulation, mais elle ne précise pas la teneur finale en RF contenus dans les différentes matrices (mousses et revêtements) des meubles rembourrés. Enfin, la liste ne contient pas de RF identifiés pour le traitement des intercalaires des meubles rembourrés.

Le tableau 20, mis en annexe, liste les substances rapportées par le GTFI comme RF utilisés en mode additif dans les meubles rembourrés.

Ainsi, l'identification des RF utilisés dans les meubles rembourrés, à partir des données bibliographiques, des enquêtes auprès des opérateurs et des auditions, montre une insuffisance et un manque de précision des informations (concernant l'identité des RF et leurs concentrations), ainsi qu'une certaine hétérogénéité des données recueillies à partir des différentes sources.

Il est ainsi possible de constater que :

- Les réponses des opérateurs aux questionnaires envoyés sont très insuffisantes et très limitées. Seules 7 réponses positives ont été reçues. De plus, ces réponses ne contiennent pas de données pouvant être exploitées.
- La liste des substances de RF transmise par le GTFI et l'EFRA est indicative, et tout en mentionnant la matrice traitée par chaque RF, ainsi que les proportions utilisées, elle ne donne pas les teneurs finales des matrices en RF à l'issue du traitement.

Par ailleurs, les données les plus récentes de la littérature (Negrell-Guirao et al, 2012) et les échanges entre l'Agence et les organisations professionnelles et l'Institut FCBA ont confirmé les évolutions observées, ou anticipées, dans les substances et les modes de traitement utilisés :

- Les composés halogénés seraient de moins en moins utilisés, en particulier du fait de contraintes réglementaires accrues. La tendance des industriels à rompre avec ces substances se confirme, mais cela dépend aussi des possibilités de substitution par d'autres substances, qui doivent satisfaire aussi aux normes d'utilisation dans les différents secteurs.
- Les fabricants s'orientent vers des RF de plus grande taille (oligomères), ce qui permet aussi de diminuer le potentiel de migration en surface de ces derniers. C'est ainsi que les RF phosphorés tendent à remplacer de plus en plus les RF halogénés. L'emploi de nanoparticules en combinaison avec des RF phosphorés semble également en développement.
- Des charges minérales hydratées sont également utilisées, mais elles semblent convenir surtout pour des applications sur les câbleries.

3.3. Données issues des résultats de la convention de recherche-développement

Pour compléter et préciser les données nécessaires à l'expertise, une convention de recherche-développement (CRD) tripartite a été établie entre l'Agence d'une part, et l'École des Mines d'Alés et le Laboratoire National de Métrologie et d'Essais d'autre part. L'un des objectifs essentiels de cette CRD était d'arriver à une consolidation de la liste des RF utilisées dans les différentes matrices des meubles rembourrés (mousses et revêtements), pour faire l'objet d'une revue des données sanitaires et environnementales qui les concernent. L'autre objectif était de sélectionner un groupe restreint de RF, issus de cette liste, pour lesquels des essais de migration et d'émission doivent être réalisés pour avoir une estimation sur leur potentiel d'exposition à partir des matrices traitées. Cette CRD se divise en 6 étapes principales, dont la première qui est l'étude documentaire est résumée ci-dessous, les autres étapes sont résumées en annexe.

Étude documentaire de la CRD

Il s'agissait dans cette première étape de réaliser une étude documentaire (étude bibliographique, prise de contacts auprès de laboratoires académiques étrangers ayant travaillé sur ce sujet ou sur des aspects connexes, et auprès des entreprises et des organismes impliqués dans la fabrication et l'utilisation des RF et/ou des différentes matrices des meubles rembourrés ignifugées : revêtements textiles et synthétiques, mousses PU, etc.).

Cette étude documentaire permet d'actualiser les connaissances en ce qui concerne :

- les travaux déjà réalisés sur les émissions et les migrations de RF utilisés dans les revêtements et les mousses des meubles rembourrés, et plus généralement sur les émissions de retardateurs similaires à partir de matériaux polymères additivés avec des RF,
- les types de RF les plus présents dans les polymères constitutifs des mousses et des revêtements des meubles rembourrés, et leur mode d'application (état fondu, mise en solution, enduction...);
- les taux d'incorporation de ces RF dans les différentes matrices, et les estimations de leurs niveaux d'émission et de migration dans le temps ;
- les produits de dégradation éventuels (issus des RF ou des polymères ayant réagi avec les RF).

A l'issue de cette étape, l'Anses et le C2MA ont sélectionné 10 échantillons de couples « matrice/RF » qui ont fait l'objet d'une reconstitution en laboratoire. De plus, les partenaires de la CRD ont demandé à l'institut FCBA de se procurer 5 échantillons du commerce déjà traités par des RF.

Des analyses de migration et d'émission pouvaient ainsi être effectuées sur 15 échantillons au total. Cela permet de comparer les résultats obtenus sur les échantillons reconstitués en laboratoire avec ceux obtenus sur les échantillons du commerce.

Les recherches documentaires et l'actualisation des informations, menées par le C2MA, ont conduit à identifier une liste des RF les plus susceptibles d'être employés pour l'ignifugation des meubles rembourrés. En outre, ces recherches ont permis de mettre en évidence que ces RF ne sont pas interchangeables entre eux, et que leur choix est fortement conditionné par la matrice (partie du meuble rembourré) à laquelle ils sont ajoutés. Ainsi, 25 couples «matrice/RF» ont été identifiés comme étant les plus répandus pour les applications dans les meubles rembourrés. Un couple « matrice/RF » correspond à une matrice précise traitée par un (et parfois par deux) RF. Dans certains cas, il est ajoutée une autre substance (appelé synergiste) pour optimiser le traitement ignifuge. Il faut noter qu'un même RF peut être utilisé

pour traiter des matrices différentes. Cette liste de couples « matrice/RF » est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Identification des couples « matrice/RF » les plus répandus pour une utilisation dans les meubles rembourrés (CRD)

Sigle du RF	Nom et N° CAS	Type d'échantillon et d'application	Type de RF et élément actif
TCP	Tris(2-Chloro-1-Isopropyl) Phosphate (CAS 13674-84-5)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif Cl + P
TDCPP	Tris(2-Chloro-1-Chlorométhyl)éthyl) Phosphate (CAS 13674-87-8)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif Cl + P
TPP	TriPhénylPhosphate (CAS 115-86-6)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif P
V6	Bis(chlorométhyl)triméthylène bis(bis(2-chloroéthyl)phosphate) (CAS 38051-10-4)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif Cl + P
TBPH	Bis(2éthylhexyl) tetrabromophtalate (CAS 26040-51-7)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif Br
M	Mélamine (CAS 108-78-1)	Mousses PUR PIR	Additif N
TPP +MP	TriPhénylPhosphate (CAS 115-86-6) + Mélamine Phosphate (CAS 20208-95-1)	Recouvrement de type PUR ou PVC (sans MP)	Additif P + N
TCP	Tricrésyl Phosphate (CAS 1330-78-5)	Recouvrement de type PVC, PUR	Additif P
IPTPP	Tris(Isopropyl Phényl) Phosphate (CAS 26967-76-0 et 68937-41-7)	Recouvrement de type PVC, PUR	Additif P (Utilisation minoritaire avec TPP)
HBCD + Sb ₂ O ₃	Hexabromocyclododécane (CAS 3194-55-6) + trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Back coating textiles synthétiques	Additif Br+Sb
DBDPE + Sb ₂ O ₃	Bis(pentabromophényl) éthane (CAS 84852-53-9) + trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Back coating textiles Cuir, Polyester	Additif Br+Sb
DécaBDE + Sb ₂ O ₃	Bis(pentabromophényl) éther (ou oxyde de décabromodiphényl) (CAS 1163-19-5) + trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Back coating textiles Cuir, Polyester	Additif Br+Sb
MP	Phosphate de Mélamine (CAS 20208-95-1)	Back coating textiles synthétiques	Additif P + N

RDP	Résorcinol bis(diphényl) Phosphate (CAS 57583-54-7)	Back coating textiles Polyesters	Additif P
BAPP	Bisphénol A – bis(diphénylphosphate) (CAS 5945-33-5)	Back coating textiles Polyesters	Additif P
THCP	Chlorure de tetrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (CAS 124-64-1) (Procédé PROBAN)	Greffage sur textiles cellulosiques : coton, coton/polyester	Réactif P
DMPPA	N-hydroxyméthyl-3- diméthylphosphonopropionamide (CAS 20120-33-6)	Greffage sur textiles cellulosiques : coton	Réactif P+N
AoP/PBG	Acide orthophosphorique (CAS 7664-38-2) + Phosphonate de bis-guanidine (CAS 5423-23-4)	Greffage sur textiles cellulosiques : coton	Réactif P + N
AP	Comonomères d'Acide Phosphinique (CAS 6303-21-5) (Procédé TREVIRA CS)	Greffage sur textiles Polyester	Réactif P
MP	Polyphosphate de mélamine (CAS 20208-95-1)	Incorporation fibres textiles Polyamide	Additif P + N
DBDPE + Sb ₂ O ₃	Bis(pentabromophényl) éthane (CAS 84852-53-9) + trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Incorporation fibres textiles Polypropylène	Additif Br+Sb
RDP	Résorcinol bis(diphényl) Phosphate (CAS 57583-54-7)	Incorporation fibres textiles Polyester	Additif P
BAPP	Bisphénol A – bis(diphénylphosphate) (CAS 5945-33-5)	Incorporation fibres textiles Polyester	Additif P
Zr F	Hexafluorozirconate de potassium (CAS 16923-95-8)	Imprégnation de la laine	Additif Zr + F
Zr Ac	Acétate de Zirconium (CAS 7585-20-8)	Imprégnation de la laine	Additif Zr

Cette liste de 25 couples « matrice/RF » correspond à 22 substances différentes, dont 5 sont des substances synergistes, que sont le trioxyde d'antimoine, l'acide orthophosphorique, l'acide phosphinique, l'acétate de zirconium et l'hexafluorozirconate de potassium.

La liste définitive des substances identifiées comme étant les plus utilisées dans les meubles rembourrés comprend donc 22 RF et synergistes. La liste de ces 22 substances est donnée dans le tableau 3, avec l'indication de leur acronyme international, de leur nom usuel, et de leur numéro CAS.

Tableau 3 : Liste des RF et synergistes les plus utilisées dans les meubles rembourrés

ACRONYME international	NOM CHIMIQUE +synonymes usuels	Numéro CAS
BPADP BAPP	Produits de réaction du trichlorure phosphorique avec le bisphénol A et le phénol Bisphénol A Bis-(diphényl phosphate)	181028-79-5 Monomère (n=1) : 5945-33-5
DMPPA	[3-[(hydroxyméthyl)amino]-3-oxopronate de méthyle 3-(diméthylphosphono)-N-méthylolpropionamide	20120-33-6
DBDPE	1,1'-(éthane-1,2-diyl)bis[pentabromobenzène] Décabromodiphényléthane et Bis(pentabromophényl)éthane	84852-53-9
DécaBDE PBDE	Oxyde de bis (pentabromophényle) et Décabromodiphényléther	1163-19-5
HBCD	Hexabromocyclododécane	25637-99-4
M	Mélatamine et 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine	108-78-1
MP	Monophosphate de 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine Mélatamine phosphate (1 :1)	20208-95-1
TBPH	Tétrabromophtalate de bis(2-éthylhexyle)	26040-51-7
V6	Bis (bis(2-chloroéthyl) phosphate) de 2,2-bis (chlorométhyl) triméthylène	38051-10-4
THCP	Chlorure de tétrakis(hydroxyméthyl)phosphonium	124-64-1
Sb₂O₃	Trioxyde de diantimoine	1309-64-4
AoP	Acide orthophosphorique	7664-38-2
ZrAc	Acétate de zirconium	7585-20-8
ZrF	Hexafluorozirconate de dipotassium	16923-95-8
AP	Acide phosphinique	6303-21-5
PBG	Phosphate de bisguanidinium	5423-23-4
RDP	Bis(phosphate) de tétraphényle et de <i>m</i> -phénylène Résorcinol Bis-diphénylphosphate	57583-54-7
TCPP	Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate	13674-84-5
TDCPP	Phosphate de tris[2-chloro-1-(chlorométhyl) éthyle]	13674-87-8
IPTPP	Phénol isopropylé, phosphate (3 :1) Tri(isopropylphényl)phosphate	68937-41-7 26967-76-0
TPP	Phosphate de triphényle	115-86-6
TCP	Phosphate de tris(méthylphényle) Tricrésylphosphate	1330-78-5

4. Données de contamination et d'exposition aux retardateurs de flamme susceptibles d'être utilisés dans les meubles rembourrés.

Les restrictions croissantes et relativement récentes relatives à l'utilisation des RF bromés apparues dans plusieurs réglementations à travers le monde (en particulier celles relatives à l'utilisation des PBDEs), ont été à l'origine de la mise sur le marché et de l'utilisation croissante de « nouveaux » RF dits alternatifs (Negrell-Guirao et al, 2012 ; US-EPA, 2014a,b,c ; Covaci et al, 2011). Ces derniers regroupent 3 catégories :

- Ceux appelés communément «les nouveaux retardateurs bromés ».
- Les RF organophosphorés.
- Les hexabromocyclodécane.

Les données relatives à l'identification et à la quantification de ces trois catégories de RF, susceptibles d'être utilisés dans les meubles rembourrés, et mesurées dans les poussières et dans l'air intérieur des habitations, sont limitées. Des données pertinentes et relativement récentes ont été publiées. Certaines de ces publications sont résumées ci-dessous.

Étude de Stapleton et al (2009)

Cette étude a eu pour objectif d'identifier les RF organophosphorés présents dans les mousses de 26 meubles et articles meublants vendus aux États-Unis de 2003 à 2009. Les échantillons de mousse provenaient de canapés, de chaises, de matelas, et d'oreillers. Ils ont été analysés par GCMS. Les résultats montrent que 15 échantillons contenaient du TDCPP (à la concentration de 1 à 5%), 4 échantillons contenaient du TCPP (0.5 à 2.5%), 1 échantillon contenait le produit commercial Firemaster 550 (contenant du TBB et du TBPH dans un rapport 4 :1) (4.2%), et un échantillon provenant d'un futon, contenait du PentaBDE (4.2%).

Par ailleurs, les auteurs ont analysé des échantillons de poussières provenant de 50 maisons de la région de Boston, et collectés de 2002 à 2007. Ils ont mesuré les concentrations du TDCPP, du TCPP, et du TPP. Les fréquences de détection du TDCPP et du TPP sont supérieures à 96% et ont une distribution log normale similaire aux observations des PBDEs. Le TCPP n'a été détecté que dans 24% des échantillons, mais la détection était limitée de façon significative par un problème de co-élution.

Le tableau 4 résume les résultats des teneurs de RF organophosphorés dans les articles analysés. Ils montrent que les résultats des teneurs en retardateurs organophosphorés dans les poussières sont comparables, voire supérieures dans certains cas, à celles des PBDEs.

Le tableau 5 résume les fréquences de détection des RF organophosphorés dans les poussières domestiques.

Tableau 4 : Teneurs en RF organophosphorés dans les mousses de meubles rembourrés

TABLE 1. Characteristics of the Polyurethane Foam Samples Analyzed in This Study^a

sample ID	source	year purchased	flame retardant detected	% by weight of flame retardant
1	chair	2004	unidentified	
2	mattress pad	2009	N/D	
3	leather couch	2005	unidentified	
4	sofa bed	2008	TDCPP	1.3
5	chair	2008	N/D	
6	foam from footstool	2006	TCPP	2.2
7	headrest of chair	2008	TCPP	0.5
8	chair	2006	TDCPP	3.2
9	chair	2004	TDCPP	3.0
10	chair	2007	TCPP	1.5
11	futon	N/A	pentaBDE	0.5
12	ottoman	2007	TCPP	0.7
13	chair	2003	TDCPP	1.0
14	chair	2006	TDCPP	2.9
15	pillow	2006	TDCPP	2.8
16	chair	2007	TDCPP	3.8
17	chair	2005	TDCPP	3.2
18	mattress pad	2006	TDCPP	1.2
19	couch	2007	TDCPP	5.0
20	chair	2005	TDCPP	2.5
21	office chair	2005	N/D	
22	futon	2008	TDCPP	2.8
23	nursery glider/rocker	2009	TDCPP	2.9
24	foam insulation from sieve/shaker	2008	TDCPP	2.2
25	baby stroller	2009	TDCPP	NM
26	couch	2007	TBB, TBPH	4.2

^a N/A - Not available. N/D - Not detected. NM - not measured due to low mass of foam available. TDCPP - Tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate. TCPP - Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate. PentaBDE - Pentabromodiphenyl ether commercial mixture. TBB - ethylhexyl 2,3,4,5-tetrabromobenzoate. TBPH - bis(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate.

Tableau 5 : Fréquence de détection des RF organophosphorés dans les poussières domestiques

TABLE 2. Concentration (ng/g) and Detection Frequencies for the Flame Retardants Detected in House Dust Samples (n = 50)^a

flame retardant	% detection	minimum	maximum	geometric mean
TPP	98	<150	1,798,000	7360
TCPP	24	<140	5490	572
TDCPP	96	<90	56,090	1890
total PBDEs	100	980	44,550	4740
BTBPE	100	1.4	950	21
HBCD	92	<2	2,750	166
TBB	44	<450	75,000	840
TBPH	60	<300	47,110	650

^a TPP - triphenyl phosphate; TCPP - tris(1-chloro-2-propyl) phosphate; TDCPP - tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate; Total PBDEs: Sum of PBDEs: 30, 17, 25, 28/ 33, 75, 49, 71, 47, 66, 100, 119, 99, 116, 85/155, 154, 153, 138, 156, 183, 191, 181, 190, 203, 205, 208, 207, 206, 209; BTBPE - bistribromophenoxyethane; HBCD - total hexabromocyclododecane; TBB - ethylhexyl 2,3,4,5-tetrabromobenzoate; TBPH - bis(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate.

Les résultats montrent une fréquence de détection très élevée (presque égale à 100%) pour le TPP, le TDCPP, les PBDEs, le BTBPE, et le HBCD, et relativement élevée pour les autres substances (TCPP, le TBB, et le TBPH).

Les concentrations mesurées indiquent des valeurs moyennes de l'ordre de 1 à 7 mg/g, à l'exception du BTBPE dont la moyenne mesurée est 0.021 mg/g de poussière.

Étude de Stapleton et al (2011)

Cette étude porte sur l'identification des RF utilisés dans les mousses d'articles destinés aux jeunes enfants, dont les sièges auto, les poussettes, les articles de soins infirmiers, les oreillers, les matelas de berceau portables, et les positionneurs de sommeil des petits nourrissons. Selon les auteurs, il s'agissait de la première étude à avoir été publiée dans ce domaine. Les résultats des analyses sont résumés dans le tableau 6.

Dans cette étude, 101 échantillons d'articles ont été analysés. Les résultats montrent que 80 articles contenaient un retardateur identifié, et tous sauf l'un d'entre eux étaient des composés bromés ou chlorés. Le plus fréquemment identifié était le TDCCP avec une fréquence de 36%. Viennent ensuite les produits retrouvés en mélange dans le produit commercial Firemaster 550 avec une fréquence de 17%. Cinq échantillons contenaient des congénères communément associés au PentaBDE, ce qui indique que le PentaBDE était encore utilisé dans certains articles. Enfin, les auteurs indiquent la présence du produit commercial V6, associé au TCEP comme impureté, avec une fréquence de 15%.

Tableau 6 : RF détectés dans les articles destinés aux jeunes enfants

Table 1. Description of Baby Products Analyzed in This Study and a Summary of the Flame Retardants Detected in These Products at Concentrations >1 mg/g Foam

product	N	purchase dates	flame retardant								no detect ^b	
			TCEP	TCPP	TDCPP	V6	U_OPFR	TPP	TBB/TBPH ^a	PentaBDE		
car seats (n = 21)	9	2002–2009			X							
	8	2004–2009								X		
	1	2000							X		X	
	1	2010		X								
	1	2008		X	X							
	1	2007	X	X	X							
changing table pads (n = 16)	5	2006–2010			X							
	4	2008–2010		X			X					
	2	2005 and 2009						X	X			
	1	2002						X	X	X		
	1	2006			X			X	X			
	1	2010	X	X	X							
sleep positioners (n = 15)	1	2010	X	X	X							
	1	2010		X	X							X
	1	2010		X	X							X
	1	2006										
	7	2004–2010										
	5	2003–2010			X							
portable mattresses (n = 13)	1	2010	X			X						
	1	2010		X	X							
	1	2010		X								
	4	2004–2010						X	X			
	3	2006–2008			X							
	2	2005 and 2006										X
nursing pillows (n = 11)	1	2007		X				X	X		X	
	1	2007	X	X								
	1	2010		X	X							
	1	2000		X								
	9	2003–2008	X				X					
	1	2007	X	X			X					
baby carriers (n = 5)	3	2006–2007			X							X
	1	2008	X			X						
rocking chairs (n = 5)	1	2008			X							
	1	2006							X			
	1	2009							X	X		
	1	2003							X		X	
	1	2006			X							
	1	2008		X			X					

Table 1. Continued

product	N	purchase dates	flame retardant								no detect ^b
			TCEP	TCPP	TDCPP	V6	U_OPFR	TPP	TBB/TBPH ^a	PentaBDE	
high chairs (n = 4)	2	2005–2007									X
	2	2003–2004			X						
infant bath mat/sling (n = 3)	1	2003									X
	1	2006	X				X				
	1	2003	X		X	X					
baby walkers	2	2004–2008			X						
	1	2005									X
bath toy	1	2000									X
car seat pillow	1	2004						X		X	
Bumbo chair	1	2006									X
nap mat	1	2004									X
toilet seat	1	unknown									X
concentration range (mg/g)			1.08 – 5.94	1.11 – 14.4	2.4 - 124	N/M ^c	N/M ^c	1.0 – 9.5	5.85 – 42.5	16.6–51.54	
mean concentration (mg/g)			5.91	5.49	39.22	N/M ^c	N/M ^c	3.80	18.51	32.27	

^aThe brominated compounds present in FM 550. All samples containing TBB/TBPH also contained TPP. ^bInfers either no detection of chemicals or peaks were unidentifiable. ^cN/M – indicates not measured due to absence of calibration standard.

Étude de Ali et al (2011)

Les auteurs ont mesuré les concentrations de plusieurs RF, du groupe des « nouveaux RF bromés », dans les poussières de domiciles privés et de bureaux en Belgique, ainsi que dans les poussières d'écoles et de crèches au Royaume-Uni. Les résultats sont comparés à ceux obtenus avec les mesures des RF de la famille des PBDE (BDE-47, 99, 183, 197, et 209), qui avaient été publiés auparavant. Ils sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Teneurs en RF « nouveaux-bromés » dans les poussières de domiciles, de bureaux, d'écoles, et de crèches (ng/g)

Descriptive data of NBFRs in Belgian house, office and UK classroom dust (ng g⁻¹ dust).

Microenvironment/Analyte	BTBPE	DBDPE	TBB	TBPH	TBBPA-DBPE	BDE 47	BDE 99	BDE 183	BDE 197	BDE 209
<i>UK classrooms</i>	n = 36	n = 36	n = 36	n = 36	n = 36	n = 43 ^a	n = 43 ^a	n = 43 ^a	n = 43 ^a	n = 43 ^a
Detection (%)	86	75	92	97	64					
5th PERCENTILE	0.25	10	1	10	10	4	5.3	<2	<3	140
95th percentile	204	1282	126	1424	2891	85	140	23	31	24 000
Mean	78	293	45	381	729	32	54	5.1	5.6	8500
St. Dev.	296	493	55	1151	1863					
Median	9	98	25	96	107	26	36	1.2	3.1	5000
Minimum	<0.5	<20	<2	<2	<20	1.6	1.1	<2	<3	49
Maximum	1741	2467	289	6175	9961	120	270	48	35	88 000
Geomean	8	95	22	83	104					
<i>Belgian homes</i>	n = 39	n = 39	n = 39	n = 39	n = 39	n = 43 ^b	n = 43 ^b	n = 43 ^b	n = 43 ^b	n = 43 ^b
Detection (%)	85	100	31	97	85					
5th Percentile	0.25	64	1	3	10	1.1	1.5	0.5	0.5	60
95th Percentile	79	903	75	450	402	63	110	16	10	1537
Mean	33	303	20	212	144	21	37	11	4	604
St. Dev.	163	389	73	867	221	49	115	43	9.5	994
Median	2	153	1	13	78	8	9	2	1.4	317
Minimum	<0.5	55	<2	<2	<20	0.5	0.6	0.1	0.5	15
Maximum	1019	2126	436	5004	1286	307	748	262	53	5295
Geomean	2	193	2	19	70	8	11	2	2	306
<i>Belgian offices</i>	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 10 ^b	n = 10 ^b	n = 10 ^b	n = 10 ^b	n = 10 ^b
Detection%	100	100	67	100	83					
5th Percentile	3	214	1	24	18	10	22	2	1	102
95th Percentile	300	1617	30	228	1852	61	133	3090	1200	6679
Mean	80	789	12	95	608	26	58	578	225	1513
St. Dev.	150	587	13	89	838	19	41	1718	667	3540
Median	19	721	7	64	306	21	45	24	9	443
Minimum	2	170	<2	16	<20	10	19	0.6	0.5	69
Maximum	384	1846	31	265	2211	67	141	5464	2121	11 574
Geomean	18	612	6	67	192	21	49	25	11	468

Data for PBDEs congeners (BDE 47, 99, 183, 197 and 209) reported elsewhere.

^a UK classrooms (Harrod et al., 2010a).

^b Belgian homes (Roosens et al., 2010).

Les résultats montrent la teneur de chacun des « nouveaux RF bromés » recherchés dans les poussières de chacun des environnements étudiés pour les deux pays. La fréquence de détection pour tous les RF cibles est comprise entre 64% et 100%, à l'exception du TBB qui n'a été détecté que dans 31% des échantillons des domiciles de Belgique. Les auteurs indiquent que cette fréquence de détection élevée suggère que ces composés sont devenus omniprésents dans les environnements intérieurs depuis qu'ils sont utilisés comme alternatifs aux PBDE.

Les écarts entre les valeurs de concentration les plus faibles et celles des valeurs les plus fortes, semblent élevés pour l'ensemble des « nouveaux RF bromés », ainsi que pour les différents PBDE. De même, il ne semble pas y avoir des teneurs moyennes de RF plus élevées dans un environnement intérieur par rapport aux autres environnements (domiciles, bureaux, écoles et crèches).

Les auteurs n'observent pas de corrélation entre les concentrations des différents PBDE et celles des « nouveaux RF bromés », ainsi qu'entre les concentrations de TBB et celles de TBPH. Sachant que le rapport de concentration entre ces deux derniers RF est environ égal à 4 dans le produit commercial le plus utilisé, à savoir le « Firemaster 550 », cela suggère qu'il y a d'autres sources pour ces deux RF.

Étude de Ali et al (2012)¹⁰

Les auteurs ont mesuré dans les poussières de l'air intérieur en Nouvelle Zélande les concentrations de RF dits alternatifs (dont des bromés et des organophosphorés), et 3 isomères (α , β , et γ) du HBCD. Les échantillons des poussières proviennent des sols des chambres à coucher (34 échantillons) et des matelas des mêmes pièces (16 échantillons) pour certains échantillons. Les résultats des concentrations des poussières des sols sont comparés avec les résultats d'autres études, publiés par la même équipe, dont celle décrite précédemment (Ali et al, 2011,b ; Karlson et al, 2007 ; Harrad et al, 2008, Wang et al, 2010 ; Ali et al, 2010 ; Van de Ede et al, 2011 ; Stapleton et al , 2009 ; Garda et al, 2007 ; Kanasaka et al, 2010 ; Marklund et al, 2003 ; Roosens et al, 2009 ; et Abdallah et al, 2009). Les pays concernés par ces dernières études sont la Belgique, la Suède, le Royaume-Uni, la Chine, l'Inde, le Canada, et les États-Unis.

Les auteurs indiquent que cette étude est la première publiée qui porte sur les niveaux de concentrations des RF dans les poussières en environnement intérieur en Nouvelle-Zélande. Ils précisent que pour toutes les substances analysées, l'écart type des valeurs mesurées est élevé, ce qui indique une variation importante des concentrations selon les domiciles. Le tableau 8 résume les principaux résultats de ces mesures.

¹⁰ Occurrence of alternative flame retardants in indoor dust RFom New Zealand: Indoor sources and human exposure assessment. Nadeem Ali, Alin C. Dirtu, Nele Van den Eede, Emma Goosey, Stuart Harrad, Hugo Neels, Andrea Mannetje, Jonathan Coakley, Jeroen Douwes, Adrian Covaci. Chemosphere, 2012, 03, 100.

Tableau 8 : Données de concentration de RF dans les poussières de chambre et dans celles des matelas en Nouvelle-Zélande (ng/g) (Ali et al, 2012)

<u>Floor dust</u>									<u>Mattress dust</u>						
Analytes	LOQs (ng g ⁻¹)	Detection %	Mean	5 th %il e	Median	95 th %il e	StDev	Range	Detection %	Mean	5 th %il e	Median	95 th %il e	StDev	Range
TEP	8	29	10	10	10	16	12	<10 – 72	50	11	10	10	27	10	<10 – 235
TnBP	20	97	165	20	75	710	217	<20 – 7,545	100	90	20	65	207	65	20 – 1,920
TCEP	20	100	152	20	110	425	125	20 – 7,605	94	60	20	38	146	48	<20 – 475
T CPP	20	100	817	20	350	2,930	980	20 – 7,615	100	535	137	250	1,340	525	133 – 1,920
TBEP	50	100	4,285	607	4,020	9,300	2,630	50 – 27,325	100	1,735	640	1,545	3,420	875	635 – 3,610
TPhP	20	100	590	20	565	1,385	440	20 – 7,510	100	465	20	240	1,350	835	20 – 35,190
TDCPP	20	100	470	20	230	1,895	560	20 – 16,560	100	135	20	103	303	124	20 – 6,465
TCP	50	91	195	50	120	540	220	<50 – 3,760	81	185	50	157	420	144	<50 – 2,155
BTBPE	2	44	3	2	2	9	4	<2 – 175	44	3	1	1	12	4	<2 – 37
TBB	2	74	4	1	2	11	4	<2 – 2,285	81	4	2	3	12	3	<2 – 40
TBPH	2	91	20	2	12	60	20	<2 – 640	44	10	1	1	36	14	<2 – 50
DBDPE	5	88	30	4	23	70	29	<2 – 1430	75	16	4	9	50	22	<5 – 220
BDE 47	2	97	32	5	25	85	26	<2 – 100	100	38	5	35	75	27	2 – 290
BDE 99	2	100	48	6	30	130	42	3 – 220	100	50	7	40	112	40	8 – 540
BDE 183	2	65	6	1	2	17	11	<2 – 240	75	8	2	6	18	6	<2 – 20
BDE 197	2	38	2	1	1	6	2	<2 – 70	75	6	2	4	14	5	<2 – 18
BDE 209	5	94	1,175	20	435	5,795	1,880	<5 – 6,970	100	1,330	80	735	4,665	1,640	106 – 21,960
α - HBCD	2	97	256	14	121	879	367	<2 – 1,790	100	79	8	41	257	94	3 – 345
β - HBCD	2	94	46	4	18	206	68	<2 – 265	94	20	3	9	70	31	<2 – 122
γ - HBCD	2	97	240	11	96	727	531	<2 – 3,020	100	192	19	80	752	322	18 – 1,260
∑HBCDs	n.a.	97	541	35	256	1,962	825	<2 – 4,100	100	289	34	153	1,075	439	26 – 1,735

La comparaison par pays, des valeurs des concentrations dans les poussières intérieures, montre qu'en général le niveau des concentrations est faible en Nouvelle-Zélande en comparaison des autres pays pour 4 RF : le BTBPE, le TBB, le TBPH, et le DBDPE (voir le tableau 9).

Pour les RF phosphorés (TnBP, TCEP, TCPP, TBEP, TPhP, TDCPP, et TCP), le tableau 10 indique que les valeurs observées ne montrent pas de grande différence selon les pays, à l'exception notable du TBEP pour lequel on retrouve des valeurs très élevées au Japon et en Suède. Cette particularité peut s'expliquer par son utilisation dans la cire à plancher et comme plastifiant des revêtements en PVC (Saito *et al.* 2007).

Tableau 9 : Valeurs des concentrations des « nouveaux RF bromés » de certains pays.

Tableau 10 : Valeurs des concentrations des RF organophosphorés de certains pays.

Table 1Comparison of median concentrations of NBFRs reported in indoor dust (ng g^{-1} dust).

Country	NBFRs	BTBPE	TBB	TBPH	DBDPE	Reference
New Zealand (F)	Homes ($n = 34$)	2	2	12	23	Present study
New Zealand (M)	Homes ($n = 16$)	1	3	1	9	Present study
Belgium	Homes ($n = 39$)	2	1	13	153	Ali et al. (2011a)
Belgium	Offices ($n = 6$)	19	7	64	721	Ali et al. (2011a)
Sweden	Homes ($n = 5$)	4.8 ^a	n.m.	n.m.	47 ^a	Karlsson et al. (2007)
UK	Homes ($n = 30$)	5	n.m.	n.m.	24	Harrad et al. (2008a)
UK	Offices ($n = 18$)	<dI	n.m.	n.m.	99	Harrad et al. (2008a)
UK	Schools ($n = 36$)	9	25	96	98	Ali et al. (2011a)
China	Homes ($n = 27$)	6.47	n.m	n.m	2733	Wang et al. (2010)
India ^b	Residential	48	n.m	n.m	15	
	E-waste	65000	n.m	n.m	120	
	Commercial	220	n.m	n.m	67	
Pakistan	Homes ($n = 31$)	2.7	0.03	3.5	12	Ali et al. (2011c)
USA	Homes ($n = 37$)	30	133	142	201	Stapleton et al. (2008)

'n.m.' – not measured; '<dI' – below detection limit; 'F' – floor; 'M' – mattress.

^a Arithmetic mean values.^b $n = 35$.**Table 2**Comparison of median concentrations of OPFRs studied in indoor dust ($\mu\text{g g}^{-1}$ dust).

Country	Sample size	TnBP	TCEP	T CPP	TBEP	TPhP	TDCPP	TCP	Reference
New Zealand (F)	Homes ($n = 34$)	0.08	0.11	0.35	4.02	0.6	0.23	0.12	Present study
New Zealand (M)	Homes ($n = 16$)	0.07	0.04	0.25	1.55	0.24	0.11	0.16	Present study
Belgium	Homes ($n = 33$)	0.13	0.23	1.38	2.03	0.5	0.36	0.24	Van de Eede et al. (2011)
USA	Homes ($n = 50$)	n.a.	n.a.	0.57	n.a.	7.36	1.89	n.a.	Stapleton et al. (2009)
Spain	Homes ($n = 8$)	0.23	0.5	3.8	9.4	1.9	0.12	n.a.	García et al. (2007)
Japan	Homes ($n = 41$)	1.4	7.5	18.7	1570	5.4	4	n.a.	Kanazawa et al. (2010)
Belgium	Shops ($n = 15$)	0.21	0.59	2.94	3.61	1.97	0.76	0.2	Van de Eede et al. (2011)
Sweden	Public places ($n = 15$)	0.4	1.4	2.4	31	3.1	1.1	n.a.	Marklund et al. (2003)
Sweden	Homes ($n = 10$)	0.3	2.1	1.6	4	1.2	10	n.a.	Bergh et al. (2010)
	Day care centres ($n = 10$)	1.2	30	3.1	1600	1.9	9.1	n.a.	
	Work places ($n = 10$)	0.2	6.7	19	87	5.3	17	n.a.	
Pakistan	Homes ($n = 31$)	0.014	n.a.	n.a.	0.03	0.08	n.a.	n.a.	Ali et al. (2011c)

'n.a.' – not available.

Les auteurs indiquent aussi avoir observé une corrélation positive significative entre les concentrations dans les poussières des sols des chambres à coucher et celles des matelas utilisés dans ces chambres ($p < 0,05$), et ce pour 5 RF : le BTBPE, le DBDPE, le TBPH, le TBEP et le TnBP.

Par ailleurs, les auteurs ont utilisé les valeurs des concentrations dans les poussières pour réaliser des estimations d'exposition humaine sur la base d'une série de scénarios d'expositions plausibles chez les adultes et chez les enfants. Ils retiennent pour cela le cas extrême de 100% d'absorption des poussières ingérées. Les auteurs indiquent que les valeurs obtenues sont comparées aux « valeurs de référence » de 12 RF appartenant aux 3 catégories : les nouveaux bromés, les organophosphorés, et les isomères (α , β , et γ) du HBCD. Ils précisent que ces « valeurs de référence » sont calculées en divisant les valeurs disponibles de NOAEL¹¹ des substances (pour des effets en exposition chronique chez l'animal) par un facteur de sécurité de 1000. Ils indiquent que les résultats de l'exposition estimée sont, quel que soit le scénario envisagé, inférieurs à la valeur de référence de la substance. Le tableau 11 résume ces résultats.

¹¹ NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose sans effet nocif observé)

Tableau 11 : Estimation de l'exposition humaine aux RF des poussières de l'environnement intérieur

Assessment of human exposure to AFRs via dust ingestion, using mean and high dust intake rates for adults and toddlers. All values are in $\text{ng kg}^{-1} \text{bw d}^{-1}$. We have assumed 100% absorption of intake dust (Jones-Otazo et al., 2005). Exposure assessment for OPFRs and NBFRs in toddlers and adults using mean and high dust intake rates, i.e., 20 mg d^{-1} (mean intake) and 50 mg d^{-1} (high intake) for adults, and 50 mg d^{-1} (mean intake) and 200 mg d^{-1} (high intake) for toddlers. For OPFRs, reference doses (RfDs) values ($\text{ng kg}^{-1} \text{bw d}^{-1}$) were calculated by dividing chronic NOAEL by a factor of 1000, while for NBFRs and HBCDs RfD values were used from Hardy et al. (2008) and European Chemicals Bureau (2007), respectively.

Analytes	RfD values $\text{ng kg}^{-1} \text{bw d}^{-1}$	Adult						Toddler					
		Mean dust ingestion ^a			High dust ingestion ^b			Mean dust ingestion ^a			High dust ingestion ^b		
		5th%ile	Median	95th%ile	5th%ile	Median	95th%ile	5th%ile	Median	95th%ile	5th%ile	Median	95th%ile
TnBP	24,000	0.01	0.02	0.18	0.01	0.05	0.46	0.08	0.31	2.66	0.32	1.23	10.7
TCEP	22,000	0.01	0.02	0.12	0.01	0.06	0.29	0.08	0.34	1.71	0.33	1.36	6.83
TCPP	80,000	0.01	0.09	0.68	0.05	0.23	1.70	0.20	1.37	9.95	0.79	5.48	39.8
TBEP	15,000	0.18	0.87	2.49	0.46	2.17	6.23	2.66	12.7	36.4	10.6	50.6	145
TPhP	70,000	0.01	0.10	0.40	0.01	0.26	1.00	0.08	1.50	5.82	0.33	5.99	23.3
TD CPP	15,000	0.01	0.05	0.45	0.01	0.13	1.10	0.08	0.73	6.43	0.33	2.93	25.7
TCP	13,000	0.01	0.04	0.12	0.03	0.09	0.31	0.17	0.54	1.82	0.68	2.17	7.27
BTBPE	243 000	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.01	0.01	0.20
TBB	20000	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.05	0.02	0.04	0.20
TBPH	20000	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	0.01	0.04	<0.01	0.05	0.26	0.01	0.19	1.02
DBDPE	333333	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	0.01	0.06	0.02	0.04	0.34	0.06	0.16	1.35
∑HBCDs	200	0.01	0.05	0.50	0.02	0.13	1.26	0.13	0.78	7.32	0.53	3.13	29.3

^a Mean dust ingestion rate for adults = 20 mg d^{-1} ; for toddlers = 50 mg d^{-1} .

^b High dust ingestion rate for adults = 50 mg d^{-1} ; for toddlers = 200 mg d^{-1} .

Autres données

Dans le cadre d'une convention de recherche-développement (CRD)¹² signée entre l'Anses d'une part, et l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) et le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) d'autre part, des mesures d'exposition à des composés organiques semi-volatils, présents dans l'air et dans les poussières, ont été réalisées dans un échantillon de 30 logements. Parmi les composés recherchés figurent les composés suivants de la famille des Polybromodiphényléthers (PBDE) : BDE-209 (DécaBDE) ; BDE-47 ; BDE-85 ; BDE-99 ; BDE-100 ; et BDE-119. Les résultats obtenus pour ces derniers sont résumés ci-dessous.

Concentrations des PBDE dans les poussières

La concentration moyenne du BDE-209 est de 749 ng/g. Ce composé a été quantifié dans 30 % des échantillons de poussières sédimentées. La concentration maximale retrouvée est de 1 745 ng/g. Les concentrations les plus fortes pour le BDE-209 ont été mesurées dans 3 logements sur 30 avec une concentration supérieure à 1500 ng/g.

Les autres PBDE qui ont été quantifiés au moins une fois dans un des 30 logements sont le BDE-47 et le BDE-99. Pour ces deux composés, les concentrations varient entre la limite de quantification et 283 ng/g.

Concentrations des PBDE dans l'air

A l'exception du BDE-209, qui a été quantifié dans un seul logement, aucun autre congénère n'a été identifié dans la phase gazeuse pour les PBDE. La concentration maximale retrouvée pour ce BDE-209 est de 17,0 ng/m³.

Le BDE-209 n'a pas été quantifié dans la phase particulaire de l'air intérieur. Toutefois il faut noter que la limite de quantification pour cette substance (5 ng/m³) est beaucoup plus élevée que celle des autres congénères (0,002 ng/m³) en raison d'une méthode analytique utilisée différente.

Concernant les BDE-47, BDE-99 et BDE-100, leur fréquence de détection dans la phase particulaire est élevée (90 % pour le BDE-99 et le BDE-100). Toutefois, les concentrations sont souvent voisines de la limite de quantification. Un seul logement se distingue par des concentrations plus fortes pour ces trois congénères.

En résumé de ce chapitre, il est possible de retenir que :

- La fréquence de détection de plusieurs RF dans les poussières des domiciles domestiques (dont ceux considérés comme alternatifs au DécaBDE et au HBCD), est élevée ;
- L'étude de Ali et al (2012) a montré une corrélation positive entre les concentrations des RF dans les poussières des sols des chambres à coucher et celles des matelas utilisés dans ces mêmes chambres ($p < 0,05$), et ce pour 5 RF : le BTBPE, le DBDPE, le TBPH, le TBEP et le TnBP. Ceci soutient l'hypothèse du transfert dans le temps (par migration ou émission) de ces RF dans l'environnement intérieur à partir des meubles rembourrés.
- Les RF retrouvés dans les articles destinés aux jeunes enfants sont aussi retrouvés dans les environnements intérieurs, ce qui montre qu'ils peuvent être libérés de ces articles et être une source d'exposition des enfants par ingestion ou par inhalation.

¹² CRD 12 ANSES-EHESP-CSTB

- La comparaison des teneurs des poussières en RF (dans l'étude d'Ali et al ; 2012) montre qu'il n'y a pas de différence significative pour les RF organophosphorés pour les sept pays pris en compte: Nouvelle-Zélande, Belgique, Suède, Royaume-Uni, Inde, Canada, et États-Unis.

5. Mesures de la migration et de l'émission des retardateurs de flamme des meubles rembourrés

5.1. Sélection des couples « matrice/RF » pour les mesures de migration et d'émission

Compte tenu des contraintes liées aux conditions de réalisation des mesures de migration et d'émission, seule une sélection de 10 couples « matrice/RF », parmi les 25 couples du tableau 2, a été retenue pour réaliser les études de migration et d'émission.

Les critères de cette sélection sont les suivants :

- Les RF qui apparaissent critiques d'après la littérature en termes d'occurrence dans l'air intérieur et dans les poussières, et qui ont un potentiel toxicologique avéré ou suspecté.
- Les RF qui correspondent à des produits explicitement présents dans les mobiliers sur le marché européen.
- Avoir au moins un couple « matrice/RF » par système d'ignifugation.
- La disponibilité des RF et des réactifs pour les mesures.

En effet, et selon le rapport de la CRD :

- Certaines compositions de RF se sont avérées être indisponibles en raison de leur absence sur le marché européen.
- Certains acteurs du marché des RF qui ont été contactés dans le cadre de l'étude n'ont pas souhaité fournir certains composés.

En complément des échantillons reconstitués au laboratoire, des échantillons de meubles rembourrés provenant du commerce ont été fournis par l'Institut FCBA. En effet, l'un des objectifs de ces essais était de pouvoir comparer les résultats de migration ou d'émission de RF utilisés dans les matrices d'échantillons du commerce avec ceux obtenus sur des échantillons reconstitués au laboratoire. Cette comparaison était pertinente dans la mesure où :

- Les échantillons du commerce proviennent de matrices traitées en milieu industriel, pour lesquelles les conditions de production et de stockage ont pu interférer sur les teneurs réelles en RF, ainsi qu'une connaissance incertaine des RF et du type de traitement utilisés.
- Les échantillons reconstitués en laboratoire ont la caractéristique d'avoir une teneur en RF maîtrisée dans les différentes matrices testées, ce qui permet une meilleure interprétation des résultats obtenus.

Il faut noter que les échantillons du commerce utilisés proviennent de produits reçus par l'Institut FCBA de la part des opérateurs de la filière des meubles dans le cadre de ses prestations. Ils ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble des meubles rembourrés présents sur le marché. Il s'agit de 4 échantillons de tissus enduits, de plusieurs échantillons de mousses, et d'un échantillon de tissu constitué de fibres greffées, tous prélevés sur des composants de meubles rembourrés. En outre, ne disposant pas d'informations sur les RF utilisés pour traiter ces meubles, les échantillons ont été analysés avant de faire les essais de migration et d'émission afin d'identifier et de déterminer la teneur des RF utilisés. .

L'ensemble des échantillons utilisés pour les mesures de migration et d'émission sont répertoriés dans le tableau 12.

La figure 1 liste les RF et les synergistes testés et non testés pour les mesures de migration et d'émission

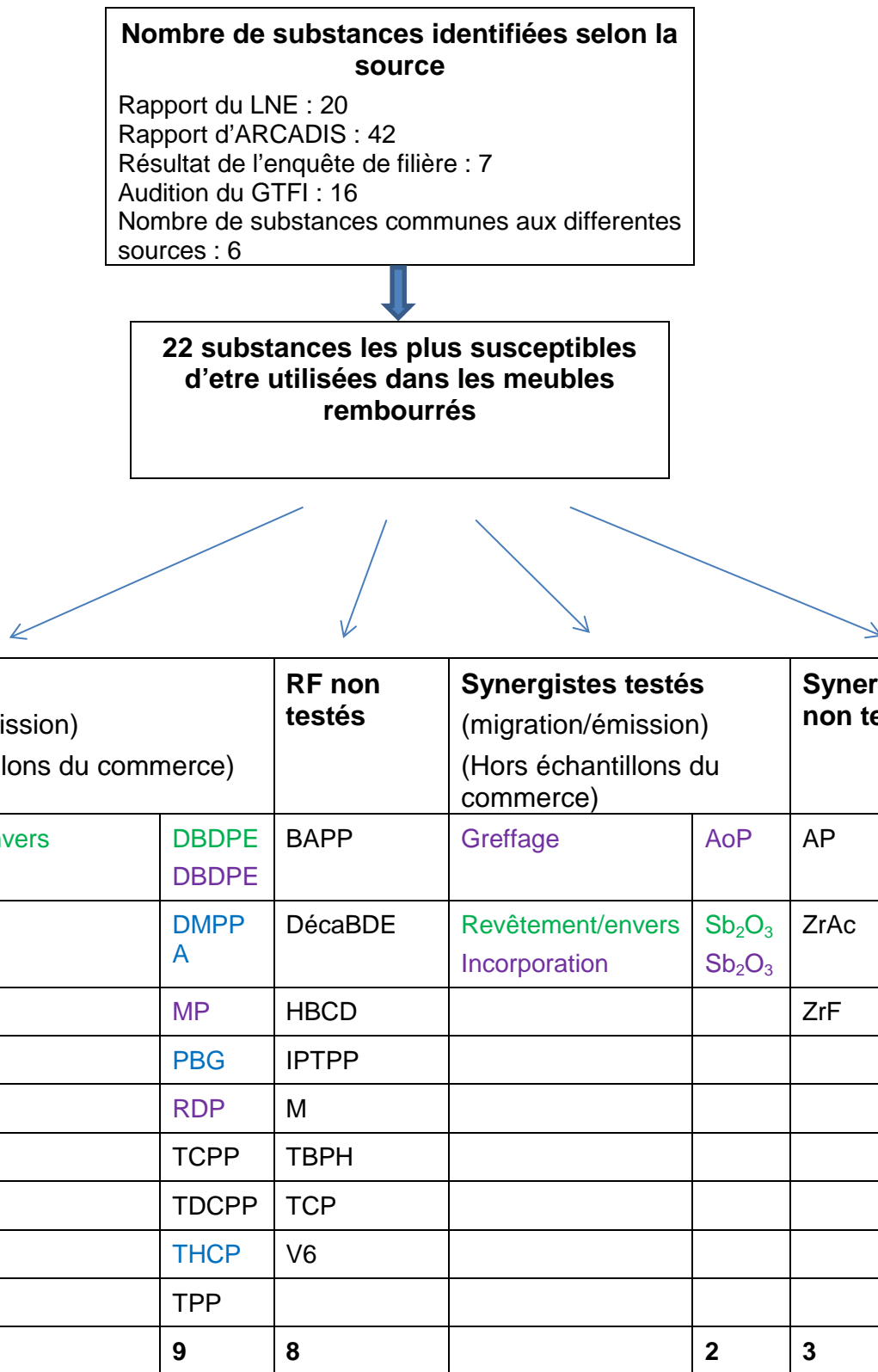


Figure 1 : RF et synergistes testés et non testés

Tableau 12 : Échantillons utilisés pour les mesures de migration et d'émission

Echantillon	Nom du RF et N° CAS	Matrice et type de d'application	Type de RF et éléments actifs	Origine
MOUSSES				
Mousse TCPP	TCPP Tris(2-Chloro-1-Isopropyl) Phosphate (CAS 13674-84-5)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additifs Cl + P	C2MA
Mouse TDCPP	TDCPP Tris(2-Chloro-1-Chlorométhyl)éthyl) Phosphate (CAS 13674-87-8)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additifs Cl + P	C2MA
Mousse TPP	TPP TriPhénylPhosphate (CAS 115-86-6)	Mousses PUR PIR POLYETHER	Additif P	C2MA
Mousse FCBA-1	NC – TCPP	Mousses PUR	Additif Cl + P	FCBA
Mousse FCBA-2	NC – TCPP	Mousses PUR	Additif Cl + P	FCBA
Mousse FCBA-3	NC – TCPP	Mousses PUR	Additif Cl + P	FCBA
Mousse FCBA-4	NC – TCPP	Mousses PUR	Additif Cl + P	FCBA
ENDUCTIONS				
Tissu Enduit FCBA-1	NC – Sb ₂ O ₃ + Phosphoré (ND)	Coton enduit PVC	Additif P + Sb	FCBA
Tissu Enduit FCBA-2	NC – Sb ₂ O ₃ + Phosphoré (ND)	Jersey-PA – enduction PVC	Additif P + Sb	FCBA
Tissu Enduit FCBA-3	NC – Sb ₂ O ₃ + Bromé (ND)	PET enduit PU	Additif Br+Sb	FCBA
Tissu Enduit FCBA-4	NC – Phosphoré (ND)	Tricot coton enduit PVC/PU	Additif P	FCBA
REVETEMENTS SUR L'ENVERS				
Envers DBDPE-Sb ₂ O ₃	DBDPE + Sb ₂ O ₃ Bis(pentabromophényl) éthane (CAS 84852-53-9) + trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Back coating textiles Cuir, Polyester	Additif Br+Sb	Indus.

GREFFAGE				
Greffé THCP	THCP Chlorure de tetrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (CAS 124-64-1) (Procédé PROBAN)	Coton, coton/PE	Réactif P	Indus.
Greffé DMPPA	DMPPA N-hydroxyméthyl-3-diméthylphosphonopropionamide (CAS 20120-33-6)	Coton	Réactif P + N	Indus.
Greffé AP/PBG	AP/PBG Phosphonate de bis-guanidine + acide phosphonique (CAS 5423-23-4) (CAS 7664-38-2)	Coton	Réactif P + N	Indus.
Greffé FCBA	NC - ND	Non communiqué	NC - ND	FCBA
INCORPORATION				
PA-MPP	MPP Polyphosphate de mélamine (CAS 20208-95-1)	Incorporation fibres textiles Polyamide	Additif P + N	C2MA
PP-DBDPE-Sb ₂ O ₃	DBDPE + Sb ₂ O ₃ Bis(pentabromophényl) éthane (CAS 84852-53-9) + trioxyde d'antimoine (CAS 1309-64-4)	Incorporation fibres textiles Polypropylène	Additif Br+Sb	C2MA
PE-RDP	RDP Résorcinol bis(diphényl) Phosphate (CAS 57583-54-7)	Incorporation fibres textiles Polyester	Additif P	C2MA

NC = non communiqué, ND = non déterminé

Echantillons fabriqués pour l'étude par le C2MA.

Echantillons industriels fournis spécifiquement pour l'étude.

5.2. Préparation des échantillons

Certains des échantillons ont été préparés spécifiquement pour l'étude, une partie ayant été préparée au C2MA sur des installations à l'échelle pilote. Leur composition a donc été parfaitement maîtrisée, et leur préparation a été effectuée selon des modes opératoires *ad-hoc*, représentatifs de l'échelle industrielle. Les polymères utilisés pour la fabrication de fibres, ont été étudiés sous forme de films obtenus par extrusion-calandrage, et non de fibres. Ils ont des épaisseurs comprises entre 150 et 300 μm . Une autre partie des échantillons, les tissus greffés et un échantillon revêtu sur l'envers, ont quant à eux été fournis par un industriel. Ils ont été préparés spécifiquement pour l'étude, mais à partir des unités industrielles.

Les échantillons industriels de tissus greffés ont été analysés par fluorescence-X afin de déterminer notamment le taux d'incorporation du RF. Les analyses ont mis en évidence des taux élevés de phosphore et d'azote, qui sont les éléments ignifugeants actifs des composés greffés. Aucun autre élément à caractère ignifugeant n'a été retrouvé dans ces échantillons. L'échantillon de tissu revêtu sur l'envers est basé sur le système décabromodiphényl éthane + trioxyde d'antimoine. L'analyse de ce tissu sur la face traitée a mis en évidence un taux massique de Br de 21,3 % et un taux de Sb de 7,55 %. Le ratio entre ces deux éléments est conforme aux taux relatifs conduisant à l'efficacité maximale pour de tels systèmes. Ces éléments sont les seuls à caractère ignifugeant présents dans l'échantillon.

Pour tous les produits fournis par le FCBA, aucune donnée sur la nature des RF utilisés (ainsi que leur taux d'incorporation) n'est disponible. Ils ont donc été analysés par fluorescence-X. Pour les mousses, il a été établi qu'elles comportent toutes le même RF : le TCPP. Le taux d'incorporation de ce dernier est variable. L'examen par microanalyse X des tissus fournis par le FCBA montre que tous ces tissus présentent une structure en trois constituants : le tissu, une couche épaisse et une couche fine de surface (Figure 1). Afin d'obtenir des informations précises, les microanalyses X ont été réalisées sur des sections transversales.

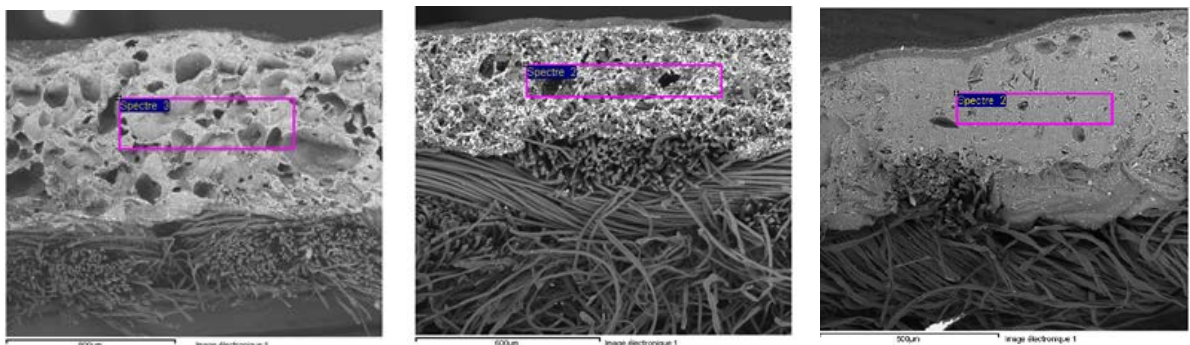


Figure 2: Exemples de coupes transversales des tissus fournis par le FCBA

Toutes les couches ne contiennent pas nécessairement de RF. Dans le cas d'une enduction PVC, on ne trouve pas nécessairement des synergistes du PVC (sel d'antimoine, stannate ou hydroxystannate de zinc) pour l'ignifugation. Des composés phosphorés sont détectés, pouvant jouer le rôle d'ignifugeants et/ou de plastifiants du PVC. Les résultats de l'analyse élémentaire n'ont pas permis de déterminer leur structure. Celle-ci a pu être déterminée en partie grâce aux mesures de migration et d'émission.

5.3. Résultats des mesures de migration dans la sueur artificielle

L'aptitude des RF à migrer dans une sueur artificielle a été évaluée sur tous les échantillons. Dans un premier temps, une approche globale visant à évaluer par gravimétrie la possible migration de l'ensemble des composés présents dans ces matrices (identifiés ou non) a été effectuée. Les mesures ont néanmoins été perturbées par la teneur importante en sels de la sueur artificielle employée (environ 7 g/l), si bien que la quantité de composés organiques ayant pu migrer s'est avérée bien inférieure à la précision de la méthode. Les résultats n'ont donc pas pu être correctement exploités.

Une seconde approche a ensuite été effectuée, visant à rechercher spécifiquement certains RF explicitement identifiés dans les échantillons étudiés. L'ensemble des échantillons ont été soumis au même protocole. Dans le cas des échantillons de composition inconnue, cette méthode a parfois permis d'identifier les RF ajoutés. Mais dans d'autres cas, aucun composé connu n'a été détecté. Ces derniers résultats ne doivent pas être interprétés comme une absence de migration. Les résultats des mesures de migration spécifique pour chacun des RF employés dans les échantillons étudiés sont exprimés d'une part en quantité de RF émise par unité de surface de l'échantillon (mg/dm^2), d'autre part en proportion du RF introduit initialement. Ils sont reportés dans le tableau 13.

Tableau 13 Résultats des mesures de migration des RF dans la sueur artificielle

Echantillon	RF et % massique	Quantité en solution (mg/dm^2) ¹³	Part mobilisée	Solubilité ($\text{mg}/100\text{mL}$)
MOUSSES				
Mousse TCPP	TCPP 8.6% (calculé)	32	7.1%	160 (25°C)
Mouse TDCPP	TDCPP 8.6% (calculé)	1.6	0.4%	1.8 (20°C)
Mousse TPP	TPP 8.6% (calculé)	0.2	0.05%	0.19 (25°C)
ENDUCTIONS				
Tissu enduit FCBA-1	Sb ₂ O ₃ 3.0% (analysé) + RDP 11.2% (analysé)	0.008 (Sb) 3.4 (RDP)	<0.01% (Sb) 0.5% (RDP)	2.5 (Sb) <0.1 (RDP)
Tissu Enduit FCBA-2	Sb ₂ O ₃ 1.9% (analysé) + Phosphoré ND	0.038 (Sb)	0.02% (Sb)	2.5 (Sb)
Tissu Enduit FCBA-4	RDP & TCPP 25% (analysé)	5.4 (RDP) 0.8 (TCPP)	ND	<0.1 (RDP) 160 (TCPP)
REVETEMENTS SUR L'ENVERS				
Envers DBDPE-Sb ₂ O ₃	DBDPE 25% (analysé) + Sb ₂ O ₃ 9% (analysé)	1.3 (Sb)	0.9% (Sb)	2.5 (Sb) <0.001 (DBDPE)
GREFFAGE				
Greffé THCP	THCP 18% (analysé)	12.3	2.1%	4000
Greffé DMPPA	DMPPA 17% (analysé)	10.2	2%	ND
Greffé AP/PBG	AP/PBG 15% (analysé)	48.8	34% (PO ₄ ³⁻)	ND
Greffé FCBA	NC - ND	ND	ND	ND
INCORPORATION				
PA-MPP	MPP 10% (calculé)	22.5 (mélamine)	16% (mélamine)	350
PP-DBDPE-Sb ₂ O ₃	DBDPE + Sb ₂ O ₃ (mélange 3/1) 10% (calculé)	0.003 (Sb)	< 0.01% (Sb)	2.5 (Sb) <0.001 (DBDPE)
PE-RDP	RDP 10% (calculé)	0.85	0.36%	<0.1 (RDP)

¹³ 1 mg/dm^2 correspond à 1 mg de composé détecté dans 100 ml de solution

La quantification du DBDPE n'a pas pu être réalisée, le produit n'étant pas soluble dans les solvants organiques (xylène, hexane, benzène, acétone, toluène, THF, méthanol, chloroforme,...). Une méthode d'extraction devrait être développée spécifiquement pour cette substance.

Les études de migration globale ayant été effectuées dans des volumes de 100 ml de sueur artificielle, la solubilité des composés à une température proche de la température ambiante (20-25 °C) est donnée dans les mêmes unités (mg/100 ml) à titre de comparaison lorsqu'elle est disponible. Cette donnée permet de constater que dans le cas des composés phosphorés, la solubilité du composé dont on cherche à déterminer l'aptitude à la migration, représente une limite forte du mode opératoire choisi : la migration s'arrêtera lorsque la concentration aura atteint la limite de solubilité de la substance.

L'expérience étant conduite à 50°C, il est possible que la quantité solubilisée soit supérieure, puisque le produit se redépose sur la matrice à la fin de l'essai, lorsque l'échantillon est refroidi avant analyse.

Dans le cas du RDP, la valeur mesurée est supérieure à la solubilité indiquée mais des phénomènes de sursaturation et/ou de systèmes biphasiques sont envisageables, ce point n'ayant pas été investigué. En outre, peu de données sont disponibles quant à la solubilité du RDP dans l'eau et ne se recoupent pas.

Dans le cas des mousses, l'étude a démontré la forte capacité du TCPP à migrer par rapport au TPP et au TDCPP, qui ont été incorporés dans une matrice similaire. Les valeurs du coefficient de partage octanol/eau (LogP) du TCPP ($\log P = -3,04$), du TPP ($\log P = 4,6$) et du TDCPP ($\log P = 3,69$) indiquent que le TCPP est plus hydrophile que les deux autres RF. Cette différence d'affinité avec l'eau peut expliquer la migration relativement plus élevée du TCPP dans la sueur artificielle, en comparaison avec celle des deux autres RF incorporés dans la même matrice (mousse PU).

Le greffage des RF dans le tissu en coton ne semble pas faire obstacle aux processus de migration. Vu les écarts-type de mesure, la valeur de la migration du THCP est similaire à celle du DMPPA. Ces deux RF ont été incorporés dans une même matrice (tissu en coton) selon le même procédé de mise en œuvre (greffage). Cependant il est difficile de conclure sur ce point car il n'a pas été possible de vérifier si le greffage était total ou partiel. Ainsi, la faible part mobilisée du RF pourrait correspondre à un résidu de produit n'ayant pas réagi lors du greffage. La remobilisation du RF après la première migration n'a pas été investiguée.

La migration de l'ion phosphate provenant du couple de RF AP/PBG est largement plus importante, en comparaison à celle des deux précédents RF incorporés dans une matrice similaire. Cette différence de migration ne peut pas être attribuée au caractère hydrophile de ces substances car le THPC présente un \log inférieur ($\log = -4,23$)¹⁴ à celui de AP ($\log = -1,26$)¹³ et à celui du PBG ($\log = -1,02$)¹⁵. La forte migration de l'ion phosphate provenant du couple de RF AP/PBG, par rapport à celle du THPC, et à celle du DMPPA, est probablement liée non seulement au coefficient de diffusion de ces substances mais également à leur taux de greffage dans le tissu en coton. Une analyse expérimentale de ces deux paramètres serait nécessaire pour pouvoir les discriminer.

14 Base de données Molinspiration Cheminformatics

15 Base de données www.chemicalize.org

Lorsque le trioxyde d'antimoine (Sb_2O_3) est incorporé par revêtement sur l'envers (backcoating) d'un tissu, la migration spécifique de l'antimoine est largement plus importante que lorsqu'il est incorporé à l'état fondu dans une matrice polymérique rigide (incorporation dans une fibre polypropylène ou bien dans un revêtement en PVC enduit). Ceci est valable aussi bien pour la part mobilisable du RF que pour la concentration obtenue dans la sueur synthétique après migration.

Concernant les modèles de fibres dans lesquelles le RF peut être incorporé, il peut être constaté que la mélamine est le composé qui a le plus fort taux de migration (16 %) par rapport à la quantité initiale de RF présente dans les matrices de polymères. Le système contenant du RDP atteint néanmoins la limite de solubilité de ce dernier composé.

Finalement, le vieillissement des échantillons n'a pas d'influence majeure sur la migration spécifique de la plupart des RF (différence non significative vu les écart-types de mesure) à l'exception du RF **MP** et du couple de RF **AP/PBG**. Elle est de l'ordre de 7 % pour la mélamine et de 13 % pour le phosphate provenant du couple **AP/PBG**. L'effet de vieillissement n'est donc significatif que pour ces deux compositions.

En conclusion de ces résultats de mesure de migration, il apparait donc que :

- La nature du couple polymère/RF conditionne significativement le processus de migration,
- Les substances les plus hydrophiles sont susceptibles d'entraîner des processus de migration plus importants. Toutefois, il n'est pas exclu que des substances peu hydrophiles puissent aussi migrer facilement en fonction de la structure des matériaux traités,
- L'incorporation du RF par greffage n'empêche pas la migration de ce dernier,
- L'étude de la migration de composés peu solubles dans l'eau requiert la mise au point d'un protocole opératoire particulier.

5.4. Résultats des mesures d'émission dans l'air

La détermination des émissions de RF a donc été réalisée par la technique dite de l'espace de tête – micro-extraction sur phase solide (HS-SPME, Head Space - Solid Phase Micro Extraction) (Figure 2). Cela consiste à introduire l'échantillon de matériau dans un flacon scellé. Les RF présents dans le matériau sont émis dans la phase gazeuse au-dessus de l'échantillon. Une extraction de la phase gazeuse par SPME permet de concentrer ces composés, qui sont ensuite désorbés directement dans l'injecteur du chromatographe pour être analysés. Cette technique a pour but de déterminer la quantité de RF transférable (ou mobilisable) en phase gazeuse selon différentes conditions de température. Elle permet d'apporter des indications sur les niveaux d'exposition par inhalation.

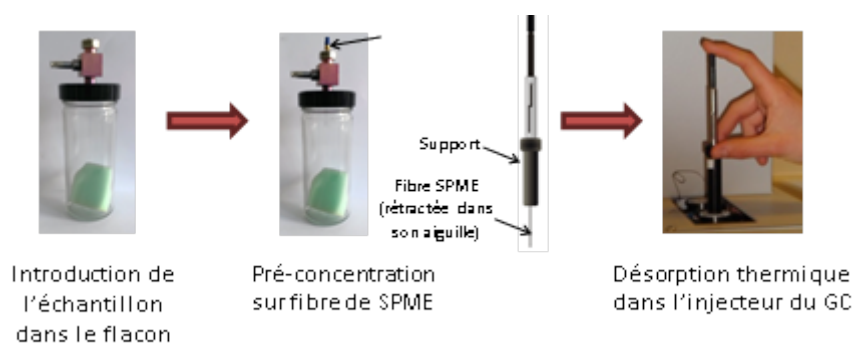


Figure 3 : Les différentes étapes de la technique HS-SPME

Les mesures de l'émission des RF concernent aussi bien les échantillons préparées au laboratoire, que ceux fournis par le FCBA. Les mesures ont été faites à température ambiante (23°C) d'une part, et à 60°C d'autre part, et pendant une durée de 30 min. Les résultats des mesures sont donnés dans le tableau 14.

Pour les échantillons de tissus et de films, les analyses ne montrent aucune émission de RF à 60°C et à 23°C. Selon les partenaires de la CRD, cela peut être dû :

- soit aux propriétés physico-chimiques des RF qui ne permettent pas leur émission en phase gazeuse dans les conditions appliquées ;
- soit aux trop faibles quantités émises pour être détectées.

Tableau 14 : Résultats des mesures d'émission des RF à partir des mousses

Echantillon	RF et % massique	Quantité émise (mg/g)		Part mobilisée	
		à 23°C	à 60°C	à 23°C	à 60°C
Mousse TCPP	TCPP 8.6% (calculé)	0.03	44 à 75	0.03%	50 à 90%
Mouse TDCPP	TDCPP 8.6% (calculé)	<LD	<LD (TCPP 0.04)	<LD	<0.002%
Mousse TPP	TPP 8.6% (calculé)	<LD	<LD (TCPP 0.07)	<LD	<0.002%
Mousse FCBA-1	TCPP 3% (analysé)	<LD	1.8	<LD	60%
Mousse FCBA-2	TCPP 4.5% (analysé)	0.03	91	0.06%	(200%)
Mousse FCBA-3	TCPP 8.7% (analysé)	0.04	136	0.04%	(150%)
Mousse FCBA-4	TCPP 6.5% (analysé)	0.02	77	0.03%	(120%)

Dans le cas du TCPP, la quantité minimale émise détectée par le système est de 0.23 µg, soit une limite de détection de l'ordre de 1 µg de TCPP/g d'échantillon rapportée au solide, ou encore de 230 mg/m³ rapportée au volume du dispositif (10 ml). Il est délicat de comparer cette limite de détection aux mesures préalablement effectuées sur des prélèvements de l'air intérieur, dont les valeurs sont de l'ordre du ng/m³. Néanmoins, il est vraisemblable que cette limite soit relativement élevée en comparaison avec celles des mesures effectuées, et donc que les valeurs déterminées ne soient pas représentatives des conditions d'exposition par inhalation. Cependant, il s'agit ici des premiers résultats concernant une méthodologie en cours de développement afin de caractériser les processus d'émission. En effet, la problématique est très complexe, et les dispositifs expérimentaux existants se heurtent à des phénomènes de dépôt des composés étudiés sur les surfaces des dispositifs de prélèvement.

Le processus d'émission est plus marqué avec le TCPP qu'avec les autres RF. Ceci est bien conforme aux résultats issus de la bibliographie avec un nombre important d'articles faisant état de la présence de TCPP dans l'air intérieur ou dans les poussières. En revanche, aucune émission de RF n'a été détectée pour les échantillons PU + TPP et PU + TDCPP

malgré l'ajout de TPP ou de TDCPP lors de la fabrication. Cela ne signifie pas forcément une absence d'émission du TPP et du TDCPP, mais plutôt des émissions inférieures à la limite de détection de la méthode.

De plus, la volatilité ne va pas seulement influencer le passage en phase gazeuse. La réabsorption par l'échantillon de mousse ainsi que l'adsorption sur les parois du flacon seront d'autant plus importants que la volatilité du composé sera faible. La combinaison de ces différents phénomènes peut influencer considérablement la part mobilisable mesurée et expliquer que des émissions de TCPP sont observées alors que, dans les mêmes conditions, aucune émission n'est détectée pour le TDCPP et le TPP.

Le tableau 15 présente différentes propriétés physico-chimiques de ces composés, en comparaison avec celles du TCPP. Les valeurs de températures d'ébullition, de pressions de vapeur saturante et de coefficients de partage octanol/air (K_{oa}) indiquent que le TDCPP et le TPP sont moins volatils que le TCPP et auront donc moins tendance à être émis en phase gazeuse.

Tableau 15: Propriétés physico-chimiques des RF étudiés

	Température d'ébullition (°C) ^a	Pression de vapeur saturante (mm Hg) ^{a,b}	Log K_{oa} ^{a,b}
TCPP	365,5	5,64E-05	8,203
TPP	441,2	6,28E-06	8,459
TDCPP	458,7	2,86E-07	10,622

^a valeurs estimées (source : *EPI Suite™, US Environmental Protection Agency's Office of Pollution Prevention and Toxics and Syracuse Research Corporation*)

^b à 25°C

Ces essais ont en outre conduit à deux résultats intéressants qui permettent de mieux appréhender la complexité des phénomènes étudiés :

- En premier lieu, de faibles émissions de TCPP ont également été constatées pour les échantillons de mousses PU vierge (non indiqué dans le tableau 14), de mousse TDCPP, et de mousse TPP (de l'ordre de la dizaine de µg/g). Elles correspondent respectivement à environ 0,32%, 0,09% et 0,16% des émissions retrouvées pour l'échantillon de mousse TCPP à 60°C). La présence de TCPP dans les échantillons de mousse TDCPP et de mousse TPP pourrait suggérer la présence de TCPP comme impureté dans les produits commerciaux de TDCPP et de TPP. Cependant, la présence de TCPP dans l'échantillon de mousse vierge, plus importante que pour les échantillons de mousse TDCPP et de mousse TPP, semble indiquer plutôt une contamination entre les échantillons au cours des étapes de fabrication ou de stockage de ces mousses, et non de réelles émissions de ce composé. Les blancs analytiques ont montré qu'il n'y avait pas de contamination provenant du système de mesure, ni d'effet mémoire entre deux échantillons.
- En deuxième lieu, la méthode d'étalonnage par ajouts dosés a permis de mettre en évidence des effets matrices très différents qui pourraient expliquer certains écarts entre les différents échantillons. On constate par exemple une faible pente pour la droite d'étalonnage de l'échantillon de mousse FCBA-1 par rapport aux autres mousses polyuréthanes. Cela indique que cette mousse présente un effet matrice important et retient donc fortement le TCPP, ce qui explique les émissions faibles. A l'inverse, on remarque des pentes importantes pour les échantillons de mousse TCPP, de mousse FCBA-2 et de mousse FCBA-3, associées à des émissions fortes. Cet effet matrice peut vraisemblablement provenir des différences de structure

(porosité ouverte ou fermée), et/ou de propriétés physico-chimiques et mécaniques (rigidité) de la mousse.

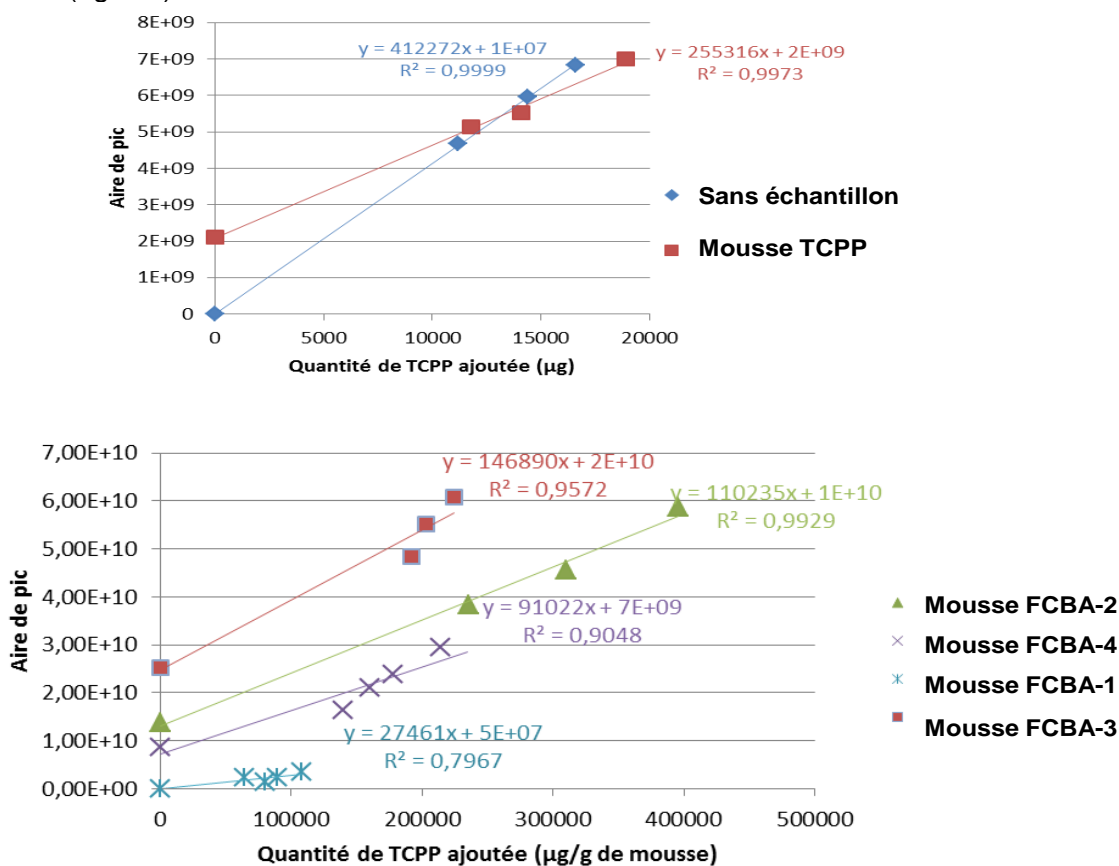


Figure 4 : Courbes d'étalonnage du TCPP pour les mesures d'émission

Les parts mobilisées des RF des échantillons de la mousse FCBA-2 et de la mousse FCBA-3 semblent relativement élevées par rapport au taux d'incorporation du TCPP dans ces matrices. Une inhomogénéité entre les différents échantillons d'une même mousse polyuréthane pourrait expliquer ces résultats. Cependant les résultats de différents réplicas, qui auraient pu vérifier cette hypothèse, ne permet pas de la confirmer sur ces échantillons.

En outre, une variation des quantités de TCPP émis par l'échantillon mousse de TCPP entre septembre et novembre 2014 a été observée. La détermination de la répétabilité de la méthode, ainsi que l'analyse de différents réplicas de cet échantillon montrent une hétérogénéité de cette mousse polyuréthane, et cette variation ne semble pas due à la méthode d'échantillonnage. Une évolution de l'échantillon au cours du temps pourrait peut-être expliquer cette augmentation.

Pour les autres échantillons, les analyses ne montrent aucune émission de RF à 60°C et à 23°C. Différentes hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce résultat. Tout comme le TPP et le TCPP, il est possible que les propriétés physico-chimiques des RF présents dans ces échantillons ne permettent pas leur émission en phase gazeuse dans les conditions appliquées. Il est également possible que les quantités émises soient trop faibles pour être détectées. Dans le cas des tissus greffés, de faibles émissions de tributylphosphate (TBP) ont été observées (0.03 à 1 mg/g). Ce composé ne correspond pas au RF greffé au tissu par le fabricant ; cependant, la présence de TBP comme additif au RF ou comme impureté pourraient expliquer ces émissions. Une pollution extérieure lors de la fabrication peut également être envisagée. Notons en revanche qu'aucun composé pouvant

provenir de la dégradation du RF employé n'a été détecté par cette méthode. La part mobilisable à 60°C peut donc représenter un fort pourcentage de la quantité de RF introduite dans le matériau : jusqu'à 100% dans le cas du TCPP.

Ces résultats sont bien conformes aux résultats issus de la bibliographie avec un nombre d'articles important faisant état de la présence de TCPP dans l'air intérieur ou dans les poussières. Dans des conditions normales d'utilisation (23°C), les émissions de RF observées restent très faibles sur la durée des expériences effectuées (30 min.). Dans les environnements intérieurs, cette part mobilisable va se partager entre l'air et les surfaces (notamment les particules en suspension et sédimentables), avec une prédominance pour les surfaces compte tenu des propriétés physico-chimiques des RF. Il n'est donc pas possible, en l'état actuel des développements et des recherches, de faire une corrélation entre la part de RF obtenue dans cette étude et les concentrations retrouvées en environnement intérieur (air et poussières). Cependant, et d'un point de vue qualitatif, le seul RF qui a été détecté dans ce travail est aussi celui qui est majoritairement identifié dans l'air intérieur.

Pour ce qui concerne les composés moins volatils, aucune émission de RF n'a été détectée dans les conditions de réalisation des mesures. Néanmoins, d'autres composés inattendus ont été parfois détectés. Ils proviennent vraisemblablement de diverses contaminations (TCPP, TBP).

Ces résultats montrent un fort effet de matrice observé dans le cas du TCPP. Par ailleurs, ils montrent aussi la nécessité d'améliorer la sensibilité de la méthode de mesure des émissions, ainsi que celle de validations méthodologiques complémentaires.

5.5. Conclusion

Cette étude, réalisée dans le cadre d'une convention de recherche développement entre l'Anses d'une part, et ses deux partenaires (C2MA et LNE) d'autre part, n'a pas permis d'atteindre tous les objectifs qui lui étaient assignés, et qui sont résumés en annexe de ce rapport.

Cependant, malgré des imperfections et des limites indéniables, les méthodes de mesure utilisées dans ces essais ont le mérite d'évaluer certains processus de migration/émission déjà bien anticipés d'une part, et de mettre en doute certaines affirmations quant aux comportements supposés bien maîtrisés des RF d'autre part.

Ainsi, elle a permis de démontrer l'émission dans l'air de certains composés parmi les plus volatils, ainsi que la migration d'une proportion importante des composés les plus hydrophiles dans la sueur artificielle. Il est donc difficile de trouver avec certitude un composé inerte à la fois pour l'émission et pour la migration.

Tous les composés n'ont pu être étudiés faute de moyens, mais certaines tendances peuvent être anticipées. Par exemple, un composé comme le V6, qui est proposé comme plus sûr vis-à-vis de l'émission, en raison de son haut poids moléculaire, risque d'avoir une migration conséquente en raison de sa forte solubilité dans l'eau. Cependant, ce composé n'a pas pu être obtenu auprès des producteurs et n'a donc pu être étudié.

Le mode d'incorporation du RF ne semble pas non plus garantir une complète immobilisation au sein de la matrice. Ainsi, les RF greffés à la matrice polymère ont donné lieu à des processus de migration, alors que cette technique est censée prémunir de toute libération ultérieure du composé. La faible part mobilisée du RF pourrait correspondre à un résidu de

produit n'ayant pas réagi lors du greffage, et il n'a donc pas pu être statué quant au mécanisme précis de cette migration (monomère résiduel non greffé ou bien altération du greffage). Des études plus poussées sont nécessaires.

Ainsi, dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de garantir l'absence de migration et d'émission pour quelque RF que ce soit.

Limites de l'étude

Cette étude a été effectuée en grande partie grâce à une adaptation des protocoles appliqués dans d'autres domaines (migration des composés d'emballages destinés au contact avec des denrées alimentaires notamment), car aucun protocole normalisé ou même simplement faisant consensus au plan scientifique n'est disponible. Elle s'est ainsi heurtée à plusieurs limites inhérentes à la complexité et à la diversité physico-chimique des systèmes étudiés.

Certains résultats nécessiteraient une étude plus détaillée : ainsi, la remobilisation de RF « greffés » après une première migration n'a pas été investiguée. De même, dans certains cas, la limite de solubilité du RF dans la sueur artificielle a été atteinte, mais des essais avec renouvellement du fluide n'ont pu être mis en place. Aussi, une émission importante de TCPP a été observée, conduisant même à la pollution d'autres échantillons. Mais ces résultats sont en contradiction avec le faible impact du vieillissement (21 jours à 50°C en enceinte climatique) sur les résultats obtenus avec l'échantillon de mousse TCPP. La méthodologie proposée pour caractériser les émissions reste exploratoire, et l'influence de tous les paramètres expérimentaux n'a pas encore été investiguée.

En outre, une compréhension approfondie des processus de migration et d'émission concernant les mousses de rembourrage devra nécessairement intégrer l'incidence de la texture (densité, ouverture des cellules), du mode, et de l'état de réticulation sur ces processus. Un questionnement porte également sur la localisation des RF dans ces structures :

- localisation à l'intérieur des parois des cellules ;
- adsorption sur celles-ci ;
- emprisonnement dans la phase gazeuse présente dans les cellules.

De ce fait, la possibilité d'une émission ou d'une migration accrue dans le cas de contraintes mécaniques répétées ou d'endommagement mécanique de ces matériaux est probable.

La complexité de la structure des textiles de recouvrement est une réelle limite méthodologique car elle rend délicate la compréhension des processus étudiés en raison de possibles interactions entre constituants des différentes couches (effets d'écrantage, interactions entre processus de migration ou d'émission entre substances). En conséquence, afin d'aller plus loin, des études du comportement des structures des textiles recomposées devraient être réalisées.

Le manque d'informations sur les compositions des couples « matrice/RF », ainsi que la non disponibilité de certains RF pour de cette étude, ont limité la réalisation des bilans de matière et la compréhension des interactions entre les différents constituants. En outre, l'étude des produits de dégradation des RF n'a pu être effectuée faute d'identification de ces composés.

6. Effets sanitaires et environnementaux des retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés

Ce chapitre comporte 3 parties successives :

- Une première partie est un rappel des différentes dispositions de la réglementation européenne REACH¹⁶ (Règlement n°1907/2006), et un résumé du statut réglementaire européen actualisé de chacun des 22 RF et synergistes identifiés comme étant les plus utilisés dans les meubles rembourrés.
- Une deuxième partie est relative aux données de toxicité des différentes catégories de RF. Un résumé succinct de ces données est fourni dans ce chapitre, alors que le détail de ces données est fourni en annexe du rapport. Lorsque la disponibilité des données le permet, certains de ces effets sont documentés de façon plus détaillée. C'est le cas en particulier des effets neurotoxiques de certaines substances, et parfois de familles de substances
- Une troisième partie résume les données de toxicité et les données environnementales (écotoxicité, persistance, et bioaccumulation) des 22 RF identifiés, ainsi que des produits chimiques synergistes ajoutés pour l'efficacité de l'ignifugation. Pour chacun de ces 22 produits chimiques, une fiche détaillée est mise en annexe du rapport.

6.1. Statut réglementaire des RF sélectionnés

L'ensemble des substances traitées dans le rapport (pour leurs données de toxicité et leurs données environnementales) ont fait l'objet d'une actualisation des informations réglementaires disponibles les concernant. Ces informations sont reprises dans chacune des fiches mises en annexe.

Le tableau 21, mis en annexe, liste les informations relatives à leurs classifications (harmonisées ou autotaxonomie).

Statut REACH

La première procédure de REACH est l'enregistrement des substances. A cet effet, un dossier contenant notamment des données scientifiques (physico-chimie, toxicologie, et écotoxicologie) doit être fourni à l'Agence européenne (ECHA), et ce dès que la substance est mise sur le marché à plus d'une tonne/an. La précision des informations exigées dans ces dossiers varie en fonction du tonnage mis sur le marché (cf. règlement REACH).

La plupart des dispositions du règlement REACH concernent les substances et les mélanges chimiques. Dans la mesure où des articles (par exemple des meubles, du textile..) contiennent ou sont traités par des substances chimiques, les fournisseurs de ces articles

¹⁶ REACH : Registration (enregistrement), Evaluation, Authorisation (autorisation) et Restriction des substances chimiques.

doivent s'assurer que la substance chimique incluse est bien enregistrée. Par ailleurs, les producteurs ou les importateurs d'articles ont l'obligation d'enregistrer les substances destinées à être rejetées intentionnellement dans des conditions normales ou prévisibles d'utilisation.

Une substance dont la quantité annuelle mise sur le marché est inférieure à moins d'une tonne ne fait pas l'objet de pré-enregistrement ou d'enregistrement. Aucune donnée scientifique n'est donc transmise à l'agence européenne pour ces substances. Pour toutes les substances encore en statut de pré-enregistrement, elles devront être enregistrées au plus tard le 1^{er} juin 2018. Au-delà de cette date, les substances ne pourront plus être ni fabriquées, ni mises sur le marché.

En dehors de l'étape de pré-enregistrement ou d'enregistrement, les substances peuvent être inscrites à l'annexe XIV (substances soumises à autorisation) ; dans ce cas elles ont une date limite d'utilisation. Après cette date d'expiration, la mise sur le marché et l'utilisation de la substance seront interdites sauf si une autorisation, limitée dans le temps, est délivrée après le dépôt d'une demande d'autorisation argumentée auprès de l'ECHA.

La troisième procédure majeure de REACH est la restriction : si un risque inacceptable a été identifié concernant une utilisation particulière d'une substance, une décision de restriction ou même une interdiction de commercialisation et d'utilisation de la substance, y compris dans les articles, peut être émise. Les restrictions sont inscrites dans l'annexe XVII de REACH.

A la fin du premier semestre 2015 :

- 3 substances sont pré enregistrées (MP, PBG, et BAPP),
- toutes les autres substances ont déjà fait l'objet d'un dossier d'enregistrement dans le cadre du règlement REACH.

Substances soumises à autorisation :

Le HBCDD est inscrit à l'annexe XIV en vue d'une interdiction pour tous les usages. Un usage particulier peut être autorisé s'il y a une demande acceptée. Ainsi, une demande d'autorisation a été introduite pour son usage comme additif RF dans le polystyrène expansé, mais elle a été refusée. La date limite de production et d'utilisation du HBCD est le 21/08/2015. Aucune autre substance parmi les 22 étudiées dans cette saisine n'est inscrite à ce jour à l'annexe XIV.

Substances soumises à restriction :

Le DécaBDE : un dossier de restriction pour certains usages a été mis en consultation au niveau européen jusqu'au 17/03/2015. Ces restrictions concernent la fabrication et la mise sur le marché de la substance en tant que telle et au sein d'articles à des concentrations supérieures à 0,1% : les plastiques et les tissus ignifugés sont concernés. Aucune autre des substances étudiées dans cette saisine n'est inscrite à ce jour à l'annexe XVII.

Autres informations majeures sur ces substances :

Le TPP est inscrit sur la liste du CORAP¹⁷ et sera étudié par le Royaume-Uni pour son effet suspecté de perturbateur endocrinien (démarrage de l'évaluation en 2015).

¹⁷ CORAP : plan d'action continu communautaire (substances soumises à évaluation)

Le DBDPE, inscrit sur la liste du CORAP, a été classé comme substance PBT.

Le TCP est également inscrit sur la liste du CORAP et fait l'objet d'une évaluation par le Danemark pour ses effets suspectés de PBT et de neurotoxique (en lien avec son utilisation dans l'industrie aéronautique).

Classification CLP :

- Le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JO UE du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la substance harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI du règlement CLP.
- Ce règlement a pour objet d'assurer que les dangers des substances chimiques soient clairement communiqués aux travailleurs et aux consommateurs de l'Union européenne grâce à la classification et à l'étiquetage des produits chimiques. Dans la plupart des cas, les fournisseurs doivent déterminer eux-mêmes la classification d'une substance ou d'un mélange. C'est le principe de l'auto-classification.

La plupart des 22 substances bénéficient seulement d'une auto-classification réalisée par les déclarants. Seules 6 substances sur les 22 bénéficient d'une classification harmonisée selon l'annexe VI du CLP. Elles sont listées dans le tableau 16. Les deux classifications (harmonisée et auto-classification) sont détaillées, pour l'ensemble des substances considérées, dans le tableau 21, mis en annexe du rapport.

Tableau 16 : Liste des substances ayant une classification harmonisée.

HBCDD (25637-99-4)	Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361 Toxicité pour la reproduction, catégorie supplémentaire : effets sur ou via l'allaitement ; H362
TDCP (13674-87-8)	Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351
Trioxyde d'antimoine (1309-64-4)	Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351
Acide orthophosphorique (7664-38-2)	Corrosion catégorie 1B ; H314
ToCP (78-30-8)	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 1 ; H370** Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411
TBBPA (79-94-7)	Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410

Evaluation par le CIRC

La classification selon le CIRC (centre international de recherche sur le cancer) se décompose en 4 groupes :

Groupe 1 : l'agent est cancérogène pour l'homme.

Groupe 2A : l'agent est probablement cancérigène pour l'homme.

Groupe 2B : l'agent est peut-être cancérigène pour l'homme.

Groupe 3 : l'agent est inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme.

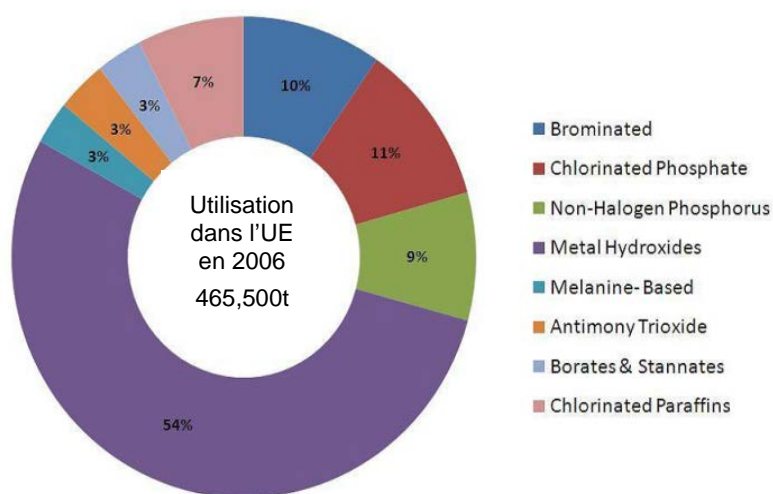
Les substances ayant été évaluées par le CIRC sont : le DécaBDE et la mélamine (les 2 évaluées en 1999 comme cancérigènes de catégorie 3), ainsi que le Trioxyde d'antimoine (évaluée en 1989 comme cancérigène de catégorie 2B).

6.2. Généralités sur la toxicité des RF

Les groupes majoritaires de RF des meubles rembourrés sont :

- Les substances organiques halogénées (brome et chlore, 21% de la consommation en 2006)
- Les substances organophosphorées (20% de la consommation en 2006)
- Les substances à base d'azote (la mélamine et ses dérivés).

Pour les industriels, les RF bromés présentent l'avantage d'être efficaces (les quantités exigées sont relativement faibles) et peu onéreux. C'est pour cela qu'ils ont été utilisés de façon massive.



D'après Arcadis, 2011

A. Les composés polybromés

Différents composés polybromés sont utilisés comme RF (Tableau 17). Ils représentent 30% des RF utilisés au niveau européen.

Tableau 17 : Composition des PBDE commerciaux exprimée en % [congénère (%)]

congénères	Penta-mix (%)	Octa-mix (%)	Deca-mix (%)
triBDE	0-1 [BDE-17 ; 28]		
tétraBDE	24-38 [BDE-47 (37); 66 (0,3)]		
pentaBDE	50-62 [BDE-99 (35); 100 (7) ; 85]		
hexaBDE	4-8 [BDE-153 (4); 154 (2.5); 138]	10-12 [BDE-153 (10); 154 (2)]	
heptaBDE		43-44 [BDE-183 (40)]	
octaBDE		31-35 [BDE-197 (10); 203; 196]	
nonaBDE		9-11 [BDE-207 > 208 > 206]	0,3-3
decaBDE		0-1	97-99

D'après « Projet d'évaluation des risques sanitaires. Les PolyBromo Diphenyl Ethers. EHESP. Buckenmeier et al, Projet PERSAN, 2010.

Ils se répartissent comme suit :

- BTBPE : Bis (2,4,6-tribromophénoxy) éthane : *en remplacement de l'OctaBDE*
- HBCD : Hexabromocyclododécane avec les métabolites :
- PBB : Biphényles polybromés. *Ces composés, produits massivement dans les années 70, ont été retirés du marché mondial en 2000, suite à de nombreuses études démontrant leur toxicité.*
- PBCD: pentabromo-cyclododécène
- PBDE : Polybromodiphényles éthers dont le DécaBDE : Décabromodiphényle éther
- TBB : 2-Ethylhexyl-2,3,4,5-Tétrabromobenzoate et le TBPH : Bis (2-Ethylhexyl) 2,3,4,5-Tétrabromophthalate : *en remplacement du PentaBDE*
- TBBPA : Tétrabromobisphénol A
- TBCD: tétrabromo-cyclododécadiène

Il existe 75 composés aliphatiques, aromatiques et cyclo-aliphatiques différents utilisés comme RF bromés, répartis en 6 familles qui sont : le tétrabromobisphénol A (TBBPA), les polybromodiphényles éthers (PBDE), l'hexabromocyclododécane (HBCD), le polystyrène bromé, les bromophénols et l'anhydride tétrabromophthalique.

Les 6 familles de RF bromés sont réparties en 2 sous-groupes : les RF dits « réactifs » tels que le TBBPA, insérés dans le polymère de manière covalente et le second type avec des RF dits « additifs » tels que les PBDE et l'HBCD qui sont simplement mélangés au polymère. Ces derniers sont ainsi plus facilement relargués des matériaux. En effet, la proportion de RF libérée dans l'environnement est dépendante de la manière dont ces substances chimiques sont ajoutées aux polymères, *i.e.* « réactifs » ou « additifs » (Birnbaum et Staskal, 2004).

Les RF polybromés se caractérisent globalement par des propriétés physico-chimiques qui les rendent lipophiles et bioaccumulables, au même titre que certains autres polluants organiques persistants (POP) halogénés (dioxines, polychlorobiphényles).

Les PBDEs commerciaux sont des éthers aromatiques bicycliques et sont fabriqués par bromation de l'éther de diphenyle. Ils sont structurellement similaires aux polychlorobiphényles (PCB) et sont appelés les PCB du futur. Les PBDE sont une famille de 209 composés théoriquement possibles et répartis en 10 groupes du mono au DécaBDE. La nomenclature usuelle consiste à les désigner par un nombre donnant des informations sur le degré de bromation et sur la position des atomes de brome sur les cycles benzéniques.

Le Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec (CEAEQ)¹⁸ mentionne que jusqu'à 30% de tout ce qui entre dans la composition des matériaux d'ameublement peut être constitué de RF. Le TBBPA et le DécaBDE sont les deux RF bromés les plus couramment utilisés dans le monde¹⁹.

Les PBDE étaient disponibles dans le commerce sous forme de trois mélanges techniques : penta-, octa- et DécaBDE. Chaque mélange n'est pas exclusivement une combinaison pure de penta-, octa-, ou deca-congénères, mais contient une certaine quantité des congénères bromés supérieurs ou inférieurs. Par exemple, le TétraBDE est un mélange de 41% tétra, 45% penta, 7% hexa- et 7% à 8% de PBDE non précisés. Le PentaBDE est constitué de

¹⁸ http://www.ceaeq.gouv.qc.ca/analyses/nouv_para_org.htm

50% à 60% de Penta, 24% à 38% de Tétra et de 4% à 8% d'HexaBDE (Masten et Carson, 2001 ; Siddiqi et al, 2003).

Pour l'Union Européenne, le DécaBDE est le plus utilisé à l'échelle mondiale (83% de la production mondiale de PBDE ; BSEF, 2009²⁰) et reste le seul mélange de PBDE autorisé, l'utilisation des formulations commerciales Penta et Octa ayant été interdite depuis 2004. Toutefois les producteurs ont convenu de cesser la production et la commercialisation du DécaBDE en 2013.

Une des controverses correspond à l'importance de la débromation du DécaBDE dans l'environnement vers des substances congénères moins bromées (Stapleton et al, 2006). La débromation implique l'apparition de congénères similaires à ceux présents dans les substances interdites comme le Penta et l'OctaBDE après dégradation physique. En effet, il est démontré que sous l'effet du rayonnement UV, le DécaBDE perd rapidement un ou plusieurs atomes de brome et qu'il peut par conséquent se dégrader pour produire l'ensemble de la série des polybromodiphényles éthers, ainsi que les furanes correspondants (Watanabe et Tatsukawa, 1987; Soderstrom *et al*, 2004; Ahn et al, 2006).

Les données sur le métabolisme et la toxicité des RF polybromés sont parmi les plus documentées. C'est le cas en particulier des PBDE, pour lesquels il semble y avoir trois voies métaboliques principales : le clivage de la liaison diphényle éther, l'hydroxylation, et la débromation/hydroxylation. La plupart des produits de la métabolisation des PBDE, qui ont été identifiés en expérimentation animale ou *in vitro*, sont retrouvés aussi chez l'homme.

Les données de toxicité animale des polybromés sont en faveur d'une faible toxicité aiguë, alors que plusieurs effets sont documentés sur le long terme. Il s'agit en particulier :

- Des effets sur la fonction thyroïdienne avec une perturbation de l'homéostasie thyroïdienne, une diminution de la thyroxine sérique (T4), ou de la triiodothyronine (T3). Ces effets ont été mis en évidence chez l'animal et plusieurs études chez la femme enceinte ont montré un lien entre l'exposition aux PBDE et une perturbation de certaines hormones thyroïdiennes.
- Des effets neurotoxiques, avec des anomalies comportementales et cognitives, se produisent chez l'animal suite à une exposition prénatale et/ou postnatale à certains PBDE. Des niveaux de charge corporelle relativement élevés ont été retrouvés chez des nourrissons et des jeunes enfants ainsi que dans le lait maternel. Plusieurs études épidémiologiques ont démontré une relation, chez les enfants, entre l'exposition prénatale et postnatale aux PBDE d'une part, et certains effets d'autre part. ces effets sont un faible poids à la naissance, un faible tour de tête et de poitrine, et une diminution des fonctions de coordination de la motricité, de cognition, et de concentration.
- Des effets reprotoxiques, avec en particulier une perturbation des hormones impliquées dans la fonction de reproduction, une diminution de la distance anogénitale, du poids relatif des testicules et des ovaires, et une altération de la production spermatique sont rapportés avec ces composés. Chez l'Homme, des données épidémiologiques montrent une relation entre les taux de PBDE dans le lait maternel et dans le sang d'une part, et la fréquence de cryptorchidies, l'augmentation de la durée de gestation, ou la fréquence des accouchements prématurés, d'autre part.
- Des effets cancérogènes avec les PBDE ont été rapportés. Ces effets ont été démontrés avec le PentaBDE et l'OctaBDE. Le cas du DécaBDE est plus controversé, mais les données sont plutôt en faveur d'un potentiel cancérogène.

²⁰ Bromine Science and Environmental Forum (BSEF) (2009) ; <http://www.bsef.com>

B. Les composés organophosphorés

La disponibilité des données de toxicité des RF organophosphorés est assez inégale d'une substance à l'autre. Les principaux effets avérés en expérimentation animale sont :

- La neurotoxicité, qui peut se manifester de deux façons distinctes : la première résulte d'une inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase, qui induit une accumulation de l'acétylcholine dans la fente synaptique, et une hyperstimulation des récepteurs muscariniques et nicotiques. La deuxième, connue comme étant une neurotoxicité retardée par rapport à l'exposition, est une maladie neurodégénérative caractérisée par une dégénérescence wallerienne de l'axone et de la myéline du système nerveux central et périphérique. Le mode d'action neurotoxique de l'isomère ortho du TCP (l'o-TCP) est le plus documenté, et il a été mis en évidence lors de plusieurs études concordantes. Du fait de sa présence possible sous forme d'impureté dans les produits commerciaux, il contribue aux effets neurotoxiques possibles de ces derniers. Chez l'Homme, de nombreuses données montrent un lien entre l'exposition à certains organophosphorés et des effets neurotoxiques, en particulier en milieu professionnel.
- Des effets reprotoxiques et des effets sur le développement ont été rapportés avec le TCP, le TCEP, et le TDCP. Il s'agit en particulier de la baisse de fertilité, de la baisse de la production et de la mobilité spermatique, et de la diminution de la taille des portées. Chez l'Homme, certaines observations suggèrent que le TDCP puisse diminuer le taux de progestérone et augmenter celui de la prolactine.
- Des effets cancérigènes ont été montrés chez l'animal pour le TBP, le TCEP, le TDCPP, et le TEHP. Chez l'homme, les données disponibles ne permettent pas de confirmer ces effets.

6.3. Résumé des effets sanitaires et environnementaux des RF et des synergistes utilisés dans les meubles rembourrés

Pour recenser les données et les informations concernant les effets sur la santé et l'environnement, une revue de la littérature a été effectuée pour la période courant d'octobre 2013 à juin 2015. Pour cela, la consultation des évaluations de risques des RF publiées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou international, et par les revues scientifiques, a été privilégiée. De même, une consultation des bases de données toxicologiques a été réalisée pour actualiser ces données. Cette revue de la littérature a porté sur l'ensemble des RF et des produits synergistes identifiés comme étant les plus utilisés dans les meubles rembourrés.

Il ressort de cette revue que toutes les substances sont enregistrées dans REACH, à l'exception de 3 d'entre elles, qui sont le PBG, la MP, et le BAP. Les données expérimentales mises à disposition par les industriels sont *a minima* celles requises pour la gamme de tonnages correspondant. Ainsi :

- Pour les substances enregistrées entre 100 et 1000 tonnes/an (acétate de zirconium, acide phosphinique, hexafluorozirconate de dipotassium, DMPPA, TBPH, V6, et acide orthophosphorique), les données relatives à la toxicité humaine se limitent le plus souvent à une étude de toxicité subaiguë (de 28 jours) et/ou subchronique (de 90 jours) – qui peuvent (sous réserve d'une justification appropriée) ne pas être fournies – une étude de la reprotoxicité (fertilité et développement) sur une espèce, ainsi que des tests *in vitro* de génotoxicité.
- Pour les substances enregistrées à plus de 1000 tonnes/an (IPTPP, TBBPA, DBDPE, DécaBDE, HBCD, THCP, et Sb_2O_3), des études de toxicité chronique sont généralement fournies, ainsi qu'une étude de cancérogénicité. Il y a très peu de données chez l'Homme pour ces composés. C'est pourquoi, la revue des effets s'appuie sur les données animales.
- Pour les substances n'ayant pas fait l'objet d'un enregistrement à l'heure actuelle, les données sont soit quasi-inexistantes pour deux d'entre elles (PBG, et MP), soit réduites à quelques données très limitées fournies par un industriel à l'Agence australienne de réglementation des produits chimiques, et résumées par l'US-EPA (2014) pour le BAPP.

Par ailleurs, pour certains RF, se pose le problème de l'identité des substances qui les composent. Par exemple, l'IPTPP est constitué d'un mélange de plusieurs isomères dont l'identité n'est pas toujours précisée ; il est donc difficile de juger de la pertinence du mélange testé au regard de celui qui compose le produit tel qu'il est commercialisé. C'est le cas aussi du TCP qui se présente sous la forme d'un mélange complexe contenant plusieurs isomères du crésyl-phosphate, dont 3 seulement ont été identifiés (NTP, 1994) (isomères ortho, méta, et para), et dont l'un (l'ortho-TCP) est reconnu pour sa neurotoxicité. La composition précise du produit commercial dépend alors des processus de fabrication et de purification utilisés et peut donc varier de façon substantielle selon les fabricants.

Ainsi, et au vu des données disponibles, et qui sont le plus souvent résumées (et sans préjuger de la qualité des études qui n'a pas fait l'objet d'une analyse détaillée) :

- Certains RF présentent une **toxicité sur la reproduction**. C'est le cas notamment de l'HBCD, classé toxique pour la reproduction de catégorie 2, mais aussi du TBPH pour lequel des effets reprotoxiques ont été rapportés dans certaines études, et du TCP qui entraîne des effets sur les ovaires après une exposition chronique chez l'adulte. Selon l'US-EPA (2014), l'IPTPP aurait un fort potentiel de toxicité du développement embryonnaire et une structure chimique susceptible d'induire des effets neurotoxiques. Une étude récente a également montré des effets reprotoxiques de la mélamine chez la souris.

- Le TPP est inscrit sur la liste des substances à évaluer dans le cadre de REACH en raison d'un **effet PE** potentiel.
- Certains RF peuvent être considérés comme **potentiellement cancérogènes chez l'Homme**. C'est le cas notamment du TDCPP et du trioxyde d'antimoine qui sont classés cancérogènes de catégorie 2 selon le règlement CLP. Par ailleurs, les experts de l'US-EPA, en se basant sur l'ensemble des données disponibles ont classé le DécaBDE comme ayant potentiellement des effets cancérogènes chez l'Homme. En ce qui concerne le V6, l'US-EPA considère que le risque est modéré (US-EPA, 2014). Concernant le TCPP, sur la base des résultats d'une étude de 13 semaines, les experts européens considèrent que certains des effets observés pourraient avoir une évolution cancéreuse selon un mécanisme non génotoxique. Enfin pour le DBDPE, même s'il n'y a pas de données de cancérogénicité, en raison d'une analogie de structure avec le DécaBDE, son potentiel cancérogène ne peut pas être exclu. Il en est de même que pour le TBPH (US-EPA, 2014). Le THCP, quant à lui, aurait un effet promoteur de tumeurs cutanées.
- Plusieurs RF sont suspectés d'exercer **une neurotoxicité**, soit après exposition à l'âge adulte, soit au cours du développement. C'est le cas en particulier du DécaBDE mais aussi du DPDPE qui est un analogue structural du DécaBDE, ainsi que du TCP.
- D'autres RF ont la **thyroïde comme organe cible** ; par exemple une augmentation du poids de la thyroïde associée à des modifications histopathologiques a été observée à l'issue d'une étude sur 2 générations du V6. Des effets sur la thyroïde ont également été rapportés dans plusieurs études sur l'HBCD.
- Le **système immunitaire** peut également être la cible de certaines de ces substances comme le TCP par exemple.

En complément de leurs effets de toxicité, les RF identifiés au cours de cette étude peuvent également présenter **un effet sur l'environnement**. L'écotoxicité aiguë et chronique du TDCP ou de l'HBCD par exemple, est élevée ainsi que sa persistance dans différents compartiments de l'environnement.

Certains RF sont **difficilement biodégradables** et donc susceptibles d'être persistants dans l'environnement ; il s'agit par exemple du TCPP, du DBDPE, du BAPP, du TCP, de l'IPTPP et du trioxyde d'antimoine. Le TBPH, quant à lui, produit des métabolites et des produits de dégradation très persistants dans l'environnement.

En conclusion, et pour chacune des substances identifiées, les données disponibles ne permettent pas d'exclure une toxicité potentielle sur la santé humaine ou sur l'environnement. Pour certains de ces RF, des données sont clairement en faveur d'une toxicité sur certaines fonctions. Elles sont à l'origine de mesures réglementaires en vue de limiter leur utilisation.

7. Estimation qualitative du rapport bénéfiques/risques de l'utilisation des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés

L'objectif de cette expertise était de répondre à la question principale de la saisine qui est de se prononcer sur le rapport entre :

- la baisse de la fréquence et de la gravité des incendies qui pourrait résulter de la généralisation du traitement par des RF des meubles rembourrés domestiques ;
- et l'augmentation des risques sur la santé et sur l'environnement résultant de cette généralisation du traitement par les RF.

Ainsi, l'Agence a conduit cette expertise selon deux axes distincts et complémentaires :

- Le premier axe a porté sur une revue des données disponibles relatives à l'efficacité supposée des RF utilisés dans les meubles rembourrés à faire réellement baisser la fréquence et la gravité des incendies domestiques. Cette partie de l'expertise a été réalisée par le groupe de travail (GT) SHS de l'Agence. Les conclusions du rapport d'expertise de ce GT ont été publiées en septembre 2014²¹. Elles sont reprises ci-dessous *in extenso*.
- Le deuxième axe a porté sur une revue des données relatives aux effets des RF utilisés dans les meubles rembourrés. Ces données concernent aussi bien leurs effets sur la santé et sur l'environnement, que leurs potentiels d'exposition liée à la migration et l'émission en surface des matrices traitées (les mousses et les revêtements). La synthèse de ces données est donnée ci-dessous.

7.1. Conclusions du groupe de travail du GT SHS

La généralisation du traitement des meubles rembourrés domestiques par des RF comme moyen de réduire le risque d'incendie et le nombre de victimes associées soulève plusieurs interrogations que le GT a tenté de documenter :

Quelles sont les données disponibles en France sur les victimes d'incendie dont les meubles rembourrés domestiques sont à l'origine ?

- Les sources de données qui permettent d'apporter un descriptif des conséquences sanitaires et matérielles des incendies en France sont multiples (administrations, instituts de recherche, agences sanitaires...). En revanche au niveau français, ces données ne permettent pas d'identifier le niveau d'implication des meubles rembourrés dans les incendies domestiques.
- En 2012 ont été recensés en France :

²¹ RAPPORT de l'Anses relatif à l'évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés - Partie 1: Efficacité contre le risque d'incendie des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. Septembre 2014

- 250 000 incendies en habitation déclarés auprès des assurances,
 - 81 027 incendies en habitation avec déplacement des sapeurs-pompiers,
 - 459 décès par incendie domestique (code CIM9 : E890-899 et CIM10 : X00-X09), 1 332 victimes graves et 13 350 victimes légères.
- Environ 70% des feux, quelle que soit leur gravité, se développent le jour, 70% des incendies mortels se déclenchent la nuit.
 - Le risque incendie n'est pas distribué de manière identique dans la population. Ce risque est influencé par de multiples déterminants peu renseignés dans les études et les données recueillies par les services chargés de la prévention, incluant l'ancienneté du bâti, des caractéristiques sociodémographiques, la consommation de tabac, etc.. Les décès se concentrent essentiellement sur les populations adultes et âgées de plus de 65 ans. Les femmes sont moins touchées que les hommes (sex-ratio homme/femme = 1,8)
 - 53% des 95 incendies qui ont fait l'objet d'une recherche des causes et circonstances d'incendie (RCCI) par la brigade des sapeurs-pompiers de Paris (BSPP) en 2012 n'ont pas de cause d'incendie identifiée.
 - Les données sur l'origine du feu (allumette, briquet, défaillance électrique...) ou la nature du premier élément à prendre feu (meuble rembourré, électroménager...) ne sont pas renseignées en France. Il est par conséquent difficile d'estimer l'impact des meubles rembourrés dans les incendies domestiques en France.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier la part des incendies dont les meubles rembourrés constituent le premier élément à prendre feu dans un incendie, ni le nombre de victimes associées.

Ya-t-il des données relatives à l'efficacité des RF dans les pays qui ont adopté des mesures de prévention du risque incendie ?

- Aux États-Unis (Californie), le traitement des mousses avec des RF s'est généralisé à partir des années 1975 (adoption de la norme TB 117). Cependant l'efficacité des RF n'a pas été démontrée malgré des controverses depuis le début des années 1980. La baisse du nombre de décès par incendie résulte d'une multitude de facteurs (dont la réduction du tabagisme ou l'introduction de détecteurs de fumée). L'appareil statistique aux États-Unis ne permet pas de quantifier le poids relatif de ces cofacteurs. La part des RF dans la réduction des incendies n'est pas mesurée. Il n'est donc pas prouvé que l'usage des RF dans le cadre de la norme TB117 a amélioré la sécurité incendie (à la fois en termes de prévention contre l'inflammation à partir de petites flammes et de réduction de l'intensité d'un feu).
- Au Royaume-Uni, la réglementation visant à réduire le risque d'incendie dû aux meubles rembourrés a été adoptée en 1988. Elle met en place des tests de résistance au feu plus exigeants qu'aux États-Unis. Ils sont associés à d'autres mesures de politiques publiques afin de lutter contre le risque incendie. Selon l'étude la plus convaincante (Greenstreet Berman 2009), le nombre de décès sur la période 2002 – 2006 dans des incendies dont l'origine est un meuble rembourré a baissé de 65% par rapport à la période 1985 – 1988 alors que la baisse n'est que de 48 % pour les autres décès par incendie. Sur la période 2003 – 2007, le nombre annuel de vies sauvées a été estimé à 54,5 par an. Malgré une méthodologie pertinente, les résultats de l'étude soulèvent des doutes sur la rigueur des calculs mis en œuvre et l'estimation des 54 vies sauvées annuellement. D'autres facteurs au cours de cette même période de l'étude ont vraisemblablement eu une influence positive permettant de faire reculer la fréquence annuelle des incendies et amènent à nuancer l'efficacité de la réglementation FR : la baisse tendancielle de la consommation du tabac, la

diffusion des détecteurs de fumée ou la sensibilisation de la population au risque incendie sont autant d'éléments qui participent également à l'évolution à la baisse du nombre d'incendies. Si les RF ont eu une efficacité, c'est uniquement lors des incendies dont le premier objet enflammé est un meuble rembourré ayant pris feu à la suite d'une ignition par une cigarette ou une allumette et non à la suite d'un autre type d'ignition (briquets, bougies...).

Les données relatives à l'efficacité des RF aux États-Unis (Californie) et au Royaume-Uni ne peuvent être comparées étant donné les différences de protocoles des tests mis en œuvre en application de la réglementation et des autres mesures des politiques publiques visant à réduire le risque incendie.

Quelle réduction du nombre de victimes pourrait-on attendre en France d'un traitement des meubles rembourrés domestiques aux RF?

- L'étude Chevallier (2005) est régulièrement utilisée pour justifier l'intérêt d'une réglementation favorisant l'usage des RF dans les meubles rembourrés. L'actualisation de cette étude avec des données plus récentes en modifie les conclusions. Chevallier concluait à un rapport bénéfices/coûts très favorable. Le calcul d'actualisation minima décrit dans le présent rapport fait apparaître des bénéfices de 4 à 40 fois plus faibles et des coûts de 2 à 3 fois plus élevés. Selon les hypothèses retenues, le rapport bénéfices/coûts peut être estimé inférieur à 1.
- Le rapport bénéfices/coûts de cette étude ne prend pas en compte les impacts sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux RF.

Au vu des données disponibles, il n'est pas possible d'estimer la réduction du nombre de victimes qui résulterait de la généralisation de cette seule mesure.

Ya-t-il des mesures alternatives au traitement des meubles rembourrés domestiques aux RF et que peut-on dire de leur efficacité ?

- Selon les données au Royaume-Uni, 34% des incendies se produisent dans des logements non équipés de détecteurs avertisseurs autonomes de fumée (DAAF) alors que 90% des logements sont équipés en DAAF. Le risque de survenue d'un incendie dans un logement sans DAAF est 4,6 fois supérieur à celui des incendies survenant dans les autres catégories de logements.
- La consommation de tabac est un facteur discriminant. Par ailleurs limiter le potentiel d'inflammabilité des cigarettes comme le prévoit la norme EN16156 applicable depuis le 17 novembre 2011 en Europe semble être une mesure efficace²² et beaucoup plus rapide de mise en œuvre que l'ignifugation des meubles rembourrés.
- Il existe une corrélation entre la survenue des incendies et des facteurs socio-économiques, le type d'habitat et les caractéristiques des meubles rembourrés utilisés.

Il existe une multiplicité de facteurs qui influencent le risque incendie. Il serait pertinent de mieux caractériser ces facteurs, et que soient évalués les bénéfices attendus des différents leviers d'action permettant de réduire le risque incendie. La prise en compte de facteurs socio-économiques conditionnant les inégalités face au

²² http://europa.eu/rapid/press-release_IP-11-1342_fr.htm?locale=FR

risque d'incendie domestique permettrait de concevoir des mesures ciblées et probablement plus efficaces, incluant la lutte contre la consommation de tabac, l'amélioration de la sécurité du parc immobilier ancien, et l'information ciblée sur certaines populations.

7.2. Evaluation qualitative des risques

A l'issue de ce travail, il apparaît que les principales familles de RF utilisés dans les meubles rembourrés sont des halogénés, des organophosphorés, et des substances azotées (la mélamine et ses dérivés). Les données disponibles sur la toxicité de ces substances pour l'Homme et pour l'environnement, résumées dans le chapitre 6, ne sont pas suffisantes pour en dériver des valeurs toxicologiques de référence. En outre, les données de composition, migration et émission des RF dans les meubles rembourrés ne permettent pas de quantifier une exposition aux RF. Par conséquent, il n'a pas été possible de conduire une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) de ces composés et seule une évaluation qualitative a été effectuée, par une mise en perspective des dangers connus ou suspectés de ces substances avec les résultats issus des tests de migration/émission :

- Pour certains des RF, des données sont clairement en faveur d'une toxicité sur certaines fonctions physiologiques. Pour les autres substances identifiées, les données disponibles ne permettent pas d'exclure une toxicité potentielle sur la santé humaine ou sur l'environnement.
- Certains RF ont déjà fait l'objet de recommandations en raison de leurs effets cancérigènes ou reprotoxiques par des organismes d'expertise nationaux (US-EPA) ou internationaux (IARC, UE).
- Les niveaux d'exposition réels, et à long terme dans les domiciles, ne sont pas connus pour la plupart des substances, mais les données disponibles indiquent la présence, dans l'air intérieur et dans les poussières des domiciles, de plusieurs RF utilisés dans les meubles rembourrés. Ceci est en accord avec l'hypothèse de la migration et/ou de l'émission de ces RF à partir des différents produits de consommation traités.
- De plus, les résultats des mesures de migration effectuées dans le cadre de ces travaux, malgré les limites analytiques de ces essais, démontrent un potentiel de migration de la plupart des RF présents dans les mousses et les revêtements des meubles rembourrés. Cette migration est même conséquente pour un certain nombre d'entre eux.
- Les données environnementales montrent que la plupart des RF de poids moléculaire élevé, et notamment les polybromés, présentent un potentiel de persistance dans l'environnement important et une faible biodégradabilité. Cette caractéristique a été utilisée par les producteurs de RF pour avoir des produits ayant un faible potentiel de migration et d'émission à partir des matrices traitées. L'inconvénient de ce choix est d'obtenir des substances peu ou pas dégradables, et donc plus persistantes dans les différents compartiments de l'environnement.

Ainsi, de manière qualitative, les experts du CES ont estimé qu'en l'état actuel des données, aucune substance utilisée comme RF dans les meubles rembourrés ne peut être considérée sans risque. Il n'est possible, ni de garantir la non-exposition du public aux substances introduites dans les meubles rembourrés quelles qu'elles soient, ni de garantir leur absence d'effet sur la santé et/ou sur l'environnement.

8. Conclusion et recommandations

L'expertise a été conduite selon quatre axes de travail complémentaires :

1. Le premier axe a porté sur une revue des données relatives à l'efficacité supposée de l'ignifugation des meubles rembourrés à faire réellement baisser la fréquence et la gravité des incendies domestiques. Le résultat de ce premier volet de l'expertise, qui a été réalisé par le groupe de travail « Sciences humaines et sociales » de l'Agence, et qui a été validé par le CES « Produits de consommation », a été publié en septembre 2014²³. Ce rapport a mis en évidence le peu de données relatives aux causes des incendies domestiques, aussi bien en Europe qu'en France. En se basant sur les données disponibles, émanant essentiellement du Royaume-Uni et de Californie, le rapport indique que ces données sont insuffisantes pour conclure que le traitement ignifuge des meubles rembourrés contribue de façon significative à la baisse de la fréquence et de la gravité des incendies domestiques. Il apparaît dès lors impossible de déterminer le bénéfice éventuel associé à l'utilisation des RF dans les meubles rembourrés. De nombreux facteurs tels que le tabagisme, l'usage de détecteurs avertisseurs autonomes de fumée (DAAF), les caractéristiques des habitats et des populations, présentent des facteurs importants dans l'étude des incendies, qu'il convient donc de prendre en compte.

2. Le deuxième axe de l'expertise a consisté à identifier les RF qui seraient les plus utilisés dans les meubles rembourrés, sur la base à la fois de données bibliographiques mais aussi d'enquêtes auprès des professionnels du secteur. Les recherches documentaires et l'actualisation des informations, menées par le C2MA, ont conduit à identifier une liste de 25 couples «matrice/RF» parmi les plus répandus pour les applications dans les différentes matrices des meubles rembourrés. Cette notion de couple « matrice/RF » a été introduite car il est apparu que le choix de la substance à utiliser est fortement conditionné par le matériau (matrice) à ignifuger. Dans certains cas, le traitement ignifuge peut être optimisé par ajout d'un autre RF ou d'un autre produit chimique sans effet RF intrinsèque (appelé synergiste). Il faut noter qu'un même RF peut être parfois utilisé pour traiter des matrices différentes, et que chaque matrice peut être complexe (revêtements multicouches).

3. Le troisième axe a consisté en un recensement des données et informations concernant la toxicité et les effets sur l'environnement des substances identifiées. Pour cela, la consultation des évaluations de risques des RF publiés par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou international a été privilégiée. Afin d'actualiser ces données, une revue de la littérature scientifique couvrant la période allant d'octobre 2013 à mai 2015 a été effectuée, complétée par une consultation des bases de données toxicologiques. Les données sont suffisantes pour révéler un effet toxique de ces composés (qu'il soit avéré, controversé, ou seulement suspecté) et une action nocive plus ou moins importante sur l'environnement (pour leur écotoxicité, leur bioaccumulation, ou leur persistance). Cependant, pour quelques-uns des RF ou synergistes identifiés, les données existantes sont insuffisantes pour se prononcer sur la présence ou l'absence d'effets sur la santé ou sur l'environnement. Les principaux effets des RF sont :

²³ RAPPORT de l'Anses relatif à l'évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés - Partie 1: Efficacité contre le risque d'incendie des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. Septembre 2014

Pour les RF polybromés, les données sur leur métabolisme et toxicité sont parmi les plus documentées. C'est le cas en particulier des PBDE, dont les produits de la métabolisation ont été identifiés en expérimentation animale ou in vitro et sont également retrouvés chez l'homme. Les données de toxicité animale des polybromés sont en faveur d'une faible toxicité aiguë, alors que plusieurs effets sont documentés sur le long terme. Il s'agit en particulier :

- des effets sur la fonction thyroïdienne avec une perturbation de l'homéostasie thyroïdienne. Ces effets ont été mis en évidence chez l'animal et plusieurs études chez la femme enceinte ont montré un lien entre l'exposition aux PBDE et une perturbation de certaines hormones thyroïdiennes ;
- des effets neurotoxiques, avec des anomalies comportementales et cognitives se produisant chez l'animal suite à une exposition prénatale et/ou postnatale à certains PBDE. Des niveaux de charge corporelle relativement élevés ont été retrouvés chez des nourrissons et des jeunes enfants ainsi que dans le lait maternel. De même plusieurs études épidémiologiques ont démontré chez les enfants, entre autres effets, une relation entre l'exposition prénatale et postnatale aux PBDE et une diminution des fonctions de coordination de la motricité, de cognition, et de concentration ;
- des effets reprotoxiques, avec en particulier une perturbation des hormones impliquées dans la fonction de reproduction. Chez l'Homme, des données épidémiologiques montrent une relation entre les taux de PBDE dans le lait maternel et dans le sang, et la fréquence de cryptorchidies, l'augmentation de la durée de gestation, ou la fréquence des accouchements prématurés ;
- des effets cancérigènes, démontrés pour le PentaBDE et l'octa-BDE. Le cas du DécaBDE est plus controversé, mais les données sont plutôt en faveur d'un potentiel cancérigène.

Pour les RF organophosphorés, la disponibilité des données de toxicité des RF organophosphorés est assez inégale d'une substance à l'autre. Les principaux effets avérés en expérimentation animale sont :

- une neurotoxicité avec une hyperstimulation des récepteurs muscariniques et nicotiques et une neurotoxicité retardée par rapport à l'exposition, à l'origine d'une maladie neurodégénérative du système nerveux central et périphérique. Le mode d'action neurotoxique est surtout documenté pour l'isomère ortho du TCP (l'o-TCP), qui du fait de sa présence possible sous forme d'impureté dans les produits commerciaux, contribue aux effets neurotoxiques possibles de ces derniers. Chez l'Homme, de nombreuses données montrent un lien entre l'exposition à certains organophosphorés et des effets neurotoxiques, en particulier en milieu professionnel ;
- des effets reprotoxiques et des effets sur le développement rapportés pour le TCP, le TCEP, le TDCPP, et le TCPP, avec une baisse de fertilité, de la production et de la mobilité spermatique et une diminution de la taille des portées. Chez l'Homme, certaines observations suggèrent que le TDCP puisse influencer la fécondité en augmentant le taux de prolactine et/ou en diminuant celui de testostérone. Des effets cancérigènes ont été montrés chez l'animal pour le TBP, le TCEP, le TDCPP, et le TEHP. Chez l'homme, les données disponibles ne permettent pas de confirmer ces effets.
- Enfin, lorsque les données de toxicité sont suffisantes, il n'est pas exclu, que même à des niveaux d'exposition très bas, des effets plus ou moins importants sur la santé

puissent se produire à long terme, en particulier pour les personnes les plus sensibles (enfants, femmes enceintes, etc.).

4. Le quatrième axe a concerné l'évaluation du potentiel de migration et d'émission des RF lorsqu'ils sont incorporés dans les différentes matrices des meubles rembourrés. Compte tenu des contraintes liées à la réalisation des études de migration et d'émission, seule une sélection de 10 couples « matrice/RF », parmi les 25 couples du tableau joint en annexe a été retenue pour réaliser les études de migration et d'émission. La CRD a démontré que :

- la nature du couple polymère/RF conditionne significativement le processus de migration ;
- les substances les plus hydrophiles sont susceptibles d'entraîner des processus de migration plus importants (ex : TCPP). Toutefois, il n'est pas exclu que des substances peu hydrophiles puissent aussi migrer facilement en fonction de la structure des matériaux traités ;
- Le mode d'incorporation du RF ne semble pas non plus garantir une complète immobilisation au sein de la matrice. Ainsi, les RF greffés à la matrice polymère ont donné lieu à des processus de migration, alors que cette technique est censée prémunir de toute libération ultérieure du composé. La faible part mobilisée du RF pourrait correspondre à un résidu de produit n'ayant pas réagi lors du greffage ;
- l'émission dans l'air de certains composés parmi les plus volatils (ex : TCPP) est avérée.
- Par conséquent, et dans l'état actuel des connaissances, il est difficile d'identifier avec certitude un composé inerte à la fois pour l'émission et pour la migration et il n'est pas possible de garantir l'absence de migration et d'émission quel que soit le RF.

Considérant l'absence de données quantitatives pour la grande majorité des RF étudiés, et ce à la fois pour la toxicité, l'exposition, et les effets sur l'environnement, il n'a pas été possible de procéder à une évaluation quantitative du rapport « bénéfiques/risques » pouvant résulter de la généralisation du traitement des meubles rembourrés par des RF.

En conclusion, sur la base du rapport du groupe de travail « Sciences humaines et sociales », et de la présente expertise, le CES recommande de ne pas généraliser l'utilisation des RF dans les meubles rembourrés domestiques et de privilégier les mesures alternatives à leur usage.

Le CES recommande :

Pour une meilleure connaissance des facteurs d'incendies domestiques et une amélioration de leur prévention :

- la mise en place d'un « registre national des incendies », qui regrouperait l'ensemble des données sur les modalités de déclenchements des incendies et leurs facteurs de gravité. Les données statistiques extraites de ce « registre national des incendies » permettraient de mettre en place des mesures de préventions adaptées et de proposer une actualisation des tests d'inflammabilité des meubles rembourrés au regard des circonstances réelles ;
- le recours privilégié à des méthodes de prévention des incendies domestiques qui ne présentent pas de risque pour la santé et pour l'environnement. En particulier, le CES recommande de renforcer et généraliser certaines mesures de prévention, comme l'installation obligatoire des DAAF, le contrôle périodique des installations électriques

dans les habitations et dans les immeubles collectifs, et la multiplication de campagnes de sensibilisation des populations ;

Lorsque le traitement de certains articles de consommation est utile (meubles des ERP, sièges de véhicules, etc.)

- l'amélioration de la connaissance des matériaux utilisés et des émissions de substances nocives potentielles (notamment ceux importés dans l'Union européenne)
- le développement de méthodes de mesures d'émissions plus représentatives des conditions d'usage réel des meubles rembourrés (qui tiennent compte des déformations physiques des matériaux pendant leur utilisation) ;
- l'adaptation des protocoles opératoires de manière à prendre en compte le vieillissement des meubles rembourrés traités et identifier les facteurs qui influent sur la stabilité des RF utilisés dans les matrices et sur le potentiel de migration et d'émission ;
- la mise en place d'une réflexion sur l'analyse du cycle de vie des meubles rembourrés traités afin d'éviter la dissémination des RF dans l'environnement et d'améliorer la protection du personnel impliqué dans les filières de recyclage.

9. Bibliographie

Abdallah MA, Harrad S. Tetrabromobisphenol-A, hexabromocyclododecane and its degradation products in UK human milk: relationship to external exposure. *Environ Int.* 2011;37(2):443–448

Abdallah MA, Zhang J, Pawar G, Viant MR, Chipman JK, D'Silva K, Bromirski M, Harrad S. High-resolution mass spectrometry provides novel insights into products of human metabolism of organophosphate and brominated flame retardants. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407(7):1871-1883.

Abdallah, M.A.E., Harrad, S., Covaci, A. Hexabromocyclododecanes and Tetrabromobisphenol-A in Indoor Air and Dust in Birmingham, UK: Implications for Human Exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2008 ;42:6855-6861.

Abdelouahab N, Langlois MF, Lavoie L, Corbin F, Pasquier JC, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2013;178(5):701-713.

Abe A, Urano K. (1994). Influence of chemicals commonly found in a water environment on the *Salmonella* mutagenicity test. *Sci Total Environ* 153(1-2):169-175.

Abou-Donia MB. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch Environ Health* 2003;58:484-497.

Abou-Donia MB. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *J Occup Health Safety — Aust NZ* 2005a;21(5): 408-432

ACC (2004) High Production Volume (HPV) Challenge Program. Test plan for phthalic acid tetrabromo bis 2-ethylhexyl ester (CAS# 26040-51-7). Robust summaries & test plans: isopropyl ether. American Chemistry Council. Submitted under the HPV Challenge Program. Cité dans US-EPA (2014b)

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) ; 2008. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH.

ACGIH. Acetylcholinesterase inhibiting pesticides. In: Documentation of the biological exposure indices. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001.

Ad Council, US Department of health and human services, 2004

Ahn MY, Filley TR, Jafvert CT, Nies L, Hua I, Bezares-Cruz J. Photodegradation of decabromodiphenyl ether adsorbed onto clay minerals, metal oxides, and sediment. *Environ Sci Technol.* 2006;40(1):215-20.

Ali N , Alin C. Dirtu, Nele Van den Eede, Emma Goosey, Stuart Harrad, Hugo Neels, Andrea Mannetje, Jonathan Coakley, Jeroen Douwes, Adrian Covaci. 2012. Occurrence of

alternative flame retardants in indoor dust RFom New Zealand: Indoor sources and human exposure assessment chemosphere..03.100.

Ali, N., Harrad, S., Goosey, E., Neels, H., Covaci, A., **2011**. “Novel” brominated flame retardants in Belgian and UK indoor dust: implications for human exposure. *Chemosphere* 83, 1360–1365.

Alm H, Kultima K, Scholz B, Nilsson A, Andrén PE, Fex-Svenningsen A, Dencker L, Stigson M. Exposure to brominated flame retardant PBDE-99 affects cytoskeletal protein expression in the neonatal mouse cerebral cortex. *Neurotoxicology*. 2008;29(4):628-637

Alm H, Scholz B, Fischer C, Kultima K, Viberg H, Eriksson P, Dencker L, Stigson M. Proteomic evaluation of neonatal exposure to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether. *Environ Health Perspect*. 2006;114(2):254-9.

Alm H, Scholz B, Kultima K, Nilsson A, Andrén PE, Savitski MM, Bergman A, Stigson M, Fex-Svenningsen A, Dencker L. In vitro neurotoxicity of PBDE-99: immediate and concentration-dependent effects on protein expression in cerebral cortex cells. *J Proteome Res*. 2010;9(3):1226-1235

Anonymous (1977) Health and safety data for 4 chemicals with cover letter dated 021089 (sanitized). Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. EPA 86-8900001189. OTS0516689, p 1-Slide 10-14; p 4-Slide 214, 222, 223; p 5-Slide 271; p 13; Slide814-815 p 15; Slide 954-984 p 20; Slide 1227, 1253, 1278; p 25.

Arbeli Z, Ronen Z. Enrichment of a microbial culture capable of reductive debromination of the flame retardant tetrabromobisphenol-A, and identification of the intermediate metabolites produced in the process. *Biodegradation*. 2003;14(6):385-95

ARCADIS, 2011 ; Evaluation of data on flame retardants in consumer products – Final report.
http://ec.europa.eu/consumers/safety/news/flame_retardant_substances_study_en.pdf

Athanasiadou M, Cuadra SN, Marsh G, Bergman A, Jacobsson K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolite in young humans in Managua, Nicaragua. *Environ. Health Perspect*. 2008;116:400–408.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (**2012**) Toxicological profile for phosphate ester flame retardants. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). **2009**. Draft toxicological profile for phosphate ester flame retardants. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

ATSDR. Department of health and human services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Polybrominated Diphenyl Ethers, 2004

Auletta CS, Kotkoskie LA, Saulog T, Richter WR. A dietary oncogenicity study of tributyl phosphate in the CD-1 mouse. *Toxicology*. 1998b, 128(2):135-141

Auletta CS, Weiner ML, Richter WR. A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat. *Toxicology*. 1998a 128(2):125-134

Babich, MA. CPSC Staff Preliminary Risk Assessment of Flame Retardant (FR) Chemicals in Upholstered Furniture Foam. U.S. Consumer Product Safety Commission. 2006.

BASF Aktiengesellschaft (2007). 14C-TCPP, TCEP and TDCP study on the *in vitro* metabolism in rats, (Unpublished report, In EU RAR, 2008)

Bayer (1991). 28-d study –Bayer AG. (Unpublished report, In EU RAR, 2008)

Bayer AG. Report No. 20029. Bayer AG, 1991.

Baynes RE, Smith G, Mason SE, *et al.* (2008) Pharmacokinetics of melamine in pigs following intravenous administration. *Food Chem Toxicol* 46:1196-1200.

Beausoleil C, Bonnard N, Falcy M, Protois JC. Fiche toxicologique n° 251, INRS décabromo-diphényléther, Edition 2004

Betts KS (2010) Endocrine damper? Flame retardants linked to male hormone, sperm count changes. *Environmental Health Perspectives* 118(3) A 130.

Biesemeier J., Beck M., Silberberg H., *et al.* (2010). Effects of dose, administration route, and/or vehicle on decabromodiphenyl ether concentrations in plasma of maternal, fetal, and neonatal rats and in milk of maternal rats. *Drug Metab. Dispos.* 38(10):1648-1654.

Bio/dynamics (Bio/dynamics, Inc.). A Two-year Oral Toxicity/Carcinogenicity Study on Fyrol FR-2 in Rats (Final Report). Study conducted for Stauffer Chemical Company. U.S. EPA/OPTS Public files, Fiche # OTS0204911–1. 1981.

Birnbaum, L. S.; Staskal, D. F. brominated flame retardants: cause for concern? *Environmental Health Perspectives*. 112: 9-17; 2004

Black, S. Pharmacokinetic studies of [14C] decabromodiphenyl ethane (EBP). Final study report. Albemarle Corporation. RTI International. RTI report No.: RTI/0212983.001.002. September 13, (2012).

Brandsma SH, Van der Ven LT, De Boer J, Leonards PE. Identification of hydroxylated metabolites of hexabromocyclododecane in wildlife and 28-days exposed Wistar rats. *Environ Sci Technol*. 2009;43(15):6058-63.

Broadhurst CA, Grady AF, Jarvik N *et al.* A toxicological study of tricresyl phosphate. New York:New York University – Bellevue Medical Center, Institute of Industrial Medicine, 1951

Brusick D, Matheson D, Jagannath DR, *et al.* 1979. A comparison of the genotoxic properties of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate and tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate in a battery of short-term bioassays. *J Environ Pathol Toxicol* 3(1-2):207-226.

Buckenmeier-Dereumeaux-Rouy-Vigneron-IGS 2010-Projet PERSAN. Les Polybromo Diphenyl Ethers - documentation.ehesp.fr/memoires/2010/persan_igs/pbde.pdf - UE2. Avril 2010.

Bullock CH, Kamienski FX. Report No. T-4055. Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals Richmond, California: Stauffer Chemical Company, Western Research Center, 1972.

Burka LT, Sanders JM, Herr DW, Matthews HB. Metabolism of tris(2-chloroethyl) phosphate in rats and mice. *Drug Metab Dispos.* 1991;19(2):443–447

California-EPA (California Environmental Protection Agency) (2013) Chemicals known to the state to cause cancer or reproductive toxicity July 05

Camacho L, Kelly KP, Beland FA, *et al.* (2011) Gene expression of biomarkers of nephrotoxicity in F344 rats co-exposed to melamine and cyanuric acid for seven days. *Toxicol Lett* 206(2):166-171.

Campbell BA, Lytle LD, Fibiger HC. Ontogeny of adrenergic arousal and cholinergic inhibitory mechanisms in the rat. *Science* 1969;166, 635–637.

Cantón RF, Sanderson JT, Nijmeijer S, Bergman A, Letcher RJ, van den Berg M. In vitro effects of brominated flame retardants and metabolites on CYP17 catalytic activity: a novel mechanism of action? *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;216(2):274-81.

Carignan CC, Abdallah MA, Wu N, Heiger-Bernays W, McClean MD, Harrad S, Webster TF. Predictors of tetrabromobisphenol-A (TBBP-A) and hexabromocyclododecanes (HBCD) in milk from Boston mothers. *Environ Sci Technol.* 2012;46(21):12146-53.

Carlsson H, Nilsson U, Becker G, Östman C. Organophosphate ester flame retardants and plasticizers in the indoor environment: analytical methodology and occurrence. *Environ. Sci. Technol.* 1997;31:2931 –2936

Carlton BD, Basaran AH, Mezza LE, Smith MK. Examination of the reproductive effects of tricresyl phosphate administered to Long-Evans rats. *Toxicology* 1987;46:321-328.

Carlton, F. B., W. M. Simpson, *et al.* Pesticides. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. L. M. Haddad, M. W. Shannon and J. F. Winchester. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1998;836-845

Ceccatelli R, Faass O, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Gene expression and estrogen sensitivity in rat uterus after developmental exposure to the polybrominated diphenylether PBDE 99 and PCB. *Toxicology.* 2006;220(2-3):104-116.

Chao HR, Tsou TC, Huang HL, Chang-Chien GP. Levels of breast milk PBDEs from Southern Taiwan and their potential impact on neurodevelopment. *Pediatr. Res.* 2011;70, 596–600.

Chemtura (2006) Material Safety Data Sheet FIREMASTER 550. Chemtura Product Safety Group.

Chengelis, C. (2001) An oral (gavage) 90-day toxicity study of HBCD in rats. Study No. WIL-186012. WIL Research Laboratories, Inc. Ashland, Ohio.

Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjödin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2010;118(10):1444-1449

Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Sjödin A, Eskenazi B. Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ether flame retardants and neonatal thyroid-stimulating hormone levels in the CHAMACOS study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(10):1166-1174

Chevrier J. Invited commentary: Maternal plasma polybrominated diphenyl ethers and thyroid hormones--challenges and opportunities. *Am J Epidemiol.* 2013;178(5):714-719

Chu CY, Chu KO, Chan JY, *et al.* (2010) Distribution of melamine in rat fetuses and neonates. *Toxicol Lett* 199(3):398-402.

Condray JR (1990) US EPA status report: Phosgard 2XC20 with cover letter. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under Ding XM, Zhang KY, Wang L, *et al.* (2012) Toxicity of melamine and cyanuric acid in broilers and residues in tissues. *Hum Exp Toxicol* 31(2):174-184.

Costa LG, de Laat R, Tagliaferri S, Pellacani C. A mechanistic view of polybrominated diphenyl ether (PBDE) developmental neurotoxicity. *Toxicol Lett.* 2014;230(2):282-294.

Costa LG, Giordano G, Tagliaferri S, Caglieri A, Mutti A. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Biomed.* 2008;79(3):172-83

Costa LG, Giordano G. Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Neurotoxicology.* 2007;28(6):1047-67.

Covaci A, *et al.* Novel brominated flame retardants: a review of their analysis, environmental fate and behavior. *Environmental International* 37 (2011): 532-556

Czerska M, Zieliński M, Kamińska J, Ligocka D. Effects of polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormone, neurodevelopment and fertility in rodents and humans. *Int J Occup Med Environ Health.* 2013;26(4):498-510

Darnerud PO, Morse D, Klasson-Wehler E, Brouwer A. Binding of a 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (CB-77) metabolite to fetal transthyretin and effects on fetal thyroid hormone levels in mice. *Toxicology* 1996a;106:105–114.

Darnerud, P. O., and Sinjari, T. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroxine and TSH blood levels in rats and mice. *Organohalogen Compd.* 1996b;29:316–319

De Wit CA. An overview of brominated flame retardants in the environment *Chemosphere.* 2002;46(5):583-624

DFG. Acetylcholinesterase inhibitors. In: Greim H, Lehnert G, eds. Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens. Critical data evaluation for BAT and EKA values. Vol. 2. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weinheim, Germany: VCH, 1995.

DFG. MAK- und BAT-Werte-Liste 2009. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 45. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2009.

DHI water and environment. Study on enhancing the endocrine disruptor priority list with a focus on low production volume chemicals. http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/final_report_2007.pdf

Dingemans MM, de Groot A, van Kleef RG, Bergman A, van den Berg M, Vijverberg HP, Westerink RH. Hydroxylation increases the neurotoxic potential of BDE-47 to affect

exocytosis and calcium homeostasis in PC12 cells. *Environ Health Perspect.* 2008;116(5):637-643.

Dingemans MM, Ramakers GM, Gardoni F, van Kleef RG, Bergman A, Di Luca M, van den Berg M, Westerink RH, Vijverberg HP. Neonatal exposure to brominated flame retardant BDE-47 reduces long-term potentiation and postsynaptic protein levels in mouse hippocampus. *Environ Health Perspect.* 2007;115(6):865-870

Dingemans MM, van den Berg M, Westerink RH. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environ Health Perspect.* 2011;119:900-907.

Dishaw LV, Macaulay LJ, Roberts SC, Stapleton HM. Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;19:125-133.

Dishaw LV, Powers CM, Ryde IT, Roberts SC, Seidler FJ, Slotkin TA, Stapleton HM. Is the PentaBDE replacement, tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP), a developmental neurotoxicant? Studies in PC12 cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;1;256(3):281-289.

Domingo, J. L. Human exposure to polybrominated diphenyl ethers through the diet. *J Chromatogr A.* 2004;1054:321-326.

Dybing E, Soederlund E, Holme J, *et al.* **1983**. Comparative genotoxicity studies of the flame retardants tris-bp and tris-cp. [Abstract]. *Toxicol Lett* 18(Suppl 1):58.

Early RJ, Yu H, Mu XP, *et al.* **(2013)** Repeat oral dose toxicity studies of melamine in rats and monkeys. *Arch Toxicol* 87(3):517-527.

ECHA (European Chemicals Agency). **2012**. Information on registered substances. US-EPA. 2014. Flame Retardants Used in Flexible Polyurethane Foam: An Alternatives Assessment Update.

ECHA (European Chemicals Agency). SVHC support document. Substance name: Hexabromocyclododecane and all major diastereoisomers identified. **2008**

EFRA, 2004 ; Retardateurs de flamme – les questions les plus courantes.

EFSA: European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Food. Parma, Italy 2011. Available from <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajour-nal/doc/2156.pdf>

Eggesbø M, Thomsen C, Jørgensen JV, Becher G, Odland JØ, Longnecker MP. Associations between brominated flame retardants in human milk and thyroid-stimulating hormone (TSH) in neonates. *Environ Res.* 2011;111(6):737-743.

Ehrich M, Jortner BS, Padilla S. Relationship of neuropathy target esterase inhibition to neuropathology and ataxia in hens given organophosphorus esters. *Chem Biol Interact* 1993;87:431-437.

EldEFRAwi AT, Mansour NA, Brattsten LB, *et al.* **1977**. Further toxicologic studies with commercial and candidate flame retardant chemicals part 2. *Bull Environ Contam Toxicol* 17(6):720-726.

Ellgaard EG, Gilmore JY Jr; J Fish Biol 25 (2): 133-7 (1984)

Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M. Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. *Reproductive Toxicology* 2008;25:335-351

Emond C, Raymer JH, Studabaker WB, Garner CE, Birnbaum LS. A physiologically based Pharmacokinetic model for developmental exposure to BDE-47 in rats. *Toxicology and applied pharmacology* 2010;242:290-298.

Environmental Affairs and Toxicology Department, 1981a. Four hour acute inhalation toxicity study in Sprague-Dawley rats with 2425-80 (Unpublished report, In EU RAR, 2008).

Environmental Affairs and Toxicology Department, 1981b. Acute inhalation toxicity study of tri(2-chloropropyl) phosphate (Unpublished report, In EU RAR, 2008).

Eriksson J, Green N, Marsh G, Bergman A. Photochemical decomposition of 15 polybrominated diphenyl ether congeners in methanol/water. *Environ Sci Technol*. 2004;38(11):3119-25.

Eriksson P, Jakobsson E, Fredriksson A. Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environ Health Perspect*. 2001;109(9):903-908.

Eriksson P, Jakobsson E, Fredriksson A. Developmental neurotoxicity of brominated flame-retardants, polybrominated diphenyl ethers and tetrabromo-bis-phenol A. *Organohalogen Compounds* 1998;35:375–377.

Eriksson P, Viberg H, Jakobsson E, Orn U, Fredriksson A. A brominated flame retardant, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether: uptake, retention, and induction of neurobehavioral alterations in mice during a critical phase of neonatal brain development. *Toxicol Sci*. 2002;67(1):98-103.

Eriksson, P.; Fischer, C.; Wallin, M.; Jakobsson, E.; RFedriksson, A. Impaired behaviour, learning and memory, in adult mice neonatally exposed to hexabromocyclododecane (HBCDD). *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2006, 21 (3), 317-322.

Erratico CA, Moffatt SC, Bandiera SM. Comparative oxidative metabolism of BDE-47 and BDE-99 by rat hepatic microsomes. *Toxicol Sci*. 2011;123(1):37-47.

Erratico CA, Szeitz A, Bandiera SM. Oxidative metabolism of BDE-99 by human liver microsomes: predominant role of CYP2B6. *Toxicol Sci*. 2012;129(2):280-292.

Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*. 2013;121(2):257-262

EU RAR (2003). Diphenyl ether, octabromoderivative. European Chemicals Bureau. (European Risk Assessment Report, 1st Priority List, volume 16).

EU.RAR 2012. European Commission. EU priority list of suspected endocrine disruptors.

EU-RAR (2002) European Union Risk Assessment Report Bis(Pentabromophenyl) Ether: Risk Assessment. CAS No. 1163-19-5. EINECS No. 214-604-9. Luxembourg.

EU-RAR 2008. European Union Risk Assessment Report. Tris[2-chloro-1-methyl) phosphate (TCPP)

EU-RAR 2008. European Union Risk Assessment Report. Tris[2-chloro-1-(chloromethyl) ethyl) phosphate (TDCP)

Ezechias M, Svobodova K, Cajthaml T (2012) Hormonal activities of new brominated flame retardants. *Chemosphere* 87(7):820-824.

Fang H, Tong W, Branham WS, Moland CL, Dial SL, Hong H, Xie Q, Perkins R, Owens W, Sheehan DM. Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chem Res Toxicol* 2003;16:1338-1358.

FCBA, 2012 ; Rapport intermediaire du FCBA pour l'ANSES

Föllmann W, Wober J. 2006. Investigation of cytotoxic, genotoxic, mutagenic, and estrogenic effects of the flame retardants *tris*-(2-chloroethyl)-phosphate (TCEP) and *tris*-(2-chloropropyl)-phosphate (TCPP) *in vitro*. *Toxicol Lett* 161:124-134. (In ATSDR, 2012)

Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen LE. Human internal and external exposure to PBDEs-a review of levels and sources. *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212(2):109-134.

Freudenthal RI, Henrich RT. Chronic toxicity and carcinogenic potential of *tris*-(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate in Sprague-Dawley rat. *International Journal of Toxicology*. 2000;19(2): 119-125.

Fromme H, Körner W, Shahin N, Wanner A, Albrecht M, Boehme S, Parlar H, Mayer R, Liebl B, Bolte G. Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDE), as evidenced by data from a duplicate diet study, indoor air, house dust, and biomonitoring in Germany » – *Environment International*. 2009;35:1125-1135.

Frydrych, B., Szymanska, J. Nephrotoxicity of tetrabromobisphenol-A in rats after repeated exposure. *Bromat. Chem. Toksykol*. 2001;34(1):1-5.

Gascon M1, Fort M, Martínez D, Carsin AE, Fornis J, Grimalt JO, Santa Marina L, Lertxundi N, Sunyer J, Vrijheid M. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk and neuropsychological development in infants. *Environ Health Perspect*. 2012;120(12):1760-1765.

Gerecke AC, Hartmann PC, Heeb NV, Kohler HP, Giger W, Schmid P, Zennegg M, Kohler M. Anaerobic degradation of decabromodiphenyl ether. *Environ Sci Technol*. 2005;15;39(4):1078-83

GLCC : Great Lakes Chemical Corporation (2001) IUCLID data set. Phosphoric acid, *tris* (methylphenyl) ester.

GLCC : Great Lakes Chemical Corporation (2004a) Submission of reproductive and fetal survival effects in the rat via an OECD 421 guideline screening study on a research and development material of phenol, isopropylated phosphate.

GLCC : Great Lakes Chemical Corporation (2004b) Submission of reproductive and fetal survival effects in the rat via an OECD 422 guideline screening study of phenol, isopropylated phosphate.

Great Lakes Chemical Corporation. A 2-week inhalation toxicity range-finding study of octabromodiphenyl oxide in albino rats. Unpublished Laboratory report, WIL Research Laboratories Inc. 2000

Great Lakes Chemical Corporation. A 90 day inhalation toxicity study of octabromodiphenyl oxide in albino rats. Unpublished Laboratory report, WIL Research Laboratories Inc. 2001

Groth, D. H.; Stettler, L. E.; Burg, J. R.; Busey, W. M.; Grant, G. C.; Wong, L. 1986. Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 18(4): 607-626.

GTFI, 2012 ; Audition des Représentants du Groupe technique français contre l'incendie (GTFI)

Guest RL. Amgard TOF: Acute dermal irritation test in the rabbit. Project No. 71/199 (sponsored by Albright and Wilson). Derby, United Kingdom: Safepharm Laboratories Ltd., 1993.

Gulati DK, Barnes LH, Chapin RE, and Heindel J. Final report on the reproductive toxicity of tris (2-chloroethyl) phosphate: Reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered via gavage. Springfield, Virginia, National Technical Information Service. 1991.

Hakk H, Larsen G, Bowers J. Metabolism, tissue disposition, and excretion of 1,2- bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane (BTBPE) in male Sprague-Dawley rats. *Chemosphere* 2004;54:1367-1374.

Hakk H, Szabo DT, Huwe J, Diliberto J, Birnbaum LS. Novel and distinct metabolites identified following a single oral dose of α - or γ -hexabromocyclododecane in mice. *Environ Sci Technol.* 2012;46(24):13494-503

Hamers TJ, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MH, Andrsson PL, Legler J, Brouwer A. In vitro profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicol. Sci.* 2006;92:157-173.

Hardell K, Carlberg M, Hardell L, Björnfoth H, Ericson Jogsten I, Eriksson M, Van Bavel B, Lindström G. Concentrations of organohalogen compounds and titres of antibodies to Epstein-Barr virus antigens and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Oncol Rep.* 2009;21(6):1567-1576.

Hardell L, Bavel B, Lindström G, Eriksson M, Carlberg M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl.* 2006;29(1):228-34.

Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, A.G. Goodman (eds.). Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1996, p. 1524

Hardy *et al.* 2009. Toxicology and Human Health Risk Assessment of Decabromodiphenyl Ether. *Critical Reviews in Toxicology* 39(S3):1-44.

Hardy, M. L. Saytex ® 8010 Flame Retardant. Health, Safety and Environment Department; Toxicology and Regulatory Affairs. July 13, 2004 (Updated Sept 2005, Feb 2010, January 2011).

Hardy, M. L., Margitich D., Ackerman L., Smith R.L. The subchronic oral toxicity of ethane, 1,2-Bis (pentabromophenyl) (Saytex 8010) in rats. *Int. J. Toxicol.* 2002, 21:165-170.

Hardy, M. L., Mercieca M., Rodwell D., *et al.* Prenatal developmental toxicity of decabromodiphenyl ethane in the rat and rabbit. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2010, 89:139-146.

Harley KG, Chevrier J, Aguilar Schall R, Sjödin A, Bradman A, Eskenazi B. Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and infant birth weight. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8):885-892.

Harley KG, Marks AR, Chevrier J, Bradman A, Sjödin A, Eskenazi B. PBDE concentrations in women's serum and fecundability. *Environ Health Perspect.* 2010;118:699-704

Harrad S, Abdallah MA, Covaci A. Causes of variability in concentrations and diastereomer patterns of hexabromocyclododecanes in indoor *dust*. *Environ. Int.* 2009;35:573-579.

Hayes W. Organic phosphorus pesticides. In: *Pesticides studied in man*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1982;284-435.

Hellwig J, Gembrandt C, Hildebrandt B (1996) Prenatal toxicity in Wistar rats after oral administration (diet) Project Number 32R0242/94007.

Henderson AK, Rosen D, Miller GL, Figgs LW, Zahm SH, Sieber SM, Rothman N, Humphrey HE, Sinks T. Breast cancer among women exposed to polybrominated biphenyls. *Epidemiology.* 1995;6(5):544-546. Erratum in: *Epidemiology* 1996 Mar;7(2):216.

Henrich, R., Ryan, B.M., Selby, R., Garthwaite, S., Morrissey, R. and RFeudenthal, R.I., 2000. Two-generation oral (diet) reproductive toxicity study of resorcinol bis-diphenylphosphate (Fyrolflex RDP). *International Journal of Toxicology*, 19 (4), 243-255.

Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY, Perera F. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environ Health Perspect.* 2010;118(5):712-719

Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environ Health Perspect.* 2012;(10):1438-1442

Honkakoski P, Palvimo JJ, Penttilä L, Vepsäläinen J, Auriola S. Effects of triaryl phosphates on mouse and human nuclear receptors. *Biochem Pharmacol* 2004;67:97-106.

Hoque A, Sigurdson AJ, Burau KD, Humphrey HE, Hess KR, Sweeney AM. Cancer among a Michigan cohort exposed to polybrominated biphenyls in 1973. *Epidemiology.* 1998;9(4):373-378.

Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 3:337-348

Huang SC, Giordano G, Costa LG. Comparative cytotoxicity and intracellular accumulation of five polybrominated diphenyl ether congeners in mouse cerebellar granule neurons. *Toxicol Sci.* 2010;114(1):124-132

Huff JE (1984) Carcinogenesis results on seven amines, two phenols, and one diisocyanate used in plastics and synthetic elastomers. *Industrial hazardous plastics and synthetic elastomers.*

Hughes MF, Edwards BC, Mitchell CT, Bhooshan B. In vitro dermal absorption of flame retardant chemicals. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:1263–1270.

Hughes MF, Edwards BC, Mitchell CT, *et al.* 2001. *In vitro* dermal absorption of flame retardant chemicals. *Food Chem Toxicol* 39(12):1263-1270.

Hurley S, Reynolds P, Goldberg D, Nelson DO, Jeffrey SS, Petreas M. Adipose levels of polybrominated diphenyl ethers and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(2):505-511

IAOIA : International Antimony Oxide Industry Association. TSCA Section 8(e) Notification on Antimony Oxide (CAS No. 1309-64-4). Doc. No. 8EHQ-04-15523. Received by U.S. EPA OPPT Feb. 4, 2004. Lide, D. R., ed. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 88th edition, CRC Press: Boca Raton. 2008.

IARC (1986) Melamine. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans vol 39. International Agency for Research on Cancer World Health Organization, 333-346.

IARC (1999) Melamine. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans vol 73. International Agency for Research on Cancer World Health Organization, 329-338.

Ibhazehiebo K, Iwasaki T, Kimura-Koroda J, Miyazaki W, Shimokawa N, Kolbuchi N. Disruption of thyroid hormone receptor-mediated transcription and thyroid hormone-induced Purkinje cell dendrite arborization by polybrominated diphenyl ethers. *Environ. Health Perspect.* 2011;119:168–175.

INERIS, 2006 ; Estimation des données technico-économiques sur les substances chimiques en France.

Ingerowski G, Friedle A, Thumulla J. Chlorinated ethyl and isopropyl phosphoric acid triesters in the indoor environment--an inter-laboratory exposure study. *Indoor Air.* 2001;11(3):145-149.

INRS, Fiche toxicologique n° 251 – Décabromodiphényléther – C. Beausoleil, N. Bonnard, M. Falcy, J.C. Protois – Edition 2004

IPCS (International Program on Chemical Safety). *Environmental Health Criteria* no. 162. Brominated diphenyl ethers. WHO, Geneva; 1994.

IPCS *Environmental Health Criteria* 110. Tricresyl phosphate. 122 pp. Geneva: World Health organization, International Programme on Chemical Safety, 1990.

IPCS Environmental Health Criteria 209. Flame retardants: tris(chloropropyl) phosphate and tris(2-chloroethyl) phosphate. 106 pp. Geneva: World Health Organization, international Programme on Chemical Safety, 1998.

IPCS Environmental Health Criteria 218. Flame retardants: tris(2-butoxyethyl) phosphate, tris(2-ethylhexyl) phosphate and tetrakis(hydroxymethyl) phosphonium salts. 130 pp. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 2000.

IPCS, **2000** Tris (1-chloro-2-propyl) phosphate. Screening Information Data Set (SIDS) for high production volume chemicals. International Programme on Chemical Safety.

INRS, Fiche toxicologique n° 251 – Décabromodiphényléther – C. Beausoleil, N. Bonnard, M. Falcy, J.C. Protois – Edition 2004

Institute for Health and Consumer Protection – European Chemical Bureau Rapport de l'European Union Risk Assessment: diphenyl ether, pentabromo derivative, EUR 19730 EN, 2000

Institute for Health and Consumer Protection – European Chemical Bureau. Rapport de l'European Union Risk Assessment: bis-pentabromophenyl-ether, EU 20402 EN, 2002

Institute for Health and Consumer Protection – European Chemical Bureau Rapport de l'European Union Risk Assessment: diphenyl ether, pentabromo derivative, EUR 19730 EN, 2000

Institute for Health and Consumer Protection – European Chemical Bureau. Rapport de l'European Union Risk Assessment: bis-pentabromophenyl-ether, EU 20402 EN, 2002

International programme on chemical safety. Environmental health criteria N°162, brominated diphenyl ethers, 1994

Inveresk Research International (**1990a**). Amgard TDCP: Acute inhalation toxicity study in rats. (Unpublished report).

Inveresk Research International (**1990b**). Amgard TDCP: Acute inhalation toxicity study in rats. (Unpublished report).

IRI: Inveresk Research International. **1990**. Amgard TMCP: Acute inhalation toxicity study in rats (Unpublished report, In EU RAR, 2008).

Jacob CC, Reimschuessel R, Von Tungeln LS, *et al.* (**2011**) Dose-response assessment of nephrotoxicity Rfom a 7-day combined exposure to melamine and cyanuric acid in F344 rats. *Toxicol Sci* 119(2):391-397.

JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives): Phosphoric acid and phosphate salts (WHO Food Additives Series 17) **2011**.

Johannsen FR, Wright PL, Gordon DE, Levinskas GJ, Radue RW, Graham PR. Evaluation of delayed neurotoxicity and dose-response relationships of phosphate esters in the adult hen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;41:291-304.

Johnson MK. Delayed neurotoxic action of some organophosphorus compounds. *Br Med Bull* 1969;25:231-235s.

Johnson MK. Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects: mechanism of action and structure activity studies. *Arch Toxicol* 1975;34:259-288.

Johnson PI, Stapleton HM, Mukherjee B, Hauser R, Meeker JD. Associations between brominated flame retardants in house dust and hormone levels in men. *Sci Total Environ.* 2013 ;445-446:177-184.

Johnson-Restrepo B, Kannan K. An assessment of sources and pathways of human exposure to polybrominated diphenyl ether in the United States. *Chemosphere.* 2009;76:542-548.

Jones AR. The metabolism of tri-alkyl phosphates. *Experientia* 1970; 26:492-493.

Julander, A., van Bavel, B., Hardell, L., 2007. Levels of brominated flame retardants in blood in relation to levels in household air and dust. *Environ. Int.* 33, 62–69.

Kamata E, Naito K, Nakaji Y, *et al.* (1989) Acute and subacute toxicity studies of tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate on mice. *Eisei Shikenjo Hokoku* 107:36-43.

Kanazawa, A., Saito, I., Araki, A., Takeda, M., Ma, M., Saijo, Y., Kishim, R., 2010. Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air* 20, 72–84.

Karlsson M, Julander A, van BB, Hardell L.. Levels of brominated flame blood in relation to levels in household air and dust. *Environ Int.* 2007;33:62-69.

Kawasaki H, *et al.* 1982. Studies on the toxicity of insecticides and food additives in pregnant rats-(5) foetal toxicity of tris-(chloropropyl) phosphate. Chemical Manufacturers Association. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8D. EPA86-950000008. OTS0557521. (In ATSDR, 2012).

Kim YR, Harden FA, Toms LM, Norman RE. Health consequences of exposure to brominated flame retardants: a systematic review. *Chemosphere.* 2014;106:1-19.

Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N. Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(1):554-559.

Kociba RJ, Frauson LO, Humiston CG, Norris JM, Wade CE, Lisowe RW, *et al.* Results of a two-year dietary feeding study with decabromodiphenyl oxide (DBDPO) in rats. Midland, MI: Dow Chemical; 1975.

Kociba, RJ; RFauson, LO; Humiston, CG; *et al.* 1975. Results of a two-year dietary feeding study with decabromodiphenyl oxide (DBDPO) in rats. *J Combust Toxicol* 2:267–285.

Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Sugihara K, Yoshida T, Kitamura S, Nuclear hormone receptor activity of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated metabolites in transactivation assays involving Chinese hamster ovary cells. *Environ. Health Perspect.* 2009;117:1210–1218.

Krishnan V, Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), an dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure-activity relationships. *Toxicol ApplPharmacol* 1993;120:55–61.

Kurebayashi H, Tanaka A, Yamaha T. Metabolism and disposition of the flame retardant plasticizer, tri-p-cresyl phosphate, in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 77:395-404.

Kuriyama SN, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. Developmental exposure to low-dose PBDE-99: effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring. *Environ Health Perspect* . 2005;113:149–154

Kurokawa, Y.; Inoue, T.; Uchida, Y.; *et al.* Carcinogenesis test of flame retarder hexabromocyclododecane in mice. Hardy, M.; Albemarle Corporation, personal communication, Department of Toxicology, National Public Health Research Institute, Biological Safety Test Research Center. **1984**. Unpublished, translated Rfom Japanese. Citée dans US-EPA (20014)

Kuruto-Niwa R, Terao Y, Nozawa R. Identification of estrogenic activity of chlorinated bisphenol A using a GFP expression system. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2002;12(1):27-35.

Lagarde F, Beausoleil C, Belcher S, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, Rousselle C. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: A quantitative method of assessment. *Environ Health*. 2015;14:13.

Larsen GL, Hakk H, Klasson-Wehler E, Örn U, Bergman Å. Metabolism and disposition of the flame retardant tetrabromobisphenol A in conventional rats and rats with cannulated bile ducts. *Organohalogen Compd*. 1998;37:413–416.

Lee E, Kim TH, Choi JS, Nabanata P, Kim NY, Ahn MY, Jung KK, Kang IH, Kim TS, Kwack SJ, Park KL, Kim SH, Kang TS, Lee J, Lee BM, Kim HS. Evaluation of liver and thyroid toxicity in Sprague-Dawley rats after exposure to polybrominated diphenyl ether BDE-209. *J Toxicol Sci*. 2010;35(4):535-545.

Legler J, Brouwer A. Are brominated flame retardants endocrine disruptors? *Environ. Int*. 2003;29:879–885.

Lewis, R.J. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, **1996**.

Lewis, R.J. Sr. (ed) *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. **2004**

Li F, Xie Q, Li X, Li N, Chi P, Chen J, Wang Z, Hao C. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor- β : in vitro and in silico investigations. *Environ. Health Perspect*. 2010 ;118:602–606.

Lilienthal, H, van der Ven, L.T.; Piersma, A.H.; Vos, J.G. Effects of the brominated flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) on dopamine-dependent behavior and brainstem auditory evoked potentials in a one-generation reproduction study in Wistar rats. *Toxicol. Lett*. **2009**, 185, 63-72.

Lilienthal, H.; Van der Ben, L.; Roth-Haerer A; Hack, A.; Piersma, A.; Vos, J. Neurobehavioral toxicity of brominated flame retardants: Differential effects of PBDE-99, TBBPA and HBCD and endocrine relation. Dioxin Conference 2006. Oslo. *Organohalogen Compounds*. **2006**. 68, 128-130. (Abstract).

Linderholm L, Biague A, Månsson F, Norrgren H, Bergman A, Jakobsson K. Human exposure to persistent organic pollutants in West Africa--a temporal trend study from Guinea-Bissau. *Environ Int.* 2010;36(7):675-82

LNE, 2008 ; Étude sur les effets de l'ignifugation de certains meubles rembourrés dans le cadre d'un projet de réglementation relative à la sécurité incendie, Fiche 233/2007.

Loewengart G ; Van Duuren BL ; *J Toxicol Environ Health* 2(3):539 (1977)

Luster MI, Dean JH, Boorman GA, Archer DL, Lauer L, Lawson LD, Moore JA, Wilson RE. The effects of orthophenylphenol, tris(2,3-dichloropropyl) phosphate, and cyclophosphamide on the immune system and host susceptibility of mice following subchronic exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;58:252-261.

Lynn RK, Wong K, Dickinson RG, Gerber N, Kennish JM. Diester metabolites of the flame retardant chemicals, tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate and tris(2,3-dibromopropyl) phosphate in the rat: identification and quantification. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980;28:351-360.

Lynn RK, Wong K, Garvie-Gould C, Kennish JM. Disposition of the flame retardant, tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate, in the rat. *Drug Metab Dispos* 1981;9:434-441.

and potential risks from oral administration or ingestion of tricresyl phosphate and jet engine oil containing tricresyl phosphate. *J Toxicol Environ Health A* 1999;57:293-328.

Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, Vartiainen T, Skakkebaek NE, Toppari J. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1519-1526

Marchesini GR, Meimaridou A, Haasnoot W, Meulenberg E, Albertus F, Mizuguchi M, Takeuchi M, Irth H, Murk AJ. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;232(1):150-160.

Mariussen E, Fonnum F. The effect of brominated flame retardants on neurotransmitter uptake into rat brain synaptosomes and vesicles. *Neurochem Int.* 2003;43(4-5):533-542.

Marklund A, Andersson B, Haglund P. Screening of organophosphorus compounds and their distribution in various indoor environments. *Chemosphere.* 2003;53:1137-1146.

Marvin, C.H.; Tommy, G.T.; Armitage, J.A., Arnot, J.A.; McCarthy, L.; Covaci, A.; Palace, V. Hexabromocyclododecane: Current understanding of chemistry, environmental fate and toxicology and implications for global management. *Environ. Sci. Technol.* **2011**, 44, 8613-8623.

Mast RW, Jeffcoat AR, Sadler BM, *et al.* (1983) Metabolism, disposition and excretion of [¹⁴C] melamine in male Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 21(6):807-810.

Masten S, Carson BL. Review of toxicological literature; toxicological summary for selected polybrominated diphenyl ethers. *Integrated Laboratory System* 2001;1-119.

Matthews HB and Anderson MW (1979). Disposition of tris-(1,3-dichloro-2-propyl)-phosphate in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology. Abstracts Eighteenth Annual Meeting.* A184.

Mazdai A, Dodder NG, Abernathy MP, Hites RA, Bigsby RM. Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples. *Environ Health Perspect*. 2003;111(9):1249-1252.

Mc Gregor JT et al ; *Environ Mutagen* 2 (3): 405 (1980)

McCormick JM1, Paiva MS, Häggblom MM, Cooper KR, White LA. Embryonic exposure to tetrabromobisphenol A and its metabolites, bisphenol A and tetrabromobisphenol A dimethyl ether disrupts normal zebrafish (*Danio rerio*) development and matrix metalloproteinase expression. *Aquat Toxicol*. 2010;100:255-262.

McDonald TA. Polybrominated diphenylether levels among United States residents: daily intake and risk of harm to the developing brain and reproductive organs. *Integr Environ Assess Manag*. 2005;1(4):343-54.

Meeker JD and Stapleton HM (2010) House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environmental Health Perspectives* 118(3):318-323.

Meerts I, Assink Y, Cenijs PH, Weijers BV, van den Berg JH, Bergman A, Koeman JH, Brouwer A. Distribution of the flame retardant tetrabromobisphenol A in pregnant and fetal rats and effect on thyroid hormone homeostasis. *Organohalog. Compd*. 1999;40:375–387

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

Meerts IA, Letcher RJ, Hoving S, Marsh G, Bergman A, Lemmen JG, van der Burg B, Brouwer A. *In vitro* estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PBDEs, and polybrominated bisphenol A compounds. *Environ Health Perspect* 2001;109(4):399-407

Melnick RL, Boorman GA, Haseman JK, *et al.* (1984) Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents. *Toxicol Appl Pharmacol* 72(2):292-303.

Mentzschel A, Vamvakas S, Dekant W, Henschler D. DNA adduct formation in *Salmonella typhimurium*, cultured liver cells and in Fischer 344 rats treated with o-tolyl phosphates and their metabolites. *Carcinogenesis* 1993;14:2039-2043.

Messer A. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants as potential autism risk factors. *Physiology and Behavior*. 2010; 100(3):245-249.

Minegishi K, Kurebayashi H, Nambaru, *et al.* 1988. Comparative studies on absorption, distribution, and excretion of flame retardants halogenated alkyl phosphate in rats. *Eisei Kagaku* 2:102-114.

Minton NR, Murray VSG. A review of organophosphate poisoning. *Med Toxicol Adv Drug Exp* 1988;3: 350 -75

Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K. The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res* 1995;343:157-183.

Morales NM, Matthews HB. **1980**. In-vivo binding of the flame retardants tris-(2,3-dibromopropyl) phosphate and tris-(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate to macro molecules of mouse liver kidney and muscle. *Bull Environ Contam Toxicol* 25(1):34-38.

Morrissey RE, Schwetz BA, Lamb JC 4th, Ross MD, Teague JL, Morris RW. Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. *Fundam Appl Toxicol* 1988;11:343-358.

MPI Research (**2008a**) CN-2065: An oral two-generation reproduction and fertility study in rats. MPI Research Inc.

MPI Research (**2008b**) CN-2065: Prenatal developmental toxicity study in rats. MPI Research Inc.

Murai, T.; Kawasaki, H.; Kanoh, S. Studies on the toxicity of insecticides and food additives in pregnant rats—fetal toxicity of hexabromocyclododecane. *Pharmacometrics (Japan)*. **1985**, 29 (6), 981-986.

NEG ; The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks From Chemicals. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties. NR **2010** ; 44(6)

Negrelle-Guirao C, Boutevin B, Sonnier R, Ferry L, Lopez-Cuesta JM. L'utilisation des retardateurs de flamme dans le domaine textile. *L'actualité chimique*. 2012, n° 360-361

Newton P.; Bolte H.; Daly I.; *et al.* Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* **1994**. 22:561-576.

NHANES 2003 – 2004 (National Health and Nutrition Examination Survey). Polybrominated Diphenyl Ethers Data. www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2003-2004/L28PBE_C.htm

NICNAS NA/773 (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme). *Phosphoric acid, (1-methylethylidene) di-4,1-phenylene tetraphenyl ester (Fyrolflex BDP)*. File No. NA/773. **2000**.

NICNAS NA/869 (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme). *Phosphoric Trichloride, Reaction Products with Bisphenol A and Phenol*. File No. NA/869. **2000**.

Nomeir AA, Kato S, Matthews HB. **1981**. The metabolism and disposition of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (Fyrol RF-2) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 57(3):401-413.

Nomeir AA, Markham PM, Ghanayem BI, Chadwick M. McDonald Disposition of the flame retardant 1,2-bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane in rats following administration in the diet. *Drug Metab Dispos* 1993;21:209-214.

Norris JM, Ehrmantraut JW, Kociba RJ, Schwetz BA, Rose JQ, Humiston CG, *et al.* Evaluation of decabromodiphenyl oxide as a flame-retardant chemical. *Chem Hum Health Environ* 1975a;1:100 – 116.

Norris JM, Kociba RJ, Schwetz BA, Rose JQ, Humiston CG, Jewett GL, *et al.* Toxicology of octabromobiphenyl and decabromodiphenyl oxide. *Environ Health Perspect* 1975b;11:153 – 161.

Norris JM, Kociba RJ, Schwetz BA, Rose JQ, Humiston CG, Jewett GL, *et al.* Toxicology of octabromobiphenyl and decabromodiphenyl oxide. *Environ Health Perspect* 1975b;11:153 – 161.

NRC (2000) Tris(1,3-dichloropropyl-2) phosphate. Toxicological risks of selected flame retardant chemicals. Washington, DC: National Academy. Press, National Research Council, 358-386.

NRC. Acute exposure guideline levels for selected airborne contaminants: nerve agents GA, GB, GD, GF, and VX. In: Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals Vol. 3. Pp 15-300. Committee on Toxicology, Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Commission on Life Sciences, National Research Council. Washington, DC: National Academies Press, 2003.

NTP (1983) Carcinogenesis Bioassay of Melamine (CAS No. 108-78-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). National Toxicology Program Technical Report Series 245:1-171.

NTP (National Toxicology Program). 1986. Toxicology and carcinogenesis studies of decabromodiphenyl oxide (CAS No. 1163-19-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC. NIH Publication No. 83-2565.

NTP (National Toxicology Program). 1987. Technical Report Series No. 296 (1987) NIH Publication No. 87-2552

NTP (National Toxicology Program). Antimony Trioxide. Brief review of toxicological literature. 2005.

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate in F344/N rats and B6C3F1 mice. Technical report series. No. 433. 325 pp. Research Triangle Park, North Carolina: US department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 1994.

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of tris(2-chloroethyl) phosphate in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Technical report series. No. 391. Research Triangle Park, North Carolina: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 1991

OCSPH Harmonized Test Guidelines - Master List. :/OCSPH-TestGuidelines_MasterList-2013-02-20.xlsx

OECD SIDS (Organisation for Economic Cooperation and Development Screening Information Dataset). 2002. SIDS Initial Assessment Report for Triphenyl Phosphate. In US-EPA, 2014.

OECD SIDS (Organisation of Economic Cooperation and Development Screening Information Dataset) 2008. Initial Assessment Profile

OECD. Delayed neurotoxicity of organophosphorus substances: 28-day repeated dose study. Test No. 419. OECD guidelines for testing of chemicals Vol. 1, No. 4, 2009, 7 pp. Organisation for Economic Co-operation and Development. Adopted July 27, 1995.

OEHHA. Brominated and Chlorinated Organic Chemical Compounds Used as Flame Retardants: Materials for the December 4-5, 2008 Meeting of the California Environmental Contaminant Biomonitoring Program (CECBP) Scientific Guidance Panel (SGP) (2008). Available: <http://www.oehha.ca.gov/multimedia/biomon/pdf/120408flamedoc.pdf>

Ogasawara H, Imaida K, Ishiwata H, *et al.* (1995) Urinary bladder carcinogenesis induced by melamine in F344 male rats: correlation between carcinogenicity and urolith formation. *Carcinogenesis* 16(11):2773-2777.

Okumura M, Hasegawa R, Shirai T, *et al.* (1999) Relationship between calculus formation and carcinogenesis in the urinary bladder of rats administered the non-genotoxic agents, thymine or melamine. *Carcinogenesis* 13(6):1043-1045.

Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Samuelsen M, Holme JA, Hongslo JK. Effects of the environmental oestrogens bisphenol A, tetrachlorobisphenol A, tetrabromobisphenol A, 4-hydroxybiphenyl and 4,4'-dihydroxybiphenyl on oestrogen receptor binding, cell proliferation and regulation of oestrogen sensitive proteins in the human breast cancer cell line MCF-7. *Pharmacol Toxicol.* 2003;92(4):180-8.

Oncologic. 2008. U.S. EPA and LogiChem, Inc., Version 7.0. In US-EPA, 2014.

Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y. Analysis of organic esters of plasticizer in indoor air by GC-MS and GC-FPD. *Environ Sci Technol.* 2001;35(15):3099-3102.

Pakalin, S.; Cole, T.; Steinkellner, J.; *et al.* Review on production processes of decabromodiphenyl (DÉCABDE) used in polymeric applications in electrical and electronic equipment, and assessment of the availability of potential alternatives to DÉCABDE. Supresta. Product bulletin for Fyrolflex-RDP. 2011.

Parker RM. Testing for reproductive toxicity. RD Hood (Ed.), *Developmental and reproductive toxicology* (2nd ed.), CRC Press (Taylor & Francis group), Boca Raton. 2006:425–487

Partanen H, Vahakangas K, Woo CS, *et al.* (2012) Transplacental transfer of melamine. *Placenta* 33(1):60-66.

Patisaul HB, Roberts SC, Mabrey N, *et al.* (2013) Accumulation and endocrine disrupting effects of the flame retardant mixture Firemaster 550 in rats: an exploratory assessment. *J Biochem Mol Toxicol* 27(2):124-36.

Peltier MR, Klimova NG, Arita Y, Gurzenda EM, Murthy A, Chawala K, Lerner V, Richardson J, Hanna N. Polybrominated diphenyl ethers enhance the production of proinflammatory cytokines by the placenta. *Placenta* 2012;33:745–749.

Peltier MR, Koo HC, Getahun D, Menon R. Does exposure to flame retardants increase the risk for preterm birth? *J Reprod Immunol.* 2015;107:20-25.

Qiu X, Bigsby RM, Hites RA. Hydroxylated metabolites of polybrominated diphenyl ethers in human blood samples from the United States. *Environ. Health Perspect.* 2009;117:93–98.

Qiu X, Mercado-Feliciano M, Bigsby RM, Hites RA. Measurement of polybrominated diphenyl ethers and metabolites in mouse plasma after exposure to a commercial pentabromodiphenyl ether mixture. *Environ Health Perspect.* 2007;115(7):1052-1058.

Rapport de l'European Union Risk Assessment : bis-pentabromophenyl-ether – Institute for Health and Consumer Protection – European Chemical Bureau – EU 20402 EN – 2002

Rapport de l'European Union Risk Assessment : bis-pentabromophenyl-ether – Institute for Health and Consumer Protection – European Chemical Bureau – EU 20403 EN – 2003

Rapport de l'European Union Risk Assessment : diphenyl ether, pentabromo derivative – Institute for Health and Consumer Protection – European Chemical Bureau – EUR 19730 EN – 2000

Reemtsma T, Quintana JB, Rodil R, García-López M, Rodríguez I. Organophosphorus flame retardants and plasticizers in water and air. I. Occurrence and fate. Trends Analyt Chem. 2008 ;27:727–737

Règlement sur la persistance et la bioaccumulation. DORS/2000-107 <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2000-107/TexteComplet.html>.

Reistad T, Fonnum F, Mariussen E. Neurotoxicity of the pentabrominated diphenyl ether mixture, DE-71, and hexabromocyclododecane (HBCD) in rat cerebellar granule cells in vitro. Arch Toxicol. 2006;80(11):785-796.

Ren XM, Guo LH, Gao Y, Zhang BT, Wan B. Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers exhibit different activities on thyroid hormone receptors depending on their degree of bromination. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2013;268:256–263.

Reverte I, Pujol A, Domingo JL, Colomina MT. Thyroid hormones and fear learning but not anxiety are affected in adult apoE transgenic mice exposed postnatally to decabromodiphenyl ether (BDE-209). Physiol Behav. 2014;133:81-91.

RFeudenthal, R., McDonald, L., Johnson, J., *et al.* Comparative metabolism and toxicokinetics of ¹⁴C-resorcinol bis-diphenylphosphate (RDP) in the rat, mouse, and monkey. International Journal of Toxicology 19:233-242. 2000.

Rice DC, Reeve EA, Herlihy A, Zoeller RT, Thompson WD, Markowski VP. Developmental delays and locomotor activity in the C57BL6/J mouse following neonatal exposure to the fully-brominated PBDE, decabromodiphenyl ether. Neurotoxicol Teratol. 2007;29(4):511-520

Richardson VM, Staskal DF, Ross D. G., Diliberto JJ, Devito MJ, Birnbaum LS. Possible mechanisms of thyroid hormone disruption in mice by BDE 47, a major polybrominated diphenyl ether congener. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008;226:244-250.

Riu A, Cravedi JP, Debrauwer L, Garcia A, Canlet C, Jouanin I, Zalko D. [Disposition and metabolic profiling of \[¹⁴C\]-decabromodiphenyl ether in pregnant Wistar rats.](#) Environ Int. 2008;34(3):318-329.

Riu A, Grimaldi M, le Maire A, Bey G, Phillips K, Boulahtouf A, Perdu E, Zalko D, Bourguet W, Balaguer P. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is a target for halogenated analogs of bisphenol A. Environ Health Perspect. 2011;119(9):1227-1232

Roze E1, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KN, Sauer PJ, Bos AF. Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. Environ Health Perspect. 2009;117(12):1953-1958.

Saegusa, Y.; Fujimoto, H.; Woo, G. H.; Inoue, K.; Takahashi, M.; Mitsumori, K.; Hirose, M.; Nishikawa, A.; Shibutani, M. Developmental toxicity of brominated flame retardants, tetrabromobisphenol A and 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane, in rat offspring after maternal exposure RFom mid-gestation through lactation. *Reprod. Toxicol.* **2009**, 28, 456-467.

Safe S, Wang F, Porter W, Duan R, McDougal A. Ah receptor agonists as endocrine disruptors: antiestrogenic activity and mechanisms. *Toxicol Lett* 1998;102–103:343–347.

Safepharm Laboratories Ltd, **1979**. Determination of the contact sensitisation potential of Tris Mono Chloropropyl Phosphate.

SafePharm Laboratories Ltd, **2005**. TCPP: Local Lymph Node Assay in the Mouse.

Saito, I., Onuki, A., Seto, H., **2007**. Indoor organophosphate and polybrominated flame retardants in Tokyo. *Indoor Air* 17, 28–36.

Sala M, Gu ZG, Moens G, Chouroulinkov I. In vivo and in vitro biological effects of the flame retardants tris(2,3-dibromopropyl) phosphate and tris(2-chlorethyl)orthophosphate. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18:1337-1344.

Samuelsen M, Olsen C, Holme JA, Meussen-Eiholm E, Bergmann A, Hongslo JK. Estrogen-like properties of brominated analogs of bisphenol A in the MCF-7 human breast cancer cell line. *Cell Biol Toxicol.* 2001;17(3):139-51.

Sasaki K, Suzuki T, Takeda M, Uchiyama M. Metabolism of phosphoric acid triesters by rat liver homogenate. *Bull Environ Contam Toxicol* 1984;33:281-288.

Sato T, Watanabe K, Nagase H, Kito H, Niikawa M, Yoshioka Y. Investigation of the hemolytic effects of various organophosphoric acid triesters (OPEs) and their structure-activity relationship. *Toxicol Environ Chem* 1997;59:305-313.

Schechter A, Pöpke O, Harris TR, Tung KC, Musumba A, Olson J, Birnbaum L. 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.* 2006;114(10):1515-20.

Schreiber G. The evolution of transthyretin synthesis in the choroid plexus. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(12):1200-1210

Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid.* 2000;10(2):141-149

Shepel'Skaya NR and Dyshinevich NE. An experimental study of the gonadotoxic effect of tris(chloroethyl) phosphate. *Gig Sanit,* 1981;6: 20-21.

Shi H, Qian L, Guo S, Zhang X, Liu J, Cao Q. Teratogenic effects of tetrabromobisphenol A on *Xenopus tropicalis* embryos. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2010;152:62-68.

Shy CG, Huang HL, Chang-Chien GP, Chao HR, Tsou TC. Neurodevelopment of infants with prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2011;87(6):643-648

Siddiqi MA, Laessig RH, Reed KD. Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs): New Pollutants—Old Diseases. *Clin Med Res.* 2003, 1(4):281-290.

Sjödin A, Patterson DG Jr, Bergman A. A review on human exposure to brominated flame retardants--particularly polybrominated diphenyl ethers. *Environ Int.* 2003;29(6):829-39

Sjödin A, Wong LY, Jones RS, Park A, Zhang Y, Hodge C, *et al.* Serum concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polybrominated biphenyl (PBB) in the United States population: 2003-2004. *Environ Sci Technol* 2008;42(4):1377-84.

Söderstrom G, Sellström U, de Wit CA, Tysklind M. Photolytic debromination of decabromodiphenyl ether (BDE 209). *Environ Sci Technol.* 2004;38(1):127-32.

Somkuti SG, Lapadula DM, Chapin RE, Lamb JC 4th, Abou-Donia MB. Reproductive tract lesions resulting from subchronic administration (63 days) of tri-o-cresyl phosphate in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987a, 89(1):49-63.

Somkuti SG, Lapadula DM, Chapin RE, Lamb JC 4th, Abou-Donia MB. Time course of the tri-o-cresyl phosphate-induced testicular lesion in F-344 rats: enzymatic, hormonal, and sperm parameter studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987b, 89(1):64-72.

Sprague GL, Sandvik LL, Brookins-Hendricks MJ, Bickford AA. Neurotoxicity of two organophosphorus ester flame retardants in hens. *J Toxicol Environ Health.* 1981;8:507-518.

Springer C, Dere E, Hall SJ, *et al.* (2012) Rodent thyroid, liver, and fetal testis toxicity of the monoester metabolite of bis-(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate (TBPH), a novel brominated flame retardant present in indoor dust. *Environ Health Perspect* 120(12):1711-1719.

Stapleton H. M. , Klosterhauss S , E aple S , Fuh J, Meeker JD , Blum A, et Webster TF. 2009. Detection of organophosphate flame retardants in furniture foam and U.S. house dust. *Environ. Sci. Technol.* 43, 7490–7495.

Stapleton HM, Allen JG, Kelly SM, Konstantinov A, Klosterhaus S, Watkins D, McClean MD, Webster TF. Alternate and new brominated flame retardants detected in U.S. house dust. *Environ Sci Technol* 2008;42:6910-6916.

Stapleton HM, Brazil B, Holbrook RD, Mitchelmore CL, Benedict R, Konstantinov A, Potter D. In vivo and in vitro debromination of decabromodiphenyl ether (BDE 209) by juvenile rainbow trout and common carp. *Environ Sci Technol.* 2006;40(15):4653-4658.

Stapleton HM, Klosterhaus S, Keller A, Ferguson PL, van Bergen S, Cooper E, Webster TF, Blum A. Identification of flame retardants in polyurethane foam collected from baby products. *Environ Sci Technol.* 2011;45(12):5323-5331.

Stauffer Chemical Co. (1984). Fyrol PCF metabolism/pharmacokinetic study in rats (Unpublished report, In EU RAR, 2008)

Stauffer Chemical Co. 1981a. A two year oral toxicity/carcinogenicity study of Fyrol RF-2 in rats. In: A two-year oral toxicity/carcinogenicity study of fyrol RF-2 in rats (volume I-IV) (final reports) with attachments, cover sheets and letter dated 093081. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. EPA88-8100282. OTS0204911.

Stauffer Chemical Co. **1981b**. Toxicology reports on FYROL RF-2 (volume I-II) with attachments and cover letters dated 020381. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. EPA88-8100271. OTS0204911.

Stauffer. A morbidity survey of workers employed at a Fyrol FR-2 manufacturing plant. Westport, Connecticut: Stauffer Chemical Company, **1983a**.

Stauffer Chemical Co. **1983b**. A mortality study of workers employed at a Fyrol RF-2 manufacturing plant with attachment and cover letter dated 040384. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. EPA88-8400615. OTS0204911.

Stauffer Chemical Company (**1974**). Acute inhalation toxicity of RF-2 (Fyrol). (Unpublished report).

Stauffer Chemical Company (**1979**). Acute inhalation toxicity of Fyrol PCF in albino rabbits (Unpublished report, In EU RAR, 2008).

Stauffer Chemical Company (**1980**). Fyrol PCF: A Two-week dietary acute toxicity rangefinding study in male and female Charles River Sprague-Dawley derived rats (Unpublished report, In EU RAR, 2008).

Stauffer Chemical Company. Evaluation of Fyrol PCF Lot 8400-3-10 in the unscheduled DNA synthesis in Human WI-38 cells assay. (Litton Project No. 20991) (Report No. T6359), **1978**.

Stoker TE, Cooper RL, Lambright CS, Wilson VS, Furr J, Gray LE. In vivo and in vitro anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207(1):78-88.

Stropp G (**1996**). Tris(2-chlorisopropyl)-phosphate: Acute oral toxicity study in male and female Wistar rats. Bayer AG Institute of Technology (Unpublished report, In EU RAR, 2008).

Stumpf AM, Tanaka D, Jr., Aulerich RJ, Bursian SJ. Delayed neurotoxic effects of tri-o-tolyl phosphate in the European ferret. *J Toxicol Environ Health* 1989;26:61-73.

Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Sciences, US National Research Council, 2000

Suvorov A, Bissonnette C, Takser L, Langlis MF. Does 2,2,4,4-tetrabromodiphenyl ether interact directly with thyroid receptor? *J. Appl. Toxicol*. 2011;31:179–184.

Suwita E, Abou-Donia MB. Pharmacokinetics and metabolism of a single subneurotoxic oral dose of tri-o-cresyl phosphate in hens. *Arch Toxicol* **1990**;64:237-241.

Suzuki T, Sasaki K, Takeda M, Uchiyama M. Metabolism of tributyl phosphate in male rats. *J Agric Food Chem* 1984;32:603-610.

Szabo DT1, Richardson VM, Ross DG, Diliberto JJ, Kodavanti PR, Birnbaum LS. Effects of perinatal PBDE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in male rat pups. *Toxicol Sci*. 2009;107(1):27-39.

Tabershaw IR, Kleinfeld M, Feiner B. Manufacture of tricresyl phosphate and other alkyl phenyl phosphates: an industrial hygiene study. I. Environmental factors. *AMA Arch Ind Health* 1957;15:537-540.

Tabershaw IR, Kleinfeld M. Manufacture of tricresyl phosphate and other alkyl phenyl phosphates: an industrial hygiene study. II. Clinical effects of tricresyl phosphate. *AMA Arch Ind Health* 1957;15:541-544.

Talsness CE, Kuriyama SN, Sterner-Kock A, Schnitker P, Grande SW, Shakibaei M, Andrade A, Grote K, Chahoud I. In utero and lactational exposures to low doses of polybrominated diphenyl ether-47 alter the reproductive system and thyroid gland of female rat offspring. *Environ Health Perspect.* 2008;116(3):308-314

Tanaka S, Nakaura S, Kawashima K, *et al.* (1981) Effect of oral administration of tris(1,3-dichloroisopropyl)phosphate to pregnant rats on prenatal and postnatal developments. *Eisei Shikenjo Hokoku* 99:50-55.

The Fertilizer Institute; Health & Environmental Safety Data Summary Document: Phosphoric Acid (CAS # 7664-38-2); p 32 (2003).

Thomsen C, Lundanes E, Becher G. Brominated flame retardants in plasma samples from three different occupational groups in Norway. *J. Environ. Monit.* 2001;3 (4), 366–370.

Tilson HA, Veronesi B, McLamb RL, & Matthews HB. Acute exposure to tris(2-chloroethyl) phosphate produces hippocampal neuronal loss and impairs learning in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990;106: 254-269.

TNO Quality of Life (2005). *In vitro* percutaneous absorption of neat [14C]TCPP (Tris(2-chloro-1-methylethyl)phosphate) through human skin membranes using flow-through diffusion cells (Unpublished report, In EU RAR, 2008)

TNO Quality of Life (2006). *In vitro* percutaneous absorption of neat [14C]TCPP (Tris(2-chloro-1-methylethyl)phosphate) through human skin membranes using flow-through diffusion cells (Unpublished report, In EU RAR, 2008).

TNO Quality of Life (2007). Oral two-generation reproduction toxicity study (including a dose range finding study) with Tris(2-chloro-1-methylethyl)-phosphate in rats (Unpublished report, In EU RAR, 2008)

Toms LM, Hearn L, Kennedy K, Harden F, Bartkow M, Temme C, Mueller JF. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in matched samples of human milk, dust and indoor air. *Environ Int.* 2009;35(6):864-9

Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals. Chapter 16 Tris (1,3-dichloropropyl-2)Phosphate. Subcommittee on Flame-Retardant chemicals Committee on Toxicology Board on Environmental Studies and Toxicology Commission on Life Sciences National Research Council, 2000. <http://www.nap.edu/catalog/9841.html>

Tseng LH, Lee CW, Pan MH, Tsai SS, Li MH, Chen JR, Lay JJ, Hsu PC. Postnatal exposure of 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.* 2006;224:33–43.

Tseng LH, Li MH, Tsai SS, Lee CW, Pan MH, Yao WJ, Hsu PC. Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere*. 2008;70(4):640-647

Ulsamer AG, Osterberg RE, McLaughlin J, Jr. Flame-retardant chemicals in textiles. *Clin Toxicol*. 1980;17:101-131.

Ulsamer, A.G., Osterberg, R.E. & McLaughlin, J., Jr (1980) Flame-retardant chemicals in textiles. *Clin. Toxicol.*, 17, 101–131

UNEP. Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate. Screening information data set SIDS for high production volume chemicals. United Nations Environment Programme, June 2000.

US EPA. An Exposure Assessment of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDE). *Federal Register* 2010;75(99):28804-28805.

US EPA. Health effects test guidelines OPPTS 870.6100: Acute and 28-day delayed neurotoxicity of organophosphorus substances. US Environmental Protection Agency, 1998

US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (2012) Using noncancer screening within the SF initiative. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.

US-EPA (U.S. 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). EPA/635/R-07/008F. 2008.

US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency) 2010 Screening level hazard characterization phosphoryl chloride, polymer with resorcinol phenyl ester (CASRN 125997-21-9)

US-EPA 2014a (U.S. Environmental Protection Agency). An alternatives assessment for the flame retardant Decabromodiphenyl ether (DécaBDE). Final report.

US-EPA 2014b (U.S. Environmental Protection Agency). Flame retardants alternatives for hexabromocyclododecane (HBCD). Final report

US-EPA 2014c (U.S. Environmental Protection Agency). Flame retardants used in flexible polyurethane foam : an alternatives assessment update.

US-EPA. IRIS (Integrated Risk Information System). Toxicological review of antimony trioxide (1309-64-4). 2002.

Van den Eede N, Maho W, Neels H, *et al.* (2013) Metabolism of phosphate flame retardants and plasticisers using human liver Fractions. Sixth International Symposium on Flame Retardants, San Francisco, CA, April 7-10,

van der Veen I, de Boer J. Phosphorus flame retardants: properties, production,

Van der Ven LT, Van de Kuil T, Verhoef A, Verwer CM, Lilienthal H, Leonards PE, Schauer UM, Cantón RF, Litens S, De Jong FH, Visser TJ, Dekant W, Stern N, Håkansson H, Slob W, Van den Berg M, Vos JG, Piersma AH. Endocrine effects of tetrabromobisphenol-A (TBBPA) in Wistar rats as tested in a one-generation reproduction study and a subacute toxicity study. *Toxicology*. 2008;245(1-2):76-89.

Van Duuren BL ET al; Cancer Res 38 (10): 3236 (1978)

Velsicol Chemical Corporation. Pharmacokinetics of HBCD in rats. Chicago (IL): Velsicol Chemical Corporation, Environment Science and Toxicology. Report No. 484088, 1980

Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E, Orn U, Eriksson P. Neurobehavioral derangements in adult mice receiving decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) during a defined period of neonatal brain development. Toxicol Sci. 2003;76(1):112-120

Vijverberg HP, van den Berg M. Re: Viberg, H. *et al.* Neurobehavioral derangements in adult mice receiving decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) during a defined period of neonatal brain development. Toxicol. Sci. 2003;76 (1):112–20. Toxicol. Sci. 2004;79(1):205-206, 79(1):205-206; author reply 207-208

Vogel EW, Nivard MJ. Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. Mutagenesis 1993;8:57-81.

Vora DD, Dastur DK, Braganca BM, Parihar LM, Iyer CG, Fondekar RB, Prabhakaran K. Toxic polyneuritis in Bombay due to ortho-cresyl-phosphate poisoning. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1962;25:234-242.

Wang, F., Wang, J., Dai, J., *et al.* **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.

Watanabe I, Tatsukawa R. Formation of brominated dibenzofurans from the photolysis of flame retardant decabromobiphenyl ether in hexane solution by UV and sun light. Bull Environ Contam Toxicol. 1987;39(6):953-9

Watt, W.D. **1980**. Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: Validation of the T.L.V.-progress report-summary of results. OTS206195.

Wei GL, Li DQ, Zhuo MN, Liao YS, Xie ZY, Guo TL, Li JJ, Zhang SY, Liang ZQ. Organophosphorus flame retardants and plasticizers: sources, occurrence, toxicity and human exposure. Environ Pollut. 2015;196:29-46

Weiner ML, Jortner BS. Organophosphate-induced delayed neurotoxicity of triarylphosphates. Neurotoxicology 1999;20:653-673.

WHO (World Health organisation) Environ Health Criteria 218: Flame Retardants: Tris (2-butoxyethyl) Phosphate, Tris (2-ethylhexyl) Phosphate and Tetrakis (hydroxymethyl) Phosphonium Salts (**2000**)

Yan T, Xiang L, Xuejun J, Chengzhi C, Youbin Q, Xuelan Y, Yang L, Changyan P, Hui C. Spatial learning and memory deficit of low level polybrominated diphenyl ethers-47 in male adult rat is modulated by intracellular glutamate receptors. J Toxicol Sci. 2012;37(2):223-233.

Yin RH, Wang XZ, Bai WL, *et al.* (**2013**) The reproductive toxicity of melamine in the absence and presence of cyanuric acid in male mice. Res Vet Sci 94(3):618-627.

Zalko D, Prouillac C, Riu A, Perdu E, Dolo L, Jouanin I, Canlet C, Debrauwer L, Cravedi JP. Bio-transformation of the flame retardant tetrabromo-bisphenol A by human and rat sub-cellular liver fractions. *Chemosphere*. 2006;64(2):318-327

Zeiger E et al; *Environ Mutagen* 9:1-110 (1987)

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, *et al.*; 1992 Salmonella mutagenicity tests: V. Results RFrom the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 19(Suppl 21):2-141. (In ATSDR, 2012)

Zeller, H.; Kirsch, P. Hexabromocyclododecane: 28-day feeding trials with rats. BASF. 1969. Unpublished laboratory report.

Zenz, C., O.B. Dickerson, E.P. Horvath. *Occupational Medicine*; 3rd ed. St. Louis, MO., 1994, p. 690

Zhang Y, Guo GL, Han X, Zhu C, Kilfoy BA, Zhu Y, Boyle P, Zhe T. Do polybrominated diphenyl ethers (PBDE) increase the risk of thyroid cancer ? *Biosciences hypotheses*. 2008;1:195-199,

Zhou T1, Taylor MM, DeVito MJ, Crofton KM. Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. *Toxicol Sci*. 2002;66(1):105-116.

Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol*. 2004;16(10):809-811.

Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT, Woodruff TJ. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environ Sci Technol*. 2011;45(18):7896-905.

ANNEXES

Annexe 1 : Texte de saisine

19.MAI.2011 17:23

DGCCRF DIR GENERAL 33 1 44973030

N0674

P.2/5

→ *Chimie*
M

2011 -SA- 0 132

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA CONCURRENCE,
DE LA CONSOMMATION ET DE LA RÉPRESSION DES FRAUDES
59, BD VINCENT AURIOL TELEDOC
75703 PARIS CEDEX 13

20110503_projet saisine ANSES meubles rembourrés (4).doc
Réf. Dossier n°E3/2011/03/

Affaire suivie par Lolo Buisson
Bureau : E3
Téléphone : 01 44 97 23 43
Télécopie : 01 44 97 06 51
Mél. : e3@dgccrf.finances.gouv.fr

PARIS, LE 19 MAI 2011

La Directrice générale de la concurrence,
de la consommation et de la répression des fraudes

à

Monsieur le Directeur général
Agence nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex

Objet : Saisine relative à la sécurité incendie des meubles rembourrés domestiques

J'ai l'honneur de vous faire parvenir une saisine relative à la sécurité incendie des meubles rembourrés domestiques.

Cette problématique, qui fait l'objet de débats au niveau communautaire et national depuis une vingtaine d'années, n'a pu à ce jour trouver de solution recueillant le consensus, compte tenu en particulier de divergences concernant le risque sanitaire potentiel lié aux retardateurs de flamme.

L'expertise de l'ANSES est plus particulièrement souhaitée aux fins :

- d'identifier les retardateurs de flamme couramment utilisés dans les meubles rembourrés domestiques et de réaliser une revue de la bibliographie existante les concernant en matière de toxicologie humaine et environnementale ;
- de formuler des recommandations visant à accroître l'efficacité d'éventuelles mesures de gestion en matière d'inflammabilité des meubles rembourrés domestiques et de réduction des risques associés à l'utilisation de retardateurs de flamme ;
- de rendre un avis sur l'opportunité de mesures de réduction de l'inflammabilité des meubles rembourrés domestiques en mettant en balance la diminution du risque d'incendie avec l'augmentation d'un risque sanitaire potentiel lié aux retardateurs de flamme.

Vous trouverez, ci-joint, une note précisant le contexte ainsi que les questions précises sur lesquelles je sollicite votre expertise.

Je vous remercie de bien vouloir m'accuser réception de la présente demande en me précisant le ou les comités d'experts spécialisés qui sont saisis du dossier.

Il me serait agréable de recevoir votre avis pour la fin du mois de juillet prochain.


NATHALIE HOMOBONO

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE
DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE



2011-SA-0132

**SAISINE RELATIVE À LA SÉCURITÉ INCENDIE DES MEUBLES REMBOURRÉS
DOMESTIQUES**

1. BASE LÉGALE DE LA SAISINE

Article L.1313-3 du code de la Santé publique.

2. DÉLAI DE RÉPONSE SOUHAITÉ

L'avis est attendu sous trois mois à compter de la saisine.

3. COORDONNÉES DES CONTACTS À LA DGCCRF

Le dossier est suivi à la DGCCRF par le bureau E3 « biens de consommation ». Les communications électroniques devront être envoyées aux adresses suivantes :

e3@dgccrf.finances.gouv.fr; loic.buffard@dgccrf.finances.gouv.fr; serge.piccolo@dgccrf.finances.gouv.fr

4. PROBLÉMATIQUE

Bien que les risques présentés par les meubles rembourrés s'inscrivent dans une problématique multifactorielle :

- existence de sources d'ignition liées ou non à des défaillances d'autres produits (cigarettes, briquets, bougies, cheminées, matériels électriques,...),
- facteurs humains (tabagisme, négligence, malveillance, alcoolisme,...),
- présence de matériaux inflammables ou combustibles,
- existence ou non de moyens d'alerte (détecteurs de fumées),

les meubles rembourrés présentent des risques particuliers du fait d'une allumabilité potentielle des revêtements (textiles ou plastiques), de la proximité fréquente avec la cigarette des fumeurs, et de l'impact du rembourrage sur le développement de l'incendie, sa propagation et la génération de fumées toxiques, en particulier pour les mousses de polyuréthane fréquemment utilisées.

Depuis l'adoption en 1988 par le Royaume-Uni d'une réglementation relative à la sécurité incendie des meubles rembourrés imposant des exigences d'ignifugation, la question suscite des débats en France et en Europe, sans consensus à ce jour sur les dispositions à prendre en la matière.

Les principales difficultés consistent :

- (i) à quantifier l'impact que pourrait avoir une réglementation relative à la sécurité incendie des meubles rembourrés en termes de réduction du nombre de victimes des incendies domestiques, et
- (ii) à faire le bilan entre la réduction de ce risque accidentel et l'augmentation d'un risque éventuel à long terme lié à l'utilisation de retardateurs de flamme pour respecter les exigences d'une telle réglementation, compte tenu des interrogations ou incertitudes concernant la toxicité de tout ou partie de ces substances.

5. ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

5.1 EXIGENCES TECHNIQUES EN MATIÈRE DE SÉCURITÉ INCENDIE DES MEUBLES REMBOURRÉS

S'agissant des exigences en matière de sécurité incendie des meubles rembourrés, elles peuvent porter sur l'allumabilité initiale par utilisation d'une source d'ignition normalisée plus ou moins pénalisante, et/ou sur le comportement du meuble rembourré en cas de feu déclaré (puissance thermique dégagée, etc.).

En simplifiant, les trois principaux niveaux d'exigence en matière de sécurité des meubles rembourrés (par ordre croissant de sévérité), sont les suivants :

- le test dit « de la cigarette » ;
- le test dit « de l'allumette » (ou de la « petite flamme ») ;
- le test dit « de la bûchette ».

5.2 CADRE JURIDIQUE

Droit national

À l'heure actuelle, il n'y a pas de texte national spécifique applicable aux meubles rembourrés domestiques, qui relèvent de l'obligation générale de sécurité énoncée à l'article L221-1 du Code de la consommation :

« Les produits et les services doivent, dans des conditions normales d'utilisation ou dans d'autres conditions raisonnablement prévisibles par le professionnel, présenter la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre et ne pas porter atteinte à la santé des personnes. »

Un projet de décret visant à imposer le test de la cigarette avait été envisagé en 2007 sur la base de l'article L221-3 du Code de la consommation. Il avait été soumis au niveau communautaire en application de la directive 98/34/CE, mais n'avait finalement pas été adopté compte tenu de plusieurs oppositions de la part de la Commission et d'autres États membres, dues en particulier à l'absence de consensus sur l'impact potentiel des retardateurs de flamme (cf. supra). Antérieurement, un premier projet de décret avait de même été soumis au début des années 1990, suivi par une proposition de directive communautaire qui n'avait pu aboutir.

Il existe en revanche des réglementations spécifiques pour certains établissements ou usages (établissements recevant du public, transports, etc.).

De même, il existe des cahiers des charges d'appels d'offres qui imposent des exigences spécifiques en matière de sécurité incendie des meubles rembourrés.

Droit au Royaume-Uni

Souvent citée comme référence par ceux prônant un renforcement des exigences pour les meubles rembourrés, la réglementation en vigueur depuis 1988 au Royaume-Uni impose le respect des trois tests évoqués ci-dessus (y compris celui de la « bûchette »).

Droit communautaire

Au niveau communautaire, la situation juridique est similaire au droit français : il n'y a pas de texte spécifique applicable aux meubles rembourrés. Ceux-ci relèvent de la directive sur la sécurité générale des produits 2001/95/CE, transposée dans le Code de la consommation.

5.3 LES ACTIONS NATIONALES ET COMMUNAUTAIRES POUR LA LUTTE CONTRE LES INCENDIES DOMESTIQUES

L'obligation d'installation des détecteurs de fumées : en application d'une loi du 9 mars 2010 issue d'une initiative nationale, le décret n° 2011-36 du 10 janvier 2011 impose que tous les logements soient équipés avant le 8 mars 2015 de détecteurs autonomes et automatiques de fumées (DAAF).

Les cigarettes à « potentiel incendiaire réduit » (dites « cigarettes RIP »): dès novembre 2011, toutes les cigarettes vendues dans l'Union européenne devront satisfaire à une nouvelle norme européenne qui les rend « auto-extinguibles » et réduit ainsi leur potentiel incendiaire. Compte tenu de l'importance des cigarettes dans le déclenchement des incendies, cette mesure devrait permettre de réduire significativement le nombre et les conséquences des incendies.

6. QUESTIONS SUR LESQUELLES UN AVIS EST ATTENDU

Des travaux de l'Anses sont attendus sur les points suivants :

- A) Identifier les retardateurs de flamme actuellement les plus couramment utilisés dans les meubles rembourrés et l'ordre de grandeur des teneurs présentes dans les revêtements et dans les mousses ;
- B) Pour les retardateurs de flamme identifiés au A), faire un état des lieux :
 - B1) de la bibliographie existante en matière de toxicologie humaine pour identifier les voies d'exposition pertinentes et les éventuelles valeurs toxicologiques de référence existantes, pertinentes pour l'exposition des consommateurs ;
 - B2) de la bibliographie existante en matière d'écotoxicologie ;
 - B3) des connaissances concernant l'impact éventuel des retardateurs de flamme sur la toxicité des fumées ;
- C) Donner un avis qualitatif sur l'importance relative, pour réduire le nombre ou la gravité des blessures des victimes d'incendies domestiques, entre la réduction de l'allumabilité des meubles rembourrés et l'amélioration de leur comportement en cas de feu déclaré ;
- D) Faire des recommandations en matière de modalités d'utilisation de retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés, permettant de réduire les risques potentiels pour la santé humaine.
À titre d'exemple, l'utilisation de retardateurs de flamme uniquement dans les mousses et non dans les revêtements, en tenant compte dans ce cas d'une éventuelle augmentation des teneurs de retardateurs de flamme pour atteindre le même niveau de performance de résistance au feu, est-elle susceptible de réduire significativement les risques potentiels, ou n'aurait-elle pas d'influence notable compte tenu de la migration des retardateurs de flamme à travers les revêtements ?
- E) Donner un avis, pour les meubles rembourrés domestiques, sur le bilan des risques en cas d'amélioration de leur comportement au feu par l'utilisation de retardateurs de flamme, mis en balance avec les risques sanitaires potentiels liés à l'exposition des consommateurs à ces substances.

Annexe 2 : Tableaux des RF

Tableau 18 Retardateurs de flamme utilisés dans les meubles rembourrés (LNE, 2008)

Famille	Sous famille	Nom chimique	N° CAS	Revêtement	Mousse
Phosphorés	Organophosphorés	Chlorure de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium - THCP	124-64-1	Coton + polyester	
		Hexabromobiphenyl	294675-51-7		Mousse polyether
		3-(hydroxyméthylphosphinoyl) propionate de 2-hydroxyéthyle	68334-62-3	Coton + fibres polyester	
		[3-[(hydroxyméthyl) amino]-3-oxopropyl] phosphonate de diméthyle	20120-33-6	coton	
	phosphorés organiques	Acides polyphosphoriques, sels d'ammonium, APP	68333-79-9		Mousse PU et polyester
	phosphorés azotés inorganiques	Phosphate de guanidine	5423-23-4	Coton + fibres synthétiques	
		Phosphate d'urée	4861-19-2	Coton + fibres synthétiques	
	Phosphorés-chlorés	Phosphate de tris(2-chloro-1-méthyléthyle) - TCPP	13674-84-5		Mousse PU
		Phosphate de tris[2-chloro-1-(chlorométhyl)éthyle] - TDCP	13674-87-8		Mousse PU et polyether
		Bis(bis(2chloroéthyl)phosphate) de bis(chlorométhyl)triméthylène - 6	38051-10-4		Mousse polyether
Synergie brome-antimoine	Oxyde de bis(pentabromophényle) : DécaBDE	1163-19-5	Coton + polyester		
	Trioxyde d'antimoine	1309-64-4			
Dérivés azotés	Mélamine - 1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine	108-78-1		Mousse PU	
	Urée	57-13-6	Coton + fibres synthétiques		
Composés inorganiques	hexafluorozirconate de dipotassium	16923-95-8	laine		
	Graphite expandable	7782-42-5		Mousse PU	
	Trioxyde d'antimoine	1309-64-4	cuir		
	Borate de zinc	1332-07-6	laine		

Tableau 19 Liste des substances (ARCADIS, 2011)

RF	N° CAS	Utilisation	Groupe d'appartenance
Decabromdiphenyl ether	1163-19-5	Plastic, tapisserie.	G2
Tris(tribromoneopentyl) phosphate	19186-97-1	Polyuréthane, textiles, recouvrement de meubles	G5
Tetrabromobisphenol A bis (2,3-dibromopropyl ether)	21850-44-2	Textiles	G3
Hexabromocyclodécane	25637-99-4	Textiles enduits à l'envers (surtout les tapis, usage mineur), textiles de meubles et matelas.	G2
Tris(2,4,6-tribromophenoxy) triazine	25713-60-4	Pas d'indication	G5
Bis(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate	26040-51-7	Cuir synthétique, mousse PUR	G5
Ethylene bis(tetrabromophthalimide)	32588-76-4	Textiles	G5
1,2-bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane	37853-59-1	Pas d'indication	G5
Decabromodiphenylethane	84852-53-9	Pas d'indication	G1
Chloroparaffins (SCCP)	85535-84-8	Pas d'indication	G2
Chloroparaffins (MCCP)	85535-85-9	Pas d'indication	G1
Magnesium hydroxide*	1309-42-8 et 13760-51-5	Textiles	G5
Boehmite (aluminium hydroxideoxide)*	1318-23-6	Pas d'indication	G5
Aluminium hydroxide*	1318-23-7 et 21645-51-2	Textiles, meubles	G5
Triphenylphosphate	115-86-6	PVC, cuir artificiel, dans les meubles	G3
Tris (2-chloroethyl)phosphate	115-96-8	Mousse PUR (utilisation mineure)	G3
2-Ethylhexyldiphenylphosphate	1241-94-7	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G3
Tricresylphosphate	1330-78-5	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G3
Tris (2-chloro-1-methylethyl)phosphate	13674-84-5	Mousse PUR dans les matelas et tapis	G1
Tris (2-chloro-1-(chloromethyl)ethyl)phosphate	13674-87-8	Mousse PUR dans les matelas et tapis	G5
Dimethyl propanephosphonate	18755-43-6	Pas d'indication	G5
Diethylphosphinatealuminium salt	225789-38-8	Pas d'indication	G1
Trixylyl phosphate	25155-23-1	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G5
Cresyl diphenyl phosphate	26444-49-5	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G3

Isopropylphenyl diphenyl phosphate (IPP)	28108-99-8	Produits en PVC, Mousse PU, et tissus de recouvrements	G3
Tris-(isopropylphenyl)phosphate	26967-76-0 et 68937-41-7	Produits en PVC, Mousse PU, et tissus de recouvrements	G3
Bis-(Isopropylphenyl) phenylphosphate (BIPP)	28109-00-4	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G5
Tris-(tert-Butylphenyl)phosphate (TBDP)*	28777-70-0 et 78-33-1	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G5
Isodecyl diphenyl phosphate	29761-21-5	Pas d'indication	G4
Bis(chloromethyl)triméthylène bis(bis(2-chloroethyl)phosphate)	38051-10-4	Mousse PUR dans les matelas et tapis	G1
Guanidine phosphate*	5423-23-4	Textiles	G5
Isodecylphosphate (IDP)	56572-86-2	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G5
Tert-Butylphenyl diphenyl phosphate (BDP)	56803-37-3	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G3
Resorcinolbis(diphenylphosphate)(RDP)	57583-54-7	Pas d'indication	G3
Bisphenol A bis(diphenylphosphate)	5945-33-5, et 181028-79-5	Fibres textiles	G5
Bis-(tert-butylphenyl)phenylphosphate (BBDP)*	65652-41-7	PVC et cuir artificiel dans les meubles	G5
Hypophosphite, aluminium salt	7784-22-7	Pas d'indication	G5
Hypophosphite, calcium salt	7789-79-9	Pas d'indication	G5
Diethyl ethylphosphonate	78-38-6	Pas d'indication	G5
Triethyl phosphate	78-40-0	Pas d'indication	G5
Melamine phosphate*	415836-09-9 et 20208-95-1	Textiles enduits, avec des fibres viscoses	G5
Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Pas d'indication	G5

Réf* Référence croisée

Tableau 20 Liste des RF transmise par le GTFI et l'EFRA

Catégorie	RF	No. CAS	Matrice d'utilisation	Gamme de concentration	Type de RF
Largement utilisés Environ 80% de part de marché	Tris(2-chloro-1-(chlorométhyl)éthyle)phosphate	13674-87-8	Mousse PU/PIR	8 -15 php (Presque uniquement pour les mousses flexibles)	Additif
	Phosphate de tris(2-chloro-1-méthyléthyle)	13674-84-5	Mousse PU/PIR	15-30 ppp	Additif
	Bis(pentabromophenyl)ether	1163-19-5	Textile (revêtement à l'envers)	10-15%	Additif
Utilisation fréquente. Environ 15% de part du marché	Cresyl diphenyl phosphate	26444-49-5	PVC/cuir artificiel	10-60 ppr	Additif
	Tri-(isopropylphényl)phosphate	26967-76-0 and 68937-41-7	PVC/cuir artificiel	10-60 ppr	Additif
	Tert-Butylphenyl diphenyl phosphate	56803-37-3	PVC/cuir artificiel	10-60 ppr	Additif
Utilisation mineure Environ 5% de part du marché	Tricrésylphosphate	1330-78-5	PVC/cuir artificiel	10 - 60 ppr	Additif
	Résorcinol bis-diphénylphosphate (RDP)	57583-54-7	Textile(revêtement à l'envers)	10 - 30 ppr	Additif
	Phosphate de triphényle	115-86-6	PVC/cuir artificiel	10-40 ppr	Additif
	2-Ethylhexyldiphenyl phosphate	1241-94-7	PVC/cuir artificiel	10-60 ppr	Additif
	Bisphénol A-bis(diphénylphosphate)	5945-33-5 and 181028-79-5	Textile(revêtement à l'envers)	10- 30 ppr	Additif
	Mélatamine phosphate	20208-95-1	Textile(revêtement à l'envers)	10 - 30 ppr	Additif
	Tris(tribromoneopentyl)phosphate	19186-97-1	Textile(revêtement à l'envers)	10 - 30 ppr	Additif
	Bis-(Isopropylphenyl) phenylphosphate (BIPP)	28109-00-4	PVC/cuir artificiel leather	10 - 60 ppr	Additif
	Isodecylphosphate (IDP)	56572-86-2	PVC/cuir artificiel	10 - 60 ppr	Additif
Bis(chlorométhyl)triméthylène bis(bis(2-chloroéthyl)phosphate)	38051-10-4	Mousse PU/PIR	8-15 ppp	Additif	

Non utilisés dans les MRT 0% de part du marché	Tétrabromobisphenol A bis (2,3-dibromopropyl éther)	21850-44-2	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Bis(2-ethylhexyl)tetrabromophthalate	26040-51-7	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Ethylene bis(tetrabromophthalimide)	32588-76-4	Non utilisé dans les MRT		Additif
	1,2-bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane	37853-59-1	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Hydroxyde de magnésium	1309-42-8 and 13760-51-5	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Hydroxyde d'aluminium	21645-51-2	Non utilisé dans les MRT		Additif F
	Phosphate de triéthyl	78-40-0	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Boehmite (aluminium hydroxideoxide)	1318-23-6	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Trixylyl phosphate	25155-23-1	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Guanidine phosphate	5423-23-4	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Tris(2,4,6-tribromophenoxy)triazine	25713-60-4	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Dimethyl propane phosphonate	18755-43-6	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Sel d'hypophosphite d'aluminium salt	7784-22-7	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Décabromodiphényléthane	84852-53-9	Non utilisé dans les MRT	20-30	Additif
	Sel d'hypophosphite de calcium	7789-79-9	Non utilisé dans les MRT		Additif
	Chloroparaffines (MCCP)	85535-85-9	Non utilisé dans les MRT		Additif
Diethyl ethylphosphonate	78-38-6	Non utilisé dans les MRT		Additif	

ppp = parts par 100 de polyol ; ppr = parts par 100 de résine
MRT : Meubles rembourrés et textiles d'ameublement.

Tableau 21 : Classifications harmonisées et auto-classifications des RF étudiés

Substance /n°CAS	Annexe VI du CLP	Auto-classification (celle majoritairement utilisée par les industriels)
HBCDD (25637-99-4)	Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361 Toxicité pour la reproduction, catégorie supplémentaire : effets sur ou via l'allaitement ; H362	
TBPH (26040-51-7)		Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
DBDPE (84852-53-9)		Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 4 ; H413
BAPP (181028-79-5 / 5945-33-5)		Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411 ou Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 4 ; H413
RDP (57583-54-7)		Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 3 ; H412
TCP (1330-78-5)		Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361 Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317 H373 (système nerveux) Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410
IPTPP (68937-41-7)		Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361 Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317 Toxicité spécifique pour certains organes cibles (glandes surrénales) – Exposition répétée, catégorie 2 ; H373 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411
THCP (124-64-1)		Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 ; H301 Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 4 ; H312 Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H315 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411 ET/OU Corrosion catégorie 1B ; H314
DécaBDE (1163-19-5)		Non classée

TPP (115-86-6)		Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410
V6 (38051-10-4)		Non classée
TDCP (13674-87-8)	Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351	-
TCP (13674-84-5)		Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H302
Mélatamine (108-78-1)		Non classée
Trioxyde d'antimoine (1309-64-4)	Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351	
Acide ortho-phosphorique (7664-38-2)	Corrosion catégorie 1B ; H314	
Hexafluorozirconate de potassium (16923-95-8)		Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 ; H301 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 3 ; H412
Acétate de zirconium (7585-20-8)		Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H315 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
Acide phosphinique (6303-21-5)		Corrosion catégorie 1B ; H314 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318
DMPPA (20120-33-6)		Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317 Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 ; H332
MPP (20208-95-1)		Non classée
PBG (5423-23-4)		Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H302 Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H315 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319 Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 ; H332
TCEP (51805-45-9)		Corrosion catégorie 1B ; H314
TBEP (78-51-3)		Non classée OU Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335
TEHP (78-42-2)		Non classée OU Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ;

		H315 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
TOCP (78-30-8)	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 1 ; H370** Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411	
TBBPA (79-94-7)	Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410	

Annexe 3 : Les étapes de la CRD

Étape méthodologique

La seconde partie, qui s'appuie sur les données bibliographiques, consiste à préciser les protocoles opératoires à utiliser pour :

- ✓ confectionner les lots d'échantillons,
- ✓ faire subir les essais de vieillissement accéléré,
- ✓ faire les mesures d'émission et de migration des différentes substances se produisant à partir des différents échantillons, avant et après vieillissement. Ces mesures concernent aussi bien les migrations globales à l'ensemble des substances, que celles spécifiques à chacune d'entre-elles (conditions simulées).

Il s'agissait également dans cette étape de présélectionner les procédures analytiques dédiées à l'analyse des processus de migration et les conditions d'émission simulées, en relation avec les types de couples de matrices/RF.

Les 10 couples « polymère/RF » sélectionnés ont été préparés au laboratoire et les 5 autres couples sélectionnés proviennent d'échantillons de meubles rembourrés, comme indiqué dans la première étape.

Production et analyse des échantillons

Cette partie a consisté à étudier la stabilité thermique des RF par analyse thermique gravimétrique (ATG) et à préparer les différents types d'échantillons sous forme de films ou de plaques par compoundage à l'état fondu (extrusion bi-vis puis extrusion cast ou injection moulage) ou solvant casting (mise en solution du polymère et des RF dans un solvant approprié) pour les différents couples « matrice/RF ». Les taux d'incorporation sont préétablis d'après les données bibliographiques.

Les taux d'incorporation réels et l'homogénéité des échantillons sont déterminés par analyse élémentaire et par microanalyse X des éléments P, Br, Cl présents dans les RF.

Des pré-essais de vieillissement thermique en étuve à 50 °C pendant 1 semaine ont été réalisés afin d'évaluer les émissions gazeuses (perte par évaporation et bilan de matière).

Les compositions définitives pour les essais de migration globale et spécifique ont été définies à la suite de ces pré-essais.

Analyse de migration globale et spécifique

Cette partie est dédiée à l'analyse des phénomènes de migration globale et spécifique. Il s'agissait de déterminer la quantité de substances de RF qui a migré dans un simulant avant et après vieillissement : migration des substances à T0 (temps zéro : environ 10 jours après fabrication) et migration des substances à Tfinal (temps final) après un vieillissement dans une enceinte climatique (hors UV).

L'échantillon est mis en contact avec un tissu imbibé d'un liquide simulant la sueur pendant plusieurs jours à une température fixe. A l'issue de ce temps de contact, la migration globale (MG) peut être obtenue par une approche gravimétrique : pesée de l'échantillon avant et après contact. La MG caractérise la quantité de matière qui a migré sans distinguer les différentes substances.

Une mesure de la migration spécifique des RF permet de quantifier spécifiquement les RF qui ont migré dans le liquide simulant par des approches chromatographiques et/ou spectroscopiques (caractérisation chimique du simulant). Les résultats des mesures de migration des substances sont exprimés, à chaque fois que cela était possible, par unité

surfacique (ex : $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) et par concentration (ex : $\mu\text{g}/\text{g}$) pour les substances qui migrent à partir des revêtements.

Une attention particulière devait être apportée aux processus d'exsudation conduisant à une concentration des RF ou de leurs produits de dégradation à la surface des échantillons.

Caractérisation des émissions de RF

Cette partie concerne l'analyse des émissions dans l'air des RF. Quinze échantillons (10 échantillons fabriqués et 5 échantillons du commerce) non vieillis et 10 échantillons ayant subi un vieillissement (conditions à préciser) ont été étudiés.

Pour cela de nouvelles approches analytiques ont été appliquées. Ces méthodes sont les suivantes :

- Émissions surfaciques :

L'échantillonnage des émissions de matériaux est basé sur le couplage d'une cellule d'émission originale (DOSEC, Device for On site Emission Control) à la micro-extraction sur phase solide (SPME).

Ce dispositif de prélèvement passif, inspiré de la cellule FLEC®, a été développé dans le laboratoire C2MA pour la mesure d'émission sur site de COV et de formaldéhyde et est appliqué à des mesures en bâtiment pour l'identification et la hiérarchisation de sources de COV.

Le principe consiste à placer sur la surface du matériau étudié la cellule d'émission DOSEC. Les polluants émis dans le volume gazeux de la cellule sont ensuite pré-concentrés sur une fibre de SPME.

L'analyse est effectuée par thermodesorption directement dans l'injecteur du chromatographe en phase gazeuse.

Par cette méthode, la concentration à l'interface matériau/air est déterminée et est ensuite convertie en taux d'émission par corrélation.

- Technique de l'espace de tête – SPME (HS-SPME) :

Cette technique consiste à introduire un échantillon de matériau dans un flacon scellé et muni d'un septum. Le flacon est porté à la température souhaitée et les composés sont émis dans l'espace de tête. On introduit ensuite une fibre SPME par le septum et les composés sont concentrés avant leur analyse par GC-MS. Cette technique, assez simple à mettre en œuvre et automatisée (passeur d'échantillons), permet le screening des émissions de RF des matériaux étudiés, et éventuellement de comparer différentes conditions de température et de durées d'exposition (étude des cinétiques d'émission).

Exploitation des résultats.

La dernière partie a consisté à exploiter les résultats et à hiérarchiser les combinaisons polymère/RF vis-à-vis des processus d'émission. Il s'agissait de déterminer et de comprendre les mécanismes conduisant aux processus d'émission des différents constituants. L'intérêt a été porté sur la nature des produits émis (RF ou autres produits de dégradation) en fonction de la nature chimique des polymères, des RF et des modes d'incorporation.

Annexe 4 : Généralités sur la toxicité des RF

A. Les Composés polybromés

I. Bioaccumulation

Pour la Communauté Européenne, une substance remplit le critère de bioaccumulation si son facteur de bioconcentration (FBC ou BCF), rapport entre la concentration de la substance dans l'espèce et celle dans le milieu, généralement l'eau, est supérieur à 2.000; une substance est donc très bio-accumulable si son FBC dépasse 5.000.

Les PBDE fortement bromés entrent dans l'organisme via les poumons et l'estomac et passent ensuite dans le sang et le foie en majorité, puis en moindre quantité dans les tissus adipeux (Zhang et al, 2008).

Peu de données sont disponibles quant à la bioaccumulation de ces congénères (Tableau 22), mais, quelques études ont montré la présence de DécaBDE en faible quantité dans le foie.

Tableau 22 : Facteurs de bioconcentration des PBDE.

Produits	Facteur de bioconcentration (L/kg)
penta-BDE (produit commercial)	27 400
tétra-BDE	66 700
hexa-BDE (selon les congénères)	5 640 - 2 580
penta-BDE (selon les congénères)	7 700 - 1 440

D'après les rapports de « l'European Union Risk Assessment », 2000, 2002, 2003

Par ailleurs, de par leur forte lipophilicité les PBDE peuvent se bio-accumuler dans les tissus adipeux chez l'homme, et se concentrer dans le lait maternel (Zhang et al, 2008 ; Beausoleil et al, 2004 ; Messer, 2010). Toutefois, leur structure fortement bromée ne favorisant pas leur absorption (notamment pour le DécaBDE), il semble normal que les concentrations bio accumulées restent faibles (Rapport de l'European Union Risk Assessment, 2002). Les PBDE faiblement bromés pourraient quant à eux se bioaccumuler dans l'organisme pendant des années, principalement stockés au niveau du tissu adipeux. Le PentaBDE serait préférentiellement accumulé dans les tissus adipeux de l'épiderme (Rapport de l'European Union Risk Assessment, 2000) alors que le PBDE-47 (TétraBDE) serait retrouvé dans les tissus adipeux, puis dans le foie, les poumons, les reins et le sang (Emond et al, 2010). Les PBDE faiblement bromés tendent également à se concentrer dans le lait maternel (même si aucune donnée n'est disponible quant au taux d'élimination vers le lait maternel), et peuvent ainsi affecter les jeunes enfants via l'allaitement (ATSDR, 2004). De manière générale, les concentrations en PBDE mesurées durant des études de toxicocinétique chez la souris sont supérieures dans le tissu adipeux, les poumons et le foie (Emond et al, 2010).

Peu de données sont disponibles sur les modes d'élimination des PBDE. Quelques données montrent que le fort potentiel hydrophobe et la haute densité moléculaire du PentaBDE suggèrent que l'excrétion devrait probablement se faire chez l'homme via la bile, les fèces, mais également par le lait maternel (Rapport de l'European Union Risk Assessment, 2000). Dans le cas du DécaBDE, il ne serait pas métabolisé et serait éliminé de l'organisme en quelques jours (72 heures), principalement par voie fécale (99%) et dans une faible proportion, par voie urinaire (Beausoleil et al, 2004 ; Messer, 2010). Il semble que les spécificités inter-espèces joueraient également un rôle dans le mécanisme d'élimination. Par exemple, l'élimination urinaire est une voie significative chez les souris, mais pas chez les rats (Emond et al, 2010). D'après les données empiriques et modélisées, l'HBDC satisfait aux critères de bioaccumulation (facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration de

5 000 ou davantage) énoncés par le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, Canada, 2000.

Environ 90% de TBBPA total utilisé est lié de façon covalente à des polymères comme un RF réactif, mais environ 10% est utilisé comme additif (de forme non liée). Le TBBPA non lié peut s'infiltrer dans l'environnement et peut s'accumuler dans les systèmes biologiques (de Wit, 2002; Sjödin et al, 2003).

II. Exposition aux PBDE

Concernant les meubles rembourrés, les voies d'exposition principales sont l'ingestion de poussières et le contact cutané en particulier chez les jeunes enfants.

Les tableaux 23 à 26 indiquent les doses journalières d'exposition aux PBDE selon le mode d'exposition.

Tableau 23 : Calcul de la dose journalière d'exposition totale aux PBDE.

		0-6 mois	6-12 mois	1- 6 ans	7-16 ans	17-21 ans	> 21 ans
DJE PBDE via l'alimentation	ng/kg _{pc} /j	-	-	1,4	1,4	0,99	0,99
DJE PBDE via l'ingestion de lait maternel	ng/kg _{pc} /j	3,14	0,90	-	-	-	-
DJE PBDE via l'inhalation	pg/kg _{pc} /j	166,88	128,24	131,14	58,86	43,97	35,82
DJE PBDE via l'ingestion de poussières	ng/kg _{pc} /j	-	1,21	1,50	0,44	0,27	0,23
DJE PBDE via l'absorption cutanée	ng/kg _{pc} /j	0,34	0,24	0,21	0,15	0,14	0,14
DJE PBDE	ng/kg_{pc}/j	3,65	2,48	3,24	2,05	1,44	1,40

D'après Buckenmeier-Dereumeaux-Rouy-Vigneron-IGS 2010-Projet PERSAN.
(Documentation.ehesp.fr/memoires/2010/persan_igs/pbde.pdf)

Tableau 24 : Calcul de la dose journalière d'exposition via l'ingestion de poussières domestiques.

		0-6 mois	6-12 mois	1- 6 ans	7-16 ans	17-21 ans	> 21 ans
Poids corporel [b]	Kg	4,80	9,20	13,80	44,30	71,60	80,00
Facteur d'exposition intérieure [b] [c]		1,00	0,98	0,91	0,87	0,87	0,80
Ingestion de poussières [b]	mg/j	-	30,00	60,00	60,00	60,00	60,00
Concentration en PBDE dans les poussières [19]	ng/g	377,00	377,00	377,00	377,00	377,00	377,00
DJE PBDE via l'ingestion de poussières	ng/kg_{pc}/j	-	1,21	1,50	0,44	0,27	0,23

[b] source : valeurs issues de l'Exposure Handbook de l'US EPA, juillet 2009

[c] = calculé sur la base de 24h

D'après Buckenmeier-Dereumeaux-Rouy-Vigneron-IGS 2010-Projet PERSAN.
Documentation.ehesp.fr/memoires/2010/persan_igs/pbde.pdf

Tableau 25 : Calcul de la dose journalière d'exposition via l'inhalation (air intérieur).

		0-6 mois	6-12 mois	1- 6 ans	7-16 ans	17-21 ans	> 21 ans
Poids corporel [b]	Kg	4,80	9,20	13,80	44,30	71,60	80,00
Facteur d'exposition intérieure [b] [c]		1,00	0,98	0,91	0,87	0,87	0,80
Concentration moyenne en PBDE dans l'air intérieur [19]	pg/m ³	222,50	222,50	222,50	222,50	222,50	222,50
Débits d'inhalation [b]	m ³ /j	3,60	5,40	8,90	13,50	16,30	16,00
DJE PBDE via l'inhalation	pg/kg_{pc}/j	166,88	128,24	131,14	58,86	43,97	35,82

[b] source : valeurs issues de l'Exposure Handbook de l'US EPA, juillet 2009

[c] = calculé sur la base de 24h

D'après Buckenmeier-Dereumeaux-Rouy-Vigneron-IGS 2010-Projet PERSAN.
Documentation.ehesp.fr/memoires/2010/persan_igs/pbde.pdf

Tableau 26 : Persistance des congénères de PBDE dans l'environnement.

Produit	Qualification de la persistance	Demi-vie dans l'atmosphère
Penta-BDE	Non persistant	12,6 jours
Octa-BDE	Moyennement persistant	76 jours
Déca-BDE	Persistant	94 jours

D'après Buckenmeier-Dereumeaux-Rouy-Vigneron-IGS 2010-Projet PERSAN.
Documentation.ehesp.fr/memoires/2010/persan_igs/pbde.pdf

Une substance est considérée :

- persistante, si le DT50 est > 90 jours ;
- moyennement persistante, si le 30<TD50>90 jours ;
- non persistante, si le TD50 est inférieur à 30 jours.

L'apport en PBDE via l'inhalation de l'air intérieur est calculé de la manière suivante :

$$DJE = \frac{[\text{debit d'inhalation}] \times [\text{concentration en PBDE}] \times [\text{facteur d'exposition intérieure}]}{[\text{poids corporel}]}$$

Dans l'environnement, des processus de dégradation photochimique et/ou bactérienne entraînent la débromation du TBBPA et du DécaBDE au profit de leurs congénères moins bromés (Arbeli et Ronen, 2003; Eriksson et al, 2004; Gerecke et al. 2005; Ahn et al. 2006).

Domingo (2004) estime que l'exposition quotidienne de l'adulte aux PBDE serait de l'ordre du ng/kg pc (Domingo, 2004), et Fromme et al, (2009) estiment la dose journalière d'exposition totale aux PBDE à 1,4 ng/kg pc/j et 3 ng/kg pc/j, respectivement pour les adultes et pour les enfants (jusqu'à 6 ans). Les taux sériques ou plasmatiques en PBDE chez l'Homme sont globalement de l'ordre du ng/g de lipides, avec des concentrations nettement supérieures en Amérique du Nord en comparaison à celles observées en Europe ou en

Afrique. Les congénères majoritaires sont généralement le BDE-47 et le BDE-153, ainsi que le BDE-209 lorsqu'il est recherché (Frederiksen et al, 2009; Linderholm et al, 2010).

La concentration moyenne en PBDE dans l'air intérieur mesurée aux Etats-Unis est égale à 1,26 ng/m³ (0,21 – 3,98 ng/m³; Johnson-Restrepo et Kannan, 2009). Cette valeur est plus grande d'un facteur 10 par rapport aux concentrations trouvées en Europe (4-411 pg/m³; Frederiksen et al, 2009).

Au Royaume-Uni, les niveaux d'exposition à l'HBCD sont de 2 à 10 ng/kg/jour pour l'exposition provenant des poussières de textiles et pour le TBBPA, une concentration de 16 pg/m³ a été mesurée dans l'air intérieur et 0.087 mg/kg pc dans la poussière domestique (Abdallah, 2008) au Royaume-Uni.

Thomsen et al. (2001) ont détecté du TBBPA dans les lipides plasmatiques chez l'Homme à des concentrations de 0,44 à 0,71 ng/g de lipides.

Le BTBPE utilisé en remplacement de l'OctaBDE, a été détecté dans des environnements domestiques (Karlsson et al 2007; Stapleton et al, 2008) et déclaré comme le deuxième BFR le plus abondant dans la poussière intérieure d'usines de recyclage électronique. Comme la majorité du BTBPE est excrétée, il est suggéré que le BTBPE est mal absorbé par le tractus gastro-intestinal (Hakk et al, 2004; Nomeir et al, 1993). Néanmoins, des métabolites hydroxylés ont été identifiés, suggérant une biotransformation par les enzymes du cytochrome P450 (Hakk et al, 2004).

Cinq composés (BDE-47, -99, -100, -153, -154) prédominent dans les tissus humains et représentent habituellement 90% de la charge corporelle totale (McDonald, 2005; Costa et al, 2008). Le BDE-47 (éther de diphényle 2,2',4,4'-tétrabromé) représente à lui seul 50% (US-EPA, 2010) suivis par les BDE 99, 153, et 100. Les taux sanguins de PBDEs chez les adultes sont de 4 à 360 ng/g de lipides aux Etats-Unis, (Schechter et al, 2006; Costa and Giordano, 2007), mais la charge corporelle est beaucoup plus élevée chez les nourrissons (en raison de l'exposition par le lait maternel), et chez les petits (en raison de l'exposition par la poussière de maison et l'alimentation) (US-EPA, 2010). Les niveaux sanguins de PBDEs chez les nourrissons et les enfants sont 3 à 9 fois plus élevés que chez les adultes (Alm et al, 2006; Toms et al, 2009). Il faut noter que les taux mesurés dans le lait maternel sont beaucoup plus élevés aux Etats-Unis (médiane de 30 ng/g lipides) qu'en Europe ou en France (médiane de 2.65 ng/g de lipides) (Costa et Giordano, 2007).

Pour l'HBCD, une expérience menée par Harrad *et al.* (2009) a déterminé une demi-vie de dégradation primaire de 12,2 semaines (85,4 jours) dans la poussière intérieure exposée à la lumière naturelle. Une diminution des concentrations d'HBCD ainsi qu'une augmentation concomitante des pentabromocyclododécane (PBCD – produits de dégradation de l'HBCD) a également été observée avec l'exposition à la lumière. Chez l'homme, l'HBCD a une demi-vie d'environ 64 jours. La Velsicol Chemical Corporation (1980) a signalé un métabolisme rapide de l'HBCD dans le sang, les muscles, le foie et les reins de rats auxquels on a administré, par voie orale, une seule dose de la substance radiomarquée. Les rats ont éliminé la substance principalement dans leurs selles (70%) et leur urine (16%), et 86% du carbone radioactif ont été éliminés dans les trois jours qui ont suivi le dosage. La substance d'essai s'est répartie dans le corps tout entier, et les quantités les plus importantes étaient localisées dans les tissus adipeux, ensuite dans le foie, les reins, les poumons et les gonades. La concentration d'HBCD est demeurée presque inchangée dans les tissus adipeux. L'étude a permis de conclure que l'HBCD pouvait s'accumuler dans les tissus adipeux des rats après des expositions répétées.

III. Métabolisme

Chaque RFB suit un schéma de biotransformation différent selon ses propriétés physico-chimiques, et les tissus cibles peuvent également être différents. Le TBBPA, qui est un bisphénol, possède deux fonctions hydroxyles, qui favorisent son métabolisme par des voies

dites de phase II (conjugaison). Au contraire, les PBDE et l'HBCD doivent nécessairement subir une première étape de fonctionnalisation (métabolisme oxydatif, de phase I) avant d'être éventuellement conjugués (Zalko et al, 2006).

Des études sur le métabolisme des PBDE réalisées *in vitro* sur des systèmes cellulaires humains ont montré que les PBDE peu bromés sont métabolisés, alors que les hautement bromés ne semblent pas l'être.

Il peut y avoir trois voies métaboliques : le clivage de la liaison diphenyle éther, l'hydroxylation et la débromation/hydroxylation. Le clivage de la liaison diphenyle éther produit les bromophénols, et les deux autres voies produisent les PBDE hydroxylés (Qiu et al, 2007).

La plupart des métabolites hydroxylés de PBDE identifiés dans des études *in vitro* ou chez les animaux, ont également été trouvés chez l'homme (Athanasidou et al, 2008; Qiu et al, 2009).

Une faible bioaccumulation du TBBPA se produit *in vivo* chez des rates gestantes, pour lesquelles les niveaux résiduels tissulaires sont très faibles en dépit d'administrations répétées, et due à une rapide élimination (Zalko et al, 2006 ; Riu et al, 2008). L'étude de la biotransformation du TBBPA *in vitro* chez le rat et l'Homme a permis de démontrer que ce composé est métabolisé par des enzymes d'oxydation et de conjugaison de phase II et que la métabolisation est plus rapide chez le rat que chez l'Homme (Zalko et al, 2006). Une large proportion de métabolites conjugués est excrétée par la bile mais ces conjugués pouvant ensuite être déconjugués par la microflore bactérienne du tube digestif pour être éliminés par voie fécale sous la forme de TBBPA inchangé. Cependant, les voies métaboliques prédominantes du TBBPA sont dépendantes des cytochromes P450, conduisant à une oxydation et des fractions subcellulaires hépatiques chez la souris comme chez l'Homme, et il n'a pas été observé de débromation du TBBPA (Zalko et al, 2006) (Tableau 27).

Tableau 27 : Bilan métabolique du TBBPA et distribution de ses résidus chez la rate Wistar gestante.

	% de la dose administrée	ng/g (ou ng/mL) d'équivalents [¹⁴ C]-TBBPA
Fèces	87,00 ± 1,44	
Contenu du tube digestif	4,99 ± 1,44	
Estomac (tissu + contenus)	0,30 ± 0,38	
Urine	0,52 ± 0,07	22,53 ± 4,85
Intestin grêle (tissu)	0,103 ± 0,047	29,33 ± 15,0
Gros intestine (tissu)	0,072 ± 0,058	20,37 ± 8,92
Foie	0,038 ± 0,015	5,00 ± 1,93
Plasma	< 0,01	1,27 ± 0,23
Reins	< 0,01	0,93 ± 0,38
Utérus	< 0,01	0,73 ± 0,35
Tissu adipeux		0,53 ± 0,49
Placenta	< 0,01	0,53 ± 0,15
Poumons	< 0,01	0,53 ± 0,06
Ovaires	< 0,01	0,53 ± 0,15
Cœur	< 0,01	0,43 ± 0,32
Muscle		0,37 ± 0,38
Liquide amniotique	< 0,01	0,37 ± 0,06
Surrénales	< 0,01	0,37 ± 0,12
Rate	< 0,01	0,33 ± 0,23
Cerveau	< 0,01	0,33 ± 0,40
Fœtus	< 0,01 ^(a)	0,30 ± 0,00
Carcasse	0,045 ± 0,017	0,40 ± 0,14
Cages	0,063 ± 0,028	
TOTAL	92,13 ± 0,88	

^(a) pour l'ensemble de la portée.

Resultats après 4 jours consécutifs d'administration de 191 µg/kg de ¹⁴C-TBBPA. Du 16^{ème} au 19^{ème} jour de gestation. D'après un mémoire de thèse : Devenir des RF bromés chez le rat et l'homme:

caractérisation des métabolites et évaluation de l'exposition fœtale. Riu A. Institut national polytechnique de Toulouse, 2006.

A ce jour, il n'est pas démontré que la formation de ces métabolites peut avoir des implications toxicologiques. Une publication de Riu et al (2011) montre que le TBBPA est un ligand et un activateur des récepteurs PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ), avec une activité croissante selon le degré de bromation du BPA (Riu et al, 2011).

Ces mêmes travaux confirment la bonne biodisponibilité du DécaBDE à faible dose chez le rat et démontrent pour la première fois, une rétention préférentielle du DécaBDE et de ses métabolites dans des glandes endocrines: les surrénales et les ovaires, mais aussi dans le foie. Les métabolites du DécaBDE formés *in vivo* sont issus de processus de réduction, par débromation, et d'oxydation enzymatiques. Ils résultent, après seulement 4 jours de traitement, en la formation de métabolites comportant au minimum 7 atomes de brome, dont certains sont hydroxylés (Riu et al, 2008). Cette étude met également en évidence le passage transplacentaire des résidus de DécaBDE, attestant de l'exposition fœtale à ce RFB chez le rat.

Les études conduites chez le rat indiquent qu'après administration orale, le DécaBDE est éliminé principalement dans les fèces alors que l'élimination urinaire est négligeable. La demi-vie du DécaBDE est estimée à 2 jours chez le rat et 14 jours chez l'Homme. Globalement, les demi-vies des PBDE varient de quelques semaines (BDE-209) à quelques années (BDE-47). Pour les différents congénères, des métabolites hydroxylés se forment et les conjugués sulfates et glucuronides sont éliminés dans l'urine (Johnson et al, 2013).

Un travail récent a utilisé la spectrométrie de masse et l'ionisation par électro-nébulisation (ESI) pour étudier les profils métaboliques de plusieurs RF organiques (FRS) présents dans la poussière intérieure (Abdallah et al, 2015). Pour mimer l'exposition humaine de la vie réelle, des cultures de la lignée d'hépatocytes humains HepG2 ont été exposées simultanément à divers FRS via un échantillon de poussière intérieure pendant 24 h. Les observations révèlent qu'après exposition des cellules aux α -, β -, et γ -HBCD, il y a production de plusieurs métabolites moins bromés, le PBCD et TBCD, comme cela avait déjà été observé chez le rat (Brandsma et al, 2009), la souris (Hakk et al, 2012) et dans le lait maternel (Abdallah and Harrad, 2011; Carignan et al, 2012). De plus, comme conséquence du métabolisme de phase I et II, des formes hydroxylées de HBCD, PBCD et TBCD et des formes glucuronocconjuguées pour l'HBCD et le PBCD ont été identifiées.

L'utilisation de TBPH est préoccupante car c'est un analogue bromé du DEHP, qui est répertorié en Californie comme un produit cancérigène et toxique pour la reproduction et le développement (OEHHA, 2008).

IV. Irritation et sensibilisation

Aucune information n'est disponible sur l'effet irritant de l'OctaBDE chez l'Homme et les données animales indiquent que ce n'est pas un irritant pour l'œil ou la peau (EU RAR, 2003). Cependant des données montrent une irritation des voies respiratoires dans une étude d'inhalation de 2 semaines chez le rat, avec une hyperplasie/hypertrophie des cellules calciformes pour 1 mg/m³ (Great Lakes, 2000). De même, une étude sur 90 jours chez le rat à des doses de 1,1 et de 202 mg/m³ d'OctaBDE a montré des signes d'inflammation du poumon et une histiocytose alvéolaire (Great lakes, 2001).

V. Toxicité aiguë

Aucun effet suite à une toxicité aiguë n'a été démontré chez l'Homme. Toutefois, des études d'exposition de courte durée sur des animaux suggèrent que certains PBDE pourraient affaiblir le système immunitaire et que l'ingestion de PBDE faiblement bromés pendant de courtes durées en quantité modérées pourrait engendrer des effets sur la thyroïde. De même, certains animaux exposés à des PBDE par contact cutané auraient montré des

signes d'irritation de la peau (uniquement s'ils avaient une lésion ; Ad Council, 2004). Des données chez l'animal montrent que le DécaBDE a une faible toxicité aiguë quelle que soit la voie d'exposition et une absence de potentiel irritant et de sensibilisant cutané (INRS, Fiche toxicologique n° 251, 2004)

Par exemple, la toxicité aiguë du BTBPE chez le rat est faible, avec une DL50 orale de 10 g/kg pc (Nomeir et al, 1993).

VI. Toxicité chronique

1. Toxicité sur la fonction thyroïdienne

Il a été établi que les PBDE affectent négativement l'équilibre hormonal dans plusieurs organismes et sont donc classés comme des perturbateurs endocriniens environnementaux (DHI water and environment, 2007).

Chez l'animal

De nombreuses expériences sur des rongeurs ont montré que diverses doses de PBDE perturbent l'**homéostasie thyroïdienne**, évaluée dans le sérum et le plasma des individus exposés. Ces effets peuvent se produire à la suite de dommages directs à la glande thyroïde, la perturbation du métabolisme des hormones thyroïdiennes (TH), ou éventuellement à la suite d'une perturbation dans le transport des hormones vers les tissus cibles (Czerska et al, 2013).

Les composés les plus fréquemment étudiés sont le BDE-209, BDE-47, BDE-100, BDE-153, BDE-154, BDE-183 et BDE-99, car ce sont les plus abondants dans la poussière domestique, le sérum humain, le tissu adipeux et le lait maternel (EFSA, 2011). Les PBDE sont administrés par gavage en dose unique ou prolongée chez des Rattes Wistar, Sprague-dawley adultes, des souris CD-1 gestantes et des souris mâles. Une relation négative est observée entre les concentrations de PBDE et les niveaux de thyroxine sérique (T4) chez les rats et les souris tandis que les concentrations de TSH ne sont généralement pas affectées.

Dans les études chez les rongeurs, l'exposition aux PBDE provoque souvent une réduction de la T4 après une exposition pré-natale et/ou néonatale ou à l'âge adulte (Dingemans et al, 2011) ou de la triiodothyronine (T3) active dans le sérum de rats exposés aux PBDE (Lee et al 2010; Tseng et al, 2008 ; Dishaw et al, 2014) qui est attribuée à l'augmentation de la clearance de l'hormone par des enzymes métaboliques (Szabo et al, 2009). De multiples protéines, y compris la déiodinase (DI), la sulfo-transférase (SULT), et l'uridine diphosphate glucuronosyl-transferases (UGT) ainsi que des enzymes du transport membranaire régulent l'activation, le métabolisme et l'absorption des hormones thyroïdiennes dans les tissus périphériques. À l'appui, des observations sur des rongeurs ont rapporté l'expression accrue des UGT chez les animaux exposés aux PBDE (Szabo et al, 2009). D'autres études in vitro indiquent que les PBDE et des métabolites hydroxylés (OH-BDE) modifient l'activité des DI et SULT suggérant que plusieurs alternatives existent par lesquelles l'exposition aux PBDE peut perturber la fonction thyroïdienne.

L'exposition de rats in utero à de faibles doses de BDE-47 (140 or 700 µg/kg pc) entraîne des changements histologiques et morphologiques de la thyroïde (Talsness et al, 2008).

Une exposition périnatale de souris C57BL6/J à des doses élevées de BDE-209 induit une carence en T3 et T4 (Rice et al, 2007). Des souris nouveau-nés mâles et femelles ont été exposés à une dose orale quotidienne de 0, 6, ou 20 mg/kg de DécaBDE de PND2 à 15. L'ontogénèse des réponses sensori-motrices et les niveaux de la T4 sérique ont été suivis chez les animaux immatures, et l'activité locomotrice chez les animaux adultes. Chez les animaux immatures, le DécaBDE (20 mg/kg pc/j) entraîne des retards de développement dans l'acquisition du réflexe palpébral et les mâles exposés ont montré une réduction du taux de T4 sérique dès PND21.

Chez les adultes, l'exposition au DécaBDE a modifié l'activité locomotrice spontanée et l'effet le plus marquant est l'augmentation de l'activité pendant 1,5 h, sur une évaluation de 2 h, chez les mâles exposés en période périnatale. Ces effets suggèrent que le DécaBDE est une substance neurotoxique pour le développement qui peut produire des changements de comportement à long terme après une période discrète d'exposition néonatale (Zhou et al, 2002).

La même étude montre que la baisse de la concentration de T4 observée chez les petits jusqu'à PND14, après une exposition au mélange tétra + PentaBDE (BDE-71) à partir de GD6 jusqu'à PND21 a été normalisée après PND36, suggérant que les effets des PBDE sur la thyroïde sont transitoires et limités à la période de développement (Zhou et al, 2002).

Dans une étude chez la brebis, Abdelouahab et al (2013) rapportent une association entre les niveaux de PBDE maternels et dans le sang de cordon et une diminution de T3 et T4 totales, mais une augmentation de T3 et T4 libres.

Cependant, il a été montré que le TBBPA est un bon compétiteur in vitro de la transthyréine (TTR ou préalbumine, transporteur sérique et dans le LCR de la T4), en déplaçant le ligand naturel (T4) avec une puissance 10x supérieure à celle de la T4, et entraînant une augmentation de la clearance et une diminution des concentrations sériques de T4 (Darnerud et al, 1996a). Toutefois, la toxicité du TBBPA in vivo est sujette à controverse puisque Meerts et al (1999) n'ont observé aucun effet du TBBPA sur le niveau des hormones thyroïdiennes chez des fœtus de 20 jours après l'exposition orale des rates gestantes (5 mg/j/kg pc des jours 10 à 16 de la gestation). Ceci peut s'expliquer par la mauvaise absorption du TBBPA par le tractus gastro-intestinal chez les rats et l'importante élimination fécale après exposition par voie orale (Meerts et al, 1999; International programme on chemical safety, 1994), ou de son métabolisme rapide (Larsen et al, 1998). Par contre, une baisse des niveaux de T4 sérique totale et libre a été observée chez des souris et des rats traités avec le mélange commercial Bromkal 70 (contenant environ 40% de tétraBDE) et le congénère pur BDE-47 (250 mg ou 515 pmol/kg pc; Darnerud et Sinjari, 1996b). D'autres études chez les rongeurs, montrent que les BDEs partagent la propriété générale des composés halogénés organiques pour diminuer la concentration de T4 (voir Legler and Brouwer, 2003 ; Van der Ven et al, 2008) et l'ensemble de ces résultats démontrent que l'homéostasie des hormones thyroïdiennes pourrait être une cible sensible des PBDE (ou de leurs métabolites) in vivo.

Dans une étude in vitro, Meerts et al, (2000) ont noté une activité croissante de compétiteur de la fixation de la T4 sur la TTR en fonction du degré de bromation entre le BPA et le TBBPA. Une des hypothèses avancées pour expliquer cette observation est une interaction forte avec la TTR, en raison des analogies structurales entre le TBBPA – et les OH-BDE en général (Dingenmans et al, 2011) - et les hormones thyroïdiennes. L'interaction du TBBPA avec la Thyroxine-binding globulin (TBG) semble par contre très limitée (Marchesini et al, 2008).

Plusieurs études ont rapporté une toxicité du TBBPA pour les organismes aquatiques. Chez les larves de xénope (*Xenopus tropicalis*), une exposition au TBBPA induit rapidement des malformations, surtout au niveau des yeux et de la queue des embryons, significatives dès la concentration de 0,01 mg/l en présence de T3. Le fait que la T3 amplifie l'effet du TBBPA suggère que les voies d'action de ce composé impliquent l'axe thyroïdien (Shi et al, 2010). Le TBBPA provoque également des malformations et des anomalies cardiaques, des œdèmes et des hémorragies chez les poissons zèbre suite à une exposition embryonnaire. Il induit un taux de mortalité de 100% pour des doses supérieures à 1,6 mg/l (McCormick et al, 2010).

Chez l'homme

Chez l'homme, la production des hormones thyroïdiennes commence à environ 10 semaines de gestation et augmente avec le développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-

thyroïdien foetal (voir Howdeshell 2002). Le transfert trans-placentaire des hormones thyroïdiennes maternelles au fœtus est critique pour le développement neurologique. Une hypothyroïdie prénatale ou postnatale est associée à des déficits comportementaux chez l'homme ainsi que dans des modèles animaux (Zoeller et Rovet 2004).

Ainsi, dans l'ensemble, il y a des preuves que les PBDE, principalement par le biais de leurs métabolites hydroxylés, modifient l'homéostasie des hormones thyroïdiennes chez l'animal mais il reste à déterminer si cela se produit chez l'Homme, et si cette dérégulation participe à la neurotoxicité développementale des PBDE. Bien que l'exposition aux PBDE pendant la grossesse ait été associée à des modifications des niveaux des hormones thyroïdiennes T3 et T4 libres et/ou totales, les résultats sont quelque peu contradictoires.

Une étude a cherché une possible relation entre l'HBCD dans le lait maternel chez 50 femmes venant d'accoucher, et les niveaux de TSH. Les auteurs n'ont observé aucune association statistiquement significative entre le BDE-47, 99, 153, 154, 209, l'HBCD dans le lait humain et le taux de TSH dans les modèles ajustés pour des facteurs confondants possibles (Eggesbo et al, 2011).

Kim et al, (2014) ont procédé à une revue systématique de la littérature pour résumer les relations possibles entre l'exposition aux RFB et les effets sur la santé chez l'Homme. Un total de 1005 articles a été analysé et 36 répondaient aux critères d'inclusion. De cette étude, neuf études épidémiologiques ont été extraites concernant les atteintes de la fonction thyroïdienne. Les concentrations de PBDE et des composés dérivés (BDE-47, BDE-153, BDE-99, BDE-100, BDE-28) mesurées chez les femmes enceintes dans les différentes études étaient similaires à celles signalées pour la population générale américaine, la concentration de BPE-47 étant la plus élevée (NHANES, 2003-2004; Sjodin et al, 2008).

Une étude pilote sur 25 cas indique une corrélation entre certains PBDE et une augmentation de la TSH pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse chez des femmes californiennes, alors qu'une diminution de la TSH est associée au BDE-207 (Zota et al, 2011).

Une autre étude indique que les BDE 47, 99, et 100 sont significativement et positivement associés aux niveaux de T4 libre et totale et à des niveaux de T3 totale supérieurs à la normale (Stapleton et al, 2011).

Une étude a mesuré la concentration de 10 PBDE, de T4 libre, T4 totale et de TSH chez 270 femmes enceintes au cours de la 27^{ème} semaine de gestation (Chevrier et al, 2010). Les auteurs rapportent une association inverse et significative entre les concentrations de TSH et les concentrations sériques de PBDE, et des BDE 28, 47, 99, 100 et 153 en particulier. En revanche, il n'y a pas d'effet significatif des PBDE sur les taux de T4 libre et totale. Ces observations sont en accord avec une précédente étude indiquant l'absence de corrélation entre le taux de PBDE et la concentration de T4. La TSH n'avait pas été mesurée (Mazdai et al, 2003).

Une autre étude de Chevrier et al (2011) a mesuré les concentrations sériques de PBDE chez 289 femmes enceintes vivant dans la vallée de Salinas en Californie, et corrélé ces concentrations avec les taux de TSH chez les nouveau-nés (Chevrier et al, 2011). Ni les PBDEs sériques totaux, ni des BDE en particulier n'étaient associés au taux de TSH néonatal. Par conséquent, les auteurs n'ont trouvé aucune preuve démontrant que la concentration de TSH néonatale est liée à l'exposition prénatale aux PBDE, qui sont retrouvés à des niveaux similaires à ceux de la population générale des États-Unis.

Ainsi, jusqu'à présent, les études humaines ne permettent pas de conclure quant aux effets des PBDE sur la fonction thyroïdienne, probablement pour des questions méthodologiques, comme l'a récemment discuté Chevrier (2013).

Mécanismes de la baisse du taux de T4

La baisse du taux de T4 pourrait être une conséquence d'une hausse du métabolisme et de l'excrétion de T4 après exposition aux PBDE :

- par l'augmentation des enzymes assurant le métabolisme de phase I ou de phase II altérant la glucurono-conjugaison, mécanisme majeur du métabolisme (Richardson et al, 2008).
- par l'interaction des PBDE (ou leurs métabolites) avec les systèmes de transport des hormones. Deux protéines sont importantes à cet égard: la globuline fixant la thyroxine (TBG) et la transthyréline (TTR) qui transporte presque toute la T4 dans le sang. La TBG facilite l'approvisionnement en iode du fœtus (Schussler, 2000), tandis que la TTR délivre les hormones thyroïdiennes au fœtus et au cerveau (Schreiber et al, 2002). Plutôt que les PBDE, ce seraient les métabolites hydroxylés, de part leur ressemblance structurelle avec les hormones thyroïdiennes, qui déplaceraient la T4 du TTR et, dans une moindre mesure, de TBG, et ce déplacement de T4 de TTR peut conduire à la glucurono-conjugaison accrue et à une diminution du taux de T4, et par un système de feed-back, à une augmentation de la TSH (Costa et al, 2014).

Certains PBDE (BDE-47, BDE-99) n'interagissent pas directement avec les récepteurs thyroïdiens ([Suvorov et al, 2011](#)) tandis que d'autres (BDE-154, BDE-209) inhibent l'interaction de T3 avec le récepteur TH β ([Ibhazehiebo et al, 2011](#)). En revanche, plusieurs métabolites hydroxylés peuvent agir soit comme des agonistes soit comme des antagonistes des récepteurs. Par exemple, les hydroxy-BDE les moins bromés agissent comme des agonistes des récepteurs TH, tandis que les plus bromés (par exemple 3-OH-BDE-154 ou 4-OH-BDE-188) agissent comme des antagonistes (Hamers et al, 2006; Kojima et al, 2009; Li et al, 2010; Ren et al, 2013).

2. Neurotoxicité des PBDE

Chez l'animal

Les études animales suggèrent que l'exposition à différents PBDE pendant la période prénatale et/ou postnatale provoque des anomalies comportementales durables en particulier pour l'activité motrice et la cognition, même si les résultats ne sont pas toujours parfaitement cohérents.

Les effets neuro-développementaux de l'exposition aux PBDE sont évalués en donnant différentes doses de PBDE aux rongeurs durant la phase de croissance du cerveau (Brain Growth Spurt, BGS). Il s'agit de la période pendant laquelle s'opère un développement cérébral fondamental et rapide. C'est le moment où les animaux acquièrent de nouvelles capacités motrices et sensorielles (Campbell et al, 1969), et la synthèse des lipides du cerveau atteint son maximum (Viberg et al, 2003). Chez les rongeurs, la BGS a lieu autour de PND 10 et se termine vers la 3^{ème} et 4^{ème} semaine de vie.

Une exposition néonatale unique au BDE-99 (PentaBDE, 0.8-10 mg/kg pc) et au BDE-47 (0.7-12 mg/kg pc) entraîne des aberrations permanentes du comportement moteur spontané chez la souris NMRI de 10 jours. Cet effet ainsi que la capacité d'habituation s'aggravent avec l'âge. En outre, l'exposition néonatale au BDE-99 affecte également les fonctions d'apprentissage et de mémoire chez les animaux adultes (Eriksson et al, 1998).

Afin de savoir s'il existe une phase critique et limitée chez le nouveau-né pour l'induction d'effets neurotoxiques persistants, des souris mâles NMRI ont été exposées au jour 3, 10, ou 19 à du PentaBDE (BDE-99, 8 mg/kg pc). Le comportement moteur spontané chez les souris de 4 mois est altéré de manière significative chez les souris exposées au PentaBDE au jour 3 ou 10, alors qu'aucun effet n'a été observé chez des souris exposées au jour 19 (Eriksson et al, 2002). Ainsi, les troubles du comportement observés chez les souris adultes après une exposition néonatale au PentaBDE sont induits pendant une période critique définie du développement du cerveau du nouveau-né.

Toutes les perturbations du comportement spontané, de l'apprentissage et la mémorisation s'installent lorsque les souris ont été traitées avec du PBDE au cours de la période de croissance rapide du cerveau (PND10 – 4^{ème} semaine; Czerska et al, 2013).

Les composés de type PentaBDE semblent avoir des effets à des doses comparativement très basses, puisque des doses beaucoup plus élevées sont nécessaires pour les effets des DécaBDE. Des trois BDE : Penta, Octa et DécaBDE, les DécaBDE sont généralement considérés pour avoir la toxicité la plus faible (VCCEP24, 2008).

La neurotoxicité du TBBPA in vivo est considérée comme faible puisque dans la plupart des études, seules des doses élevées (g/kg pc) sont actives, alors qu'une dose plus faible de 250 mg/kg pc entraîne des effets rénaux chez le rat (Frydrych and Szymanska, 2001). De même, l'exposition au TBBPA (0.75 mg-11.5mg/kg pc) n'a pas provoqué de changement important dans les variables comportementales (Eriksson et al, 2001), bien qu'il semble inhiber l'assimilation de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), de la dopamine et du glutamate dans des synaptosomes de cerveau de rat (Mariussen et Fonnum, 2003).

L'HBCD semble être aussi puissant que les PBDE dans l'induction d'effets neurotoxiques au cours du développement chez la souris. Une étude a montré que l'exposition néonatale de nouveau-nés de souris NMRI au HBCD (0,9 mg et 13,5 mg/kg pc) 10 jours après la naissance provoque des aberrations persistantes du comportement spontané, des fonctions d'apprentissage et de mémoire chez les animaux adultes et ces effets sont dose-dépendants.

Chez l'homme

Les PBDE présentent une charge corporelle élevée chez les nourrissons et les tout-petits qui a soulevé des inquiétudes quant à leur toxicité sur le développement. En effet, les fœtus, nourrissons et enfants sont souvent considérés comme plus sensibles aux produits toxiques de l'environnement car ils sont en période de forte croissance (Edmond et al, 2010).

A Taiwan, des concentrations élevées de PBDE (14 congénères de PBDE) dans le lait maternel ont été corrélées avec un faible poids à la naissance, une circonférence de tête et de poitrine plus petite, une diminution de la masse corporelle (Chao et al, 2011), et des études de suivi ont signalé une altération dans le développement des fonctions cognitives (Chao et al, 2011) et du comportement adaptatif (Shy et al, 2011). En revanche, une étude menée sur une population hispanique en Californie n'a pas trouvé d'association entre une exposition prénatale aux PBDE et la circonférence de la tête et de la durée de la grossesse (Harley et al, 2011). Cependant, les mêmes auteurs rapportent que des enfants de 5 et 7 ans exposés aux PBDE (congénères BDE 17, 28, 47, 66, 85, 99, 100, 153, 154, and 183) avant la naissance et au début de l'enfance avaient une moins bonne attention, une cognition et coordination de la motricité fine moins développées (Eskenazi et al, 2013). Aux Pays-Bas, une association a été observée entre les concentrations de PBDE (BDE-47, BDE-99, BDE-100, BDE-153, BDE-154) dans le sang chez la mère à la 35^{ème} semaine de grossesse et l'altération de la fonction motrice, de la cognition et du comportement de l'enfant jusqu'à l'âge de six ans (Roze et al, 2009). Dans une cohorte new yorkaise, l'exposition prénatale aux PBDE (BDE-47, 99, and 100) a été associée à des scores plus faibles aux tests de développement mental et physique chez des enfants de 1-4 et 6 ans (Herbstman et al, 2010). Dans une cohorte de Caroline du Nord, l'exposition aux PBDE (BDEs 28, 47, 99, 100, and 153) pendant la lactation a été associée à une activité et une impulsivité accrues au début de l'enfance (Hoffman et al, 2012), alors que Gascon et al (2012) en Espagne n'ont trouvé aucune association entre la charge corporelle de PBDE

²⁴ Voluntary Children's Chemical Evaluation Program ou « Programme volontaire d'évaluation des effets des produits chimiques sur les enfants »

chez des enfants de quatre ans et un retard moteur ou cognitif, si ce n'est un risque accru des symptômes de déficit de l'attention avec le BDE-47.

Des études épidémiologiques ont montré que les enfants de mères ayant une charge plus élevée de PBDE pendant la grossesse, avaient un risque plus élevé de déficits du QI et des troubles d'apprentissage tardivement dans la vie (Eskenazi et al, 2013). Pour les mères et les enfants, le BDE 47, 99, 100, et 153 étaient les plus fréquents (> 97%), le BDE-47 ayant la concentration la plus élevée.

Ces observations sont confortées par plusieurs études chez les rongeurs où l'exposition aux PBDE entraîne des troubles de la mémoire spatiale, de l'apprentissage et du comportement spontané chez l'animal en développement et chez l'animal adulte (Dishaw et al, 2014).

Il n'y a pas de données épidémiologiques sur les effets du TBBPA chez l'Homme.

En résumé, bien que les résultats chez les animaux et les humains ne soient pas toujours parfaitement cohérents, une forte tendance indique que l'exposition aux PBDE peut affecter le développement neurologique.

Mécanismes impliqués dans la neurotoxicité

Plusieurs modes d'action peuvent expliquer la neurotoxicité des PBDE.

(i) Une action directe sur l'activité neuronale avec :

- Une action perturbatrice sur le cytosquelette qui peut se répercuter sur la croissance et la formation de l'axone et des neurites (Costa et Giordano, 2007 ; Alm et al, 2008, 2010 ; Vijverberg et al, 2003, 2004).
- Une diminution de l'expression des récepteurs glutamates NMDA, notamment dans l'hippocampe, qui peut entraîner des troubles cognitifs, en particulier au niveau des phénomènes de mémoire et d'apprentissage (Dingemans et al, 2007 ; Yan et al, 2012), et une action agoniste sur les récepteurs NMDA (Reistad et al, 2006 ; Huang et al, 2010).
- Une inhibition de la recapture de la dopamine, de la glutamine et du glutamate au niveau synaptique (Mariussen and Fonnum, 2003).
- Une augmentation de la libération des catécholamines faisant intervenir une modulation du calcium intra-cellulaire (Dingemans et al, 2008,2011 ; Huang et al, 2010).

(ii) Une action via les hormones thyroïdiennes

Les PBDE sont métabolisés en éthers hydroxylés (Qiu et al, 2007 ; Erratico et al, 2011, 2012) qui peuvent altérer la fonction thyroïdienne, notamment en se fixant sur des récepteurs des TH intervenant dans le développement neural (Howdeshell, 2002 ; Zoeller et Rovet, 2004), ou en se fixant sur des récepteurs d'hormones oestrogéniques (Ren et al, 2013). Ces altérations développementales peuvent avoir des effets dommageables sur les capacités d'apprentissage de la peur chez les souris (Reverte et al, 2014)

3. Effets sur la fonction de reproduction

a. Effets sur les hormones de la reproduction

Des expériences in vitro sur cultures de cellules ont montré que certains PBDE, en particulier les dérivés hydroxylés, et certains bisphénols bromés, sont capables de se lier aux récepteurs des œstrogènes (ER α et β) et que ces récepteurs sont activés par les PBDE faiblement bromés mais inactivés par les PBDE hautement bromés (OH-PBDE) (Meerts et al, 2001). Des études in vitro ont démontré que les PBDE et les OH-PBDE se lient aux récepteurs des œstrogène, progestérone, androgènes et des glucocorticoïdes et inhibent les enzymes cytochromes P450 impliquées dans la stéroïdogénèse (Stocker et al,

2005 ; Hamers et al, 2006; Ceccatelli et al, 2006). Là encore, les métabolites hydroxylés se sont révélés plus puissants que les composés parents.

Le travail de Meerts et al, (2001) montre que sur 17 PBDE sélectionnés, 11 congénères ont une activité œstrogénique *in vitro* dans des cellules T47D, avec une EC50 allant de 2,5 à 7,3 µM. Sur ces 17 composés, trois d'entre eux (BDE-153, BDE-166, et BDE-190) ont montré une activité anti-œstrogénique avec une IC50 allant de 0,8 à 3,1 µM. Les auteurs suggèrent que l'activité anti-œstrogénique de ces PBDE est médiée par le récepteur Ah (aryl hydrocarbon receptor), comme cela a été démontré pour le TCDD et plusieurs autres anti-œstrogéniques (Safe et al, 1998). En effet, un catabolisme œstrogénique et une moindre disponibilité de l'œstrogène pour la cellule ont été observés lorsque des cellules MCF7 (Ah responsive) sont traitées avec du TCDD (10-1000 nM ; Krishnan et al, 1993). Un tel effet n'est pas observé dans la lignée « Ah nonresponsive, MDA-MB-231 ». Le mécanisme exact de l'effet anti-œstrogénique est probablement spécifique au PBDE, au type cellulaire et au gène cible. Les auteurs proposent d'autres mécanismes cellulaires pour les congénères BDE-153, -166, -190, par exemple que le récepteur Ah diminue la liaison du ER à l'élément de réponse à l'œstrogène, ou le récepteur Ah agirait comme répresseur en inhibant la liaison d'autres facteurs de transcription ou en perturbant l'activité du promoteur.

Des études *in vitro* avec du TBBPA sur les cellules de Sertoli de souris ont montré une mort cellulaire en partie par apoptose, impliquant une dépolarisation mitochondriale Ca²⁺ dépendante. Cependant, ces effets se produisent à des concentrations environ 100 fois plus élevées que les plus hauts niveaux de TBBPA mesurés chez l'homme.

Le TBBPA semble avoir peu ou pas d'effet sur le système stéroïdien (Canton et al, 2006; Van der Ven et al, 2008). Le BPA présente une forte affinité pour les récepteurs ER, et on note une affinité décroissante avec le degré de bromation entre le BPA et le TBBPA pour ces récepteurs (Meerts et al, 2001; Samuelsen et al, 2001). Par contre, il a été démontré récemment que le TBBPA est un ligand et un activateur des récepteurs PPAR-γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ), avec une activité croissante en fonction du degré de bromation de la molécule de BPA (Riu et al, 2011). En résumé, plus le BPA est halogéné, moins il s'agit d'un perturbateur endocrinien œstrogénique, et plus il est susceptible de perturber le métabolisme lipidique via l'activation de PPAR-γ, le TBBPA étant le composé le plus actif au niveau de ces récepteurs nucléaires.

b. Effets sur l'appareil reproducteur et la fonction de reproduction

Chez l'animal

Les études animales disponibles sont très peu nombreuses et la plupart proviennent du même laboratoire.

Chez les souris et les rats exposés *in utero* aux BDE-47, BDE-99 et BDE-71, des anomalies ont été observées : diminution de la distance ano-génitale, du poids relatif des testicules et de l'épididyme, altération de la production spermatique, diminution des taux de testostérone, de la production de spermatozoïdes (Kuriyama et al, 2005), et des changements de poids absolu et relatif des ovaires (Talsness et al, 2008). Chez le rat femelle, une diminution du nombre de follicules ovariens a été rapportée avec ces mêmes composés pour des concentrations allant de 1 à 10 mg/kg en sous-cutané de E10 à E18 (Ceccatelli et al, 2006). Ces concentrations sont cependant très supérieures aux expositions estimées chez l'homme.

Par contre, l'exposition postnatale des souris mâles au BDE-209 n'a pas entraîné de modification de la motilité, morphologie et des mouvements des spermatozoïdes (Tseng et al, 2006).

Chez la femelle, l'ovaire est un organe cible. Après une exposition chronique de rates au HBCD (14.3, 138 et 1363 mg/mg/jour/kg/jour pc), une étude rapporte une diminution des follicules primordiaux constituant la réserve des follicules de l'ovaire (138 et 1363 mg/jour/kg

pc ; Ema et al, 2008). Une diminution du nombre de follicules primordiaux est considérée comme un biomarqueur des effets adverses sur la reproduction femelle, car non réversible (Parker, 2006). Cependant, ces animaux femelles ont un nombre normal d'implantations au cours de leur première gestation (Ema et al, 2008). Une étude sur une période plus longue de la vie de l'animal permettrait de voir si la diminution de la réserve folliculaire entraîne une insuffisance ovarienne précoce.

Chez la souris, l'exposition au BDE 209 (500 et 1 500 mg/kg/jour) entraîne une modification du potentiel membranaire mitochondrial des spermatozoïdes (Tseng et al, 2006). Récemment, une activité oestrogénique du TBBPA a été examinée, et des effets positifs et négatifs ont été rapportés (Kuruto-Niwa et al, 2002; Kitamura et al, 2002; Olsen et al, 2003).

Chez l'homme

Les seuls composés bromés analysés dans les études épidémiologiques sont les PBDE. Une étude de cohorte mère-enfant finlandaise et danoise rapporte une relation entre une cryptorchidie chez les nouveau-nés et 7 composés de la famille des PBDE mesurés dans le lait maternel entre 1 et 3 mois après la naissance (Main et al, 2007). Les auteurs indiquent également une augmentation du taux de l'hormone luthéinisante (LH).

Dans une autre cohorte mère-enfant en Californie, une augmentation du délai de conception est notée chez certaines femmes en relation avec des taux sanguins plus élevés de PBDE (BDE 47, 99, 100, 153; Harley et al, 2010).

Une étude de Peltier et al, (2015) montre que les femmes ayant des niveaux plasmatiques périphériques plus élevés de PBDE-47 (de 300 à plus de 1000 pg/ml) sont plus susceptibles d'accoucher avant terme. Ce résultat est cohérent avec des études de culture cellulaire montrant que les PBDE augmentent la production de COX-2 et de PGE2 par des cellules placentaires non stimulées (Peltier et al, 2012). Une production accrue de prostaglandines dans l'appareil reproducteur peut conduire à un travail prématuré et une maturation cervicale prématurée.

Cependant, ces études sont encore trop peu nombreuses pour constituer une preuve suffisante d'un rôle des PBDE sur la reproduction chez l'homme ou la femme. Aucune étude n'a pris en considération les expositions à d'autres RF polybromés (HBCD et TBBPA).

4. Cancérogénicité

Deux produits sont considérés comme cancérogènes : le PentaBDE et l'Octa-BDE qui ne sont plus utilisés en raison de propriétés cancérogènes identifiées. Depuis août 2004, le PentaBDE et l'OctaBDE sont interdits en Europe (Directive 2003/11/CE). Le DécaBDE est quant à lui controversé puisqu'il ne présente pas de risques pour la santé humaine ou l'environnement selon les autorités européennes chargées de la politique des produits chimiques (Directive DEEE 2002/96/CE), alors que pour Environnement Canada, ce produit est considéré comme un cancérogène potentiel et à haut risque pour la santé des fœtus et des jeunes enfants (*Règlement sur les polybromodiphényléthers*, LCPE, Canada, 199925).

De même, l'US-EPA a classé le DécaBDE comme possiblement cancérogène pour l'homme (classe C) du fait d'une augmentation significative du nombre de nodules hépatiques néoplasiques trouvés chez le rat et du nombre des carcinomes ou d'adénomes hépatocellulaires combinés chez les souris mâles (US-EPA 2010) et le DécaBDE est interdit aux Etats-Unis depuis 2012 au niveau fédéral. L'ingestion de poussières apparaît comme l'exposition la plus fréquente au DécaBDE.

²⁵ <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&n=7882C148>

Chez l'Homme

Les effets d'exposition aux RFB sur l'incidence de cancers ont été étudiés dans trois études de cas-témoins (Hardell et al, 2006; Hardell et al, 2009; Hurley et al, 2011) et dans une étude de cas-témoins de la cohorte du Michigan accidentellement exposée à des PBB (Hoque et al, 1998). Chaque étude a examiné différents cancers, dont les lymphomes non hodgkiniens, le cancer des testicules, le cancer du sein bénin et du système digestif. Parmi ces études, une a examiné les effets de PBB (Hoque et al, 1998) et trois ceux du PBDE (Hardell et al, 2006; Hardell et al, 2009; Hurley et al, 2011). Le développement de lymphome non hodgkinien, une tumeur maligne lymphoïde, n'a pas été associée à l'exposition aux PBDE.

Hardell et al (2006) ont étudié l'exposition in utero aux polluants organiques persistants (POP) et le risque de cancer des testicules, et ils font état d'une augmentation de la concentration des PBDE chez les mères dont les fils ont été diagnostiqués avec un cancer des testicules. Cependant, les auteurs suggèrent que la relation entre l'exposition in utero aux PBDE et le cancer du testicule était difficile à établir en raison de concentrations accrues de PBDE trouvées à cette époque dans la chaîne alimentaire.

Bien que non statistiquement significative, Hoque et al (1998) rapportent un risque accru de cancer du sein de 2,4 fois pour des valeurs de 4-20 ppb de PBB dans le sérum. Une étude antérieure avait également observé un risque accru de 3 fois pour une quantité de 2 ppb sérique de PBB chez la femme (Henderson et al, 1995).

Il n'y a pas d'association entre l'exposition aux PBB et le cancer de la prostate, du poumon, du larynx, du côlon, du système reproducteur femelle, du système urinaire, les leucémies, le mélanome et les cancers de l'ovaire. Une relation dose-réponse entre la concentration de PBB et le lymphome est apparue après une analyse univariée (Hoque et al, 1998).

Aucune étude ne s'est intéressée aux cancers pédiatriques.

Chez l'animal

Dans les études de toxicité subchronique/ subaiguës, des effets du DécaBDE ont été observés pour 80 mg/kg avec une hyperplasie de la thyroïde, une hypertrophie du foie et la dégénérescence hyaline dans les reins chez le rat (IPCS, 1994; Norris et al, 1975a,b). Dans les études de toxicité chronique (103 semaines) chez les rats et les souris, la formation de tumeurs a été observée après exposition au DécaBDE par l'alimentation (1200 and 2500 mg/jour/kg pc; NTP, 1986). Chez les rats, il a été observé une augmentation dose-dépendante d'adénomes hépatiques et d'adénomes pancréatiques à la dose la plus élevée (2500 mg/jour/kg pc). Chez la souris, l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires a été augmentée, bien que non liée à la dose (3,5 et 7 g/jour/kg pc) (NTP, 1986). En outre, l'incidence d'adénomes et de carcinomes thyroïdiens a été légèrement augmentée.

Dans une étude de cas de cancer chez le rat, aucun effet n'a été observé (Kociba et al, 1975). Cependant, concernant cette dernière étude, l'IARC Working group a souligné que les niveaux de dose (correspondant à 0 - 1 mg/kg / jour) étaient très faibles.

Dans l'étude du NTP (1986) réalisée chez des rats et des souris traités au PBDE, des adénomes et des carcinomes sont observés, mais à des doses très élevées de PBDE (supérieures à 1200 mg/kg/jour). Hypothétiquement, un autre schéma posologique (intervalles de doses plus étroits) aurait pu entraîner des effets cancérigènes à des doses plus faibles.

Comme indiqué pour les PentaBDE, aucune étude de cancérigénicité n'a été effectuée pour l'OctaBDE.

5. Résumé des effets des PBDE

La toxicité aiguë des RFB, compte tenu des données disponibles, est assez faible. Aucun de ces composés ne serait génotoxique. Cependant, de nombreuses altérations hormonales ont été rapportées concernant le TBBPA et certains PBDE, et particulièrement les métabolites hydroxylés. Concernant la thyroïde, si les effets directs observés chez les rongeurs ne sont pas directement extrapolables à l'Homme, les effets indirects résultant de modifications hormonales thyroïdiennes pourraient avoir un impact certain sur les fonctions de reproduction, et plus particulièrement sur le déroulement de la maturation sexuelle, sur le développement de l'embryon et sur l'activité neurocomportementale des nouveau-nés. Ils affectent aussi le développement cognitif des jeunes enfants, avec une chute de QI comparable à celle induite par une faible dose de plomb.

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques sur l'homéostasie thyroïdienne suggèrent une association entre l'exposition aux PBDE et une modification de la régulation de fonction thyroïdienne.

L'ambiguïté persiste quant au rôle cancérigène du DécaBDE, reconnu par Environnement Canada et l'US-EPA, comme un cancérigène potentiel et à haut risque pour la santé des fœtus et des jeunes enfants, mais jugé sans risque pour la santé humaine ou l'environnement d'après les autorités européennes chargées de la politique des produits chimiques (Tableau 28).

Tableau 28 : Concentrations en PBDE dans les sérums de travailleurs exposés aux RF bromés.

Etude (source)	Niveau de PBDE mesuré	Observations	Commentaires et critiques
Exposition des agents de démantèlement d'équipements électroniques dans le sud de la Chine. Comparaison par cohorte d'un village exposé et d'un village témoin de pêcheur [41]	Concentration maximale de BDE-209 = 3100ng/g de lipides (taux maximal observé chez l'homme au moment de l'étude)	Concentration médiane de la somme des PBDE 3 fois supérieure dans le village de recycleurs. Concentration médiane en BDE 209, 50 à 200 fois supérieure dans le village de recycleurs.	Le village témoin de pêcheur est-il un bon témoin sachant que les PBDE se retrouvent dans les poissons gras ?
Comparaison de la concentration en PBDE dans le sérum pour trois populations : techniciens informatique, agents de nettoyage, utilisateurs journalier d'ordinateur. [42]	Chez les techniciens : BDE-153 = 4,1pmol/g de lipides BDE-183 = 1,3pmol/g de lipides BDE-209 = 1.6 pmol/g de lipides	Les concentrations dans les sérums en BDE-153, BDE-183 et BDE-209 sont 5 fois plus importants chez les techniciens informatique comparé aux agents de nettoyage et utilisateurs d'ordinateurs. Une relation de dose entre les concentrations de PBDE dans le sérum et le temps d'exposition a été mise en évidence en particulier pour le BDE-209.	Unité en pmol/g difficilement exploitable pour la comparaison aux autres résultats.
Comparaison des concentrations de PBDE dans les sérums de travailleurs en usine d'incinération (habitant à proximité de l'usine) et une population témoin (Corée). [43]	Echantillon total : Moyenne PBDE totaux = 16.84 ± 7.48 ng/g de lipide	Pas de différences significatives observées entre les différentes populations. Corrélation démontrée entre la concentration en PBDE élevée et le régime alimentaire (en particulier concernant la consommation de poisson).	

B. Les composés organophosphorés

I. Bio-accumulation

Les RF organophosphorés (OP) sont peu solubles dans l'eau, peu volatiles et très liposolubles, diffusent très rapidement et s'accumulent principalement dans les graisses et le foie. Certains OP ont des FBC très élevés (Tableau 29 ; ChemSpider, 2011), suggérant qu'une bioaccumulation puisse se produire. Ils sont tous dégradés par hydrolyse avec formation de dérivés hydrosolubles non toxiques (Minton et Murray, 1988). En effet, la plupart des OP sont rapidement transformés et éliminés dans l'urine (environ plus de 75 %) dans les 48h suivant l'exposition.

Tableau 29 : Liste et abréviations des principaux composés organophosphorés

Cas number	Name	Abbreviation used in literature
57583-54-7 125997-21-9	<ul style="list-style-type: none"> - Resorcinol-bis(diphenyl)phosphate - Tetraphenyl resorcinol diphosphate - Resorcinol diphenyl-phosphate - Tetraphenyl resorcinolbisphosphate - Tetraphenyl resorcinol bis(diphenylphosphate) - (3-diphenoxyphosphoryloxyphenyl) diphenyl phosphate - Phosphoric acid, 1,3-phenylene tetraphenyl ester - m-Phenylenebis(diphenyl phosphate) 	RDP
5945-33-5 181028-79-5	<ul style="list-style-type: none"> - Bisphenol-A diphenyl phosphate - Phosphoric acid, (1-methylethylidene) di-4,1-phenylene tetraphenyl ester 	BADP BAPP
115-86-6 56803-37-3	<ul style="list-style-type: none"> - Triphenyl phosphate - Triphenoxyphosphine oxide - Phosphoric acid, triphenyl ester - Triphenyl phosphoric acid ester - Triaryl phosphates butylated 	BPADP BDP TPhP TPP
68937-40-6	<ul style="list-style-type: none"> - Tertbutylphenyl diphenyl phosphate 	
26444-49-5	<ul style="list-style-type: none"> - Diphenylcresylphosphate - Cresyl diphenyl phosphate - Phosphoric acid methylphenyl diphenyl ester - Diphenyl cresol phosphate - Diphenyl tolyl ester phosphoric acid - Diphenyl tolyl phosphate - Cresyl phenyl phosphate - Cresol diphenyl phosphate - Methyl phenyl diphenyl phosphate - Monocresyl diphenylphosphate - Phosphoric acid cresyl diphenyl ester - Tolylyl diphenyl phosphate 	DCP CDP DPK
218768-84-4	<ul style="list-style-type: none"> - Melamine phosphate - Melaminepolyphosphate 	
225789-38-8	<ul style="list-style-type: none"> - Diethylphosphinic acid 	
1330-78-5	<ul style="list-style-type: none"> - Tricresylphosphate: Mixture of: <ul style="list-style-type: none"> - tri-o-cresylphosphate - tri-m-cresylphosphate - tri-p-cresylphosphate - Tritolyl phosphate - Trimethylphenyl phosphate - Phosphoric acid, tritolyl ester 	TCP, TCrP
78-30-8	<ul style="list-style-type: none"> - Tri-o-cresylphosphate - Phosphoric acid tris(2-methylphenyl) ester - Tri-o-tolyl phosphate - Tri-2-tolyl phosphate - Tri-2-methyl-phenyl phosphate - Phosphoric acid, tri-o-tolyl ester 	o-TCP, TOCP, TOTP, ToCrP

Suite du tableau 29 : Liste et abréviations des principaux composés organophosphorés

Cas number	Name	Abbreviation used in literature
563-04-2	<ul style="list-style-type: none"> - Tri-m-cresylphosphate - Phosphoric acid tris(3-methylphenyl) ester - Tri-m-tolyl phosphate - Trimetacresyl phosphate - Phosphoric acid, tri-m-tolyl ester - Tri-3-tolyl phosphate - Tri-3-methyl-phenyl phosphate 	m-TCP, TMTP
78-32-0	<ul style="list-style-type: none"> - Tri-p-cresylphosphate - Phosphoric acid tris(4-methylphenyl) ester - Tri-p-tolyl phosphate - Tri-4-tolyl phosphate - Tri-4-methyl-phenyl phosphate - Triparacresyl phosphate - Phosphoric acid, tri-p-tolyl ester 	p-TCP, TPCP, TPTP
1067-98-7	<ul style="list-style-type: none"> - Tris(chloropropyl)phosphate 	TCPP TCIPP
115-96-8	<ul style="list-style-type: none"> - Tris(2-chloroethyl)phosphate - Tris(beta-chloroethyl) phosphate - 2-chloroethanol phosphate - Phosphoric acid, tris(2-chloroethyl)ester - Tris(2-chloroethyl) orthophosphate - Tris(chloroethyl)phosphate 	TCEP TCIEP
13674-87-8	<ul style="list-style-type: none"> - Tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate - Tris-(2-chloro-, 1-chloromethyl-ethyl)-phosphate - 1,3-dichloro-2-propanol phosphate - Phosphoric acid tris(1,3-dichloro-2-propyl ester) - Tris(1,3-dichloroisopropyl)phosphate - Tris(1-chloromethyl-2-chloroethyl)phosphate - Tri(beta,beta'-dichloroisopropyl)phosphate 	TDCP TDCPP
38051-10-4	<ul style="list-style-type: none"> - Tetretris(2-chloroethyl)dichloroisopentyldiphosphate - Phosphoric acid, 2,2-bis(chloromethyl)-1,3-propanediyl tetrakis(2-chloroethyl) ester - 2,2-Bis(chloromethyl)trimethylene bis(bis(2-chloroethyl)phosphate) - 2,2-Bis(chloromethyl)-1,3-propanediyl tetrakis(2-chloroethyl) bis(phosphate) - 2,2-Bis(chloromethyl)propane-1,3-diyl tetrakis(2-chloroethyl) bis(phosphate) 	V6

II. Exposition

Les concentrations des principaux OP dans l'environnement et dans l'air intérieur sont indiquées dans les tableaux 30 et 31.

Tableau 30: Concentrations des principaux composés organophosphorés dans l'environnement.

Matrix	PFR	Lowest level reported	Location	References	Highest level reported	Location	References
Indoor air	TPhP	<0.05 ng m ⁻³	Norway	Green et al. (2008)	47 µg m ⁻³	Norway	Green et al. (2008)
	TCP	<0.41 ng m ⁻³	Sweden	Hartmann et al. (2004)	2.1 ng m ⁻³	Theater, Sweden	Hartmann et al. (2004)
	TCPP	<0.12 ng m ⁻³	1-Year old car, Sweden	Hartmann et al. (2004)	1080 ng m ⁻³	Computer hall	Staaaf and Ostman (2005)
	TCEP	ND ng m ⁻³	Lecture hall	Staaaf and Ostman (2005)	730 mg m ⁻³	Office	Marklund et al. (2005a)
	TDCCP	<0.11 ng m ⁻³	Sweden	Hartmann et al. (2004)	150 ng m ⁻³	Hospital ward	Marklund et al. (2005a)
	V6	<0.2 ng m ⁻³	Norway	Green et al. (2008)	5.2 ng m ⁻³	Norway	Green et al. (2008)
Surface water	TPhP	<4.4 ng L ⁻¹	Danube, Austria	Martínez-Carballo et al. (2007)	165 ng L ⁻¹	Tiber, Italy	Bacaloni et al. (2007)
	TCP	<0.1 ng L ⁻¹	Tiber, Italy	Bacaloni et al. (2007)	<7.9 ng L ⁻¹	Austria	Martínez-Carballo et al. (2007)
	TCPP	<4 ng L ⁻¹	Meerfelder Maar, Holzmaar, Lake Windsborn, Germany	Regnery and Püttmann (2010)	379 ng L ⁻¹	Lake Nidda at Oxbow, Germany	Regnery and Püttmann (2010)
	TCEP	<1.5 ng L ⁻¹	Tiber, Italy	Bacaloni et al. (2007)	184 ng L ⁻¹	Lake Nidda at Oxbow, Germany	Regnery and Püttmann (2010)
	TDCCP	<0.7 ng L ⁻¹	Tiber, Italy	Bacaloni et al. (2007)	50 ng L ⁻¹	River Ruhr, Germany	Andresen et al. (2004)
	Drinking water	TPhP	ND ng L ⁻¹	Unknown	Stackelberg et al. (2007)	<500 ng L ⁻¹	Unknown
TCP		No data found in the literature					
TCPP		No data found in the literature					
TCEP		4 ng L ⁻¹	Unknown	Stackelberg et al. (2007)	99 ng L ⁻¹	Unknown	Stackelberg et al. (2004)
TDCCP		<0.25 µg L ⁻¹	Unknown	Stackelberg et al. (2004)			
Influent	TPhP	<0.015 ng L ⁻¹	Spain	Rodriguez et al. (2006)	14 µg L ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)
	TCP	No data found in the literature					
	TCPP	0.32 ng L ⁻¹	Spain	Rodriguez et al. (2006)	18 µg L ⁻¹	Sweden	Marklund et al. (2005b)
	TCEP	<0.025 ng L ⁻¹	Spain	Rodriguez et al. (2006)	2500 ng L ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)
	TDCCP	210 ng L ⁻¹	Sweden	Marklund et al. (2005b)	820 ng L ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)
	V6	<500 ng L ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)			
Effluent	TPhP	<0.015 ng L ⁻¹	Spain	Rodriguez et al. (2006)	3.5 µg L ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)
	TCP	<13 ng L ⁻¹	Austria	Martínez-Carballo et al. (2007)	55 ng L ⁻¹	Austria	Martínez-Carballo et al. (2007)
	TCPP	0.31 ng L ⁻¹	Spain	Rodriguez et al. (2006)	24 µg L ⁻¹	Sweden	Marklund et al. (2005b)
	TCEP	<0.025 ng L ⁻¹	Spain	Rodriguez et al. (2006)	2200 ng L ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)
	TDCCP	20 ng L ⁻¹	Germany	Andresen et al. (2004)	740 ng L ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)
	V6	<500 ng L ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)			
Sediment	TPhP	<0.10 µg kg ⁻¹	Norway	Leonards et al. (2011)	160 µg kg ⁻¹	Liesing, Austria	Martínez-Carballo et al. (2007)
	TCP	<0.05 µg kg ⁻¹	Norway	Leonards et al. (2011)	288 µg kg ⁻¹	Norway	Leonards et al. (2011)
	TCPP	<0.15 µg kg ⁻¹	Norway	Leonards et al. (2011)	24000 µg kg ⁻¹	Norway	Green et al. (2008)
	TCEP	ND µg kg ⁻¹	Danube, Austria	Martínez-Carballo et al. (2007)	5500 µg kg ⁻¹	Car demolishing site, Norway	Green et al. (2008)
	TDCCP	<0.09 µg kg ⁻¹	Norway	Leonards et al. (2011)	8800 µg kg ⁻¹	Car demolishing site, Norway	Green et al. (2008)
	V6	<27 µg kg ⁻¹	Lamdfill site, Norway	Green et al. (2008)	2800 µg kg ⁻¹	Car demolishing site, Norway	Green et al. (2008)
Biota	TPhP	<0.05 µg kg ⁻¹	Blue mussel, Norway	Leonards et al. (2011)	810 µg kg ⁻¹	Carp, Sweden	Sundkvist et al. (2010)
	TCP	<0.04 µg kg ⁻¹	Blue mussel, Norway	Leonards et al. (2011)	137 µg kg ⁻¹	Perch (close to a source), Sweden	Sundkvist et al. (2010)
	TCPP	<0.2 µg kg ⁻¹	Blue mussel, Norway	Leonards et al. (2011)	17 µg kg ⁻¹	Burbot liver, Norway	Leonards et al. (2011)
	TCEP	<0.06 µg kg ⁻¹	Blue mussel, Norway	Leonards et al.	160 µg kg ⁻¹	Perch, Sweden	Sundkvist et al.

D'après van der Veen et al, 2012

Suite du tableau 30 : Concentrations des des principaux composés organophosphorés dans l'environnement.

Matrix	PFR	Lowest level reported	Location	References	Highest level reported	Location	References
	TDCPP	<0.025 µg kg ⁻¹	Beach crab, Norway	(2011) Leonards et al. (2011)	140 µg kg ⁻¹	Perch, Sweden	(2010) Sundkvist et al. (2010)
	V6	<0.01 µg kg ⁻¹	Blood, Norway	Leonards et al. (2011)	<20 µg kg ⁻¹	Cod liver/mussel Norway	Green et al. (2008)
Dust	TPhP	<150 ng g ⁻¹	Boston, MA area	Stapleton et al. (2009)	1.8 mg g ⁻¹	Boston, MA area	Stapleton et al. (2009)
	TCP	<0.04 µg g ⁻¹		Van den Eede et al. (2011)	12.5 µg g ⁻¹		Van den Eede et al. (2011)
	T CPP	<140 ng g ⁻¹	Boston, MA area	Stapleton et al. (2009)	14 mg kg ⁻¹	Unknown	Leisewitz et al. (2000)
	T CEP	No data found in the literature					
	T CEP	<0.08 µg g ⁻¹		Van den Eede et al. (2011)	5.46 µg g ⁻¹		Van den Eede et al. (2011)
	T D CPP	<80 ng g ⁻¹		Van den Eede et al. (2011)	67 mg kg ⁻¹		Marklund et al. (2003)

D'après van de Veen et al, 2012

Tableau 31 : Concentrations (ng/m³) de certains composés organophosphorés dans l'air intérieur en Europe.

TCP	TBEP	TBP	TCEP	TDCPP	TEHP	TMCPP	TPP	Reference
<i>Electronics recycling</i>								
nd-810	nd-212	nd-100	nd-1 100	nd-450	nd-90	nd-510	nd-10 300	(163, 202)
<i>Furniture workshop</i>								
nd	nd	nd-1 200	nd -69	nd-38	nd	nd-131	nd-530	(163)
<i>Industries</i>								
nd-3	1-36	nd-29	nd-38	0.4-23	nd-2	1-32	nd-180	(145, 202, 212)
<i>Offices</i>								
nd-0.4	nd-15	nd-870	nd-730	nd-35	nd-14	nd-160	nd-82	(29, 30, 78, 144, 212)
<i>Schools and other public buildings</i>								
< 2.2	nd-3.3	< 0.2-64	2.0-590	nd-1.7	<0.2-3.4	19-440	< 0.1-18	(29, 78, 143)
<i>Hospitals, day care centres, etc.</i>								
nd	1-55	3.7-350	nd-320	nd-150	nd-10	28-750	nd-1.1	(29, 144, 212)
<i>Shops</i>								
nd-0.2	nd-172	1.7-68	nd-29	nd-19	nd-2.8	nd-96	nd-13	(78, 144, 212)
<i>In vehicles and garages</i>								
nd	nd-15	nd-320	nd-9.4	nd-220	nd-18	nd-2 300	nd-3	(78, 212)
<i>Homes</i>								
nd	<0.4-80	1-120	nd-600	nd-21	nd-2	7-210	nd-0.9	(98, 144, 212)

nd: not detected.

D'après The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals Chap. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties Bengt Sjögren, Anders Iregren and Jill Järnberg, NR 2010;44(6)

Parmi les RF contenant du phosphore, les triesters sont les plus couramment utilisés (Reemtsma et al, 2008; Marklund et al, 2003), et leur utilisation a augmenté au cours des dernières années en raison de l'interdiction, dans de nombreux pays, de RF bromés. Les OP sont hétérogènes dans leur composition chimique, structure et propriétés physico-chimiques, et donc dans leurs applications.

D'après plusieurs études sur les poussières intérieures, les concentrations d'OP ont été évaluées de 0.02 à 15,100 mg/g de poussière (Wei et al, 2015). Plus particulièrement, le TCEP, TBEP, TCPP, TDCPP et TPP ont été détectés dans l'air intérieur d'immeubles suédois et japonais à des concentrations du ng/m³ (Carlsson et al, 1997; Otake et al, 2001). Dans une étude d'Ingerowli et al (2001) portant sur 983 poussières intérieures, la concentration de TCEP était inférieure à 4.0 mg/kg de poussière.

Une autre étude de Marklund *et al.* (2003) a recherché dans 15 environnements intérieurs (habitations et autres), les niveaux de plusieurs OP. Les mesures indiquent que le TBEP était le plus abondant dans l'ensemble des échantillons avec des niveaux allant de 14 mg à 5,3 g/kg de poussière, suivi par le TCEP, TCPP et TDCPP.

Dans l'air intérieur d'habitations, des concentrations allant de 11,4 à 234 ng/m³, avec une moyenne de 101 ng/m³ sont mesurées, avec le TCPP et TBP, comme contributeurs majeurs (Wei et al, 2015).

III. Métabolisme

Après absorption, de nombreux OP doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases au niveau hépatique avant d'être toxiques pour l'homme (Hayes, 1982).

Concernant le TCEP, le bis(2-chloroéthyl) hydrogène phosphate (BCEP) est le principal métabolite détecté dans les cellules humaines (Abdallah et al, 2015) comme dans des études *in vivo* chez le rat et la souris (Burka et al, 1991). De plus, un métabolite hydroxylé et sa forme oxydée ont également été détectés (Abdallah et al, 2015), suggérant un processus d' α -oxydation comme voie de métabolisation pour le TCEP dans le foie.

La transformation métabolique du TBP a été étudiée chez des rats mâles après administration orale ou intrapéritonéale de [¹⁴C]-TBP. La première étape dans le processus métabolique est une oxydation catalysée par une mono-oxygénase cytochrome P450 (CYP) dépendante. Les groupements hydroxyles générés sont ensuite oxydés en acides carboxyliques et cétones (Suzuki et al, 1984).

Après administration intraveineuse de 0,8 pmol [¹⁴C]-TDCPP à des rats mâles Sprague Dawley, l'urine recueillie sur 24 heures pendant 5 jours contenait un métabolite principal, le bis (1,3-dichloro-2-propyle) phosphate (BD CPP) (Lynn et al, 1980, 1981).

Pour le TCP, les études disponibles portent essentiellement sur l'isomère TCOP qui est métabolisé en un dérivé hautement neurotoxique comme le phényl saligénine phosphate. Il n'y a pas de données indiquant que les deux autres isomères (TMCP, TPCP) soient métabolisés en produits toxiques.

Chez le rat, le métabolisme du [¹⁴C]-TPCP après administration orale de 7,8 ou 89,6 mg/kg pc produit des oxydations et hydrolyses successives résultant dans la production d'acide p-hydroxybenzoïque et d'autres métabolites dans les urines, la bile et les fèces (Kurebayashi et al, 1985).

Chez des rats et des souris, qui ont été administrés du [³²P]-TEP par voie orale ou intrapéritonéale, le composé [³²P]-diéthyle phosphate a été retrouvé dans les urines (90% de la radioactivité dans les 16 heures et la quasi-totalité après 96 heures ; Jones, 1970).

Une étude de Sasaki et al (1984) utilisant des microsomes de foie de rat *in vitro*, montre qu'en présence de NADPH, le TBP est le composé le plus rapidement métabolisé suivi par le TPP puis le TDCPP. En l'absence de NADPH, seul le TPP est facilement décomposé (66%), alors que le TBP (11%) et le TDCPP (7%) le sont très peu. Ces effets impliquent des arylestérases des microsomes hépatiques.

Il n'existe pas de données de toxicologie pour le TBEP, le TEHP et le TCPP.

IV. Irritation et sensibilisation

Chez l'animal

Après une exposition cutanée unique, l'effet irritant des OP varie de peu d'irritation à pas d'irritation. Après instillation dans les yeux, l'effet varie de pas d'irritation à une conjonctivite modérée.

Chez l'Homme

Il est connu que certains OP peuvent être absorbés par la peau humaine, comme par exemple le TDCPP. Ceci signifie que l'ajout de certains OP dans les tissus utilisés dans les meubles rembourrés peut entraîner une exposition cutanée des consommateurs ainsi que l'exposition par voie orale pour les jeunes enfants (Hughes et al, 2001).

Les triesters de phosphate ne sont pas des irritants puissants et plusieurs substances provoquent une irritation de légère à modérée pour les yeux et la peau. Les données sur l'irritation des voies respiratoires font défaut. Une légère irritation après un contact avec du TCP dans des tests de patch sur des volontaires a été rapportée (Broadhurst al, 1951).

De façon générale, il n'y a aucune preuve d'effets cliniques indésirables chez l'Homme après des expositions prolongées (2-10 ans par exemple), quel que soit le composé évalué.

V. Toxicité aiguë (Tableau 32)

Tableau 32 : Toxicité aiguë cutanée et orale de composés organophosphorés (LD50s (g/kg)).

Compound	Rat, oral	Hen, oral	Rabbit, dermal	Reference
TCP	> 15.8	> 10.0	> 7.9	(106)
TOCP	8.4		3.7	(106)
TBEP	4.7	> 5.0	> 5.0- > 10.0	(32, 33, 103)
TBP	1.4-3.2	1.5	> 3.1	(32, 33, 101, 106)
TCEP	0.4-3.6			(102, 235)
TDCPP	> 2.0			(102)
TEHP	> 10-37.1			(103)
TEP	1.1-1.6			(237)
TIPP ^a	> 15.8	> 1.0	> 7.9	(106)
TMCPP ^b	0.9-4.2 males 0.7-2.5 females		1.2->5.0	(102, 238)
TPP	3.5-10.8	> 5.0	> 7.9	(100, 106)

^a Tri-*ortho*-isopropylphenyl phosphate. Data for some other isomers are given in Appendix IX.

^b Presumably tris(1-chloro-2-propyl) phosphate or tris(2-chloro-1-propyl) phosphate.

LD₅₀: lethal dose for 50 % of the exposed animals at single administration.

D'après The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 143. Phosphate triesters with flame retardant properties Bengt Sjögren, Anders Iregren and Jill Järnberg NR 2010;44(6).

La toxicité aiguë du TCP et TOCP chez les animaux est faible (mesurée par la DL50). Une dermatite professionnelle est rapportée pour le TCP en causant une légère irritation lors d'expériences de patch-tests sur des volontaires (Johannsen et al, 1977 ; Stumpf et al, 1989). L'irritation des yeux n'a pas été étudiée.

La toxicité aiguë des animaux au TBEP est légère. Il est non-irritant pour les yeux de lapin dans quatre études mais les doses ne sont pas indiquées. Les résultats indiquent que l'irritation de la peau s'observe lorsque l'exposition atteint plusieurs jours ou semaines. Les données humaines indiquent une irritation minimale de la peau et aucun potentiel de sensibilisation par le TBEP (IPCS. Environmental Health Criteria, 2000).

Le TBP est facilement absorbé par la peau humaine in vitro. La toxicité aiguë chez les animaux est légère (Johannsen et al, 1977). Le TBP est un irritant pour les yeux, les muqueuses et la peau chez l'animal et chez l'homme. Il n'y a aucune preuve de la sensibilisation chez des volontaires lors de patch-tests avec le TBP.

Le TCPE semble avoir une toxicité aiguë légère chez les animaux et il est légèrement irritant pour les yeux et la peau. La toxicité aiguë de TDCPP chez les animaux est faible et il a été classé comme irritant pour la peau chez le lapin et légèrement irritant pour l'œil dans une autre étude (IPCS. Environmental Health Criteria, 1998).

Concernant le TEHP, la toxicité aiguë chez le rat est faible. Il est un irritant modéré sur la peau de lapin (Guest et al, 1993). Cependant, aucune irritation n'a été observée chez des volontaires après 72 heures d'exposition au TEHP sur la peau du bras (IPCS. Environmental Health Criteria, 2000). Dans une étude réalisée conformément aux lignes directrices de l'OCDE, le TEHP était non-irritant pour les yeux de lapin (IPCS. Environmental Health Criteria, 2000).

Pour le TEP, les données toxicologiques sont pauvres. Des données de toxicité orale ou cutanée aiguë chez les animaux manquent ainsi que des données sur l'irritation et la sensibilisation.

La toxicité aiguë des produits commerciaux de TMCPP est faible chez le rat et le lapin. Le TMCPP semble causer soit une légère soit aucune irritation de la peau et des yeux. De même aucune sensibilisation de la peau n'a été observée (IPCS. Environmental Health Criteria 1998).

Les doses orales létales (DL50) pour 50% des rats exposés à une seule administration des OP sont généralement supérieures à 1 000 mg / kg pc, indiquant une légère toxicité aiguë. La concentration létale (CL50) pour 50% des rats exposés par une inhalation unique de TBEP, TDCPP, TEP et TMCPP, est d'environ 5 000 mg/m³ ou plus, après une exposition de 4 heures. Dans une étude in vitro, plusieurs des triesters de phosphate (TCP, TBP, TDCPP et TPP) ont entraîné une forte activité hémolytique sur le sang de lapin (Sato et al, 1997).

VI. Toxicité chronique

Les effets toxicologiques des principaux OP sont indiqués dans le tableau 33.

Tableau 33 : Effets toxicologiques des principaux composés organophosphorés.

	Reproductive toxicity	Developmental and birth defect effects	Chromosome abnormalities	Inhalation toxicity	Acute toxicity	Aquatic toxicity L(E)C ₅₀	Chronic toxicity LD ₅₀
RDP	NOAEL = 20000 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ 2-gen. study (Pakalin et al., 2007; US-EPA, 2007)	No adverse effects found (Pakalin et al., 2007)	Not found (Washington State, 2006; US-EPA, 2007)	0.1 mg L ⁻¹ (Leisewitz et al., 2000)			>5000 mg kg ⁻¹ (rat) (US-EPA, 2007)
BADP		NOAEL = 1000 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ (US-EPA, 2007)	Not found (US-EPA, 2007)		LD ₅₀ > 2000 mg kg ⁻¹ rat (Australian Government, 2000; Washington State, 2006)		NOEC > 0.02 mg L ⁻¹ (daphnia)/>1000 mg kg ⁻¹ (rat) (US-EPA, 2007)
TPhP		NOAEL = 690 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ (US-EPA, 2007)			Acute toxic to fish, shrimps and daphnia's (Lassen and Lokke, 1999)	Acutely toxic to water organisms (Leisewitz et al., 2000)/very toxic to aquatic ecosystems (McPherson et al., 2004)	NOEC = 0.1 mg L ⁻¹ (daphnia)/3500-10800 mg kg ⁻¹ (rat) (US-EPA, 2007)
DCP	Reproductive toxin (Washington State, 2006)	Developmental toxicity (Washington State, 2006)	Not found (US-EPA, 2007)	Relatively high (Washington State, 2006)	LD ₅₀ > 1000 mg kg ⁻¹ (US-EPA, 2007)	Moderate aquatic toxicity (Washington State, 2006)	
Melamine poly-phosphate					LD ₅₀ > 2000 mg kg ⁻¹ (ASCC, 2006; PINFA, 2011)		
Diethyl-phosphinic acid			Not found (US-EPA, 2007)		LD ₅₀ > 2000 mg kg ⁻¹ (US-EPA, 2007)	Toxic effects at levels much higher than water solubility (Stuer-Lauridsen et al., 2006)	NOAEL = 1000 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ (rat) (US-EPA, 2007)
TCP	Possible reproductive toxin (McPherson et al., 2004)						
TCPP				LD ₅₀ > 4.6 mg L ⁻¹ ->17.8 mg L ⁻¹ (Leisewitz et al., 2000)	LD ₅₀ = 500-4200 mg kg ⁻¹ (Leisewitz et al., 2000)		NOEL = 36 mg kg ⁻¹ bw (Leisewitz et al., 2000)
TCEP	Reproductive toxin (Chapin et al., 1997; WHO, 1998)				LD ₅₀ = 0.5-1.41 g/kg in rats (WHO, 1998)	Toxic to aquatic organisms (Leisewitz et al., 2000; Sigma-Aldrich, 2011)	
TDCPP		No developmental effects (ATSDR, 2009)		Harmful (Sigma-Aldrich, 2011)	LD ₅₀ > 2000 mg kg ⁻¹ rat (dermal) 2000 mg kg ⁻¹ rat (oral) (WHO, 1998)		NOEL = 15.3 mg kg ⁻¹ bw per day LOEL = 62 mg kg ⁻¹ per day (WHO, 1998)
V6	Increase in thyroid weight in males and females (EU, 2008b)	NOAEL = 29 mg kg ⁻¹ bw d ⁻¹	Increase in the frequency of cells with chromosome aberrations		LC ₅₀ = 10-100 mg L ⁻¹ (EU, 2008b)		NOEC = >3.7 mg L ⁻¹ (invertebrates) 10 mg L ⁻¹ (algae) (EU, 2008b)

D'après van der Veen et al, 2012

Suite tableau 33 Effets toxicologiques des principaux composés organophosphorés – d'après van der Veen et al, 2012

	Reproductive toxicity	Developmental and birth defect effects	Chromosome abnormalities	Inhalation toxicity	Acute toxicity	Aquatic toxicity I(E)C ₅₀	Chronic toxicity LD ₅₀
RDP	Not mutagenic (Washington State, 2006; US-EPA, 2007)		0.76 mg L ⁻¹ (US-EPA, 2007)	12.4 mg L ⁻¹ (US-EPA, 2007)	Minimal effect on human health (McPherson et al., 2004)		
BADP	not mutagenic (Washington State, 2006; US-EPA, 2007)		Exceeds solubility (US-EPA, 2007)	Exceeds solubility		Minimal irritation (US-EPA, 2007)/no irritation (Australian Government, 2000)	Minimal irritation (US-EPA, 2007)/no irritation (Australian Government, 2000)
TPhP	Not mutagenic (Lassen and Lokke, 1999)	0.26–2.0 mg L ⁻¹ (US-EPA, 2007)	1.0–1.2 mg L ⁻¹ (US-EPA, 2007)	0.36–290 mg L ⁻¹ (US-EPA, 2007)	Low impact on human health (McPherson et al., 2004)	Moderate irritation (US-EPA, 2007)	No irritation (Lassen and Lokke, 1999; US-EPA, 2007)
DCP	Not mutagenic (Washington State, 2006; US-EPA, 2007)	1.0 mg L ⁻¹ (US-EPA, 2007)	3.7 mg L ⁻¹ (US-EPA, 2007)	1.3 mg L ⁻¹ (US-EPA, 2007)			Slight to moderate irritation (US-EPA, 2007)
Melamine poly-phosphate	Not mutagenic (McPherson et al., 2004)				Low health effects (McPherson et al., 2004)	Slight irritation (ASCC, 2006)/no irritation (PINFA, 2011)	No irritation (ASCC, 2006; PINFA, 2011)
Diethyl-phosphinic acid	Not mutagenic (US-EPA, 2007; PINFA, 2011)	Exceeded the water solubility (US-EPA, 2007)	Exceeds the water solubility (US-EPA, 2007)	Exceeds water solubility (US-EPA, 2007)		Slight irritation (US-EPA, 2007)	No irritation (US-EPA, 2007)
TCP	Negative in Salmonella Mutagenicity test (WHO, 1990)			Differ per type: 0.061–0.75 mg L ⁻¹ (Fisk et al., 2003); <1 mg L ⁻¹ (rainbow trout); 8700 mg L ⁻¹ (tidewater silverside) (Lassen and Lokke, 1999).	Major hazard to human health (Lassen and Lokke, 1999).		Harmful (Sigma-Aldrich, 2011)
TCPP	Potentially carcinogenic (Ni et al., 2007)			51 mg L ⁻¹ (WHO, 1998)		Irritating (Leisewitz et al., 2000)	Irritation (Leisewitz et al., 2000)
TCEP	Carcinogenic for animals (WHO, 1998)			6.3–250 mg L ⁻¹ (Fisk et al., 2003)	Negative effects on human health (Björklund et al., 2004)		
TDCPP	Carcinogenic (Andresen et al., 2004) Not genotoxic (WHO, 1998)	>2.8 mg L ⁻¹ (EU, 2008a)	3.8 mg L ⁻¹ , 4.6 mg L ⁻¹ (EU, 2008a)	1.1 mg L ⁻¹ (Fisk et al., 2003)			Irritation (Sigma-Aldrich, 2011)
V6	Not mutagenic (EU, 2008b)						No irritation (EU, 2008b)

1. Toxicité sur le système endocrinien

Aucune donnée n'a été rapportée concernant un effet des OP sur le système endocrinien (van de Veen et de Boer, 2012).

2. Neurotoxicité

Les composés OP ont des actions neurotoxiques distinctes. La première est l'inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase, qui entraîne l'accumulation de l'acétylcholine dans la fente synaptique et une hyperstimulation des récepteurs muscariniques et nicotiques, entraînant des effets cholinergiques (Carlton et al, 1998). Une autre action de certains de ces composés, résultant de l'exposition unique ou répétée, est une maladie neurodégénérative caractérisée par une dégénérescence wallérienne de l'axone et de la myéline dans le système nerveux central et périphérique, connue sous le nom de neurotoxicité retardée (NR), et induisant une ataxie retardée (manque de coordination fine des mouvements volontaires) (Abou-Donia, 2005).

Le **TOCP**, isomère du **TCP**, est le triester phosphate le plus neurotoxique et connu pour causer la NR (voir le tableau 34).

Tableau 34 : Effet de certains composés organophosphorés sur la neuropathie retardée chez la poule.

Compound	Cumulative dose (g/kg bw)	Neurotoxic response (no. of positive/no. of birds)	
		Behaviour	Histology
TOCP	1.5	4/4	-
TCP	60	6/6	6/6
TBP	3.7	0/9	0/9
Tri- <i>ortho</i> -isopropyl phenyl phosphate	12	0/10	0/10
<i>Ortho</i> -isopropylphenyl diphenyl phosphate	12	4/9	5/9
TPP	60	0/9	0/9

D'après Johannsen FR, Wright PL, Gordon DE, Levinskas GJ, Radue RW, Graham PR. Evaluation of delayed neurotoxicity and dose-response relationships of phosphate esters in the adult hen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;41:291-304.

Chez les animaux

Il est connu depuis le début des années 1930 que, chez l'homme, le TOCP induit une NR caractérisée par une ataxie et une faiblesse des membres, de 10 à 14 jours après l'exposition unique ou répétée (Johnson, 1975). Des biopsies ont été réalisées dans quelques cas et ont montré une dégénérescence axonale et une démyélinisation secondaire de type wallérienne (Abou-Donia, 2003).

Comme il est difficile de produire des effets neurotoxiques retardés chez les rongeurs, même avec des doses répétées (Johnson, 1975), la poule est devenue l'espèce de choix pour l'étude de la NR induite par les OP (US-EPA, 1998 ; VCCEP, 200826 ; EFSA, 1995). Cette espèce est plus sensible, facile à manipuler et les signes cliniques sont facilement

²⁶ VCCEP. Update from the original VCCEP submission dated Dec 17, 2002 and the peer consultation meeting in April 2003. Decabromodiphenyl ether, 2008

détectables. Enfin, sur le plan temporel, il existe une similarité temporelle avec l'homme dans l'apparition des symptômes.

Le TCP (ou ses dérivés TOCP, TMCP et TPCP) peut aussi être neurotoxique et causer une NR, mais par le biais du contenu en TOCP (Mackerer et al, 1999). Une inhibition de l'estérase neurotoxique (ou neuropathy target esterase, NTE) cérébrale et médullaire, une ataxie et une neuropathie sévère ont été observées après administration de doses orales uniques de 50, 90 ou 500 mg / kg pc de TOCP chez la poule. Il y a une relation dose-réponse claire, avec des effets commençant déjà à la dose la plus faible (Ehrich et al, 1993). Le TPP pur n'est pas neurotoxique, mais peut contenir des produits commerciaux dérivés générant une NR. Certains autres triesters de phosphate induisent des effets neurotoxiques (TBEP, le PTCE et TEP) mais ils ne produisent pas de NR (Johnson, 1969 ; 1975). En outre, il a été montré, dans certaines études seulement, que le TBP entraîne une diminution de la vitesse de conduction du nerf caudale et des changements morphologiques du nerf sciatique (Weiner et Jortner, 1999).

Une neurotoxicité à des doses élevées a été rapportée après une exposition au TDCPP (600, 1200, 2400, 4800 mg/kg pc pendant 5 jours) (Ulsamer et al, 1980) alors qu'une dose de 420mg/kg pc n'a pas eu d'effet (Bullock et Kamienski, 1972).

Avec le TMCPP (dose orale de 13200 mg/kg pc, puis même dose 3 semaines plus tard), aucune anomalie de neurotoxicité différée comportementale ou histologique n'a été observée chez la poule. Dans un autre groupe de poules, aucune inhibition significative de la NTE cérébrale ou de l'activité de la cholinestérase plasmatique n'a été décrite (Bullock et Kamienski, 1972).

Concernant le TCEP, dans une étude de toxicité chronique, des groupes de 60 mâles et 60 rats femelles F344 ont reçu 0, 44 ou 88 mg de TCEP/kg pc, 5 jours/semaine par gavage pendant 103 semaines. Une augmentation marquée de l'incidence de lésions dégénératives du tronc cérébral et du cervelet a été notée à 88 mg/kg pc chez environ 40% des rats femelles comparativement à 2% chez les témoins. Les rats femelles semblent être plus sensibles que les mâles pour les effets neurotoxiques puisqu'il chez le mâle il n'a pas été possible de montrer que ces lésions sont clairement liées au TCEP (NTP, 1991). Cependant, l'IPCS (1998) rapporte que chez le rat, à dose élevée (275 mg/kg pc), le TCEP cause des convulsions, des lésions cérébrales et une diminution des performances dans un labyrinthe d'eau (Test de la piscine de Morris (Tilson et al, 1990).

Chez l'Homme

La NR induite a été associée à l'exposition à certains triaryl phosphates comme le TPP, le TCP, le TIPP et le TOCP (isomère de TCP) et à près de 60 000 cas d'intoxication à travers le monde. Il apparaît que le TOCP est très neurotoxique, alors que le TMCP et le TPCP ne le sont pas. Cependant, aujourd'hui, le TOCP est présent uniquement en tant que contaminant dans les mélanges commerciaux, à des concentrations très faibles (< 0,1%) (Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, 2000). Il a été démontré, chez la poule, que l'huile de moteur contenant 3% de TCP commercial (soit 0,24 mg/kg pc / jour de TOCP) est plus neurotoxique que l'huile de moteur contenant 0,5% TOCP (soit 10 mg/kg pc / jour de TOCP), ce qui indique que le TCP commercial peut contenir d'autres composés neurotoxiques ou que des doses plus faibles peuvent induire des effets plus élevés (Lagarde et al, 2015). Si les composés TPP purs et les phosphates tri-ortho-, tri-méta et tri-para-isopropyl-phényl ne sont pas neurotoxiques, les produits commerciaux de ces composés peuvent contenir d'autres isomères et provoquer une NR.

En 1960, 58 cas d'intoxication au TOCP ont été signalés à Bombay en Inde et 32 patients ont été examinés (Vora et al, 1962.) Les taux de cholinestérase ont été mesurés dans le sang de neuf patients. L'acétylcholinestérase érythrocytaire a diminué de près de 50% peu après l'apparition de symptômes cliniques et a retrouvé des valeurs normales après trois mois. Par contre, la cholinestérase sérique a montré une augmentation transitoire atteignant

un maximum après un mois, puis a progressivement diminué, pour atteindre la normale après une période de 3 à 6 mois (Vora et al, 1962). Aucune information n'est disponible quant à la durée de l'exposition.

Chez 28/40 hommes présentant des symptômes et travaillant dans la production d'OP, y compris le TCP, 5 ont présenté des symptômes neuromusculaires, 25 des symptômes respiratoires et 14 des symptômes gastro-intestinaux. Aucune diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire n'a été observée (Tabershaw et al, 1957; Tabershaw et Kleinfeld, 1957). Plusieurs cas de travailleurs ont été signalés pour avoir développé une polyneuropathie après une exposition professionnelle par voie cutanée au TCP, et plus particulièrement au TOCP (IPCS 1990). L'absorption percutanée a été considérée comme la voie la plus probable de l'exposition dans chacun de ces cas, bien que certains matériaux peuvent avoir été inhalés ou ingérés. Les effets chez ces travailleurs étaient similaires à ceux observés chez des personnes qui ont ingéré accidentellement du TOCP (IPCS, 1990). Une étude publiée récemment a révélé que le TDCPP est neurotoxique pour les cellules PC12 différenciées en neurones en culture (Dishaw et al, 2011).

Le potentiel neurotoxique du TCPP chez les poules Leghorn adultes a été évalué par Sprague et al. (1981). Un groupe de 18 poules ont reçu une dose orale initiale de 13,23 g TCPP / kg pc suivie par le même traitement 3 semaines plus tard. Les animaux ont été sacrifiés 3 semaines après la seconde dose. Perte de poids du corps, réduction transitoire de la consommation alimentaire et un décès ont été signalés chez les animaux traités. La production d'œufs a cessé peu après la première dose et il y avait une perte sévère de plumes. Aucun effet sur le comportement ou de signe histologique de neurotoxicité différée n'a été observée.

Des poules ont été exposées par voie orale au TDCPP à des doses de 0,6 à 4,8 g/kg pc par jour pendant 5 jours. Cent pour cent de mortalité a été observée à la dose de 4,8 g/kg pc, tandis que les doses plus faibles entraînent une faiblesse de l'aile et de la patte (Ulsamer et al, 1980). Des poules White Leghorn âgées de 12 mois, ont été exposées par voie orale à 420 mg de TDCPP/kg pc/j pendant cinq jours consécutifs. Après 21 jours d'observation, il n'y avait aucun signe de neurotoxicité, alors que le TOCP, utilisé comme contrôle positif, induisait une incapacité locomotrice, de l'hypertension, de l'ataxie et de la prostration (Bullock and Kamienski, 1972).

Il est à noter qu'il y a un manque d'études systématiques concernant les différences d'effets neurotoxiques en fonction du sexe, partiellement en raison de la réglementation imposant l'utilisation de poules dans les protocoles d'étude de la NR (OCSP Harmonized Test Guidelines, 2013). Toutefois, Il a été rapporté dans plusieurs études que les activités de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et de la cholinestérase sérique sont significativement plus faibles (environ 10%) chez les femmes que chez les hommes. Une diminution de l'activité de ces enzymes augmenterait les effets des inhibiteurs des cholinestérases. L'activité de la cholinestérase sérique peut être diminuée chez les femmes enceintes et chez les personnes souffrant d'une maladie hépatique, cardiaque, allergies et cancers (NRC, 2003). Il a également été montré qu'une petite sous-population possède des variants génétiques de la cholinestérase sérique résultant en des niveaux d'activité très faible et rendant ces individus plus sensibles à certains des triesters de phosphate (NRC, 2003).

Mode d'action de la neurotoxicité

Le tableau clinique associé à l'inhibition de l'acétylcholinestérase conduit à une accumulation d'acétylcholine dans les synapses cholinergiques. Selon l'intensité de l'inhibition, les symptômes varient de la stimulation parasympathique motrice à une crise cholinergique centrale. Les symptômes parasympathiques comprennent l'augmentation de larmes, de sueur et sécrétions salivaires, ainsi que des muqueuses du tractus trachéo-bronchique, la stimulation des muscles lisses des voies bronchiques (dyspnée, bronchospasme), du tractus gastro-intestinal (vomissements, diarrhées, coliques) et du système urogénital (incontinence urinaire) (DFG, 1995).

1. Effet sur la fonction de reproduction

Les effets des OP sur la reproduction et le développement chez l'animal sont indiqués dans les tableaux 35- 39.

Tableau 35 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal.

Dose range, mg/kg bw/day	Exposure duration	Species, sex	NOAEL, mg/kg bw/day	LOAEL, mg/kg bw/day	Outcome at the NOAEL/LOAEL	Reference
<i>TCP</i>						
3, 6, 13	104 weeks	Rat, males	13	-	No significant lesions of the genital systems.	(174)
4, 7, 15	104 weeks	Rat, females	4	7	Minimal to mild ovarian interstitial cell hyperplasia (dose-dependent).	(174)
7, 13, 27	105 weeks	Mouse, males	27	-	No significant lesions of the genital systems.	(174)
8, 18, 37	105 weeks	Mouse, females	37	-	No significant lesions of the genital systems.	(174)
50, 100, 200, 400, 800	13 weeks	Rat and mouse, both sexes	- 200	50 400	Ovarian interstitial cell hypertrophy (dose-dependent). Atrophy of the seminiferous tubules.	(174)
55, 120, 220, 430, 750	13 weeks	Rat, males	220	430	Atrophy of the seminiferous tubules.	(174)
62.5, 124, 250	14 weeks	Mouse, both sexes	- 62.5	62.5 124	In F ₁ , reduced sperm motility (47 % vs. 72 % in controls) and increase of abnormal sperms (4 % vs. 3 %). In F ₀ , increase of dead pups.	(35, 128)
65, 120, 230, 430, 770	13 weeks	Rat, females	-	65	Ovarian interstitial cell hypertrophy and interstitial inflammation.	(174)
65, 130, 230, 530, 1 050	13 weeks	Mouse, females	230	530	Bilateral cytoplasmic vacuolisation of the ovarian interstitial cells.	(174)
100, 200 (<9 % TOCP)	8 weeks	Rat, males	- 100	100 200	Increase of abnormal sperms (19 vs. 6 % in controls). Reduction of sperm concentration, motility and velocity. Histopathologic changes in the testes and epididymides.	(31)
200, 400 (<9 % TOCP)	14 days prior to breeding, 10 days breeding, gestation until postnatal day 21	Rat, females	-	200	Fertility rate severely affected. Proportion of littering 45 % vs. 95 % in controls. Overall breeding success 38 % vs. 75 % in controls. Mean litter size 9.6 vs. 11.3 in controls. Diffuse vacuolar cytoplasmic alteration of ovarian interstitial cells.	(31)
400	20, 40 and 60 days	Rat, both sexes	-	400	Hypertrophy and lipidosis of ovarian interstitial cells. Degeneration of seminiferous tubules.	(131)
400	135 days	Rat, both sexes	-	400	Decreased fertility index, number of litters born and number of pups per litter. 100 % infertility in males.	(132)

D'après The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. Phosphate triesters with flame retardant properties. Bengt Sjögren, Anders Iregren and Jill Järnberg. NR, 2010, 44(6); 143.

Tableau 36 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal

Dose range, mg/kg bw/day	Exposure duration	Species, sex	NOAEL, mg/kg bw/day	LOAEL, mg/kg bw/day	Outcome at the NOAEL/LOAEL	Reference
<i>TOCP</i>						
10, 25, 50, 75, 100	9 weeks	Rat, males	-	10	Significant decrease of non-specific esterase activity in testis. Normal testicular morphology. 0.25 % abnormal sperms vs. 0.17-0.19 % in controls.	(205)
			-	25	Normal array of germ cells appeared disorganised. 1.20 % abnormal sperms vs. 0.17-0.19 % in controls. 16 % amorphous sperms vs. 0 % in controls.	
			-	50	Pathologic testicular histology. 34 % abnormal sperms vs. 0.17-0.19 % in controls. 39 % amorphous sperms vs. 0 % in controls. No observable motile sperm.	
87.5, 175, 350 ^a	Gestation days 6-18	Rat, females	-	87.5	Increased foetal weight at all doses but no difference between exposed groups.	(231)
			175	-	No indication of teratogenic effect (no effect on pre-implantation loss or resorption, no increase of visceral or skeletal variations). No maternal toxicity.	
100-1 600	2 weeks	Rat, males		100	Decreased epididymal sperm density and disruption of the seminiferous epithelium.	(205)
150	3 weeks	Rat, males	-	150	Complete absence of germinal cells in the testis. Irreversible testicular lesion.	(206)

Tableau 37 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal (suite)

Dose range, mg/kg bw/day	Exposure duration	Species, sex	NOAEL, mg/kg bw/day	LOAEL, mg/kg bw/day	Outcome at the NOAEL/LOAEL	Reference
<i>TCEP</i>						
22, 88, 175	13 weeks	Rat, males		22-175	Decreased sperm motility. Level at which effect appeared unknown.	(159)
44, 175, 700	13 weeks	Mouse, both sexes		44-700	Increase of abnormal sperms. Level at which effect appeared unknown.	(159)
50, 100, 200	Gestation days 7-15	Rat, females	200	-	No teratogenic effects (no increase of foetal death, no malformations, and normal development). Maternal toxicity (7/30 died).	(115)
175, 350, 700	14 weeks	Mouse, both sexes	175	350	Decreased number of litters per pair (8 %). Decreased number of live pups per litter (20 %).	(36)
0.5, 1.5 mg/m ³ (inhalation)	4 months	Rat, males	-	0.5 mg/m ³	Testicular toxicity (decreased sperm counts and sperm motility and abnormal sperm morphology).	(200)
			0.5 mg/m ³	1.5 mg/m ³	Decreased fertility (increased pre- and post-implantation loss, decreased litter sizes).	
<i>TBEP</i>						
250, 500, 1 500	Gestation days 6-15	Rat, females	1 500	-	No effects on foetal resorption, foetal viability, post-implantation loss, total implantations or the incidence of foetal malformations.	(103) ^b
<i>TBP</i>						
13-21, 44-70, 193-316 ^c	Prebreed, during mating and gestation (13 weeks) until postnatal day 21	Rat, F ₁ both sexes	13-21	44-70	Occasional postnatal weight reduction (F ₂), which was consistent at 193-316 mg/kg bw. Maternal toxicity.	(234)
12-17, 41-60, 178-266 ^c	As above	Rat, F ₀ both sexes	41-60	178-266	Consistent postnatal weight reduction (F ₁). Maternal toxicity.	(234)
0, 100, 200, 400, 800	Gestation days 7-17	Rat, females	100	200	Maternal weight gain reduction (adjusted for gravid uterus). Maternal toxicity. Dose-finding study.	(168)
0, 62.5, 125, 250, 500	Gestation days 7-17	Rat, females	250	500	Increase of rudimentary lumbar ribs. Maternal toxicity.	(168)
50, 150, 400	Gestation days 6-18	Rabbit, females	150	400	No foetotoxicity or teratogenicity. Maternal and embryotoxicity (presented as an abstract).	(196)
188, 375, 750	Gestation days 6-15	Rat, females	375	750	Reduced foetal body weights and delayed ossification. Maternal toxicity (presented as an abstract).	(196)

D'après The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals Chap. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties Bengt Sjögren, Anders Iregren and Jill Järnberg, NR 2010;44(6).

Tableau 38 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal (suite)

Dose range, mg/kg bw/day	Exposure duration	Species, sex	NOAEL, mg/kg bw/day	LOAEL, mg/kg bw/day	Outcome at the NOAEL/LOAEL	Reference
<i>TCEP</i>						
22, 88, 175	13 weeks	Rat, males		22-175	Decreased sperm motility. Level at which effect appeared unknown.	(159)
44, 175, 700	13 weeks	Mouse, both sexes		44-700	Increase of abnormal sperms. Level at which effect appeared unknown.	(159)
50, 100, 200	Gestation days 7-15	Rat, females	200	-	No teratogenic effects (no increase of foetal death, no malformations, and normal development). Maternal toxicity (7/30 died).	(115)
175, 350, 700	14 weeks	Mouse, both sexes	175	350	Decreased number of litters per pair (8 %). Decreased number of live pups per litter (20 %).	(36)
0.5, 1.5 mg/m ³ (inhalation)	4 months	Rat, males	-	0.5 mg/m ³	Testicular toxicity (decreased sperm counts and sperm motility and abnormal sperm morphology).	(200)
			0.5 mg/m ³	1.5 mg/m ³	Decreased fertility (increased pre- and post-implantation loss, decreased litter sizes).	
<i>TDCPP</i>						
5, 20, 80	12 or 24 months	Rat, males	-	5	Atrophy of the seminal vesicle and decreased secretory product at all dose levels (the results of the 2 references seem to be based on the same dataset although group sizes differ).	(102, 217) ^d
			5	20	Benign interstitial tumours in testis (also at 80 mg/kg).	
2, 20, 200	12 weeks	Rabbit, males	200	-	No effect on mating behaviour, fertility, sperm quality or quantity (presented as an abstract).	(254)
25, 50, 100, 200, 400	Gestation days 7-15	Rat, females	200	400	Foetotoxicity (increased number of foetal deaths). Severe maternal toxicity.	(227)
25, 100, 400	Gestation days 6-15	Rat, females	100	400	Increased resorptions and foetal mortality. Maternal toxicity.	(243) ^e

D'après The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals Chap. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties Bengt Sjögren, Anders Iregren and Jill Järnberg, NR 2010;44(6).

Tableau 39 : Effets des composés organophosphorés sur la reproduction et le développement chez l'animal (suite)

Dose range, mg/kg bw/day	Exposure duration	Species, sex	NOAEL, mg/kg bw/day	LOAEL, mg/kg bw/day	Outcome at the NOAEL/LOAEL	Reference
TEHP						
No data						
TEP						
125, 625	Not given	Rat, females	625	-	No evidence of teratogenic potential. Maternal toxicity.	(237)
335, 670	Not given	Rat, both sexes	335	670	Reduction of litter size. No maternal toxicity.	(237)
TIPP						
No data						
TMCPP (Unspecified)						
6, 70, 625	Gestation days 0-20	Rat, females	-	6	Dose-related increases in the incidence of missing 13th ribs and cervical ribs. No maternal toxicity.	(216) ^f
TPP						
166, 341, 516, 690 ^g	13 weeks (from 4 weeks post weaning through mating and gestation)	Rat, both sexes	- 690	166 -	Increased number of soft tissue variations. Equivocal evidence of developmental toxicity. No effect on fertility.	(252)

^a 28 % maternal deaths at 350 mg/kg bw.

^b Monsanto 1985d, cited in (103).

^c Approximate doses for females. Doses for males are presented in the text.

^d Aulette and Hogan 1981, cited in (102) and Stauffer 1981b, cited in (217).

^e Hazleton 1978, cited in (243).

^f Kawasaki *et al* 1982, cited in (216).

^g Daily intake during pregnancy.

D'après The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals Chap. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties Bengt Sjögren, Anders Iregren and Jill Järnberg, NR 2010;44(6).

a. Effets sur les hormones sexuelles

Parmi les récepteurs des hormones stéroïdes, le récepteur des androgènes humains est inhibé d'un facteur 2, par le TPP mono-para-, et le mono- et di-ortho-isopropyl phenyl phosphate (de 40-50 %) et activé par le di- et tri-para-isopropyl phenyl phosphate. Ces résultats suggèrent que la voie des stéroïdes puisse contribuer aux troubles hormonaux et de la reproduction pour certains des triarylphosphates (Honkakoski *et al*, 2004). Dans un essai de liaison compétitive, l'affinité du TPP pour le récepteur des androgènes a été considérée comme modérée (Fang *et al*, 2003).

Chez le rat Fisher, des effets dose-dépendants de TOCP allant de 10 à 100 mg TOCP/kg/jour sont une diminution de la motilité et de la densité des spermatozoïdes, des activités enzymatiques testiculaires, et des altérations de la morphologie des spermatozoïdes sont observées. Ces effets résultent d'une interférence directe du TOCP avec les processus de la spermatogenèse et de la motilité des spermatozoïdes et non par l'intermédiaire des androgènes ou d'une diminution de la disponibilité en vitamine E. une diminution de l'activité estérase non spécifique testiculaire et cérébrale, et à une diminution de l'activité de l'estérase neurotoxique (NTE, neuropathy target esterase) (Somkuti *et al*, 1987a,b).

b. Effets sur l'appareil reproducteur et la fonction de reproduction

Chez les animaux

Plusieurs triesters de phosphate ont montré des effets sur la reproduction ou le développement chez l'animal (TCP, TOCP, le TCEP, TDCPP et TMCPP).

Le TOCP affecte la fonction testiculaire chez le rat à des doses faibles (10 mg/kg pc) et ce composé peut être responsable d'effets observés après une exposition au TCP contenant moins de 9% de TOCP (Carlton et al, 1987).

Des rats mâles gavés avec des doses de 100 à 1600 mg/kg pc/j pendant 14 jours de TOCP présentaient une diminution de la densité de sperme avec une perturbation de l'épithélium séminifère chez tous les animaux traités (Somkuti et al, 1987a). Dans une autre étude, des rats mâles F344 ont reçu 150 mg/kg pc de TOCP dans la nourriture pendant 21 jours. Après une récupération de 98 jours (deux cycles de renouvellement de l'épithélium séminifère) sans traitement, une absence totale de cellules germinales dans les testicules a été observée chez tous les animaux traités. Ainsi le TCOP provoque une lésion irréversible des testicules (Somkuti et al, 1987b).

Concernant le TCEP, des souris B6C3F1 ont reçu par gavage des doses de 44 à 700 mg/kg pc pendant 13 semaines. Les données indiquent une baisse de la fertilité à partir de la dose de 175 mg/kg pc (Gulati et al, 1991).

Dans une étude sur des rats F-344, les animaux ont reçu par gavage des doses de 22 à 175 mg/kg pc de TCEP pendant 13 semaines. Chez les mâles, aucune anomalie pour le poids corporel, les poids relatifs et absolus de l'épididyme, des testicules et le nombre de spermatozoïdes. Cependant, la mobilité des spermatozoïdes est réduite. Chez les femelles, pas d'augmentation de la durée du cycle oestral (Morrissey et al, 1988). Malheureusement, l'étude ne révèle pas le groupe de dose pour lequel l'effet a été observé et le niveau de toxicité pour la reproduction reste inconnu.

Dans une étude d'inhalation utilisant des rats mâles exposés en continu à 0,5 ou 1,5 mg TCEP/m³ pendant 4 mois, une toxicité testiculaire a été observée (diminution du nombre de spermatozoïdes et morphologie anormale) aux deux doses, avec des effets graves à la plus forte dose. Lorsque les mâles traités ont été accouplés, il y a eu une diminution de la fécondité, des pertes implantatoires et la taille des portées a été réduite pour la dose de 1,5 mg/m³ (Shepel'skaya et Dyshinevich, 1981).

Les données pour le TEP sont considérées comme insuffisantes et aucune information n'a été trouvée concernant le TEHP et le TIPP.

Il est à noter qu'il y a un manque d'études systématiques concernant les différences d'effets neurotoxiques en fonction du sexe, partiellement en raison de la réglementation imposant l'utilisation de poules dans les protocoles d'étude de la NR (Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4). Toutefois, il y a quelques indications que les femelles puissent être plus sensibles aux effets neurotoxiques du TBEP et TCEP.

Chez l'homme

Aucune étude n'a été menée chez l'Homme, mais certaines observations suggèrent que le TDCPP peut influencer la fécondité en augmentant le taux de prolactine mais en diminuant celui de testostérone, et en altérant la qualité du sperme chez les hommes, pour des concentrations allant de 107 ng/g à 56 µg/g (Meeker and Stapleton, 2010). Dans une évaluation menée par la Commission de sécurité des produits de consommation (CPSC), le TCPP constitue une menace pour la santé humaine (Babich, 2006). Aucune donnée concernant les effets du TCEP chez l'Homme n'est disponible.

2. Cancérogénicité, génotoxicité

a. Génotoxicité

Chez les animaux

Pour le TOCP, des rats mâles F344 ont été traités par voie orale à la dose de 50 mg/kg pc/j pendant 10 jours, et l'ADN a été extrait à partir du foie, des reins, du poumon, cœur, cerveau et des testicules jusqu'à 28 jours après la dernière dose. L'analyse révèle la présence d'adduits à l'ADN dans tous les tissus sauf le cerveau et les testicules (Mentzschel et al, 1993).

Aucun potentiel mutagène n'a été détecté pour le TCEP dans huit souches de Salmonella pour des concentrations jusqu'à 1 mM, avec ou sans activation métabolique (S9 : fractions

subcellulaires microsomales et cytosoliques de foie de hamster) (Föllmann and Wober, 2006).

Aux doses de 2,5 à 40 mM, le TCEP n'a pas créé de dommages des cellules somatiques chez la drosophile (Vogel and Nivard, 1993).

Le TCEP administré par voie intrapéritonéale à des concentrations de 62,5 à 250 mg/kg pc à des hamsters chinois mâles et femelles n'entraîne aucune augmentation du nombre de micronoyaux isolés à partir de cellules de la moelle osseuse même si, pour certaines doses, un quasi doublement du nombre de micronoyaux a été observé chez les femelles (à 62,5 et 125 mg/kg pc) et les mâles (250 mg/kg pc) (Sala et al, 1982).

Le TCEP n'est pas génotoxique dans les tests bactériologiques et produit des résultats négatifs en tests in vivo (dommages chromosomiques des cellules de moelle osseuse) après administration orale ou sous-cutanée à des rats ou par voie intrapéritonéale à des souris (Bayer 1991; report N°20029 Stauffer, 1978).

Le TCP, TBEP, TBP, TEHP, TEP, TIPP et le TPP ne sont pas génotoxiques dans les tests bactériologiques quand les doses sont inférieures à l'effet bactériotoxique.

Dans une étude de cytogénétique in vivo, des rats mâles et femelles ont été traités par voie orale avec 1200 mg/kg de TBP. Aucune augmentation des aberrations chromosomiques dues au TBP n'a été observée dans la moelle osseuse 36 h après le traitement. Le TBP n'est donc pas génotoxique in vivo dans ces conditions.

Dans un test de la synthèse d'ADN répliatif dans des hépatocytes de foie in vivo, des souris mâles ont reçu du TEHP par gavage (1 à 2 g/kg pc). Après 48 heures, il n'y avait aucune évidence d'augmentation de la synthèse d'ADN répliatif dans les hépatocytes de souris traitées (Miyagawa et al, 1995).

b. Cancérogénicité

Chez les animaux

Les études rapportées plus bas ont été réalisées par gavage ou par addition des substances dans la nourriture pour un traitement à long terme (de 13 semaines à deux ans – doses de 5mg à 13g/kg). Les effets des principaux OP sur l'induction d'une hyperplasie et le développement de tumeurs sont indiqués dans le tableau 40 .

Tableau 40 : Effets des principaux composés organophosphorés sur l'induction d'une hyperplasie et le

Species, sex	Tumours	Hyperplasia	Reference
TCP			
Rat, female	No neoplasms	Ovarian interstitial cells	(174)
Mouse, both sexes	No neoplasms	Gall bladder mucosal epithelium	(174)
TBP			
Rat, both sexes		Urinary bladder epithelium	(101, 121, 234)
Rat, males		Renal pelvis epithelium	
Rat, both sexes	Transitional urinary cell carcinomas, urinary bladder papillomas	Urinary bladder epithelium	(13)
Mouse, males	Hepatocellular adenomas		(12)
TCEP			
Rat, both sexes	Renal tubule adenomas	Renal tubule	(173)
Mouse, both sexes	Renal tubule neoplasms, Harderian gland adenomas	Renal tubule	(173)
Mouse, both sexes	Renal and hepatocellular adenomas/carcinomas, forestomach papillomas/ carcinomas and leukaemias	Renal tubule	(225)
TDCPP			
Rat, both sexes	Benign neoplastic liver nodules, liver carcinoma, renal cortical tumours	Renal tubule, bone marrow erythroid/myeloid	(102, 217)
Rat, female	Thyroid adenomas, adrenal cortical adenomas		
Rat, male	Benign testicular interstitial tumours, brain tumours		
TEHP			
Rat, males	Phaeochromocytomas of the adrenal gland		(172)
Mouse, both sexes		Thyroid follicular cell	
Mouse, female	Hepatocellular carcinoma		
TMCPP			
Rat, both sexes		Thyroid follicular cell (very mild)	(238)

développement de tumeurs.

D'après The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals Chap. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties Bengt Sjögren, Anders Iregren and Jill Järnberg, NR 2010;44(6).

Il n'existe pas de donnée sur le potentiel carcinogène du TCPP. Le TBP, TCEP, TDCPP et TEHP sont cancérigènes dans les études animales (Auletta et al, 1998a,b; NTP, 1991) mais le TCP ne semble pas avoir un tel effet (NTP,1994; voir tableau 40). Les données de génotoxicité pour le TCEP et TDCPP ne sont pas concluantes et il est donc difficile de savoir si la génotoxicité est liée au développement d'un cancer. Cependant, certains des esters n'ont pas été correctement testés.

Le TCEP provoque une augmentation légère de carcinomes hépatiques et de carcinomes du pré-estomac non liée à la dose et chez le rat, des adénomes thyroïdiens et rénaux, des tumeurs cérébrales bénignes.

Pour ce qui concerne le TDCPP, des doses de 0, 5, 20 et 80 mg/kg pc par jour ont été testées dans l'alimentation pendant 2 ans (Freudenthal and Henrich, 2000). Une augmentation de la mortalité a été rapportée chez les mâles à 80 mg/kg pc par jour. Une diminution du gain du poids corporel a été observée chez les mâles et les femelles à 80 mg/kg pc par jour (environ 20% de moins que le contrôle), bien que la consommation alimentaire n'ait pas été affectée. Une augmentation du poids du foie, des reins et de la thyroïde est observée après 12 et 24 mois à la dose la plus élevée chez les mâles et les femelles. Certains paramètres hématologiques, comme l'hémoglobine, le taux d'hématocrite, ou les valeurs érythrocytaires sont diminués aux fortes doses. Des modifications néoplasiques ont été observées dans le foie, les reins, les testicules, le cerveau, la thyroïde et les glandes surrénales. La survenue d'adénomes de la thyroïde a augmenté chez les femelles à 80 mg/kg pc par jour (Freudenthal and Henrich, 2000). Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs du cortex rénal a été observée chez les mâles et les femelles alimentés avec 20 et 80 mg/kg de TDCPP pendant 104 semaines. L'incidence des tumeurs à cellules interstitielles du testicule a augmenté de façon significative chez les mâles traités par 20 et 80 mg/kg pc de TDCPP et celle des adénomes de la cortico-surrénale chez les souris femelles pour 80 mg/kg (Bio/dynamics, 1981). Il a été conclu que, chez le rat, le TDCPP est cancérigène à tous les niveaux d'exposition testés, pour les deux sexes avec une fréquence accrue de carcinomes hépatiques. En outre, des effets néfastes non-néoplasiques ont été observés dans la moelle osseuse, la rate, les testicules, le foie et les reins. Les effets sur les reins et les testicules ont lieu à tous les niveaux d'exposition.

Chez l'Homme

Que ce soit pour des expositions à court, moyen ou long terme, aucun effet pertinent ne se dégage des études épidémiologiques ou de cas isolés. D'autre part, plusieurs des esters n'ont pas été correctement évalués pour le cancer. Certains triesters de phosphate (TBP, le TCEP, TDCPP et TEHP) ont montré des effets cancérigènes lors d'expérimentations animales mais les données de génotoxicité pour le TBP et TEHP sont négatives et celles du PTCE et TDCPP ne sont pas concluantes.

Une étude épidémiologique s'est intéressée au développement de cancer chez 289 travailleurs fabriquant du TDCPP aux Etats-Unis entre 1956 et 1977. Une augmentation non significative du cancer du poumon a été observée et aucune conclusion définitive ne peut être tirée de cette étude (Stauffer, 1983a).

Une étude de 1981 sur la mortalité dans une usine de la compagnie « Stauffer Chemical » qui fabriquait du TDCPP a trouvé une augmentation de l'incidence des décès par cancer du poumon dans une cohorte de 289 travailleurs ayant travaillé dans l'usine pendant au moins 3 mois entre 1956-1977, par rapport à l'incidence du cancer du poumon dans la population générale des États-Unis (Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals, Chapter 14, 2000). Cependant ces cancers n'ont pas pu être attribués de façon certaine au TDCPP.

En Allemagne, le TBP est classé comme une substance ayant un potentiel cancérigène par un mode non génotoxique après absorption percutanée. Les effets génotoxiques ont un rôle mineur à condition que la valeur MAK (concentration maximale au lieu de travail) de 11 mg/m³ soit respectée. Il appartient au groupe de risque de grossesse C, indiquant que des

dommages à l'embryon ou le fœtus ne sont pas à craindre lorsque la valeur MAK est observée (DFG - Deutsche Forschungsgemeinschaft - MAK- und BAT-Werte-Liste 2009).

3. Immunotoxicité

Pas de données disponibles sur le potentiel immunotoxique du TDCPP.

Les effets de TDCPP sur les fonctions immunologiques et la sensibilité de l'hôte à des agents infectieux ont été examinés après exposition de souris adultes. Des groupes de souris B6C3F1 ont reçu 0,25 à 25 mg/kg pc par jour de TDCPP par gavage pendant 4 jours (Luster et al. 1981). Il n'y avait pas de signe clinique de toxicité chez les souris traitées, aucun effet significatif sur le poids corporel, le poids des organes et aucune modification histopathologique n'a été détectée. Les paramètres immunitaires évalués dans cette étude étaient la cellularité de la moelle osseuse et la formation de colonies, les réponses lymphoprolifératives aux mitogènes, l'hypersensibilité retardée, et les concentrations sériques d'IgG, IgM et IgA. Le traitement par le TDCPP induit des changements minimes des fonctions immunitaires et de la susceptibilité de l'hôte aux pathogènes. Les souris traitées avec 25 mg/kg pc et après implantation de cellules tumorales, avaient des réponses prolifératives aux mitogènes diminuées et plus de tumeurs que chez les souris non exposées. Aucun changement de la latence dans le développement tumoral n'a été détecté.

4. La toxicité d'organes

Plusieurs des triesters de phosphate ont montré des effets néfastes sur le foie et les reins (augmentation du poids et hypertrophie des organes) pour des concentrations relativement basses et pour le foie, après une exposition de moins de 90 jours d'exposition avec du TBP, TCEP, TEP, TIPP, TMCPP ou TPP. La toxicité hépatique ou rénale est considérée comme un effet critique pour le TBEP, le TCEP et le TEP, et dans certains cas, en combinaison avec d'autres effets. De même une vacuolisation cytoplasmique du cortex surrénalien est observée après exposition au TCP (NTP, 1994).

5. Résumé des effets des OP

La plupart des esters phosphorés ont de faibles vapeurs de pression et sont vraisemblablement absorbés à un degré non négligeable par la peau (LD50 chez le rat et le lapin est > 5000 mg/kg pc). La voie d'exposition cutanée peut donc être plus importante que celle de l'inhalation. Cependant, ces composés ne sont pas des irritants puissants même si plusieurs des substances provoquent une irritation légère ou modérée des yeux et de la peau. Les données d'irritation des voies respiratoires font défaut.

Certains triaryle phosphates induisent une neuropathie retardée (NR), les 3 principaux étant le TPP, le TCP et le TIPP.

Certains composés (TBP, le PTCE, TDCPP et TEHP) ont montré des effets cancérigènes chez l'animal. Les données de génotoxicité pour le TBP et le TEHP sont négatives, alors que celles du TCEP et TDCPP ne sont pas concluantes.


Les données de toxicité humaine des esters phosphorés sont rares. Une seule étude épidémiologique s'est intéressée au cancer parmi une population de travailleurs fabriquant du TDCPP et elle indique une augmentation statistiquement non significative du cancer du poumon.

Certains composés sont toxiques pour le système reproducteur mâle dans les études animales (TCP, TOCP, le TCEP et TDCPP). Chez les femelles, une diminution de la fertilité a été observée après exposition au TCP. Certains des composés sont également toxiques pour le développement (TCP et TMCPP). Aucune donnée humaine n'est rapportée.

Annexe 5 : Résumés des effets sanitaires et environnementaux des substances sélectionnées.

Décabromodiphényléther (DécaBDE)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéros CAS	1163-19-5
Nom	oxyde de bis (pentabromophényl)
Formule brute	C ₁₂ Br ₁₀ O
Forme physique (à T° ambiante)	Cristaux blancs
Masse Molaire (g.mol ⁻¹)	959,2
Formule (semi) développée	
Log Kow	6,27
Tension de vapeur	3.5.10 ⁻⁸ à 21°C
Solubilité dans l'eau (mg.L ⁻¹)	<0,1.10 ⁻⁶ à 25°C
Point d'ébullition (°C)	>320 °C
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Dossier de restriction en cours.

Le Décabromodiphényléther (DécaBDE) appartient à la famille des Polybromodiphényléthers (PBDE) qui regroupe toutes les molécules possédant une structure identique d'oxyde de bisphényle mais avec un nombre d'atomes de brome variant de 1 à 10. Le DécaBDE possède 10 atomes de brome.

1. Données humaines

Les mesures des concentrations des différents PBDEs dans le lait maternel, dont le DécaBDE, montrent que le DécaBDE est absorbé, distribué aux glandes mammaires, et sécrété pendant la lactation. La valeur moyenne retrouvée dans le lait maternel de 40 mères d'enfants âgés de 8 semaines, sans avoir connaissance des niveaux d'exposition, est de 0.9 ng/g de lipides (1.2% du total des PBDEs) (US-EPA, 2008).

La sensibilisation cutanée est considérée comme faible, et l'irritation cutanée comme, légère en considérant les résultats des tests de sensibilisation chez des humains volontaires (EU-RAR, 2002).

2. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est plutôt faible, en considérant les valeurs de DL50 et CL50, recensées (EU-RAR, 2002) :

- DL50 > 2000 mg/kg et > 5000 mg/kg chez le rat par voie orale.
- DL50 > 2000 mg/kg chez le lapin par voie orale.
- CL50 > 48.2 mg/l chez le rat par inhalation pendant 1 heure.

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

Plusieurs études expérimentales permettent de disposer de données sur l'absorption, la distribution, et le métabolisme du DécaBDE. Les principales études sont résumées ci-dessous :

- Une étude a porté sur l'absorption et la distribution de DécaBDE chez des rats mâles F344/N exposés par la nourriture. De J1 à J7, les animaux sont exposés à la substance non marquée (à la concentration de 238 à 51 000 ppm dans la nourriture), puis aux mêmes doses de ¹⁴C-DécaBDE à J8. La consommation moyenne est estimée à 3718 mg/kg/j. La substance a été mesurée dans le foie et les tissus adipeux pendant 12 jours. 91.3% de la radioactivité est retrouvée dans les fèces 72 heures après la fin de l'exposition. Une faible proportion de la radioactivité est retrouvée dans le foie (0.02%), et les tissus adipeux (0.11%) (EU-RAR, 2002).
- Une étude similaire a été réalisée avec le même protocole, à la dose de 277 à 48000 ppm (dose équivalente à 22-25 et 4500-5000 mg/kg/j). Elle montre que la radioactivité est retrouvée à 82.5-86.4% dans les fèces. L'excrétion urinaire est inférieure à 0.01%. Des traces de radioactivité sont retrouvées dans les tous les organes et tissus principaux, avec une concentration plus élevée dans le foie, les reins, les poumons, la peau, et le tissu adipeux. (EU-RAR, 2002).
- Des rats femelles gestantes Sprague-Dawley ont été exposées par gavage à 10, 100, 1000 mg/kg/j de GD6 (gestation) à PND4 (lactation). Les niveaux de DécaBDE dans le plasma des femelles, des fœtus, et des nouveau-nés exposés à 10 mg/kg/j étaient similaires. Les concentrations plasmatiques atteignent un plateau pour les doses ≥ 10 mg/kg/j. Les rats exposés aux doses plus élevées n'ont pas des niveaux plus élevés dans le plasma par rapport à ceux du groupe faiblement exposé. Les niveaux de DécaBDE étaient plus faibles dans le plasma des fœtus et dans le lait maternel que dans le plasma des femelles, tandis que les taux plasmatiques des nouveau-nés étaient similaires aux plus élevés des niveaux de plasma maternel. Les niveaux d'équilibre plasmatique sont atteints après 14 jours, avec une $\frac{1}{2}$ vie dans le tissu adipeux de 0.4-2.8 jours. (Biesemeier et al, 2010).
- Des résultats de 2 études non publiées, citées par le rapport européen (EU-RAR, 2002), montrent que 75% de DécaBDE marqué injecté par voie intraveineuse à la dose de 1.07 mg/kg, se retrouve dans les fèces et dans les intestins après 72 heures et que 7.17% est retrouvé dans la bile après 4 heures.

4. Toxicité générale

Exposition subaiguë et subchronique

- Des rats femelles Long-Evans en sevrage sont exposés par gavage pendant 4 jours à 0,3, 1, 3, 10, 30, 60, et 100 mg/kg/j. pas d'effet sur le poids corporel, le poids du foie, ou les taux de TSH, T3, ou T4. NOAEL = 100 mg/kg/j. (US-EPA, 2008)
- Des souris B6C3F1 et des rats F344/N (5/sexe/dose) sont exposés pendant 14 jours par voie orale. Les gammes de doses estimées (en mg/kg/j) sont de:
 - o 1027-20994 pour les souris mâles, et 1146-23077 pour les souris femelles.
 - o 472-9326 pour les rats mâles, et 538-1061 pour les rats femelles.

Aucun effet adverse (poids corporel, signes cliniques, pathologies) n'est observé. NOAEL = 20994 mg/kg/j (mâles) et 23077 mg/kg/j (femelles) chez les souris, et de 9326 mg/kg/j (mâles) et 10863 mg/kg/j (femelles) chez les rats. Pas de LOAEL. (Étude non publiée, résumée dans EU-RAR, 2002, et dans US-EPA, 2008)

- Des rats Sprague Dawley sont exposés par voie orale à 8, 80, et 800 mg/kg/j pendant 30 jours. Les effets observés sont une hypertrophie hépatique, une hyperplasie de la thyroïde, et des atteintes cellulaires hépatiques et rénales. Pas de signe clinique de toxicité et pas d'effet sur la consommation alimentaire, sur le poids corporel, et sur les paramètres hématologiques et urinaires. NOAEL = 8 mg/kg/j et LOAEL = 80 mg/kg/j. (Étude non référencée, résumée dans le rapport EU-RAR de 2002).
- Des rats F344/N sont exposés par voie orale à 7 et 70 mg/kg/j (mâles) et à 8 et 80 mg/kg/j (femelles) pendant 28 jours. NOAEL = 70 et 80 mg/kg/j respectivement. Pas de LOAEL (Étude non référencée, résumée dans le rapport EU-RAR de 2002).
- Une étude de 28 jours, sur des rats Wistar (10/sexe/groupe) exposés par l'alimentation à 1.87, 3.75, 7.5, 15, 30, et 60 mg/kg/j. 2 doses de 30 mg/kg/j espacées de 4h ont été utilisées pour la dernière dose à cause des limites de solubilité de la substance. Il n'y a pas de modification dans l'apparence, le comportement, la consommation alimentaire, et le poids corporel des animaux. Autres effets : faible et occasionnelle hypertrophie centrolobulaire hépatique chez le mâle ; baisse de la phosphatase alcaline plasmatique chez la femelle à forte dose ; augmentation de la concentration des cytochromes CYP1A à ARNm, CYP2B à ARNm, CYP1A1 à protéine, et de l'activité de la 7-pentoxylresorufine O-deethylase chez les deux sexes à la plus forte dose ; (Van der Ven et al, 2008, rapporté par Hardy et al, 2009). NOAEL = 30 mg/kg/j et LOAEL = 60 mg/kg/j.

Exposition chronique

- Des souris B6C3F1 et des rats F344/N (10/sexe/dose) sont exposés pendant 13 semaines par voie orale. Les gammes de doses sont respectivement de 666-11566 mg/kg/j, et de 191-3944 mg/kg/j. Aucun effet adverse (poids corporel, signes cliniques, pathologies) observé. NOAEL = 10233 mg/kg/j (mâles) et 11566 mg/kg/j (femelles) chez les souris, et de 3066 mg/kg/j (mâles) et 3944 mg/kg/j (femelles) chez les rats. Pas de LOAEL. (Étude non publiée, résumée dans EU-RAR, 2002, et dans US-EPA, 2008).

5. Cancérogénicité

- Une étude sur 2 ans est conduite sur des souris B6C3F1 (50 par sexe/dose), exposées à 3200, et 6650 mg/kg/j (mâles), et à 3760 et 7780 mg/kg/j (femelles). Les effets sont une augmentation de l'incidence de granulomes hépatiques chez les mâles (à 3200 mg/kg/j), une hypertrophie des hépatocytes, une hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde, et une augmentation de l'incidence des ulcères de l'estomac. Pas d'autres effets cliniques ou d'effets sur la consommation alimentaire, et sur le poids corporel. Cette étude montre une augmentation de l'incidence de granulomes hépatiques chez les mâles (à 3200 mg/kg/j), une hypertrophie des hépatocytes, une hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde, et une augmentation de l'incidence des ulcères de l'estomac. Pas d'autres effets cliniques ou d'effets sur la consommation alimentaire, et sur le poids corporel. Pas de NOAEL et LOAEL = 3200 mg/kg/j (NTP, 1986).

- Une autre étude similaire, est conduite sur des rats F344/N, qui sont exposées par l'alimentation à 1, 120, et 2240 mg/kg/j pour les mâles, et à 1, 200, et 2550 mg/kg/j pour les femelles. Plusieurs effets sont notés : augmentation de l'incidence des thromboses, dégénérescence hépatique sans nécroses, fibrose de la rate, et hyperplasie lymphoïde des ganglions lymphatiques mandibulaires. Cette étude montre en particulier une augmentation de l'incidence des thromboses, une dégénérescence hépatique sans nécroses, une fibrose de la rate, et une hyperplasie lymphoïde des ganglions lymphatiques mandibulaires. Pas d'autres effets chez les survivants. NOAEL = 1120 (mâles) et 1200 mg/kg/j (femelles) ; et LOAEL = 2240 (mâles) et 2550 mg/kg/j (femelles) (NTP, 1986).
- Une autre étude de cancérogénicité de 2 ans par l'alimentation sur des rats Sprague-Dawley exposés à 0.01, 0.1, et 1 mg/kg/j (Kociba et al, 1975), et résumée dans le rapport européen (EU-RAR, 2002), ne montre aucune augmentation de l'incidence de tumeurs ou de modifications histopathologiques en comparaison des témoins non exposés. Il n'y a pas non plus de signes de toxicité, ou de modification de la consommation alimentaire, du poids corporel, des paramètres biologiques et biochimiques, et du poids des organes.

En se basant sur l'ensemble des données de cancérogénicité disponibles, et en particulier sur:

- l'augmentation de l'incidence de carcinomes et d'adénomes dans le foie et dans la thyroïde de souris mâles,
- des preuves de cancérogénicité liés à l'augmentation de l'incidence de nodules non néoplasiques chez les rats mâles et femelles.

Les experts de l'US-EPA (2008) ont classé le DécaBDE comme cancérogène potentiel chez l'Homme.

6. Neurotoxicité

Il n'a pas été retrouvé d'études de neurotoxicité sur des animaux adultes sur le DécaBDE. Bien que des études sur la neurotoxicité lors du développement embryonnaire indiquent un risque potentiel, il n'existe aucune preuve en faveur d'un effet de neurotoxicité chez des adultes pour ce composé ou pour des composés analogues fortement bromés (US-EPA, 2014).

Des effets neurotoxiques ont toutefois été rapportés après une exposition *in utero* (cf. section suivante).

7. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

- Une étude par l'alimentation, rapportée par le rapport européen (EU-RAR de 2002), a été réalisée sur 1 génération de 2 groupes de rats Sprague Dawley : 1 groupe de 10 mâles et 20 femelles exposés à 3 et 30 mg/kg/j, et 1 groupe de 15 mâles et 30 femelles exposés à 100 mg/kg/j. L'étude démarre 60 jours avant accouplement et continue jusqu'à la gestation et la lactation. Aucun effet adverse n'est observé. NOAEL = 100 mg/kg/j. Pas de LOAEL.
- Une autre étude sur des souris CD-1 (50/groupe de dose), exposées à 10, 100, 500, ou 1500 mg/kg/j lors des PNDs 21-70, montre des malformations de spermatozoïdes. NOAEL = 100 mg/kg/j et LOAEL = 500 mg/kg/j (US-EPA, 2014).
- Deux études de 13 semaines et de 2 ans, conduites respectivement sur des souris B6C3F1 et des rats F344/N, et exposés par l'alimentation à 3100, 6200, 12500, et 50000 ppm

(souris) et à 25000, et 50000 ppm (rats), ne montrent aucun effet macroscopique ou histologique sur les testicules, la prostate, les ovaires, ou l'utérus. (NTP, 1986).

- L'étude citée ci-dessus (28 jours, rats Wistar, exposés par l'alimentation à 1.87, 3.75, 7.5, 15, 30, et 60 mg/kg/j. montre les effets suivants : modification significative et dose-dépendante du poids de l'épididyme et des vésicules séminales, bien qu'il n'y ait aucun effet sur le compte spermatique ou la morphologie des spermatozoïdes de l'épididyme. NOAEL = 30 mg/kg/j, et LOAEL = 60 mg/kg/j (Van der Ven et al, 2008, rapporté par Hardy et al, 2009).
- Une étude sur des rates Sprague-Dawley gravides (20 par dose) exposées par gavage à GD6-15 à 10, 100, ou 1000 mg/kg/j, montre une augmentation significative des résorptions, aux 2 plus fortes dose, et une augmentation significative du nombre de portées présentant des œdèmes sous-cutanés et un ossification retardée mais normale du squelette. Il n'y a pas d'anomalies macroscopiques (EU-RAR, 2002).
- Une autre étude sur des rates Sprague-Dawley gravides (25 par dose) exposées par gavage à GD0-19 à 100, 300, ou 1000 mg/kg/j, ne montre aucun effet clinique adverse, ni de gain de poids corporel, de malformation squelettique, de poids fœtal, du sexe/ratio, ou du nombre de résorptions. NOAEL = 1000 mg/kg (EU-RAR, 2002)
- Des rates gravides exposées par gavage de GD6 à PND4, à 100, 300, ou 1000 mg/kg/j, ne montrent aucun effet sur la mortalité, les signes cliniques de toxicité, le gain de poids corporel, ou la consommation alimentaire. Il n'y a pas d'effets sur les paramètres de la gestation, et ceux des portées. NOAEL = 1000 mg/kg. (EU-RAR, 2002) (Biesemeier et al, 2010)
- Une étude sur le neuro-développement de rats traités par gavage à 1, 10, 100, ou 1000 mg/kg/j, de GD6 au sevrage, ne montre aucun effet de comportement neurologique ou d'activité motrice à 2, 4, et 6 mois après naissance. Il n'y a pas d'autres effets neuropathologiques ou morphométriques. (Biesemeier et al, 2010)
- Une évaluation de l'activité locomotrice a été réalisée sur des souris C57BL6/J exposées à 6 ou 20 mg/kg/j sur la période PND2-15, avec placement dans un nouvel environnement à PND70. Il n'y a pas d'effets adverses sur le détachement des pavillons auriculaires, l'irruption des incisives, l'ouverture des yeux, l'ouverture vaginale, ou la descente testiculaire. Il y a une baisse de l'activité locomotrice des mâles et des femelles à PND70, du pourcentage de nouveau-nés ne satisfaisant pas les tests « reflexe », et augmentation du nombre de mâles ayant des difficultés de comportement, et une baisse de la concentration de la T4. Pas de NOAEL. Le LOAEL (= 6 mg/kg/j) est basé sur la baisse de la T4 et sur les effets de l'activité locomotrice chez les souris mâles (US-EPA, 2008).
- 20 rats Sprague-Dawley exposés par gavage à une dose unique de 6.7, ou 20.1 mg/kg/j à GD3, montrent une perturbation dose-dépendante de l'activité locomotrice. Pas de NOAEL. LOAEL = 6.7 mg/kg/j (US-EPA, 2008).
- 10 souris NMRI exposés par gavage à 2.22, ou 20.1 mg/kg/j à PND 3-19, ou à 20.1 mg/kg à PND 10, montrent une perturbation dose-dépendante de l'activité locomotrice. NOAEL = 2.22 mg/kg/j, LOAEL = 20.1 mg/kg/j (EU-RAR, 2002; US-EPA, 2008).

En se basant sur un LOAEL de 500 mg/kg/j pour des effets sur la qualité spermatique chez la souris d'une part, et sur l'absence d'effets adverses après des expositions de 13 semaines et de 2 années, les experts de l'US-EPA estiment que le risque reprotoxique est faible.

Les données sur la capacité de DécaBDE à avoir un effet de perturbation endocrinienne sont limitées, alors que certains métabolites du DécaBDE sont connus pour donner des effets oestrogéniques (US-EPA, 2014). Le DécaBDE est répertorié comme un perturbateur endocrinien potentiel sur la liste prioritaire de l'UE des perturbateurs endocriniens présumés. (EU, 2012)

8. Génotoxicité et mutagénicité

Les tests de mutagénicité et de génotoxicité in vitro sur des cellules bactériennes et des cellules de mammifères, sont négatifs. (US-EPA, 2014)

9. Irritation, et sensibilisation, et immunotoxicité

- L'irritation des yeux est modérée et transitoire sur le lapin (réversible en 48 heures) (EU-RAR, 2014).
- La sensibilisation cutanée est considérée comme faible, en considérant les résultats des tests de sensibilisation chez le cochon d'inde et sur des humains volontaires. (EU-RAR, 2002).
- Il n'y a pas de données de sensibilisation respiratoire (US-EPA, 2014)

10. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement.

Le résumé des données provient de l'évaluation des données de l'US-EPA (2014a)

Écotoxicité

Les données de toxicité aiguë existantes (pour les poissons et les algues) sont considérées comme insuffisantes en raison du non-respect des protocoles normalisés, et du fait que les valeurs de toxicité résultantes dépassent le seuil de solubilité du composé dans l'eau. L'US-EPA utilise dans ce cas une évaluation prédictive fondée sur la relation structure-activité des substances : ECOSAR27, qui est un indice calculé. Cet indice est égal à 5 pour le DécaBDE, et est donc inférieur au log Kow du composé (qui est égal à 6,27) pour les effets d'écotoxicité aiguë. Par conséquent, l'US-EPA considère qu'aucun effet ne peut être prédit, et que la toxicité aiguë est donc considérée comme faible.

En se basant sur des valeurs estimées d'écotoxicité chronique pour les poissons, les daphnies, et les algues, qui dépassent le seuil de solubilité de la substance dans l'eau, l'écotoxicité chronique est considérée comme faible. Bien que ne vérifiant pas les critères de toxicité aquatique, une étude chronique sur le poisson montre une diminution de l'activité de la déiodinase (hormone thyroïdienne), et celle de la taille des gonades, ainsi qu'une augmentation de la mortalité des poissons exposés par voie alimentaire à la dose de 0.001 ppm de DécaBDE.

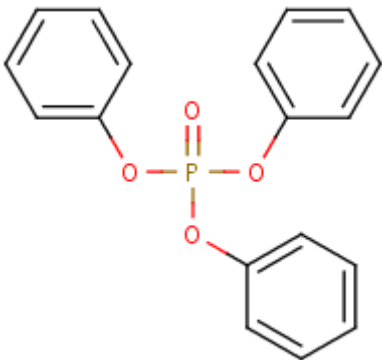
Devenir et persistance dans l'environnement

Les niveaux de stabilité et de transport du DécaBDE dans les différents compartiments de l'environnement sont basés aussi bien sur des valeurs expérimentales, que sur des valeurs estimées, basées sur ses propriétés physicochimiques. Ainsi il devrait avoir une faible mobilité dans le sol du fait de la valeur de sa constante Koc. La lixiviation dans le sol jusqu'aux eaux souterraines ne devrait pas être importante. Le potentiel de volatilisation à partir des eaux de surface devrait être modéré. Dans l'atmosphère, il devrait exister principalement dans la phase particulaire. Le potentiel de persistance du DécaBDE est très élevé. Le potentiel de bioaccumulation est considéré comme élevé. Les données de bio-surveillance indiquent que le DécaBDE est détecté dans les organismes des niveaux trophiques supérieurs.

²⁷ Ecological Structure Activity Relationships

Phosphate de triphényle (TPP)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	115-86-6
Nom	Phosphate de triphényle
Formule brute	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ P
Forme physique (à T° ambiante)	Solide
Masse Molaire (g.mol⁻¹)	326
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	441.2
Log Kow	4.6
Tension de vapeur	6.28.10 ⁻⁶
Solubilité dans l'eau (mg.L⁻¹)	1.9
Log Kow	4.6
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Inscrite sur liste CORAP : suspectée PE. VLEP indicative en France datée de 1987

1. Données humaines

- Il n'y a pas de donnée humaine sur la toxicocinétique du TPP quelle que soit la voie (inhalation, voie orale, ou voie cutanée). Cependant la substance a été retrouvée dans le lait maternel dans une étude de cohorte entre 1997 et 2007, avec des valeurs minimales et maximales respectives de 3.2 et 11 ng/g, et une moyenne de 8.5 ng/g. (ECHA, 2012).
- Deux études (Betts, 2010 ; et Meecker et Stapleton, 2010), citées dans le rapport de l'US-EPA (2014) rapportent une relation entre la baisse du compte spermatique et une altération du niveau des hormones liées à la fertilité et à la fonction thyroïdienne d'une part, et un niveau élevé de TPP dans la poussière du domicile des hommes

concernés d'autre part. Cependant, l'étude ne montre pas d'effet spécifique du TPP par rapport aux autres substances présentes dans la poussière des domiciles.

- Deux études épidémiologiques (respectivement 343 et 174 patients) ne montrent aucun cas de réaction de sensibilisation au TPP (OECD SIDS, 2002)

2. Toxicité aiguë

Il y a très peu de données de toxicité à court terme. Les valeurs de DL 50 par voie orale et par voie cutanée sont en faveur d'une faible toxicité. Une seule valeur par inhalation (poussière) est rapportée (citées par l'US-EPA, 2014) :

- o Voie orale, rat et souris : DL50 > 5 g/kg (ATSDR, 2012)
- o Voie cutanée, lapin : DL50 > 10 g/kg (OECD SIDS, 2002)
- o Inhalation, rat, 1h d'exposition et 14 jours d'observation : CL50 (poussière) >200 g/m³ (ATSDR, 2009)

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

- Les données de toxicocinétique sont très limitées. Une seule étude *in vitro* (de 2002) est citée par l'US-EPA (2014b). Elle montre que l'hydrolyse de la substance dans des homogénats hépatiques de rat aboutit à un métabolite : le diphényle phosphate.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

- Une étude de 28 jours, résumée par l'ATSDR, sur des rats (le sexe et l'âge ne sont pas précisés), exposés par l'alimentation à 250, 1000, et 4000 ppm, montre une baisse du poids corporel chez les mâles. Le NOAEL est de 250 ppm (23.5 mg/kg/j), et le LOAEL est de 1000 ppm (161.4 mg/kg/j) (ATSDR, 2012)
- Une étude de 35 jours sur des rats mâles (5 par dose ; l'âge n'est pas précisé), exposés par l'alimentation à 350, et 3500 mg/kg/j, pendant 3 jours, puis à 70 mg/kg/j en remplacement de la dose de 3500 mg/kg/j, montre une légère baisse du gain du poids corporel, et une augmentation du poids du foie à la plus forte dose. Le NOAEL est de 70 mg/kg/j, et le LOAEL est de 350 mg/kg/j. (OECD SIDS, 2002)
- Une étude de 4 mois par l'alimentation sur des rats (10 par dose) exposés à 161, 345, 517, et 711 mg/kg pc/j montre une baisse du gain du poids corporel à 345 mg/kg pc/j. Le NOAEL est de 161 mg/kg pc/j, et le LOAEL est de 345 mg/kg pc/j (ATSDR, 2012).
- Une étude de 21 jours par voie cutanée, sur des lapins (10 mâles et 10 femelles par dose), exposés à 100 et 1000 mg/kg/j, ne montre aucun signe clinique de toxicité. Il n'y a pas d'effet sur les paramètres suivants : mortalité, poids corporel et des organes, paramètres biochimiques, et histopathologie. Cependant, Il a été observé une baisse de l'acétylcholinestérase plasmatique, et des hématies. Le NOAEL est de 1000 mg/j/kg/j (OECD SIDS, 2002).
- Une étude de 3 mois sur des rats exposés par gavage à 380 et 1900 mg/kg/j, ne montre aucun effet (ATSDR, 2012)

5. Neurotoxicité

- Une étude (OECD SIDS, 2002) de neurotoxicité retardée sur des poules (2 par dose) par gavage à 2, 3, 5, 8, et 12.5 mg/kg, ne montre aucun signe de neurotoxicité aiguë ou retardé du comportement, ni de lésions du tissu nerveux. Il est cependant observé une baisse de la cholinestérase plasmatique, allant jusqu'à 87% après 36 jours d'exposition à la dose la plus élevée. Le NOAEL est fixé à 12.5 g/kg.

- L'étude (citée ci-dessus) de 4 mois par alimentation sur des rats (10 par dose) exposés à 161, 345, 517, et 711 mg/kg pc/j ne montre aucun effet sur le comportement (ATSDR, 2012). Le NOAEL est de 711 mg/kg pc/j.

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

- Une étude par voie orale sur des rats (40 mâles et 40 femelles par groupe de dose), exposés à 166, 341, 516, ou 690 mg/kg pc/j pendant 91 jours avant accouplement et continuant jusqu'à la fin de la gestation, ne montre aucun signe de toxicité parentale, ou de reprotoxicité (nombre de rates gravides, de corps jaunes, d'implantations, et de résorptions fœtales). De même, les auteurs indiquent qu'il n'y a pas d'effet fœtal (viabilité, mort précoce ou retardée, poids, et anomalies du squelette). Le NOAEL est fixé à 690 mg/kg pc/j. Pas de LOAEL identifié (OECD SIDS, 2002 ; ATSDR, 2012).
- Une étude par voie cutanée sur des lapins (âge et sexe non précisés) exposés à du TPP (en solution à 50% dans l'éthanol), 5 fois par semaine pendant 3 semaines jusqu'à 1 g/kg/j, ne montre aucun effet sur les organes reproducteurs examinés en histologie. Le NOAEL est de 1 g/kg/j (OECD SIDS, 2002)
- Les résultats de plusieurs tests, de perturbation endocrinienne in vitro, sont résumés par l'US-EPA (2014b) :
 - o Le TPP s'est révélé être inactif dans un essai de liaison aux récepteurs œstrogéniques.
 - o Il est modérément actif sur les récepteurs androgéniques dans un essai de liaison compétitive.
 - o Il inhibe des récepteurs androgéniques humains en l'absence d'agoniste et inhibe l'activité des récepteurs androgéniques induite par la testostérone.

Une évaluation de cette substance est en cours dans le cadre du règlement REACH, notamment en raison de son potentiel effet de perturbation endocrinienne. Un dossier doit être déposé en 2016 par le Royaume Uni.

7. Génotoxicité et mutagénicité

Plusieurs tests de génotoxicité et de mutagénicité (OECD SIDS, 2002 ; ATSDR, 2012 ; ECHA, 2012), montrent que le TPP n'est pas mutagène sur des bactéries et sur de cellules de mammifères in vitro, et ne provoque pas de dommages à l'ADN sur des fibroblastes de hamster.

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

- Des tests d'irritation cutanée sur des lapins (conditions occlusives ou semi-occlusives) sont en faveur d'une absence d'effet après 4, 24, et 72 heures (OECD SIDS, 2002 ; ATSDR, 2012)
- Une étude expérimentale confidentielle (US-EPA, 2014), et une autre étude conforme aux lignes directrices 406 de l'OCDE (OECD SIDS, 2002), rapportent que le TPP n'est pas un sensibilisant cutané chez le cochon d'Inde.
- Il n'y a pas de donnée sur la sensibilisation respiratoire (US-EPA)
- Une étude sur 120 jours par alimentation et sur des rats exposés à 161, 345, 517, et 711 mg/kg pc/j, ne montre aucun effet significatif sur le poids et l'histopathologie de la rate, du thymus, ou des ganglions lymphatiques, ni de modification significative de la réponse humorale. (ATSDR, 2012)

- Une application (jusqu'à 1000 mg/kg/j) de TPP sur la peau intacte ou rasée de lapins, 5 fois par jour pendant 3 semaines, ne montre aucun effet macroscopique ou microscopique sur la rate, le thymus, ou les ganglions lymphatiques. (ATSDR, 2012)
- Il n'a pas été retrouvé d'étude de cancérogénicité à long terme. Une modélisation "OncoLogic" montre un faible, voire marginal potentiel de cancérogénicité (OncoLogic, 2008).

9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

Écotoxicité

- La toxicité aiguë est très élevée, en se basant sur la valeur expérimentale de la CL50 de 96 heures chez le poisson, qui est comprise entre 0.4 et 0.85 mg/l.
- La toxicité chronique est aussi très élevée, en se basant sur la valeur expérimentale de la LOEC de 30 jours chez le poisson, qui est égale 0.037 mg/l. Il n'y a pas de donnée disponible pour la daphnie et les algues.

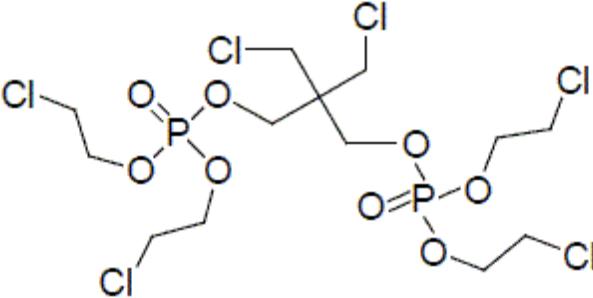
Devenir et persistance dans l'environnement

- Les modèles de fugacité de niveau III, intégrant les données de propriétés physiques et chimiques disponibles, indiquent que l'état d'équilibre du TPP est attendu principalement dans le sol dans lequel il a une faible activité, et dans une moindre mesure dans l'eau.
- La lixiviation du sol vers les eaux souterraines peut se produire, mais ce mécanisme de transport ne devrait pas être significatif.
- Le TPP peut se volatiliser à partir des sols humides et de l'eau de surface (en se basant sur sa constante de la loi d'Henry²⁸).
- Sa volatilisation à partir de surfaces sèches n'est pas attendue (vu sa tension de vapeur)
- Dans l'atmosphère, le TPP pourrait se présenter aussi bien dans la phase vapeur que dans la phase particulaire. Les particules peuvent être retirées de l'air par déposition humide ou sèche.
- L'estimation de sa persistance dans l'environnement (basée sur des données expérimentales) est en faveur d'une faible persistance, mais il ne répond pas aux critères de très faible persistance, en particulier le critère de la proportion de la substance supprimée, qui ne se produit pas en moins de 10 jours.
- Dans le sable limoneux, une demi-vie de 37 jours est observée dans des conditions aérobies.
- Le TPP est considéré comme intrinsèquement biodégradable dans l'eau douce.
- Cependant l'élimination dans les conditions anaérobies n'est pas considérée comme un processus important de dégradation.
- Le TPP subit une hydrolyse dans des conditions alcalines, avec des demi-vies de l'ordre de 3 jours à pH 9. Il est relativement stable à l'hydrolyse dans des conditions neutres et acides, avec des demi-vies de l'ordre de 28 jours à pH 5 et 19 jours à pH 7.
- La demi-vie atmosphérique du TPP en phase vapeur est évaluée à 12 heures.

²⁸ La loi de Henry (formulée en 1803) énonce que « À température constante et à saturation, la quantité de gaz dissous dans un liquide est proportionnelle à la pression partielle qu'exerce ce gaz sur le liquide »

Bis (bis (2-chloroéthyl) phosphate) de 2,2-bis (chlorométhyl) tri méthylène (V6)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	38051-10-4
Nom	Bis (bis (2-chloroéthyl) phosphate) de 2,2-bis (chlorométhyl) triméthylène
Forme physique (à T° ambiante)	liquide
Formule brute	C ₁₃ H ₂₄ Cl ₆ O ₈ P ₂
Masse Molaire	583
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	>200
Tension de vapeur	2.06.10 ⁻⁸ à 25°C
Solubilité dans l'eau (mg.L⁻¹)	232 à 20°C
Log Kow	2.83
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Substance enregistrée.

1. Données humaines

- La mesure expérimentale de l'absorption de la substance à travers des explants de peau humaine montre que celle-ci est lente. Elle est de 0.51% lorsque la substance est non diluée, et de 6% lorsqu'elle est diluée dans l'éthanol à 0.2 mg/cm³ (EU-RAR, 2008).
- Le V6 ne produit pas de sensibilisation cutanée chez des volontaires sains (EU-RAR, 2008)

2. Toxicité aiguë, toxicocinétique, métabolisme, et distribution

- La toxicité aiguë est faible par voie orale et par voie cutanée sur le rat et le lapin (supérieure à 2000 mg/kg). Elle est élevée par inhalation sur le rat (CL50-4h supérieure à 1.65 mg/l) (EU-RAR, 2008).

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

- Les données expérimentales de toxicocinétique du V6 sont très limitées. Selon une étude sur le rat (non publiée) et résumée dans le rapport européen, l'absorption gastro-intestinale est de presque 100%. L'excrétion se fait dans les fèces (60%), les urines (20%), et par l'air exhalé ($^{14}\text{CO}_2$) (EU-RAR, 2008). Il n'y a pas de donnée par inhalation.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

- Des rats exposés pendant 28 jours par gavage à 15, 150, ou 600 mg/kg/j, montrent aux deux plus fortes doses une augmentation absolue et relative du poids du foie, une hypertrophie des hépatocytes. A la plus forte dose, il est observé une augmentation significative du niveau de cholestérol, une augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde, et une augmentation du temps de prothrombine. (Étude confidentielle résumée dans le rapport EU-RAR (2008).
- Il n'y a pas de donnée de toxicité à long terme. En se basant sur les résultats d'une étude de cancérogénicité de 24 mois sur des rats exposés par voie alimentaire à un analogue structural, le TDCP (N° CAS : 13674-87-8), et en prenant en compte l'estimation du risque pour le V6, réalisé par le programme OncoLogic (US-EPA, 2012), l'US-EPA considère que le risque de cancérogénicité du V6 est modéré (US-EPA, 2014).

5. Neurotoxicité

Selon le résumé de 2 études confidentielles de neurotoxicité, (les seules recensées pour le V6 par l'US-EPA (2014), il n'y a pas de signe de neurotoxicité chez des rats adultes exposés par gavage pendant 28 jours, jusqu'à 600 mg/kg/j. Le seul effet observé est une diminution de l'activité de la cholinestérase sérique, et qui se produit après exposition aiguë à des doses comprises entre 250 et 1500 mg/kg.

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

Selon une étude sur deux générations conforme aux lignes directrices 416 de l'OCDE (étude non publiée, et résumée dans le rapport européen EU-RAR de 2008), des rats (28 par sexe et par dose) sont exposés par voie alimentaire sur deux générations à 29, 86, et 262 mg/kg/j (mâles), et à 33, 97, et 302 mg/kg/j (femelles). Il a été observé :

- une augmentation absolue et relative du poids de la thyroïde, accompagnée d'une hypertrophie folliculaire et d'une réduction du colloïde chez les mâles F0 exposés aux doses moyennes et fortes.
- une augmentation absolue et relative du poids du foie (F0 et F1) et une hypertrophie des hépatocytes (F0) des animaux des deux sexes exposés aux doses moyenne et forte.
- Un NOAEL parental de 29 et 33 mg/kg/j et un LOAEL de 86 et 97 (respectivement pour les mâles et les femelles) peuvent être dérivés de cette étude.

Selon une étude non publiée, et résumée dans le rapport européen EU-RAR de 2008, il n'a pas été observé d'effet sur les organes du système reproductif à la plus forte dose. Le NOAEL reprotoxique est égal à 262 et 302 mg/kg/j (respectivement pour les mâles et les femelles).

Une étude (Condray, 1990) résumée dans le rapport de l'US-EPA de 2014, rapporte les effets de l'exposition par gavage de rates gravides (5 par groupe) à GD 6-9, à 100, 200, 400, 800, et 1600 mg/kg/j. L'examen des utérus est réalisé à GD 20. Entre GD7 et GD9, tous les

animaux meurent à la plus forte dose, et à la dose de 800 mg/kg/j, seule une rate meurt. Les signes cliniques de toxicité incluent en F0 :

- Présence de matière sèche rouge autour du nez et des pattes avant (à 400 et à 800 mg/kg/j).
- Réduction du poids corporel maternel à 800 mg/kg/j.
- Coloration de la région anogénitale.
- Il n'y a pas de différence significative par rapport aux témoins, pour les paramètres de viabilité foétale, de perte post-implantatoire, de résorption foétale, d'implantation totale, et de corps jaunes.
- Le NOAEL et le LOAEL maternels sont respectivement de 400 et 800 mg/kg/j.
- Le NOAEL et le LOAEL foétaux sont respectivement de 800 et 1600 mg/kg/j.

7. Génotoxicité et mutagénicité

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* sur des bactéries et des cellules de mammifères concluent à l'absence d'effet (EU-RAR, 2008).

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

- Le V6 produit une légère irritation oculaire qui se résorbe dans les 24 à 48 h, et une faible irritation dermique (des érythèmes, mais pas d'œdème) qui se résorbe dans les 24 à 72 h, chez le lapin (études citées dans le rapport de l'US-EPA de 2014).
- Le V6 ne produit pas de sensibilisation cutanée sur le cochon d'Inde. Il n'y a pas de donnée concernant la sensibilisation respiratoire. (EU-RAR, 2008).
- Dans l'étude sur deux générations, citée ci-dessus (rats exposés à 29, 86, et 262 mg/kg/j (mâles), et à 33, 97, et 302 mg/kg/j (femelles)), les animaux présentent également une baisse du poids absolu de la rate des F0 à la plus forte dose, et de celle des F1 à toutes les doses, ainsi qu'une baisse du poids relatif de la rate des F1 à toutes les doses.

9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

Toutes les données de ce chapitre proviennent d'un résumé d'études (US-EPA, 2014)

Écotoxicité

En se basant sur des valeurs de CL50 de 52 et 42 mg/l (respectivement sur le poisson et sur la daphnie), la toxicité aquatique aiguë est considérée comme modérée. La substance n'est pas toxique en exposition aiguë sur les algues au vu des données expérimentales.

La substance est considérée comme très toxique en exposition chronique sur le poisson en se basant sur une estimation de la valeur de l'indice ECOSAR29 égale à 0.022 mg/l. Les données expérimentales sont en faveur d'une absence de toxicité chronique sur la daphnie et sur les algues.

Devenir et persistance dans l'environnement

²⁹ Ecological Structure Activity Relationships

Les modèles basés sur les propriétés physico-chimiques du V6 indiquent qu'à l'état d'équilibre, il est attendu qu'il se présente en premier lieu dans le sol et les sédiments dans lesquels il serait peu dégradé et très peu mobile. Le passage du sol aux eaux de surface serait aussi peu important. L'estimation des $\frac{1}{2}$ vies de volatilisation indique qu'il est peu volatile à partir de la surface de l'eau. Il est attendu cependant qu'il puisse exister dans les 2 phases (vapeur et particulaire) de l'atmosphère. En phase vapeur acide, il est dégradé par réaction avec les radicaux hydroxyles produits par réaction photochimique de l'atmosphère. Les phases particulières du V6 dans l'air peuvent être éliminées par déposition sèche ou humide.

La persistance dans l'environnement est estimée comme étant élevée en se basant sur les résultats d'études conformes aux lignes directrices de l'OCDE. Ainsi :

Les tests de biodégradation de la substance, selon les lignes directrices 302 C, indiquent une élimination de 37% en 28 jours.

Dans les conditions aérobies, la biodégradation est de 5% en 28 jours (selon les lignes directrices 301B).

L'hydrolyse est de 50% par année aux pH 4, 7, et 9.

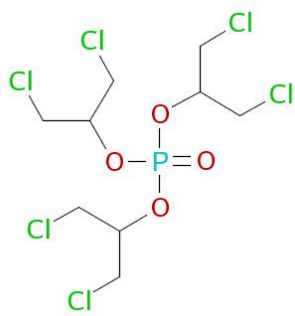
La durée de $\frac{1}{2}$ vie dans le sol est supérieure à un an.

Il n'est pas attendu que le V6 soit susceptible de photolyse directe par la lumière du jour, du fait qu'il n'absorbe que les rayons de longueur d'onde supérieure à 290 nm.

La bioaccumulation est considérée comme basse, en se basant sur les valeurs estimées des facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration.

Phosphate de tris [2-chloro-1-(chlorométhyl) éthyle] (TDCPP)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	13674-87-8
Nom	Phosphate de tris [2-chloro-1-(chlorométhyl) éthyle]
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide transparent
Formule brute	C ₉ H ₁₅ Cl ₆ O ₄ P
Masse Molaire (g.mol ⁻¹)	430.91
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	458.7
Densité liquide	4.2.10 ⁻⁸ à 25°C
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	0,0181 à 20°C
Tension de vapeur	2.86.10 ⁻⁷ à 25°C
Log Kow	3.69
Réglementation	Inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351 Substance enregistrée.

1. Données humaines

Il n'y a pas de données concernant l'absorption du TDCP quelle que soit la voie (inhalation, voie orale, ou voie cutanée). Le fait que la substance soit détectée dans le tissu adipeux et dans le liquide séminal de la population générale, suggère que cette substance est absorbée, et cela probablement du fait de la contamination de la nourriture et de l'eau (ATSDR, 2012).

- Une étude rétrospective non publiée, et résumée dans le rapport de l'ATSDR de 2012 (Stauffer Chemical Co., 1983) a porté sur les données de mortalité d'une cohorte de 289 travailleurs ayant travaillé dans la synthèse du TDCP. La période prise en compte va de janvier 1956 à décembre 1980. La cohorte comprenait les travailleurs actifs, ceux ayant quitté l'entreprise, les retraités, et les décédés. Le niveau reconstitué de l'exposition moyenne dans la zone de respiration de la substance (sur la base des données mesurées de décembre 1978 à mai 1979), est inférieure à 8 ppb (0.5 µg/m³). De la cohorte totale, seuls 42 travailleurs avaient été employés sur une période supérieure ou

égale à 15 ans. Le taux de mortalité global de la cohorte est égal à 75% de celui attendu chez une population comparable d'hommes américains, ce qui reflète probablement un effet « travailleur sain ». 3 décès sont dus à des cancers du poumon, alors que le nombre attendu pour ce type de décès est de 0,8.

Cependant, les auteurs de l'étude indiquent que le lien entre ces trois décès par cancer du poumon et l'exposition au TDCP est faible du fait que :

- un des cas concerne un travailleur non exposé au TDCP,
- le deuxième cas concerne un travailleur qui n'a travaillé que 2 ans avant l'apparition de sa maladie,
- les trois cas concernent des travailleurs fumeurs.

En se basant sur des données comparatives entre les travailleurs exposés et ceux non exposés (réponses aux questionnaires et examens médicaux), les auteurs indiquent que les travailleurs exposés :

- ne présentaient pas de risque accru de pathologies respiratoires,
- présentaient 2 fois plus de tracés d'ECG anormaux,
- ne présentaient pas de différence significative pour les examens hématologiques,
- présentaient un taux plus élevé de bilirubine totale et de protéines anormales,
- présentaient une plus grande fréquence de certains paramètres anormaux de la fonction rénale,

Sans fournir plus de précisions, les auteurs rapportent un excès de tumeurs bénignes (principalement des lipomes) chez les travailleurs exposés au TDCP, en comparaison avec les travailleurs non exposés. Du fait de la petite taille de la cohorte, les auteurs préconisent de continuer la surveillance.

- Les études de Betts (2010), et celles de Meecker et Stapleton (2010), citées par l'US-EPA (2014), montrent une corrélation entre la teneur en TDCP de la poussière des habitations avec des modifications des niveaux d'hormones liées à la fertilité et à la fonction thyroïdienne chez les hommes.

2. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est faible, selon plusieurs valeurs expérimentales de DL50 (selon différentes voies d'exposition), citées dans les différents rapports d'évaluation (EU RAR, 2008 ; ATSDR, 2012 ; et US-EPA, 2014):

- des valeurs de DL50 variant de 1890 à 3160 mg/kg par voie orale sur des rats.
- une DL50 de 6850 mg/kg par voie orale sur des lapins.
- deux valeurs supérieures à 2000 et à 4650 mg/kg, respectivement sur des rats et des lapins, par voie cutanée.
- une valeur de CL50 supérieure à 9.8 mg/l d'air sur des rats par inhalation.
- Une étude non publiée (conforme aux lignes directrices N° 403 de l'OCDE), et citée dans le rapport EU RAR (Inveresk Research, 1990), rapporte les résultats d'une exposition de rats Sprague Dawley (5 par sexe) par inhalation pendant 4h à un liquide en aérosol de TDCP à une concentration nominale de 2.07, 1.16, et 5.22 mg/l. Il n'a pas été observé de mortalité, de signes cliniques de toxicité, ou d'anomalies lors de l'autopsie.
- Une autre étude non publiée, citée dans le rapport EU RAR (Stauffer Chemical Company, 1974), rapporte que l'exposition par inhalation pendant 1h, de 5 rats à 9.8 mg/l de TDCP a un effet de dépression modéré comme seul signe de toxicité.

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

- Il y a peu de données sur l'absorption, le métabolisme, et la distribution du TDCP. En particulier, on ne retrouve pas de données par inhalation et par voie cutanée en expérimentation *in vivo*.
- Une étude non publiée (Matthews et Anderson, 1979), et dont le résumé a été repris dans le rapport européen EU RAR de 2008, montre qu'au moins 90% de la dose de TDCP ingérée par des rats est absorbée par le tractus intestinal. La distribution dans les différents organes est rapide, avec une plus forte concentration dans le foie, les reins et les poumons (il n'a pas plus de précisions). Les métabolites sont éliminés rapidement (80% dans les 24 heures) par la bile, les fèces, l'urine, et dans l'air expiré (sous forme de CO²)
- Une étude rapporte des résultats de la distribution subcellulaire de ¹⁴C-TDCP après une injection unique par voie *IV* sur des souris mâles CD-1. La fixation de la radioactivité à l'ADN, à l'ARN, et aux protéines du foie, des muscles, et des reins est mesurée 6 heures après l'injection. La fixation de radioactivité la plus élevée est retrouvée dans le foie. Dans tous les tissus étudiés, cette fixation est plus élevée sur l'ARN de faible poids moléculaire, puis cette fixation diminue de plus en plus dans l'ordre des organites suivants : protéines, ARN ribosomal, et ADN (Morales et Matthews, 1980).
- Une étude publiée en 1981 (Nomeir et al, 1981), a porté sur l'absorption, la distribution, et l'élimination du ¹⁴C-TDCP après exposition de rats mâles Sprague Dawley par voie orale et par voie *iv*. Dans la même publication, les auteurs rapportent des résultats sur le métabolisme *in vitro* de la substance :
 - o Dans l'étude par voie orale, les rats sont exposés (au moins 3 par dose) à respectivement 86 pg / kg, 860 µg / kg, et 8,6 mg / kg. L'absorption par le tractus gastro-intestinal est supérieure à 90% dans les 24 heures, et n'est pas affectée par le niveau de dose. (Les auteurs ne précisent pas exactement comment cela a été mesuré). La distribution tissulaire après 24 heures indique l'ordre de distribution suivant : rein, foie, poumons, sang, et muscles. Aucune information n'est fournie sur l'excrétion du TDCP après administration orale, à la différence de celle résultant de l'administration par la voie *iv*.
 - o Dans l'étude par voie intraveineuse, le TDCP marqué est dissout dans une solution (Emulphor EL 620 : éthanol : eau (1 :1 :8)), et injecté aux rats (3 par dose) à 0.867 mg/kg. 15 minutes après l'injection, les concentrations les plus élevées de radioactivité sont retrouvées respectivement dans les poumons, le foie, les reins, et le sang. La substance est rapidement excrétée. Environ 34, 20, et 20% de la radioactivité totale est retrouvée respectivement dans les urines, les fèces, et l'air expiré (sous forme de CO₂) dans les 24 heures. Le reste de la radioactivité subit une diminution prolongée lors des 10 jours suivants. Les métabolites dans la bile et les fèces ne sont pas identifiés. La baisse de radioactivité débute dans la plupart des tissus (sauf la peau) 7h après l'injection, et devient importante après 24 heures. La concentration tissulaire de la molécule mère de TDCP marqué diminue de façon exponentielle pendant les 2 premières heures qui suivent l'injection. La $\frac{1}{2}$ vie de la clairance tissulaire varie de 1.5 à 5.4h.
 - o Les auteurs indiquent qu'il n'y a pas d'effet apparent de la voie d'administration sur la distribution tissulaire. Les ratios de radioactivité : tissu / sang un jour après l'administration orale ou après l'administration *iv*, sont semblables pour tous les tissus, sauf les poumons, pour lesquels ce ratio a pu être modifié par l'effet du premier passage hépatique.
 - o Dans l'expérience *in vitro*, il est indiqué que le TDCP est rapidement métabolisé par les fractions microsomales et solubles d'homogénats hépatiques, mais il n'est

pas métabolisé dans le plasma. Les métabolites générés par la fraction microcosmique hépatique sont le bis (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCP à 64% du total), le 1,3-dichloro-2-propanediol (20%), le 1,3-dichloro-2-propanol (5.7%), et un métabolite inconnu (11%). Le métabolisme du TDCP par la fraction soluble produit presque uniquement un seul métabolite, semblant être le produit d'une conjugaison du TDCP parent.

- Dans une étude similaire à celle de Nomeir et al (ci-dessus), des rats Sprague-Dawley mâles ont reçu une injection intraveineuse unique de ^{14}C -TDCP. La $\frac{1}{2}$ vie du TDCP dans le plasma est inférieure à 5 minutes, et ceci en même temps qu'une augmentation rapide de la concentration de son principal métabolite, le bis (1,3-dichloro-2-propyle) phosphate (BDCP). Après 2 heures, la concentration de BDCP diminue avec une $\frac{1}{2}$ vie variant de 4 à 6 heures. Dans la plupart des tissus, les concentrations de TDCP sont rapidement élevées (à 5 mn), puis diminuent considérablement (à 30 mn). 8 heures après l'injection, le TDCP est détecté uniquement dans les tissus adipeux. Il n'est plus détecté dans aucun tissu étudié après 24 h suivant l'administration. Le BDCP est également détecté dans chacun des tissus étudiés. La plus forte concentration du métabolite est observée dans les poumons, le foie, le sang, et les reins. Le BDCP a pu être détecté dans les tissus dans les 5 minutes suivant l'administration et jusqu'à 24 heures plus tard, mais il n'y est plus détectable 5 jours après l'administration. Les plus fortes concentrations ont été mesurées dans les reins, les poumons, et le foie. Huit, 24, et 120 heures après l'administration, 55.7, 59, et 63% du phosphate administré est respectivement, retrouvé sous forme de BDCP. Dans la même publication, les auteurs rapportent les résultats d'une étude du métabolisme du TDCP après injection intrapéritonéale de la substance marquée au carbone 14. L'analyse couplée (chromatographie HPLC / scintillation liquide) des métabolites urinaires a permis d'identifier le BDCP comme le principal métabolite, représentant 69% de la radioactivité totale (Lynn *et al.* 1981).
- La distribution tissulaire d'une dose équimolaire d'esters de phosphate radiomarqués au ^{14}C , dont le TDCP, a été étudiée chez des rats Wistar mâles. Cinq rats ont reçu par gavage une dose unique de 50 $\mu\text{mol/kg}$ (environ 14 mg/kg) dissoute dans l'huile d'olive et ont été euthanasiés à différents moments au cours d'une période de 7 jours. Le délai moyen au cours duquel la substance atteint la concentration maximale dans les divers tissus est de 9,6 heures. Les rapports de concentration tissu/sang les plus bas ont été enregistrés dans le cerveau, le cœur, les muscles, et les testicules, alors que les rapports modérés concernent le tissu adipeux, la rate et le poumon; et les rapports élevés concernent le foie et les reins. Les teneurs les plus élevées de radioactivité dans le foie et les reins ont été détectées au cours des 12 premières heures après l'administration. Sept jours après l'administration, la quantité la plus élevée de radioactivité a été retrouvée dans le foie. L'excrétion cumulée de la radioactivité en 7 jours, dans l'urine et dans l'air expiré, représente respectivement 40, et 18% de la radioactivité totale. Le pic de concentration dans la bile est atteint 6 heures après l'administration (Minegishi *et al.*, 1988).
- Une étude *in vitro* de Hughes et al (2001), rapporte les résultats de l'absorption de ^{14}C -TDCP dilué dans de l'acétone, par des préparations de peau provenant de souris adultes. Des concentrations de TDCP de 20, 100, ou 200 pmol, sont appliquées pendant 24 heures. Pour toutes les doses, la fraction absorbée la plus élevée a lieu entre 6 heures et 12 heures après l'application. Les fractions cumulées recueillies en 24 heures sont respectivement de 57, 45, et 39% pour les 3 niveaux de dose utilisées. Le lavage des préparations cutanées par l'éthanol permet d'éliminer 11 à 25% de la radioactivité, tandis que 28 à 35% de la radioactivité appliquée reste dans la peau.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

- Dans une étude non publiée (Stauffer Chemical Co. 1981a), citée dans le rapport de l'ATSDR de 2012, des rats Sprague Dawley (60 par sexe et par dose) sont exposés par voie orale au TDCP à 5, 20, et 80 mg/kg/j pendant 2 ans. Il n'y a pas d'augmentation de la mortalité pendant la première année à toutes les doses, mais celle-ci augmente de façon significative à la plus forte dose lors de la deuxième année. Il n'y a pas d'altération du système respiratoire ni du système digestif. Après 12 mois, les reins sont les plus atteints avec une augmentation dose-dépendante du poids chez les deux sexes, et des altérations histologiques observées à l'autopsie effectuée après 24 mois. Après 12 et 24 mois, il est observé une augmentation significative du poids absolu de la thyroïde, sans qu'il y ait observation d'altérations histologiques. Les auteurs indiquent qu'il n'y a pas de signes cliniques ou d'altérations morphologiques du cerveau et de la moelle épinière. A la plus forte dose et après 3 et 6 mois, il est observé une réduction significative de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les mâles et de l'hémoglobine chez les femelles après 6 mois. Après 24 mois, ces effets ne sont plus observés, mais les temps de prothrombine et de thromboplastine sont significativement plus élevés chez les mâles traités à forte dose.
- Il est observé, à la dose la plus élevée, une augmentation significative de nodules néoplasiques hépatiques pour les deux sexes, et une augmentation des carcinomes hépatocellulaires pour les mâles. Il est aussi observé une augmentation significative de l'incidence d'hyperplasies cellulaires tubulaires rénales, ainsi que celle des tumeurs des cellules interstitielles des testicules (toutes doses), et des adénomes des glandes corticorenales à la dose supérieure pour les femelles.
-
- Une étude non publiée, soumise à l'US-EPA en 1989, et dont les résultats sont résumés dans le rapport de l'ATSDR (2012) (Anonymous, 1977) indique que l'exposition de lapins mâles par gavage jusqu'à 200 mg/kg pc /j pendant 12 semaines n'induit pas d'altérations des paramètres biochimiques ou de la structure morphologique et microscopique du foie et des reins, mais il y a une augmentation du poids absolu des reins.
- Une autre étude de Kamata et al (1989) résumée dans le rapport de l'US-EPA (2014) rapporte les résultats de l'exposition de souris par l'alimentation à, 13,2, 47,3, 171, 576, et 1792 mg/kg/j (pour les mâles), et à 15,3, 62,5, 23,6, 598, et 1973 mg/kg/j (pour les femelles). Il est rapporté une anémie à 576 mg/kg/j chez les mâles après 3 mois, et à 598 mg/kg/j dès le 1^{er} mois chez les femelles, ainsi qu'une élévation du ratio albumine/globuline chez les mâles, et de la phosphatase alcaline chez les femelles aux mêmes doses. On note aussi une augmentation du poids relatif du foie et des reins à ces doses. Le NOAEL et LOAEL respectivement de 15,3 et 62,5 mg/kg/j, basé sur l'augmentation du poids du foie chez les femelles.
- **Le NRC (2000) a conclu que cette étude fournit des preuves suffisantes de la carcinogénicité du TDCP chez le rat après exposition chronique par voie orale.**
- **Le TDCP a été inclus par l'état de Californie, dans la liste des substances connues pour induire un cancer ou une reprotoxicité (California-EPA, 2013).**

5. Neurotoxicité

- Une application de 23 700 mg/kg pendant 24 heures à des lapins, induit des signes d'une stimulation cholinergique (Stauffer Chemical Co. 1981b).
- **L'US-EPA (2014), résumant les résultats de plusieurs tests de neurotoxicité, indique que le TDCPP n'a pas d'effet neurotoxique en exposition aiguë, chronique ou *in utero* chez le rat et chez les poules. Ils notent cependant qu'il**

pourrait avoir un certain potentiel neurotoxique à partir de sa structure organophosphorée.

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

- Dans l'étude citée ci-dessus (Anonymous, 1977), l'exposition de lapins mâles par gavage à 200 mg/kg pc /j pendant 12 semaines, avant d'être accouplés à des femelles non traitées, n'a pas d'effet visible sur la fertilité des femelles (examen des utérus) lorsque les femelles sont sacrifiées à la mi-gestation. De même, les auteurs indiquent qu'il n'y a pas d'altération qualitative ou quantitative significative du sperme ou des organes reproducteurs des mâles, ni de modification dans leur comportement lors de l'accouplement.
- Dans l'étude de Stauffer Chemical Co (1981a), citée ci-dessus, et résumée dans le rapport de l'US-EPA (2012), des rats mâles et femelles sont traités à 5, 20, et 80 mg/kg/j par voie orale pendant 2 ans. Les effets rapportés sont une atrophie des vésicules séminales et une baisse de sécrétion du liquide séminal partir de 5 mg/kg/j, des lésions testiculaires à partir de 20 mg/kg/j, et une atteinte des épидидymes avec une oligospermie à 80 mg/kg/j. Les auteurs déterminent un LOAEL à 5 mg/kg/j.
- Dans une autre étude du même laboratoire et rapportée par l'ATSDR (2012), des rates gravides ont été exposées à 0, 25, 100, et 400 mg/kg/j pour la période GD6-15 puis les animaux sont sacrifiés à GD19. Il n'est pas observé d'effets sur le nombre d'implantations ou de corps jaunes, mais il est rapporté plusieurs effets à la plus forte dose : incidence élevée de résorptions fœtales, baisse de la viabilité fœtale, et baisse du poids maternel ; ainsi qu'une baisse du poids des animaux traités à 100 mg/kg/j pendant la période GD6-11. Un NOAEL de 100 mg/kg/j et un LOAEL de 400 mg/kg/j ont été dérivés sur la base des résorptions fœtales et de la mortalité maternelle.
- L'US-EPA (2014) résume les résultats d'une autre étude (Tanaka et al, 1981), dans laquelle des rates Wistar gravides sont exposées par gavage à 0, 25, 50, 100, 200, et 400 mg/kg/j pour la période GD7-19. Les effets observés sont :
 - o Effets sur F0 : mortalité maternelle (400 mg/kg/j), baisse de consommation alimentaire (à 400 mg/kg/j), de poids terminal à GD20 (à 400 mg/kg/j), et augmentation du poids absolu et relatif des reins (à 200 et 400 mg/kg/j).
 - o Pas d'effet sur le nombre d'implantations et le sex-ratio fœtal.
 - o Les NOAEL et LOAEL maternels sont respectivement de 100 et 400 mg/kg/j.
 - o Effets sur F1 : Augmentation du nombre de fœtus morts à 400 mg/kg/j. Pas de malformations à toutes les doses. Le NOAEL et le LOAEL pour le développement sont respectivement de 200 et 400 mg/kg/j.
- Le même rapport résume les résultats de plusieurs tests *in vitro* de perturbation endocrinienne :
 - o Inhibition de l'expression de la luciférase induite par la dihydrotestostérone dans un test utilisant des cellules en culture, et retards induits dans la reméthylation du génome zygotique (mécanisme qui peut être associé à une toxicité accrue de développement) chez le poisson zèbre.
 - o Perturbation des voies stéroïdiennes et du métabolisme des œstrogènes dans des lignées cellulaires humaines (H2925R et WVLN) et chez le poisson zèbre. Les études de toxicité chronique et de cancérogénicité de 2 ans chez des rats montrent des modifications de la parathyroïde, des testicules, et de l'épididyme. Il n'est pas clair si les changements observés peuvent être une indication de l'activité de perturbation endocrinienne.

7. Génotoxicité et mutagénicité

- Plusieurs tests *in vitro* d'effet mutagène du TDCP ont donné des résultats négatifs sur des cellules V79 de hamster chinois, sur des cellules de lymphomes de souris L5178Y, et sur des cellules 3T3 issues d'embryons de souris BALB/ (Brusick et al 1979; Dybing et al 1983; et Soederlund et al ; 1983). Dans un test d'aberration chromosomique sur des cellules de lymphome de souris L5178Y, des résultats positifs ont été démontrés avec et sans activation métabolique (Brusick *et al.* 1979) alors que d'autres études indiquent des résultats équivoques dans un essai de mutation génique (Stauffer Chemical Co., 1981b) et dans un test d'aberration chromosomique (Brusick et al, 1979) sur ces mêmes cellules. Soederlund *et al.* (1985) ont également rapporté des résultats positifs dans un test de mutation génique sur des cellules de hamster syrien en l'absence d'activation métabolique.
- Les données disponibles pour le potentiel de génotoxicité *in vivo* du TDCP sont en faveur de l'absence d'effets. Ainsi, un test de mutation génique sur « *Drosophila melanogaster* » ainsi qu'un « spot test » sont négatifs (Brusick et al, 1979; Stauffer Chemical Co., 1981b). De même, les études d'aberrations chromosomiques ont également été négatives sur des souris CD-1 (Brusick et al 1979 ; Stauffer Chemical Co ; 1981b).

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

- Le rapport de l'US-EPA (2014), en se basant sur plusieurs tests, indique que le TDCP produit un effet léger d'irritation oculaire chez le lapin dans les 24 h après traitement et une irritation cutanée modérée dans les 24 heures, mais qui se résorbe après 72 heures.
- Pas de données de sensibilisation.
- L'étude de Tanaka (1981) citée plus haut donne les résultats d'une injection sous-cutanée quotidienne pendant 4 jours de 0.25, 2.5, et 25 mg/kg de TDCP à des souris. 20% des souris exposées à la dose élevée présentaient une déplétion lymphoïde du thymus. Des diminutions statistiquement significatives de lipopolysaccharide (antigène-cellules B) à 2,5 mg/kg et de concanavaleine A (antigène-cellules B) à 25 mg/kg. Le NOAEL est de 0,25 mg/kg et le LOAEL est de 2,5 mg/kg.

9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

Toutes les données de ce chapitre proviennent du rapport européen (EU RAR, 2008) et du rapport de l'US-EPA (2014) qui résument l'ensemble des études disponibles au moment de la rédaction du rapport.

Écotoxicité

L'écotoxicité aiguë est élevée, en se basant sur la valeur de la durée d'exposition la plus faible exprimée en heures, de la concentration létale 50% (LC50) dans l'eau. Elle est égale à 96 heures pour 1.1 mg/l pour le poisson, 48 heures pour 3.8 mg/l pour la daphnie, et de 72 heures pour 2.3 mg/l pour l'algue (US-EPA, 2014).

L'écotoxicité chronique est aussi élevée, en se basant sur la valeur de la NOEC de 21 jours chez la daphnie qui est égale à 0.5 mg/l (La LOEC est de 1 mg/l) pour la réduction de la reproduction. Cette valeur est de 1 (NOEC) et 2 mg/l (LOEC) pour la baisse de la croissance.

Il n'y a pas de valeur mesurée pour le poisson et l'algue, mais des estimations prédisent un niveau de toxicité élevée pour le poisson et modéré pour l'algue (US-EPA, 2014).

Persistance et bioaccumulation

La persistance du TDCP dans les différents compartiments de l'environnement est considérée comme élevée, en se basant sur différentes études de biodégradation respectant les lignes directrices de l'OCDE TG 301B (US-EPA, 2014).

La bioaccumulation est considérée comme basse, en se basant sur les résultats de plusieurs mesures expérimentales. Ce qui rejoint les données toxicocinétiques qui indiquent que la substance est rapidement métabolisée et les produits éliminés. Cependant, il faut mentionner des données qui rapportent une détection de la substance dans les tissus adipeux et le plasma humains, ainsi que dans le poisson et les œufs (US-EPA, 2014).

Les auteurs du rapport européen indiquent « qu'il n'est, à l'heure actuelle, pas besoin de plus d'informations, de tests, ou de mesures supplémentaires de réduction des risques, en plus de ceux qui sont déjà appliqués ». Ils précisent que « cette conclusion s'applique à tous les compartiments, et pour tous les stades du cycle de vie locale, et à tous les compartiments à l'échelle régionale »

Stabilité, hydrolyse, et biodégradation dans l'eau et les sédiments

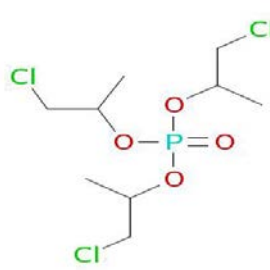
Les études sont résumées dans le tableau suivant.

Endpoint	Year test completed	Protocol cited	Results	Reliability	Study reference
Hydrolysis	2000	OECD 111	Most rapid $t_{1/2}$ at pH 9: >120 d at 20 deg C	(2) valid with restrictions	Kendall and Nixon, 2000
Photodegradation			The output of SRC AOPWIN program k for reaction with hydroxyl radicals = 18.1×10^{-12} cm ³ molec. s ⁻¹		
Ready biodegradability	1990	Modified Sturm test	Not readily biodegradable	(1) valid without restrictions	Jenkins, 1990a
Degradation in river and sea waters	1980	None	River waters: 0 – 12.5% degradation at day 7; 5.4 – 18.5% degradation at day 14. Sea waters: 0% degradation at day 7; up to 22% degradation at day 14.	(4) not assignable	Hattori et al., 1981, cited in WHO, 1998
Anaerobic biodegradation	2005	None	Complete mineralisation would have produced 50 mg/l chloride After 60 days, result <30 mg/l chloride (limit of quantification)	(2) valid with restrictions	Van Ginkel, 2005a
Degradation in soil	2005	OECD 307	Very little degradation (<6%)	(1) valid without restrictions	Schaefer and Stenzel, 2005

Ces données montrent l'absence de dégradation puisque les vitesses de dégradation dans l'eau, les sédiments, les boues d'épuration, et les sols sont quasi nulles (EU-RAR 2000).

Tris (1-chloro-2-propyl) phosphate (TCPP)

Identification de la substance

Numéro CAS	13674-84-5
Nom	Tris (1-chloro-2-propyl) phosphate (TCPP)
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide sans couleur
Formule brute	C ₉ H ₁₈ Cl ₃ O ₄ P
Masse Molaire (g.mol ⁻¹)	327.57
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	365.5
Densité liquide	1.29
Tension de vapeur (Pa)	5.64.10 ⁻⁵ à 25°C
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	1.080 à 20°C
Log Kow	2.36 ±0.36
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Substance enregistrée. RMO en cours.

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité aiguë

- Une DL50 de 2000 et 1260 mg/kg par voie orale ont été rapportées chez des rats mâles et femelles, (Anonyme, 1977) rapportée dans le rapport de l'ATSDR (2012). Des spasmes, une salivation, ataxie, et « spasmodic jumping » ont été observés.
- Des auteurs ont rapporté une DL50 par voie orale de 1500 mg/kg après une exposition de 96 heures chez des rats femelles (Kawasaki et al, 1982). Des tremblements et une respiration sifflante étaient observés 30 minutes après l'administration. Les rats survivants après 5 heures ne meurent pas plus tard.
- Une autre étude (non publiée et résumée dans le rapport EU RAR de 2008) a été menée chez des rats des deux sexes exposés par voie orale à des doses de 200, 500 ou 2000 mg/kg (5 animaux par sexe et par dose). Seules les 5 femelles ayant

reçu la dose la plus élevée meurent. Il n'y avait pas d'autre mortalité pour tous les autres niveaux de dose et pour les deux sexes. Les signes cliniques observés chez les femelles recevant la dose la plus élevée incluent une apathie, des spasmes, et des saignements au niveau nasal. Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé chez les deux sexes à 200 ou 500 mg/kg, et le poids corporel n'a pas été affecté. À l'autopsie, des poumons rougis sont observés chez les animaux qui sont morts au cours de l'étude (Stropp, 1996).

- Plusieurs rapports d'études, réalisés par des laboratoires de l'industrie, sont résumés dans l'évaluation européenne (EU RAR 2008) :
 - o Les études animales par inhalation sont quelque peu équivoques et manquent généralement de renseignements détaillés. Une étude (IRI, 1990) a abouti à une CL50 > 7 mg/L/4h. Un essai (Stauffer, 1979) a donné une valeur limite de CL50 > 4,6 mg/l/4heures. Aucun décès n'est survenu à cette concentration. Les signes de toxicité observés dans ces études, et dans 2 autres études (Environmental affairs and toxicology, 1981a et 1981b), sont insuffisamment présentés. Ils comprennent une léthargie, une baisse aiguë de poids, et des convulsions. De ces études, il semble que le TCPP est plus toxique lorsqu'il est administré sous forme d'aérosol sur le corps entier que par le museau seulement (nose-only). Ceci suggère qu'une partie de la toxicité systémique observée lorsque le TCPP est administré « corps entier » peut résulter de l'absorption par voie cutanée ou par voie orale. Au final, le TCPP est considéré par les auteurs comme ayant une faible toxicité par inhalation.
 - o Les études par voie orale chez le rat indiquent que la substance est modérément toxique, avec des valeurs de DL 50 pour les études de bonne qualité variant de 632 mg/kg à 4200 mg/kg (avec une majorité des valeurs < 2000 mg/kg). Les signes cliniques et macroscopiques de toxicité observés dans presque toutes les études incluent la dépression, l'ataxie, une posture voussée, la léthargie, une respiration accélérée, une augmentation de la salivation, des paupières partiellement fermées, des tremblements du corps, des poumons hémorragiques, le foie et/ou les reins sombres. Les auteurs du rapport indiquent qu'un NOAEL de 200 mg/kg peut être identifié pour la toxicité orale aiguë.

3. Toxicocinétique

3.1. Par voie orale

- La distribution tissulaire d'une dose équimolaire d'esters de phosphate radiomarqués au ¹⁴C, dont le TCPP, a été étudiée chez des rats Wistar mâles. Cinq rats ont reçu par gavage, une dose unique de 50 µmol/kg (16.38 mg/kg, solvant huile d'olive) et ont été euthanasiés à différents moments au cours d'une période de 7 jours. Les urines et les fèces sont recueillies toutes les 24 heures pendant 7 jours. La bile est recueillie toutes les 2 heures pendant les 30 premières heures, puis entre 36 heures et 48 heures. Les prélèvements tissulaires sont réalisés à 3, 6, 12, 24, 72, et 168 heures après l'exposition. Le TCPP atteint la concentration maximale dans les divers tissus après 5,7 heures. Les rapports de concentration tissu/sang les plus bas ont été enregistrés dans le cerveau, le cœur, les muscles, et les testicules, alors que les rapports modérés concernent le tissu adipeux, la rate et le poumon; et les rapports élevés concernent le foie et les reins. Les teneurs les plus élevées de radioactivité dans le foie et les reins ont été détectées au cours des 12 premières heures après l'administration. Sept jours après l'administration, la quantité de radioactivité la plus élevée est observée dans le foie. La plus longue demi-vie d'élimination de tous les tissus correspond au tissu adipeux et est égale à 103 heures. Sur la durée des 7 jours l'excrétion cumulée des métabolites marqués dans les urines est d'environ

60%. Le pic de l'excrétion par la voie biliaire se produit 2 heures après l'exposition, et environ 45% de la dose administrée est éliminée en 48 heures par cette voie. (Minegishi *et al*, 1988, étude non publiée, et résumée dans le rapport de l'ATSDR de 2012).

- Dans une étude non publiée (1984) de « Stauffer Chemical Co », et résumée dans le rapport EU RAR de 2008, deux types d'expériences ont été réalisées. Dans une première expérience de "récupération", les animaux ont été exposés au TCPP, puis l'urine, les fèces, et l'air expiré ont été recueillis pendant 8 jours (sans recueil de plasma). Dans la seconde expérience, des prélèvements de sang, d'urine et de matières fécales ont été réalisés. Dans les 2 cas, les rats Sprague-Dawley (5 mâles et 5 femelles par dose), ont été exposés par gavage à une dose de 200 mg/kg au TCPP marqué au ¹⁴C. Une dose de 20 mg/kg a également été administrée par voie intraveineuse à 5 rats mâles, et 5 autres rats mâles ont reçu cette même dose par voie orale. Les tissus ont été isolés au moment du sacrifice (huit jours après l'administration). La radioactivité a été mesurée par comptage en scintillation liquide (LSC). Les métabolites ont été purifiés et identifiés par chromatographie sur couche mince.

Après administration orale, la concentration maximale est atteinte après 0,5 à 2 heures dans le plasma et après 5,7h dans les tissus. Les concentrations de radioactivité tissulaire étaient dépendantes de la dose et de la voie d'administration. Le TCPP est largement métabolisé et il représente moins de 2% de la radioactivité urinaire ou fécale après administration par voie orale. La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique moyenne est de 48,7 h. L'excrétion urinaire et fécale est rapide et est dépendante de la dose et de la voie d'administration. Le ratio observé entre l'excrétion biliaire et l'excrétion fécale est indicative de la recirculation entéro-hépatique. Les métabolites identifiés dans les urines et les fèces, en ordre d'abondance, sont :

- L'acide 2-((bis ((1-chloropropan-2-oxo) phosphoryle) oxy) propénoïque;
- L'acide bis (1 - chloro-2- propyle) monophosphorique
- Le 1- chloro-2- propanol.

3.2. Par voie cutanée

- Une étude *in vitro*, présentée comme étant conforme aux lignes directrices 428 de l'OCDE, a été réalisée pour déterminer le pourcentage de TCPP ¹⁴C absorbé à travers la peau, lors de la manutention manuelle de mousses de polyuréthane souple contenant la substance. Les explants de peau humaine ont été exposés à des concentrations de TCPP, dans de la sueur artificielle pendant une période de 8 h, mimant l'exposition pendant une journée de travail. Les résultats montrent que les taux moyens d'absorption étaient respectivement de 33,3% et 38,1% pour les mousses faiblement dosées et les mousses fortement dosées en TCPP. Les taux de la substance dans les mousses ne sont pas communiqués. (TNO Quality of Life 2005, résumée dans le rapport EU RAR de 2008).
- Une étude d'absorption cutanée *in vitro* non publiée, utilisant des membranes de peau humaine, a été réalisée pour déterminer le taux d'absorption après application de ¹⁴C TCPP. Selon les auteurs, l'étude est conforme aux lignes directrices 428 de l'OCDE. Les explants de peau ont été exposés pendant 8 heures, mimant l'exposition pendant une journée de travail. L'absorption moyenne a été de 22,7%, 13,6%, et 3,7%, pour des doses de 0.002, 0.1, et 1 mg/cm², respectivement. (TNO Quality of Life 2006, résumée dans le rapport EU RAR de 2008).
- Une étude *in vitro* non publiée (BASF Aktiengesellschaft, 2007, résumée dans le rapport EU RAR de 2008) avec du ¹⁴C TCPP montre que la substance est métabolisée à 89%

en 4h par la fraction S9 hépatique, et à 61% en 24 heures par des tranches de foie (de rats Wistar Han). Il est précisé que le taux de récupération de la radioactivité après l'incubation du ^{14}C -TCPP avec la Fraction S9 est de 95%, alors qu'il est indiqué qu'il est simplement supérieur à 80% après incubation avec les tranches de foie. Les auteurs indiquent que le TCPP est hydroxylé par substitution du chlore dans les deux types d'incubation, et que celle-ci est suivie par une conjugaison acide glucuronique dans les tranches hépatiques. Ils précisent que le TCPP non métabolisé mesuré représente 11% et 39%, respectivement dans la Fraction S9 et dans les tranches hépatiques.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

- Aucune donnée de toxicité par inhalation et par voie cutanée n'a été retrouvée. Les études disponibles sont relatives à l'exposition par voie orale.
- L'administration de TCPP à des rats par gavage à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour pendant 7 jours n'a pas affecté de manière significative la prise de poids (Kawasaki *et al.* 1982).
- Plusieurs rapports d'études, réalisés par des laboratoires de l'industrie, et non publiés, sont résumés dans l'évaluation européenne (EU RAR 2008) :
- Une étude de toxicité par voie orale sur 13 semaines a été menée sur 20 rats mâles et 20 rats femelles nourris avec des aliments contenant du TCCP aux concentrations suivantes : 0, 52, 160, 481, et 1349 mg/kg/jour pour les mâles et 0, 62, 171, 570, et 1745 mg/kg/jour pour les femelles. Cette étude montre que le foie et la thyroïde sont les principaux organes cibles touchés. Les effets observés comprennent une augmentation statistiquement significative des poids absolus et relatifs du foie chez les mâles à toutes les doses, et chez les femelles aux deux doses les plus élevées, une hypertrophie des hépatocytes periportaux dans les groupes à dose élevée, et une hyperplasie modérée des cellules folliculaires de la thyroïde chez les mâles à toutes les doses et chez les femelles à la dose la plus élevée. Sur la base de l'augmentation des poids absolus et relatifs du foie, et de l'hyperplasie modérée des cellules folliculaires de la thyroïde chez les mâles, un LOAEL de 52 mg/kg/ jour est proposé (Stauffer Chemical Company, 1981).
- Une étude par voie orale sur 4 semaines, a exposé 6 rats mâles et 6 rats femelles à des concentrations de TCPP de 0, 10, 100 et 1000 mg/kg/jour. L'étude montre que le foie est l'organe cible, avec une augmentation du poids du foie, et une variation de l'activité enzymatique ALAT dans tous les groupes traités à forte dose, ainsi qu'une hypertrophie des hépatocytes chez les rats mâles traités à forte dose (Bayer, 1991).
- Une étude sur deux semaines a exposé 10 rats mâles et 10 rats femelles par voie orale à des aliments contaminés par la substance à des concentrations allant jusqu'à 1636 mg/kg/jour pour les mâles et 1 517 mg/kg/jour pour les femelles. Il a été observé une réduction significative du gain de poids et de la consommation alimentaire chez les mâles recevant la dose la plus élevée pendant la 2^{ème} semaine, mais pas « d'autres effets importants » selon le résumé du rapport européen (Stauffer Chemical Company, 1980).
- **Il n'y a pas de données de cancérogénicité. Cependant, en se basant sur l'étude de 13 semaines par voie orale citée plus haut, les auteurs du rapport européen proposent un LOAEL de 52 mg/kg/ jour, basé sur le risque que certains effets observés dans cette étude puissent avoir une évolution cancéreuse par un mécanisme non génotoxique.**

5. Neurotoxicité

Une étude de neurotoxicité retardée a été menée par voie orale sur 18 poules à 12.9 mg/kg, en 2 doses réparties sur un intervalle de 21 jours. Le TCPP a montré une toxicité modérée. Les principaux effets sont un poids moyen réduit, une baisse de la consommation

alimentaire, la perte de plumes, et la cessation de la ponte. Les données ne montrent pas d'inhibition de l'acétylcholinestérase plasmatique ou d'effet sur l'activité toxique de l'enzyme estérase cérébrale (brain neurotoxic esterase). Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de signe de neurotoxicité après exposition à court terme.

6. Toxicité sur la reproduction et effets de perturbation endocrinienne

- Dans une étude de toxicité pour la reproduction non publiée, et conduite selon les auteurs, en respect des lignes directrices 416 de l'OCDE, et résumée dans le rapport européen de 2008, 28 rats (par sexe et par groupe de dose) ont été exposés au TCPP par voie alimentaire sur deux générations successives. Les doses sont 0, 85, 293, et 925 mg/kg/j pour les mâles, et 0, 99, 330, et 988 mg/kg/j pour les femelles. Un LOAEL de 99 mg/kg/j pour les femelles est déterminé pour la toxicité parentale. Il est basé sur la diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, observées chez les animaux parents aux doses moyennes et élevées, et sur la baisse du poids de l'utérus, observée à toutes les doses. Pour les mâles, un NOAEL d'environ 85 mg/kg/j est dérivé pour la toxicité chez les parents, basé sur la diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, et les baisses du poids absolu de certains organes (rate, testicules, et vésicules séminales) observées chez les groupes moyennement et fortement exposés (TNO Quality of Life, 2007, in EU RAR, 2008).
- Dans cette étude sur deux générations, il n'a pas été observé d'effets liés au traitement pour le temps d'accouplement, l'indice d'accouplement, l'indice de fécondité des femelles, l'indice de fertilité mâle et femelle, la durée de gestation, et les pertes post-implantatoires. Il n'y a pas d'effet sur les paramètres spermatiques. Chez les femelles, la durée de l'œstrus et le nombre moyen de cycles par animal sont significativement augmentés chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée, et ce pour les deux générations. Une diminution du poids de l'utérus a été observée chez toutes les femelles traitées dans F0 et chez les femelles traitées à la dose élevée pour F1. Une augmentation significative du poids de l'hypophyse a également été notée chez les femelles recevant la dose la plus élevée pour les deux générations. Un LOAEL de 99 mg/kg est dérivé pour ces effets, basé sur l'effet sur le poids de l'utérus chez toutes les femelles traitées à F0 et chez les femelles traitées à la dose élevée en F1. De cette même étude, un LOAEL de 99 mg/kg est aussi dérivé pour la toxicité sur le développement. Il est basé sur l'effet du traitement sur le nombre d'avortements observés dans tous les groupes traités de la génération F0.
- Dans une autre étude non publiée et citée plus haut et résumée dans le rapport de l'ATSDR, l'exposition de rates gravides pendant les 20 premiers jours de gestation à des doses allant jusqu'à 893 mg/kg/jour par voie alimentaire n'a eu aucun effet significatif sur le nombre d'implantations ou de résorptions fœtales, sur le poids des fœtus, et sur l'incidence des malformations externes. Bien que les côtes manquantes et les retards de l'ossification du sternum aient été plus fréquents dans les groupes traités, la différence avec les contrôles n'était pas significative. La croissance néonatale et la viabilité au cours des 4 semaines après le sevrage étaient comparables entre les groupes traités et témoins. (Kawasaki *et al.* 1982).
- Les effets œstrogéniques et anti-œstrogéniques du TCPP ont été étudiés par Follmann et Wober (2006) en utilisant le test « recombinant yeast reporter gene assay » d'une part, et par l'induction de l'enzyme phosphatase alcaline dans des cellules cancéreuses humaines de l'endomètre Ishikawa. Le rapport indique que l'étude originale n'a pas été revue. Il n'y a pas d'induction d'effet œstrogénique ou anti-œstrogénique détecté dans aucun des deux essais. (EU RAR, 2008)

- Les tests de prédiction de liaison aux récepteurs œstrogéniques « œstrogene receptor binding », et de « reporter gene response » réalisés par l'Agence de protection environnementale du Danemark, montrent une prédiction négative pour le premier test, et une prédiction non robuste pour le deuxième test. Les prédictions ont été faites en utilisant le modèle Multicase basé sur les données du test du METI japonais présenté lors de la 6ème réunion du Groupe de Travail sur les tests et l'évaluation des perturbateurs endocriniens qui s'est tenue à Tokyo les 24-25 Juin 2002. (EU RAR, 2008)

7. Génotoxicité et mutagénicité

- Plusieurs tests *in vitro* de génotoxicité du TCPP sur Salmonella Typhimurium indiquent qu'il est non mutagène (Föllmann and Wober 2006, Abe and Urano 1994, et Zeiger *et al.* 1992, études cités par l'ATSDR, 2012)
- Selon la synthèse réalisée par l'ATSDR, les études sur des cellules de mammifères *in vitro* ont donné des résultats mitigés. Ainsi, dans un essai sur des cellules de hamster chinois V79, des résultats positifs de mutagénicité sont rapportés mais uniquement en présence d'activation métabolique, alors que ces résultats s'avèrent négatifs sans activation métabolique. Des résultats négatifs sont aussi signalés avec le test des comètes sur les mêmes cellules V79 que ce soit en présence ou en absence d'activation métabolique (ATSDR, 2012, et EU RAR, 2012).
- En se fondant sur plusieurs rapports industriels non publiés, le rapport européen conclut que le TCCP :
 - o n'est pas mutagène sur les bactéries et les levures.
 - o est clastogène sur des cellules de mammifères *in vitro*, après activation métabolique par la Fraction hépatique S9 de rat.
 - o n'est pas clastogène *in vivo* avec le test du micronoyau sur moelle osseuse de souris.
 - o n'induit pas une augmentation des aberrations chromosomiques dans les essais cytogénétiques sur moelle osseuse de rats.
 - o n'est pas génotoxique *in vivo*.

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

- Selon le rapport européen, qui se base sur des données industrielles non publiées, de nombreux tests montrent que la substance est non irritante pour l'œil et la peau du lapin. Il indique que l'absence « d'irritation suffisante » des yeux et de la peau, ainsi que l'absence d'irritation dans les études de toxicité aiguë par inhalation, suggèrent que la substance est peu susceptible de produire une irritation significative des voies respiratoires (EU RAR, 2008).
- Selon ce même rapport, deux études indiquent que la substance ne possède pas de potentiel significatif de sensibilisation cutanée :
 - o La première étude (Saf Pharm, 1979) est conduite sur 10 cochons d'Inde (avec 4 animaux témoins non traités). 0.1 ml d'une solution de TCPP à 5% est injectée par voie intradermique, puis suivie après 24 heures par une application de la substance non diluée pendant 48 heures, au point d'injection. Deux semaines après, une autre application de la substance est réalisée sous occlusion pendant 24 heures. Selon les auteurs, il n'y a aucune réponse significative observée.

- La deuxième étude (SafPharm, 2005), est réalisée selon les lignes directrices 429 de l'OCDE, et selon la méthode européenne B42 de 2004 (EC Method B42). Elle consiste à réaliser des tests sur des ganglions lymphatiques locaux « local lymph node assay » de souris. Les groupes d'animaux (par 4) sont traités par 25 µl de TCPP non dilué, ou dilué à 50% et 25%(v/v) dans un mélange : acétone/huile d'olive (4/1). Les auteurs ne notent aucun signe clinique ou de diminution de poids.

Il n'y a pas de données concernant le potentiel de sensibilisation respiratoire.

9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

Toutes les données de ce chapitre proviennent du rapport européen (EU RAR, 2008) qui résume l'ensemble des études disponibles au moment de la rédaction de ce rapport.

Écotoxicité

Les tests de toxicité aiguë menés sur deux espèces de poissons (*pimephales promelas* et *Lepomis macrochirus*), une espèce d'invertébrés (*Daphnia magna*) et une espèce d'algue (*Selenastrum capricornutum*) indiquent que les effets aigus apparaissent pour de fortes doses, supérieures à 10 mg/L. L'espèce la plus sensible est l'algue dont la concentration sans effet (NOEC) est évaluée à 6 mg/L. Selon la méthodologie européenne d'évaluation des risques, ces données conduisent à une estimation de la concentration environnementale sans effet (PNEC) de 120 µg/L. En l'absence de concentrations mesurées dans l'environnement, l'estimation de la concentration dans l'environnement susceptible d'être rencontrée (PEC) conduit à une valeur de 20 µg/L, soit une valeur largement inférieure au PNEC et donc une absence de risque d'effets écotoxiques.

PNEC utilisés dans l'évaluation du risque

Compartiment	Valeur du PNEC
Eaux continentales	0.64 mg/l
Sédiments des eaux continentales	2.92 mg/kg de poids sec (partition à l'équilibre)
Micro-organismes des déchets des stations d'épuration des eaux	7.84 mg/l
Eau de mer	0.064 mg/kg (par extrapolation de celle des eaux continentales)
sédiments marins	0.292 mg/kg de poids sec (par extrapolation de celle des sédiments des eaux continentales)
Sol	1.5 mg/kg de poids sec
Toxicité secondaire	< 11.6 mg/kg d'aliments
Réglementation	Non soumis au règlement CLP. Substance enregistrée. RMO en cours.

En conclusion, les auteurs indiquent :

« En ce qui concerne la toxicité secondaire, les données disponibles sur les effets signifient que la concentration prédite sans effet (PNEC) est basée sur une valeur limite. Cela signifie que tous les ratios PEC/PNEC³⁰ sont présentés comme supérieurs à des valeurs qui pourraient être interprétées comme induisant des problèmes potentiels. Toutefois, en raison des faibles ratios et de l'absence de potentiel de bioaccumulation significatif du TCPP, il est raisonnable de conclure qu'il n'y a pas de risques ».

Stabilité, hydrolyse, et biodégradation dans l'eau et les sédiments

- Il n'y a pas de données relatives à la dégradation dans les sols.

- Pour les autres compartiments de l'environnement, les études sont résumées dans le tableau suivant.

	Endpoint	Year test completed	Protocol cited	Results	Reliability ¹	Study reference
	Hydrolysis of TCPP	2001	EC method C10	$t_{1/2} > 1$ year at pH 4, 7 and 9 at 25°C	(1) valid without restriction	Geurts and van Veenendaal, 2001
	Phosphate ester hydrolysis	1992		Discussion of mechanisms only. Rates not given	(4) not assignable	Gerlt (1992)
	Stability in soil	-	-	-	-	-
	Distribution	-	-	-	-	-
28d	Ready biodegradability	Unknown	MITI	Not readily biodegradable	(4) not assignable	MITI, undated
28d	Ready biodegradability	1991	OECD 301e	Not readily biodegradable	(4) not assignable	Bayer, 1991a
28 d	Effectively a 'ready test' preceded by an acclimation phase	1993	USEPA TSCA 796.3100	Not biodegradable	(1) valid without restriction	Madsen, 1993
28d	Inherent biodegradability	1996	Modified MITI (II)	"evidence of inherent biodegradability"	(4) not assignable	SafePharm, 1996
84 d	Prolonged closed bottle test	2002	EC method C6 modified	Inherently biodegradable	(2) valid with restrictions	van der Togt and van Ginkel, 2002
64 d	Inherent biodegradability	2001	OECD 302A (SCAS)	Inherently biodegradable	(2) valid with restrictions	van Ginkel and Stroo, 2001

1 Cotation de Klimisch

La conclusion de ces travaux est que le TCPP n'est pas biodégradable et est donc susceptible d'être persistant dans l'environnement.

³⁰ PEC : Predicted Effect Concentration. PNEC : Predicted No Effect concentration

Enfin, les auteurs indiquent que le TCPP ne vérifie pas tous les critères de sélection PBT³¹, mais qu'il vérifie les critères de sélection pour P ou vP³².

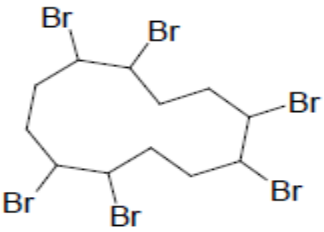
Hexabromocyclododécane (HBCD)

Le HBCD peut se présenter sous forme de 16 isomères. Le numéro CAS : 25637-99-4 est attribué au mélange non spécifique de tous les isomères, et le numéro CAS : 3194-55-6 est attribué au mélange des isomères de forme 1.2.5.6.9.10-HBCD.

Les isomères présentent des différences dans leurs effets sanitaires et dans leurs comportements dans l'environnement.

Le HBCD « technique » est généralement constitué de trois diastéréoisomères (qui diffèrent dans l'orientation tridimensionnelle des atomes de brome) qui sont appelés : α -, β - et γ -HBCD.

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	25637-99-4 ; 3194-55-6
α -HBCD	CAS: 134237-50-6
β - HBCD	CAS: 134237-51-7
γ - HBCD	CAS : 134237-52-8
Nom	Hexabromocyclododécane
Forme physique (à T° ambiante)	Solide
Formule brute	C ₁₂ Heures ₁₈ Br ₆
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	641.7
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	>190
Tension de vapeur	4.07x10 ⁻⁷ mm Hg à 21 °C
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	6.6 x10 ⁻² à 20°C
Log Kow	5.62
Réglementation	Soumise à autorisation Annexe XIV. Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361 Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP.

³¹ PBT : persistent, bioaccumulative, and Toxic.

³² vP : very persistent.

	Toxicité pour la reproduction, catégorie supplémentaire : effets sur ou via l'allaitement ; H362 Substance enregistrée.
--	--

1. Données humaines

- Il n'a pas été retrouvé de données humaines quantitatives concernant la toxicocinétique, le métabolisme ou la distribution du HBCD. Cependant, la substance a été détectée dans les tissus adipeux et dans le sang de personnes exposées dans leurs domiciles, leurs lieux de travail, et leurs voitures. De même, des études de surveillance avec des volontaires ont permis de montrer que la substance peut être transférée aux embryons et aux enfants, respectivement à partir du placenta et du lait maternel (Marvin et al, 2011).
- Le HBCD s'est avéré ne pas être un irritant cutané chez des volontaires exposés à des patchs ayant une teneur de 10% (US-EPA, 2014b).

2. Toxicité aiguë

- La toxicité aiguë du HBCD est considérée comme faible, au vu des valeurs de DL50 par voie orale et par voie cutanée chez les rongeurs, qui sont supérieures à 2 g/kg pc. Chez le lapin, une valeur de CL50 par inhalation de 0.2 g/kg pc est mentionnée par l'US-EPA (2014b).

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

- Les données toxicocinétiques sont parcellaires. Chez les rongeurs, les données disponibles montrent que le HBCD est facilement absorbé après absorption par voie orale, et est distribué préférentiellement dans les tissus adipeux et les muscles, puis dans le foie. Une part faible de la substance ingérée se retrouve dans les poumons, les reins, le sang, et le cerveau. La substance et ses métabolites sont éliminés principalement par les fèces (30 à 70%), et les urines (environ 16%). L'ECHA a évalué le taux de l'absorption cutanée entre 2 à 4%, et indique que le métabolisme global du HBCD de qualité « technique » n'est pas connu (ECHA, 2008).

4. Toxicité générale et cancérogénicité

Une étude non publiée, et citée par l'US-EPA (2014b) porte sur des souris B6C3F1 exposées par l'alimentation pendant 18 mois à 100, 1000, et 10 000 ppm de HBCD. Les résultats montrent une incidence de tumeurs hépatocellulaires chez tous les groupes exposés des deux sexes, mais aussi chez les témoins. Les auteurs indiquent qu'il n'y a pas de relation dose-réponse, et que le nombre de tumeurs chez les témoins est dans la fourchette des valeurs historiques de tumeurs observés pour cette souche de souris (Kurokawa et al, 1984).

- Deux rapports de laboratoires non publiés, et brièvement résumés dans le rapport de l'US-EPA (2014b) portent sur des rats Sprague Dawley exposés par gavage pendant 28 jours (Zeller et Kirsch, 1969) et 90 jours (Chengelis, 2001). Ils concluent tous les deux à une absence d'effets significatifs sur les paramètres de la reproduction, à l'exception « d'une très légère variation du nombre de follicules matures thyroïdiens » chez les femelles exposées à la dose de 4820 mg/kg/j pendant 28 jours.

5. Neurotoxicité

- Des rats adultes exposés pendant 90 jours par gavage à 100, 300, et 1000 mg/kg/j de HBCD, ne montrent aucun effet lié au traitement, lors d'une série de tests d'évaluation des activités fonctionnelles et de motricité (Chengelis, 2001)
- Dans une étude conforme aux lignes directrices 415 de l'OCDE de Lienthal et al (2006), citée dans le rapport de l'US-EPA (2014b), des nouveau-nés, qui proviennent de parents soumis à une exposition par l'alimentation avant et pendant l'accouplement, ainsi que pendant la gestation, la lactation, et après le sevrage, à 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, et 100 mg/kg/j, sont soumis à l'âge de 110 et 140 jours à des tests de dépréciation cataleptique³³ et auditive. IL est constaté une perte auditive dans les basses fréquences à partir de 0.2 mg/kg/j (BMD_{0.5}=1 mg/kg/j), et des effets sur la motricité musculaire. Les auteurs indiquent qu'il n'y a aucune modification des principaux paramètres de la reproduction en comparaison des contrôles (Lilienthal, et al, 2006).

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

Une étude est, selon les auteurs, conforme aux lignes directrices 416 de l'OCDE. C'est une étude sur des rats Sprague Dawley exposés par l'alimentation sur deux générations, à des doses variant de 10.2 à 1363 mg/kg/j. Il n'y pas d'effets sur les principaux paramètres étudiés chez les 2 générations (taux de copulation, de gestation, nombre d'implantations, et nombre de naissances). Par contre, Il est observé une diminution significative du nombre de follicules primordiaux ovariens chez les femelles F1. Le NOAEL et le LOAEL sont respectivement de 14.3 mg/kg/j et 138 mg/kg/j (Ema et al, 2008).

Plusieurs études portant sur l'effet du HBCD sur le développement embryonnaire et post natal montrent une toxicité plus ou moins importante chez des rongeurs (principalement des rats) exposés par l'alimentation :

- Des rates gravides Crj:CD sont exposées par l'alimentation de GD10 à PND 20 aux doses moyennes suivantes : 14.8, 146.3, et 1504.8 mg/kg/j. La toxicité maternelle se manifeste par une augmentation relative du poids de la thyroïde, avec une hypertrophie dose-dépendante des cellules folliculaires thyroïdiens. Chez la descendance, il est observé une augmentation relative du poids de la thyroïde et du foie (à 14.8 et 146.3 mg/kg/j) et une « tendance à l'augmentation de l'incidence de l'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, qui est statiquement significative à 146.3 mg/kg/j ». A la plus forte dose, il est noté une augmentation de la concentration de la TSH avec baisse de celle de la T3, ainsi qu'une diminution de la densité des oligodendrocytes cérébraux au nucléotide 3' phosphodiesterase. Les valeurs de NOAEL et LOAEL maternels sont respectivement de 146.3 et 1504.8 mg/kg/j, et ceux des fœtus sont respectivement de 14.8 et 146.3 mg/kg/j (Saegusa et al, 2009).
- Dans l'étude sur deux générations, citée ci-dessus (Ema et al, 2008), les auteurs indiquent qu'il y a une augmentation de la mortalité des F1 durant la lactation.
- Un rapport non publié, et résumé par l'US-EPA (2014), indique des rates gravides exposées par gavage de GD6 à GD19 jusqu'à 1000 mg/kg/j, ne montrent aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale.
- Une autre étude ancienne (Murai et al, 1985), indique que des rates gravides exposées par l'alimentation pendant les 20 premiers jours de gestation à 0, 5, 50, 500 mg/kg/j pc ne montrent aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale, ni de signe de toxicité après la naissance pendant les 6 premières semaines qui suivent la naissance. Le NOAEL est de 500 mg/kg/j. Il n'y a pas de LOAEL.

³³ La catalepsie est définie par une perte ponctuelle de la contraction volontaire des muscles.

- Des souriceaux mâles nouveau-nés NMRI sont exposés à une dose unique de 0.9 ou 13.5 mg/kg de la substance à PND10. Les effets observés à la plus forte dose sont une diminution de l'accoutumance à leur environnement, de la locomotion, et de la capacité à se redresser pendant les 20 premières minutes. Pas d'effet à faible dose. NOAEL=0.9 mg/kg et LOAEL= 13.5 mg/kg (Eriksson et al, 2006)

Effets de perturbation endocrinienne

- Dans l'étude sur deux générations d'Ema et al (2008) citée ci-dessus, il est noté une modification des taux des hormones sériques suivantes : augmentation de la TSH chez les femelles F0 et F1, diminution de la FSH chez les mâles F0, augmentation de la FSH chez les femelles F0, et augmentation de la DHT chez les mâles F1. Il y a aussi une augmentation du nombre de cellules folliculaires thyroïdiennes dont la taille est diminuée chez les femelles F0. Il n'y a pas de modification significative des taux hormonaux plasmatiques de testostérone, d'œstradiol, de progestérone, et de l'hormone lutéinisante. Les auteurs indiquent que l'effet sur les niveaux de TSH est constaté pour tous les groupes et pour les 2 générations, et est donc dû à l'action du HBCD. Un LOAEL=14 mg/kg/j, basé sur l'augmentation de TSH chez les femelles F0 peut être dérivé de cette étude.
- Dans l'étude de Saegusa et al (2009), citée ci-dessus, il est noté une augmentation relative du poids de la thyroïde, avec une hypertrophie dose-dépendante des cellules folliculaires thyroïdiennes (de 14.8, 146.3, et 1504.8 mg/kg/j)
- Dans l'étude de Zeller et Kirsch (1969) citées ci-dessus, il est observé chez les rats exposés par gavage pendant 28 jours (à 940, 2410, et 4820 mg/kg/j), une hyperplasie microfolliculaire thyroïdienne et une augmentation de l'activité de l'épithélium thyroïdien à partir de 940 mg/kg/j. L'amplitude de ces effets augmente avec les niveaux d'exposition.

Sur la base de plusieurs tests *in vitro*, l'US-EPA (2014) indique que le HBCD (dont les formes γ et α) a une activité compétitive à l'égard de récepteurs androgéniques et de la progestérone de cellules humaines et de rats, normales ou tumorales.

7. Génotoxicité et immunotoxicité

Les tests de mutagénicité et de génotoxicité effectués sur des cellules bactériennes et les cellules de mammifères se sont avérés négatifs. Il n'a pas été retrouvé d'études d'aberration chromosomique *in vitro* sur les lymphocytes humains (US-EPA, 2014)

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

Les tests de sensibilisation cutanée et respiratoire, et d'irritation oculaire se sont avérés négatifs, respectivement chez le cochon d'inde et la souris, et chez le lapin. Il n'y a pas de données concernant la sensibilisation respiratoire. (US-EPA, 2014).

9. Effets sur l'environnement

• Écotoxicité

En se basant sur les résultats de plusieurs tests d'écotoxicité sur des poissons, des daphnies, et des algues, l'US-EPA indique l'écotoxicité aquatique en exposition aiguë est élevée, en particulier sur les algues avec une valeur estimée de concentration létale 50% égale à 0.027 mg/l. De même, les données expérimentales d'écotoxicité chronique sur la daphnie montrent que la substance (en particulier le γ -HBCD) est très toxique, avec des valeurs de LOEC et de NOEC respectives de 0.0056 et 0.0031 mg/l après 21 jours

d'exposition. Plusieurs effets de toxicité aviaire ont été mis en évidence avec une valeur de NOAEC de 0.7 mg/kg pour la reproduction.

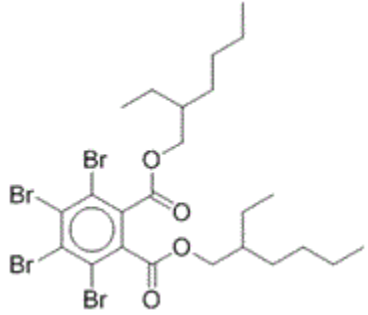
- **Devenir et persistance dans l'environnement**

En se basant aussi bien sur les données expérimentales que sur des estimations basées sur la relation structure-activités de la substance, l'US-EPA conclut que la substance est relativement stable dans les différents compartiments de l'environnement, avec une faible photo-décomposition dans l'air, une faible mobilité dans les sols, et une faible volatilité à partir des eaux de surface des lacs et des rivières.

Tetrabromophthalate de bis(2-éthylhexyle) (TBPH)

La substance est souvent utilisée dans un mélange commercial appelé « Firemaster 550 » ou FM 550, dont il constitue 50%, le reste étant un autre RF, le TBB (Benzoic acid, 2, 3, 4,5-tetrabromo-, 2-éthylhexyle ester - N° CAS : 183658-27-7).

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	26040-51-7
Nom	Di (2-éthylhexyle) tetrabromophthalate
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide
Formule brute	$C_{24}H_{44}Br_4O_4$
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	706.14
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	>300
Pression de vapeur	<10 ⁻⁸ mm Hg à 25°C
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	2x10 ⁻⁹
Log Kow	12
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319 Substance enregistrée.

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité aiguë,

- Les données de toxicité aiguë indiquent une faible toxicité. Les DL50 par voie orale et par voie cutanée sont supérieures à 2000 mg/kg, respectivement chez le rat et chez le lapin. La CL50 par inhalation est supérieure à 200 mg/l chez le rat.

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

- Les données de toxicocinétique sont très parcellaires et sont relatives le plus souvent à des études de métabolisme *in vitro* sur des fractions subcellulaires, en particulier les fractions hépatiques rongeurs. Elles montrent que le métabolite primaire est un bromophtalate, le mono (2-éthylhexyle) tétrabromophtalate (TBMEHP, N° CAS : 61776-60-1). En présence de carboxylesterase porcine purifiée, une formation de TBMEHP est détectée. Il n'y a pas de détection de métabolites du TBMEHP de phase II.
- Une seule étude *in vivo* a été retrouvée (Patisaul et al, 2013), mais elle concerne le FM550, qui est un mélange commercial contenant 50% de TBBH et 50% de TBB. Cette étude montre qu'après exposition de rates par voie orale au FM550 de GD8 à PND21 à 1 mg/kg/j, le TBBH est retrouvé dans le foie, mais pas dans les muscles et les tissus adipeux. Selon cette étude, la substance n'est retrouvée dans aucun tissu adipeux de la descendance.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

Il n'y a pas de données sur la cancérogénicité de la substance. L'US-EPA (2014b), en se basant sur la comparaison de structure de la substance avec à celle d'un analogue chimique, dont la formule chimique est confidentielle, estime que ce risque ne peut être exclu.

5. Neurotoxicité

Il y a peu de données recensées.

Une fiche de données de sécurité publiée par un producteur de RF indique que des rats exposés par voie orale pendant 28 jours, à des doses pouvant aller jusqu'à 1000 mg/kg/j, ne montrent aucun effet neurotoxique (Chemtura, 2006). Dans une fiche ultérieure, le producteur indique « qu'il est possible que des effets neurologiques surviennent après avoir inhalé ou avalé de grandes quantités de la substance, ou après une exposition à long terme. Cette indication est basée sur les effets d'un composé similaire présent dans un mélange commercial³⁴» (Chemtura, 2008).

6. Toxicité sur la reproduction et effets de perturbation endocrinienne

- Les données disponibles sont relatives à des rapports d'études pour l'industrie, qui ne contiennent pas suffisamment de détails. Elles sont relatives aux effets du produit commercial qui contient la substance (US-EPA, 2014b).
- Une étude traite des effets du métabolite du TBPH, le TBMEHP administré à des rates Fischer gravides aux doses de 200 et 500 mg/kg/j aux jours 18 et 19 de gestation. Les effets maternels apparaissent surtout à la plus forte dose. Ils incluent une baisse significative de l'enzyme phosphatase alcaline hépatique et de celle de l'alanine aminotransférase (ALAT), et une augmentation du nombre d'hépatocytes altérés. Il y a

³⁴ Traduction libre

aussi une baisse du cholestérol sérique et de la T3 (pas la T4). NOAEL = 200 mg/kg/j et LOAEL = 500 mg/kg/j. Sur les fœtus, il a été observé une augmentation significative du nombre de tubes séminifères modifiés, en comparaison à ceux des fœtus issus de parents non exposés (Springer et al, 2012).

- Une étude (Patisaul et al, 2013) porte sur les effets du mélange FM550 sur des rates gravides Wistar exposées à 0.1 et 1 mg/kg/j de GD8 à PND21. Les effets sur le développement incluent une puberté femelle précoce, une prise de poids, un comportement exploratoire altéré, une augmentation de la thyroxine T4, et une augmentation de l'épaisseur du ventricule gauche chez les mâles (LOAEL = 1 mg/kg/j, NOAEL = 0,1 mg/kg/j).
- Trois rapports d'études pour l'industrie traitent des effets du mélange commercial BZ54, dont le TBPH constitue le composé principal. Ils indiquent que des effets de toxicité maternelle et fœtale se produisent à forte dose (165 et 100 mg/kg/j, respectivement dans une étude sur 2 générations, et dans une étude prénatale). Il n'est cependant pas possible d'attribuer ces effets au TBPH seul (MPI Research, 2008a et 2008b). Le troisième indique que le TBPH est potentiellement toxique sur le développement après exposition à long terme (Chemtura, 2008).
- Une étude indique que TBPH ne modifie pas l'activité œstrogénique et androgénique dans un test *in vitro* sur la levure (Ezechias et al, 2012).
- Un autre rapport fait état de modifications histopathologiques du thymus, des testicules, de l'épididyme, des organes reproducteurs femelles, et des reins de rats exposés par voie orale. Il n'est pas donné plus de précisions (Chemtura, 2006).

7. Génotoxicité et immunotoxicité

- Les tests de génotoxicité et de mutagénicité montrent que les effets sont négatifs à modérés. Ainsi, le résultat est faiblement positif pour le test d'aberration chromosomique sur les lymphocytes humains, alors qu'il se montre négatif en utilisant le mélange FM550. Le test de mutations géniques est aussi négatif sur des bactéries, ainsi que le test *in vivo* des aberrations chromosomiques sur micronoyau de souris (US-EPA, 2014b).
- Il n'y a pas de données d'immunotoxicité. Cependant, le rapport de Chemtura (2008) estime que la substance peut avoir un effet potentiel sur le thymus après exposition à long terme, et ce en se basant sur les effets du mélange commercial BZ54 HP.

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

- Les tests d'irritation cutanée et oculaire sont faiblement positifs (US-EPA, 2014b).
- Le test de sensibilisation cutanée sur les cochons d'inde s'avère négatif, alors que les tests réalisés avec le produit commercial FM550 se sont avérés positifs. Pas de données sur la sensibilisation respiratoire (US-EPA, 2014b).

9. Effets sur l'environnement

Écotoxicité

- Il n'y a pas de données expérimentales sur l'écotoxicité de la substance.
- En se basant sur une valeur estimée de Log Kow égale à 12 d'une part, et sur le fait que les niveaux d'exposition produisant des effets sur les poissons, les daphnies et les algues, sont supérieures à la concentration estimée de la solubilité de la substance dans l'eau, les données sont en faveur d'une faible écotoxicité aussi bien en exposition aiguë, qu'en exposition chronique.

Devenir et persistance dans l'environnement

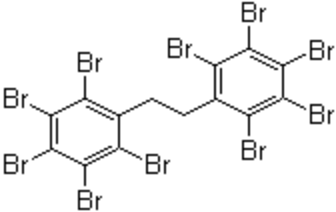
- Les modèles de fugacité, basés sur les données physico-chimiques, indiquent qu'à l'état d'équilibre, la substance se retrouve en priorité dans les sols, puis dans les eaux. Son hydrolyse n'est pas attendue, et son transfert des sols vers les eaux de surface est estimé comme étant limité. La volatilité de la substance à partir des eaux de surface est faible. Sa fraction particulaire dans l'air devrait subir une déposition humide ou sèche.
- Les données disponibles indiquent que le processus primaire d'élimination de la substance produit des métabolites et des produits de dégradation très persistants dans l'environnement.
- Les données d'études de biomonitoring montrent que le TBBH est présent dans plusieurs espèces, en particulier celles de la chaîne alimentaire, qui montrent que la substance y est à une concentration élevée. Sur cette base, le TBBH est considéré comme ayant une bioaccumulation élevée dans les espèces aquatiques et terrestres.

Décabromodiphényléthane (DBDPE)

C'est un analogue structural du DécaBDE (C₁₂Br₁₀O), mis au point pour être utilisé comme RF substituant de ce dernier.

Les données de toxicité, d'écotoxicité, et de son devenir dans l'environnement, sont très insuffisantes, et relèvent le plus souvent de données industrielles non publiées.

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	84852-53-9
Nom	Décabromodiphényléthane Bis(pentabromophényl)éthane 1,1'-(éthane-1,2-diyl)bis[pentabromobenzène]
Forme physique (à T° ambiante)	Solide
Formule brute	C ₁₄ H ₄ Br ₁₀
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	971.2
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	>350
Pression de vapeur	<7 x 10 ⁻⁷ mm Hg
Solubilité dans l'eau (g.l ⁻¹)	7.2 x 10 ⁻⁴
Log Kow	14
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 4 ; H413 Décision du CORAP : Classé comme substance PBT

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité aiguë

- En se basant sur 2 valeurs disponibles de DL50, et qui sont supérieures à 5000 mg/kg (par voie orale), et à 2000 mg/kg (par voie cutanée), respectivement chez le rat et le lapin, la toxicité en exposition aiguë s'avère faible (Hardy et al, 2002; et 2004).

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

Trois études de toxicocinétique sont retrouvées :

La première est décrite dans un rapport d'étude industrielle (Hardy, 2004) sur le RF appelé Saytex ® 8010, dont un résumé est disponible sur le rapport de l'US-EPA (2014a). Il n'y a pas d'indications sur la pureté du produit, ni de détails de l'expérience réalisée. Le rapport conclut à une très faible absorption de la substance dans le tractus gastro-intestinal, sans qu'elle soit détectée dans la bile, le sang, ou l'urine. Elle est excrétée dans les fèces.

- La deuxième est décrite dans un rapport industriel non publié (Black, 2012), résumé par l'US-EPA (2014a). Des rats sont soumis à une dose unique de la substance radiomarquée par voie orale. Le rapport indique que 89% de la radioactivité est retrouvée dans les fèces après 168 jours. La substance n'a pas été retrouvée dans les urines et dans la bile, et les niveaux de radioactivité tissulaire sont inférieurs au seuil de détection.
- La troisième est une étude de Wang et al (2010). Il s'agit d'une étude comparative portant sur la substance et sur son analogue, le DécaBDE. Elle porte sur les données de distribution tissulaire, de transformation, et des effets biologiques. Des rats mâles ont été séparément exposés par voie orale aux deux substances (dissoutes dans de l'huile de maïs) à 100 mg/kg/j pc pendant 90 jours. Les résultats montrent que la teneur des tissus en DBDPE est environ 3 à 5 fois plus faible que celle en DécaBDE. La substance est retrouvée dans tous les tissus examinés : sérum, foie, reins, et tissus adipeux. Les résultats montrent aussi qu'une biotransformation de la substance se produit avec une débromation en composés bromés plus légers, dont 7 sont inconnus. Les auteurs indiquent que cette débromation du DBDPE n'est pas la voie métabolique principale chez le rat.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

Les études citées ci-dessus (Hardy, 2002 et 2004 ; et Wang et al, 2010), relatives à des expositions répétées par voie orale sur des rats pendant 28 et 90 jours, indiquent une faible toxicité avec aucun effet observé jusqu'à plus de 1000 mg/kg/j, à l'exception d'une augmentation du poids du foie de rats, associée à une vacuolisation légère des hépatocytes dans l'étude de 90 jours. Cet effet régresse après 28 jours sans exposition.

Pas de données sur les effets cancérogènes. Selon l'US-EPA, en se basant sur son analogie structurale du DBDPE avec le DécaBDE, le potentiel cancérogène de la substance ne peut être exclu (US-EPA, 2014a)

5. Neurotoxicité

Pas de données en expérimentation animale sur des rongeurs adultes.

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

Une seule étude est retrouvée. Elle porte sur les effets du produit commercial Saytex 8010, à des doses allant jusqu'à 1250 mg/kg/j en exposition par gavage sur des rats et des lapins gravides exposés respectivement à GD6-15, et à GD6-18. Il n'y a pas d'effet de toxicité

maternelle et de malformations fœtales liés au traitement. Cependant, les données de neurotoxicité lors du développement embryonnaire, observés chez les rongeurs exposés au DécaBDE, permettent de penser que le DBDPE peut donner des effets similaires à ceux produits par le DécaBDE (US-EPA, 2014a et 2008 ; et EU-RAR, 2002)

7. Génotoxicité et immunotoxicité

Les tests *in vitro* de mutagénicité sur *Salmonelle typhimurium*, et d'aberration chromosomique sur des cellules CHO, avec et sans activation métabolique, sont négatifs.

Les tests de sensibilisation cutanée sur cochon d'inde, et d'irritation oculaire et cutanée sur des lapins, effectués avec le produit commercial Saytex 8010, sont négatifs (Hardy, 2002; et 2004).

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

Pas de données.

9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

• Écotoxicité

Les données d'écotoxicité aiguë expérimentale sur la daphnie et les estimations de toxicité aiguë et chronique (ECOSAR) sur les algues vertes et sur les invertébrés des eaux salées, indiquent que la substance est sans effet à saturation et n'est pas toxique pour les poissons, les daphnies, et les algues vertes (US-EPA, 2014a)

• Devenir et persistance dans l'environnement

Les modèles de fugacité, basés sur les données physico-chimiques, et les quelques données expérimentales existantes indiquent que la substance se retrouve en priorité dans le sol, dans lequel, il est attendu qu'elle soit très peu mobile. Son transfert des sols vers les eaux de surface est estimé comme étant peu important. L'estimation de sa $\frac{1}{2}$ vie volatile indique une faible volatilité à partir des eaux de surface, et à partir de surfaces sèches. Sa fraction particulaire dans l'air devrait subir une déposition humide ou sèche.

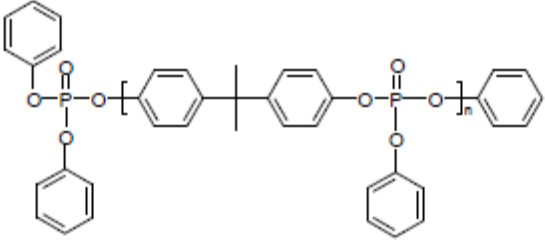
L'ensemble des données indiquent une forte persistance dans les différents compartiments de l'environnement.

Les données d'études de biomonitoring montrent que la substance est présente dans plusieurs espèces, en particulier celles de la chaîne alimentaire, et qu'elle y est à concentration élevée. Sur cette base, le TBBH est considéré comme ayant une bioaccumulation élevée dans les espèces aquatiques et terrestres (US-EPA, 2014a)

Bisphénol A Bis-(diphenyl phosphate) (BAPP)

Le BAPP est l'un des polymères qui est proposé en remplacement du DécaBDE. Le monomère de base (n=1) a une masse moléculaire de 693. Le produit du commerce est généralement composé de 80% de BAP, et le reste est constitué de dimères (n=2), et de trimères (n=3). Il contient généralement comme impuretés : du bisphénol A (CAS : 80-05-1), du TPP (CAS : 115-86-6) et du phénol (CAS : 108-95-2) (US-EPA, 2014a).

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	181028-79-5 ; Monomère (n=1) : 5945-33-5
Nom	Bisphénol A Bis-(diphenyl phosphate)
Forme physique (à T° ambiante)	Solide
Formule brute	$C_{39}H_{34}O_8P_2$ (n = 1)
Masse molaire (g.mol⁻¹)	693 (n = 1)
Formule développée (semi)	
Point d'ébullition (°C)	>201
pression de vapeur	$<9 \times 10^{-6}$ à 25°C
Solubilité dans l'eau (g.l⁻¹)	<10 ⁻³
Log Kow	>6
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411 ou Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 4 ; H41 Substance enregistrée.

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité

Les rares données disponibles proviennent toutes de l'organisme australien de réglementation des produits chimiques « National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme »³⁵ (NICNAS NA/773, 2000 et NICNAS NA/773, 2000) dont les informations sont résumées dans le rapport de l'US-EPA (2014a). Ces données sont souvent incomplètes et manquent de précisions.

Elles sont résumées ainsi :

- Les valeurs disponibles de DL50 par voie orale et par voie cutanée sont supérieures à 2000 mg/kg chez le rat, et sont donc en faveur d'une faible toxicité en exposition aiguë.
- Les tests de génotoxicité et de mutagénicité sur *Salmonella typhimurium*, sur des cellules CHO et CHL, et sur les cellules de la moelle osseuse de souris traitées à 2000 mg/kg, sont tous négatifs.
- Les tests de sensibilisation cutanée sur le cochon d'inde, et d'irritation cutanée et oculaire sur le lapin sont négatifs.
- L'exposition de rats Sprague Dawley par gavage pendant 28 jours à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/j (les détails de l'étude ne sont pas disponibles) n'induit aucune modification liée au traitement pour les paramètres suivants : poids corporel, consommation alimentaire, signes cliniques et biochimiques, poids des organes, histopathologie.

En absence d'autres données expérimentales, les experts de l'US-EPA (2014a) ont évalué le potentiel d'autres effets sur la base d'une l'analogie structurale avec d'autres substances. Ils indiquent ainsi un faible potentiel de cancérogénicité, de reprotoxicité, de neurotoxicité, d'immunotoxicité, et d'effets sur le développement.

3. Effets sur l'environnement

• Écotoxicité

Les données d'écotoxicité aiguë expérimentale pour la daphnie, les poissons, et les algues, sont disponibles pour le monomère de base (n=1) et pour le produit commercial, et sont en faveur d'une absence d'effets jusqu'au niveau de concentration limite de la solubilité dans l'eau.

Pour l'écotoxicité chronique, les données expérimentales existent seulement pour la daphnie et pour le produit commercial. Pour le poisson et les algues, les estimations de toxicité (ECOSAR) indiquent que la substance est sans effet à saturation et n'est pas toxique pour les poissons, les daphnies, et les algues vertes (US-EPA, 2014a)

• Devenir et persistance dans l'environnement

Les données sont basées sur des estimations de comportement (modèles de fugacité de niveau III) et sur quelques données expérimentales du monomère de base (n=1). Elles indiquent que la substance se retrouve en priorité dans le sol et les sédiments, dans lesquels, il est attendu qu'elle soit très peu mobile. Son transfert des sols vers les eaux de

³⁵ <http://www.nicnas.gov.au/>

surface est estimé comme étant peu important. L'estimation de sa $\frac{1}{2}$ vie volatile indique une faible volatilité à partir des eaux de surface, et des surfaces sèches. Dans l'atmosphère, la substance devrait se trouver uniquement sous sa fraction particulaire, qui devrait subir une déposition humide ou sèche. Il est attendu que les composés du produit commercial ayant des poids moléculaires plus élevés devraient avoir un comportement similaire à celui du monomère de base.

L'ensemble des données indiquent une forte persistance dans les différents compartiments de l'environnement.

L'estimation du facteur de bioaccumulation (BAF : Bioaccumulation factor) pour le composé prédominant est de 1100, et est en faveur d'une bioaccumulation élevée dans les espèces aquatiques et terrestres (US-EPA, 2014a).

Résorcinol Bis-Diphénylphosphate (RDP)

(N° CAS : 57583-54-7 (n=1) ; 98165-92-5 (n=2) ; et 125997-21-9 (produit du commerce))

Le RDP est l'un des polymères qui a été proposé en remplacement du DécaBDE. Le monomère de base (n=1) et le dimère (n=2) ont des masses moléculaires inférieures à 1000. Le produit du commerce est majoritairement constitué par le monomère (n=1) (95 à 99% du mélange), et le reste est constitué d'oligomères (n=2, 3, etc.) et de triphényle-phosphate (1 à 5%) (EPA, 2010a).

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	57583-54-7, 98165-92-5, et 125997-21-9
Nom	Résorcinol Bis-Diphénylphosphate Bis(phosphate) de tétraphényle et de <i>m</i> -phénylène
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide
Formule brute	C ₃₀ H ₂₄ O ₈ P ₂ (n = 1)
Masse molaire (g.mol⁻¹)	574.46 (n = 1)
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	>300
Tension de vapeur	<1.9x10 ⁻⁵ à 20°C
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	<1.05 mg/l
Log Kow	4.93
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 3 ; H412 Décision de l'évaluation : réaliser des essais de mutagénicité.

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité aiguë

Il y a très peu de données expérimentales pour ce RF. Les données disponibles sont essentiellement industrielles (telles qu'enregistrées sur le site de l'Echa, et/ou résumées par l'US-EPA (2010a)), et indiquent plusieurs valeurs de toxicité aiguë :

- une valeur de DL50 supérieure à 5000 mg/kg chez le rat par voie orale,
- une valeur de DL50 de 2000 mg/kg chez le rat par voie cutanée).
- une valeur de CL50 égale à 4.15 mg/l chez le rat (par aérosol, nose-only) est aussi donnée, mais celle-ci ne peut être prise en compte du fait de l'incertitude sur la concentration réellement inhalée (US-EPA, 2014a).

3. Toxicocinétique, métabolisme et distribution

Une publication rapporte les résultats de plusieurs rapports d'étude du métabolisme et de la toxicocinétique de la substance marquée chez le rat, la souris, et le singe (Feudenthal et al., 2000). Elle est détaillée sur le site de l'Echa, et est résumée par l'US-EPA (2014a). Cette étude, qui a utilisé du C¹⁴-RDP chez le rat, la souris, et le singe, montre que la substance est facilement absorbée par voie orale, et elle est absorbée dans une moindre mesure par voie cutanée. Les principaux métabolites sont excrétés dans les fèces, l'urine, et dans l'air expiré sous forme de CO₂.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

Des rats Sprague Dawley (10 par sexe et par dose) sont exposés par inhalation (aérosol) pendant 4 semaines à 0.1, 0.5, et 2 mg/l de RDP. Les effets rapportés sont une baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les mâles, et une inhibition de la cholinestérase plasmatique chez les femelles à la plus forte dose. Il est aussi observé une inhibition significative de la choline-estérase plasmatique à 0.5 et à 2 mg/l, sans qu'il n'y ait de signes cliniques de neurotoxicité. Il est aussi observé des « foyers blancs » dans les poumons et des histiocytoses alvéolaires aux deux plus fortes doses. Selon l'US-EPA (2014a), cette étude n'a pas pris en compte l'ensemble des paramètres neurologiques cibles d'une part, et les « foyers blancs » cités ne sont pas considérés comme des effets spécifiques au RDP, car ils sont caractéristiques de l'exposition à des matériaux non cytotoxiques et insolubles dans l'eau.

Des souris femelles B6C3F1 (50 par dose) sont exposées par gavage à 50, 500, 1500, et 5000 mg/kg pendant 28 jours au produit commercial RDP. Il n'y a pas d'effets sur le poids corporel ou celui des organes. Il n'y a pas de modifications histopathologiques. Il y a une diminution significative de l'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et de l'activité de la pseudo-cholinestérase plasmatique à toutes les doses, mais ces deux activités enzymatiques retournent aux niveaux de celles des témoins à l'issue d'une période de récupération de 60 jours (2014a).

Il n'y a pas d'étude de cancérogénicité disponible sur ce composé.

5. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

- Une étude sur deux générations a porté sur les effets reprotoxiques de la substance (Pakalin et al, 2007). Des rats Sprague Dawley (30 par sexe et par dose) sont exposés par la nourriture à 50, 500, et 1000 mg/kg de RDP pendant 10 semaines. Il n'est pas précisé si l'exposition s'arrête après l'accouplement ou continue pendant la grossesse. Les résultats ne montrent pas de signe clinique de toxicité, ni de modification des principaux paramètres de la reproduction ou de la fertilité, ni de lésions des organes

reproducteurs. Les effets adverses rapportés sont un retard dans l'ouverture vaginale et dans la séparation préputiale aux deux plus fortes doses.

- Une autre étude, non publiée résumée par l'US-EPA (2010) a porté sur les effets de la substance sur des lapines gravides exposées par gavage à 50, 200, et 1000 mg/kg du produit commercial à GD6-28. Les auteurs indiquent qu'aucun effet adverse n'a été observé pour les paramètres suivants : consommation alimentaire, poids corporel et des organes des F0, poids corporel, et intégrité du développement embryonnaire des F1.

6. Génotoxicité et immunotoxicité

- Les tests de mutagénicité *in vitro* sur *Salmonella typhimurium* et sur *Escherichia Coli* sont négatifs. Il en est de même du test d'aberration chromosomique *in vitro* effectué sur des lymphocytes humains en culture, et du test sur des érythrocytes de souris après exposition unique par voie orale à 500 et 5000 mg/kg pc (Pakalin et al, 2007 ; US-EPA, 2010).
- Des souris femelles B6C3F1 (50 par dose) sont exposées par gavage à 50, 500, 1500, et 5000 mg/kg pendant 28 jours au produit commercial RDP. Les paramètres suivants, liés à l'activité immunitaire, ne présentent pas de modifications en comparaison des témoins non exposés : nombre et type de cellules péritonéales, activité phagocytaire des macrophages du péritoine, susceptibilité à l'infection, activité des cellules tueuses de la rate, blastogenèse des lymphocytes, et activité des anticorps.

7. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

Il n'y a pas de données sur la sensibilité cutanée et respiratoire. La substance produit une irritation oculaire modérée sur le lapin, qui régresse dans les 24 heures (2014a).

8. Effets sur l'environnement

Écotoxicité

La valeur de ½ concentration effective maximale (EC_{50})³⁶, mesurée chez la daphnie, est de 0.7mg/l. Elle est en faveur d'une forte écotoxicité, alors même que cette valeur est supérieure à la limite de solubilité dans l'eau pour le poisson et les algues, suggérant une absence d'effet à saturation (US-EPA, 2010).

Une valeur expérimentale confidentielle de NOEC sur 21 jours, égale à 0.021 mg/l chez la daphnie, et des valeurs estimées de toxicité chronique (ECOSAR) du monomère (n=1) chez le poisson, les algues, et la daphnie, sont en faveur d'une forte écotoxicité chronique (US-EPA, 2010).

Devenir et persistance dans l'environnement

Les données sont basées sur des estimations de comportement (modèles de fugacité de niveau III) du monomère de base (n=1). Elles indiquent que la substance se retrouve en priorité dans le sol et les sédiments, dans lesquels, il est attendu qu'elle soit immobile. Son transfert des sols vers les eaux de surface est estimé comme étant peu important. L'estimation de sa ½ vie volatile indique une non volatilité à partir des eaux de surface, et des surfaces sèches. Dans l'atmosphère, la substance devrait se trouver uniquement sous sa Fraction particulaire, qui devrait subir une déposition humide ou sèche. Il est attendu que

³⁶ EC_{50} : Half maximal effective concentration.

les composés du produit commercial ayant des poids moléculaires plus élevés devraient avoir un comportement similaire à celui du monomère de base.

Les données expérimentales du produit commercial sont en faveur d'une biodégradation modérée dans les différents compartiments de l'environnement. Il est en effet observé 37% de biodégradation en 28 jours, et 66% en 56 jours. L'hydrolyse basique ou enzymatique produit du phénol, du diphénylphosphate, et du résorcinol.

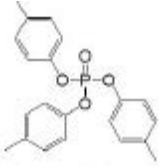
Il n'y a pas de données de biomonitoring chez les différentes espèces animales et végétales. Les valeurs estimées de bioconcentration et de bioaccumulation pour le monomère (n=1) sont élevées (respectivement égal à 1300 et 81), et sont en faveur d'une forte bioaccumulation dans les organismes.

Phosphate de tricrésyl (TCP)

Le tricrésyl phosphate (TCP) se présente sous forme d'un mélange complexe contenant 3 isomères : le tri-méta-crésyl phosphate (m-TCP), le tri-para-crésyl phosphate (p-TCP), et le tri-ortho-crésyl phosphate (o-TCP), qui est connu pour être neurotoxique (NEG, 2010). La composition précise du produit commercial dépend des processus de fabrication et de purification utilisés et peut donc varier de façon substantielle selon les fabricants. L'analyse d'un produit commercial par le NTP (1994) a montré qu'il contenait environ 79% de TCP (dont 21% de p-TCP, 4% de m-TCP, moins de 1% de o-TCP, et le reste étant constitué d'isomères de TCP non identifiés). Cette analyse a montré l'existence de 28 composés et isomères différents dans le produit, dont 9 composés qui ont une concentration inférieure à 2%). Selon l'US-EPA (2014c), les industriels s'efforcent de réduire la teneur en isomère o-TCP du TCP commercial à moins de 0.4%.

La nature précise de la substance étudiée n'est pas toujours mentionnée dans les publications. Ainsi, les données de toxicité disponibles peuvent être relatives à certains isomères seulement ou à des mélanges du produit du commerce (US-EPA, 2014c). Les données rapportées ci-dessous concernent principalement le TCP du commerce.

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	TCP : 1330-78-5 p-TCP : 78-32-0 m-TCP : 563-04-2 o-TCP : 78-30-8
Nom	Phosphate de tricrésyl Phosphate de tris(méthylphényle) Tricrésyl phosphate
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide
Formule brute	C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P
Masse molaire (g.mol⁻¹)	368.37
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	241
Tension de vapeur	6x10 ⁻⁷ à 25°C
Solubilité dans l'eau (g.l⁻¹)	0.36 à 25°C
Log Kow	5.11

Réglementation	<p>Inscrite à l'annexe VI du règlement CLP.</p> <p>Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361 Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317 H373 (système nerveux)</p> <p>Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400</p> <p>Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410</p> <p><u>Toxicité spécifique du o-TCP</u> pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 1 ; H370</p> <p>Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411</p> <p>CORAP : suspectée PBT et neurotox.</p>
-----------------------	---

1. Données humaines

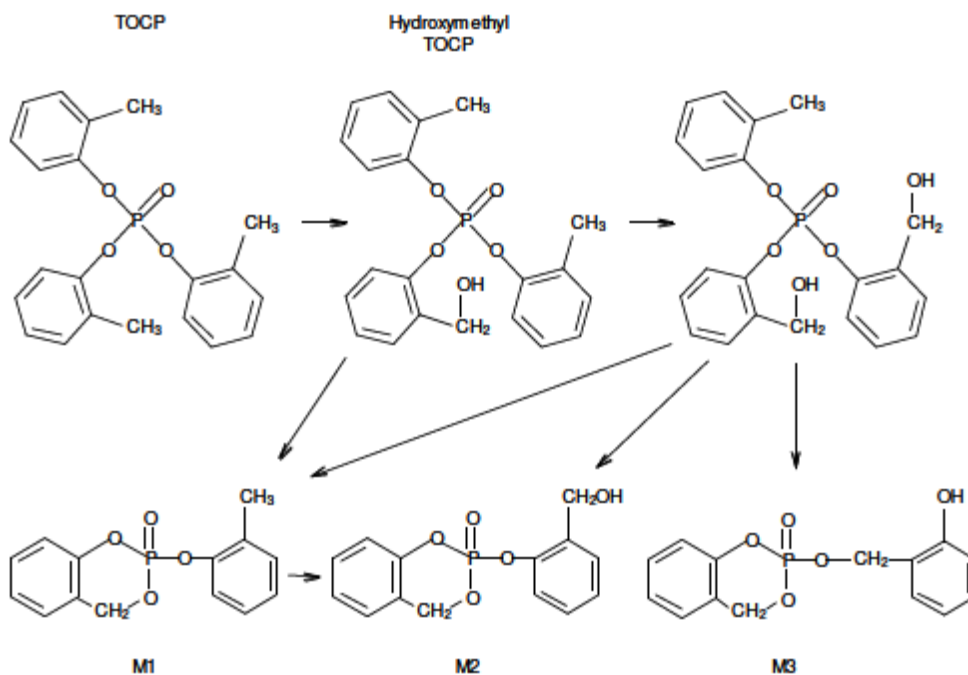
Pas de données

2. Toxicité aiguë,

- Les valeurs de DL50 recensées par l'US-EPA (2014c) pour le TCP (sans précisions des teneurs pour les différents isomères) varient de 3900 à 5190 mg/kg pc chez le rat et la souris par voie orale. Elles varient de 5000 à 20 000 mg/kg pc chez le lapin à l'issue d'une application cutanée unique, et pendant une période d'observation maximale de 14 jours. Une valeur de CL50 supérieure à 5.2 mg/l par inhalation chez le rat est mentionnée.

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

- Les données de toxicocinétique du TCP montrent que les 3 isomères du TCP (ortho, méta, para -TCP) sont bien absorbés par voie orale et par voie cutanée chez le rat. La substance est largement distribuée dans les différents tissus, avec des concentrations plus élevées dans les tissus adipeux, le foie, les reins, l'intestin, et l'estomac. Les métabolites du TCP sont retrouvés dans le sang, les urines, les fèces, et les tissus, jusqu'à 72 heures après l'absorption orale. L'oxydation et l'hydrolyse, qui se produisent respectivement dans le foie et l'intestin, produisent des métabolites qui se retrouvent dans les urines, dont l'acide hydroxybenzoïque, le di-p-crésyl phosphate, et le p-crésyl-p-carboxyphenyl phosphate. Ces métabolites sont aussi retrouvés dans la bile, ainsi que d'autres triesters oxydés. Le composé fécal principal est le composé parent, le tri-p-crésyl phosphate. L'élimination peut aussi se produire par expiration. Il n'y a pas de données sur l'absorption, la distribution, et l'excrétion après inhalation de la substance (NTP, 1994).
- L'isomère o-TCP est connu pour être métabolisé en dérivés hautement neurotoxiques comme le saligénine-o-crésyl phosphate (NEG, 2010). La figure suivante propose les principales voies de transformation de l'o-TCP.



TOCP = *o*-TCP

M1 = saligénine-*o*-crésyl phosphate.

M2 et M3 sont d'autres métabolites possibles

- Il n'y a pas de données suggérant que le *m*-TCP ou le *p*-TCP soient transformés aussi en métabolites neurotoxiques. Cependant, l'exposition à des mélanges contenant des isomères du TCP ayant un ou deux groupes ortho-crésols peut conduire à la formation de métabolites neurotoxiques (Johnson, 1975a, 1975b ; et NTP, 1994).
- Par ailleurs, Il semble admis que, après exposition de rats et de poules à une même dose de l'isomère *o*-TCP, les concentrations plasmatiques de l'*o*-TCP et de son métabolite neurotoxique, le saligénine-*o*-crésyl phosphate, étaient beaucoup plus faibles chez le rat que chez la poule. Il en est de même de la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique de l'*o*-TCP qui est également plus courte chez le rat que chez la poule. Ces observations pourraient être à l'origine de la différence de sensibilité, à la neuropathie retardée induite par les organophosphorés observée chez ces deux espèces (Suwita et Abou-Donia, 1990 et NEG, 2010)

4. Toxicité générale et cancérogénicité

Plusieurs types d'effets sont observés selon le mode et la durée d'exposition d'une part, et selon les espèces testées (rats ou souris) d'autre part. Les études du NTP (1994) ont été réalisées avec le produit commercial, qui contient 18% de dicrésyl phosphate, et 79% de TCP (dont 21% de *m*-TCP, 4% de *p*-TCP, et moins de 0.1% d'*o*-TCP). Le reste est constitué par divers composants non spécifiés. Les résultats sont ainsi résumés:

- Des rats Fischer 344N sont exposés pendant 2 ans par l'alimentation jusqu'à 13 mg/kg pc (pour les mâles) et jusqu'à 15 mg/kg pc pour les femelles. Il est observé une hyperplasie des cellules interstitielles ovariennes (NOAEL= 4 mg/kg, et LOAEL= 7 mg/kg). Pas d'effets chez les mâles.
- Des souris B6C3F1 sont exposées pendant 2 ans par l'alimentation jusqu'à 27 mg/kg pc (pour les mâles) et 37 mg/kg pc (pour les femelles). Il est observé une

- augmentation de l'incidence des lésions hépatiques chez les mâles à 7 mg/kg/j, et à la plus forte dose seulement (37 mg/kg/j) chez les femelles.
- Des rats Fischer 344N sont exposés pendant 13 semaines par l'alimentation jusqu'à 750 mg/kg pc (pour les mâles) et 770 mg/kg pc (pour les femelles). Il est observé une hypertrophie des cellules interstitielles ovariennes à partir 55 mg/kg/j, et une réduction de la force de préhension des membres postérieurs chez les mâles.
 - Des souris B6C3F1 sont exposées pendant 13 semaines par l'alimentation jusqu'à 900 mg/kg pc (pour les mâles) et 1050 mg/kg pc (pour les femelles). Il est observé une vacuolisation des cellules interstitielles ovariennes à partir 530 mg/kg/j, et une réduction de la force de préhension des membres, à partir de 380 mg/kg/j chez les mâles, et de 530 mg/kg/j chez les femelles.
 - Des souris B6C3F1 et des rats Fischer 344N sont exposés par gavage une fois par jour, 5 fois par semaine, pendant 13 semaines, aux mêmes doses variant de 50 à 800 mg/kg/j. On observe une vacuolisation des cellules interstitielles ovariennes chez les deux espèces à partir 50 mg/kg/j, et une hypertrophie des cellules interstitielles ovariennes à partir de 65 mg/kg/j chez les rates. A partir de 200 mg/kg/j, il est observé une dégénérescence des axones de la moelle épinière des souris.
- Des rats Sprague Dawley (5 par groupe) exposés par gavage, une fois par jour, 6 jours par semaine, et pendant 3 mois, à 30, 100, 300, et 1000 mg/kg avec du TCP pur (contenu à 5% dans la gomme arabique), ne montrent aucun signe de toxicité sauf à la plus forte dose, pour laquelle il est observé une baisse du poids corporel chez les mâles, et une hypertrophie du cortex surrénalien chez les deux sexes (GLCC, 2001 et US-EPA, 2010).
 - Des rats et des souris exposés pendant 2 ans par l'alimentation, jusqu'à respectivement 13 et 27 mg/kg pc, au produit commercial (contenant 18% de dicrésyl phosphate et 21% de tricrésyl phosphate), ne montrent aucun signe de cancérogénicité (NTP, 1994).

5. Neurotoxicité

Pas de données

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

- Chapin et al (1988) ont réalisé une étude 2 générations sur les effets du produit commercial par l'alimentation sur des souris CD-1. Le produit contient 74.9% de TCP, et le reste est composé de différents esters phosphates. Les niveaux d'exposition sont de 62.5, 124, et 250 mg/kg/j. Les animaux sont exposés de façon continue pendant 98 jours (avant l'accouplement, pendant la gestation, et la lactation des F1). Il est observé une baisse significative de la fertilité à 124 et 250 mg/kg/j des F0, et une baisse de la mobilité spermatique à 62.5 mg/kg/j des F1. Les accouplements croisés entre mâles traités et femelles non traitées (et vice-versa) donnent une baisse du nombre de F1 vivants par portée à 250 mg/kg/j. Le LOAEL est de 62.5 mg/kg/j. Pas de NOAEL.
- Une étude similaire à la précédente a été réalisée par Latendresse et al (1994) sur des rats F344. Un seul niveau d'exposition de 400 mg/kg/j est utilisé, et les animaux sont exposés de façon continue pendant 98 jours (avant l'accouplement, pendant la gestation, et la lactation des F1). Il est observé une baisse sévère du nombre de couples fertiles, une baisse des poids des testicules et des épидидymes, et une augmentation du poids des ovaires. Pas de NOAEL. LOAEL= 400 mg/kg/j.
- Carlton et al (1987) ont réalisé une étude sur des rats Long-Evans exposés par gavage à 100 et 200 mg/kg/j (pour les mâles), et à 200 et 400 mg/kg/j (pour les femelles). Il est

indiqué que le produit commercial utilisé contient moins de 9% de l'isomère ortho-TCP, et le reste contient un mélange d'isomères para-TCP, méta-TCP, et d'autres isomères non spécifiés. Les périodes d'exposition sont :

- 56 jours avant accouplement, et pendant les 10 jours de la période d'accouplement pour les mâles.
- 14 jours avant accouplement, et pendant les 10 jours de la période d'accouplement, de gestation, et de lactation pour les femelles.

Il est observé une augmentation significative de la proportion de spermatozoïdes anormaux (dès 100 mg/kg/j), et une diminution de la mobilité et de la concentration spermatique, ainsi que des lésions testiculaires à la plus forte dose. Il est observé aussi une baisse sévère de la taille des portées des femelles à toutes les doses. LOAEL= 100 mg/kg/j. Pas de NOAEL.

7. Génotoxicité et mutagénicité

Les tests de mutagénicité sur *Salmonella typhimurium*, et les tests d'aberration chromosomique sur des cellules CHO, réalisés avec du TCP du commerce se sont révélés négatifs. Des résultats négatifs ont aussi été obtenus avec le test du micronoyau sur des souris Crj : BDF1 (5 par sexe) traitées par gavage (exposition unique) à 312.5, 625, et 1250 mg/kg (NTP, 1994 et Zeiger et al, 1987).

8. Irritation, sensibilisation et immunotoxicité

- Il n'y a pas de données relatives à la sensibilisation cutanée et respiratoire du TCP (US6EPA, 2014c).
- Un rapport industriel indique que deux tests d'irritation cutanée et oculaire sur des lapins, montrent que la substance est faiblement irritante sur la peau (un érythème sur 1 lapin sur 6 traités) et sur l'œil (une conjonctivite sur 2 lapins sur 6 traités). Les effets régressent respectivement après 72 heures et 48 heures (GLCC, 2001, US-EPA, 2010)
- Des rats exposés par l'alimentation au TCP (de grade technique : 90% de pureté, sans indication de sa composition en différents isomères), et immunisés par l'anatoxine tétanique à 25 jours suivant le début de l'exposition, montrent après 6 semaines de traitement, une réduction du titre d'anticorps à l'anatoxine tétanique à partir de 6 mg/kg/j, ainsi qu'une réduction significative des IgM et des IgG à 12 mg/kg/j. Aucun effet n'est observé à la dose de 2.4 mg/kg/j (étude non publiée, résumée par l'ATSDR (2012))
- Des rats F344N et des souris (espèce non précisée) sont exposés par gavage, 5 fois par semaines pendant 16 jours, jusqu'à 5800 mg/kg/j pc avec du TCP commercial, qui contient 18% de dicrésyl phosphate, 21% de tricrésyl phosphate, et le reste est constitué par divers composants non spécifiés. Il est observé une diminution significative du poids du thymus chez les deux sexes et les deux espèces à partir de 1450 mg/kg/j, une nécrose des ganglions lymphatiques mandibulaires des rats mâles à 2900 mg/kg/j (mais pas à 5800 mg/kg/j) et des souris des deux sexes, une nécrose des rates, et une déplétion des ganglions lymphatiques à partir de 2900 mg/kg/j chez les deux espèces (NTP, 1994)

9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

• Écotoxicité

L'écotoxicité aiguë du TCP est élevée, en se basant sur des valeurs expérimentales de toxicité aquatique inférieures à 1 mg/l pour les poissons, la daphnie, et les algues. Ces

valeurs expérimentales concordent avec les valeurs d'écotoxicité estimées (ECOSAR). Cependant, ces valeurs sont proches des limites de solubilité de la substance dans l'eau.

Pour l'écotoxicité chronique, la seule valeur expérimentale disponible concerne la daphnie, avec des concentrations comprises entre 0.1 et 1 mg/l. Les valeurs estimées (ECOSAR) sont inférieures à 0.1 mg/l, et indiquent une forte écotoxicité de la substance (US-EPA, 2014c).

- **Devenir et persistance dans l'environnement**

Les données sont basées sur des estimations de comportement (modèles de fugacité de niveau III) du TCP. Elles indiquent que la substance se retrouve en priorité dans le sol et secondairement dans les sédiments. Il est attendu qu'elle reste peu mobile dans les sols. Son transfert des sols vers les eaux de surface est estimé comme étant peu important. Le TCP possède un faible potentiel de volatilisation à partir des surfaces humides. Dans l'atmosphère, la substance devrait se trouver sous ses deux formes : gazeuse et particulaire. La forme particulaire devrait pouvoir subir une déposition humide ou sèche, alors que la forme gazeuse pourrait être dégradée par réaction avec les radicaux hydroxyles produits par réaction photochimique.

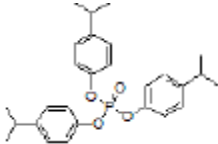
Les tests réalisés avec les différents isomères du TCP montrent une persistance modérée dans les différents compartiments de l'environnement. Les $\frac{1}{2}$ vies de biodégradation sont comprises entre 16 et 60 jours.

Les nombreuses valeurs expérimentales des facteurs de bioconcentration et les estimations des valeurs de bioaccumulation, pour les différents isomères du TCP, sont supérieurs à 1000, ce qui indique un risque élevé de bioaccumulation dans les organismes.

Tri(isopropylé phosphate (3 :1) (IPTPP)

L'IPTPP du commerce est constitué d'un mélange de plusieurs isomères. La majorité d'entre eux sont des isomères substitués en position ortho et para, alors que ceux en position méta sont présents en plus faible proportion. La position précise des différents isomères n'est pas toujours indiquée dans les publications (US-EPA, 2014c)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	68937-41-7
Nom	Tri(isopropylé phosphate (3 :1) : CAS : 26967-76-0 Phénol isopropylé, phosphate. CAS : 68937-41-7
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide
Formule brute	C ₂₇ H ₃₃ O ₄ P
Masse molaire (g.mol⁻¹)	452
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	>300
Tension de vapeur	2.8x10 ⁻⁵ à 30°C
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	0.33 mg/l
Log Kow	9.1
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361 Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317 Toxicité spécifique pour certains organes cibles (glandes surrénales) – Exposition répétée, catégorie 2 ; H373 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411

1. Données humaines

Une étude *in vitro* sur des fragments d'épidermes humains indique que les produits commerciaux "Reolub HYD 46" et "Reofos 50" sont absorbés respectivement à des taux de 0.67 et 0.9 µg/cm²/heure (US-EPA, 2014c).

2. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est faible au regard des quelques valeurs de DL50 disponibles qui sont recensées par l'US-EPA (2014c). Elles sont essentiellement fournies par les producteurs du produit commercial. Celles-ci varient de 3520 à 20000 mg/kg chez le rat par voie orale, comprises entre 2750 et 10000 mg/kg chez le rat et le lapin par voie cutanée. Une valeur de CL50 de 200 mg/l par inhalation est mentionnée pour le rat.

3. toxicocinétique, métabolisme, et distribution

Il n'y a pas de données sur l'absorption, la distribution, et le métabolisme de l'isopropylate triphényle phosphate chez l'homme ou en expérimentation animale.

4. Données de toxicité disponibles (tous les effets)

- Les seules données relatives à la substance proviennent d'un rapport industriel soumis à l'US-EPA (2014c) et GLCC (2004a et 2004b). Il est indiqué que la composition et la formulation de l'isopropyl triphényle phosphate utilisé sont confidentielles. Il s'agit d'une étude sur des rats mâles et femelles exposés par gavage à 25, 100, et 400 mg/kg/j, pendant 14 jours avant et après l'accouplement pour les mâles, et jusqu'à 4 jours après la naissance des petits pour les femelles. Les mâles sont ainsi exposés pendant au moins 28 jours, et les femelles pendant 53 jours. Il est noté des variations du poids de certains organes à toutes les doses, ainsi qu'une baisse de la fertilité aux doses moyenne et forte, et une baisse du nombre de petits survivants à forte dose. Le LOAEL est fixé à 25 mg/kg. Il n'y a pas d'autres précisions apportées.
- En se basant sur l'analogie structurale de la substance avec d'autres molécules documentées pour leurs effets, les experts de l'US-EPA estiment que la substance a un fort potentiel de toxicité du développement embryonnaire, et une structure chimique susceptible de produire des effets neurotoxiques (US-EPA, 2014c)
- Aucune donnée disponible. Les experts du programme OncoLogic de l'US-EPA estiment, sur la base de la structure de la molécule, que le risque est marginal.
- Les résultats de plusieurs tests de mutagénicité et de génotoxicité obtenus par les industriels avec le produit commercial sont tous négatifs (US-EPA, 2014c)

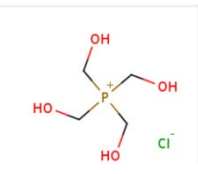
5. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

- En se basant sur les résultats de nombreux tests d'écotoxicité menés avec plusieurs mélanges commerciaux, ainsi qu'avec certains isomères de l'IPTPP, il est estimé que la substance possède un fort potentiel d'écotoxicité à court terme et à long terme (US-EPA, 2014c).
- Les données de devenir et de persistance dans l'environnement sont basées sur des estimations de comportement (modèles de fugacité de niveau III) de l'IPTPP. Elles indiquent que la substance se retrouve en priorité dans le sol et secondairement dans les sédiments et l'eau. Il est attendu qu'elle reste peu mobile dans les sols. Son transfert des sols vers les eaux de surface est estimé comme étant peu important. Elle possède un faible potentiel de volatilisation à partir des eaux de surface et des surfaces sèches. Dans l'atmosphère, la substance devrait se trouver sous ses deux formes : gazeuse et particulaire. La forme particulaire devrait pouvoir subir une déposition humide ou sèche, alors que la forme gazeuse pourrait être dégradée par réaction avec les radicaux hydroxyles produits par réaction photochimique
- Les valeurs estimées des facteurs de bioconcentration du produit du commerce, et les valeurs estimées des facteurs de bioaccumulation des différents isomères de

l'IPTPP sont en faveur d'un fort potentiel de persistance et de bioaccumulation dans les différents organismes.

Chlorure de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (THCP)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	124-64-1
Nom	Chlorure de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium
Forme physique (à T° ambiante)	Cristaux
Formule brute	C ₄ -H ₁₂ -ClO ₄ -P
Masse molaire (g.mol⁻¹)	190.56
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	154
Densité	1.34
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	40
Réglementation	<p>Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 ; H301 Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 4 ; H312 Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H315 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411 ET/OU Corrosion catégorie 1B ; H314 Substance enregistrée.</p>

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité aiguë, toxicocinétique, métabolisme, et distribution

Les valeurs de DL50 par voie orale retrouvées sont les suivantes :

- Rat : 161 mg/kg (Lewis, 1996) et rats mâles : 185 mg/kg (WHO, 2000)
- Souris femelles : 280 mg/kg ; (WHO, 2000)
- Une valeur de DL50, par voie cutanée sur des lapins, supérieure à 4084 mg/kg est rapportée (WHO, 2000).

3. Toxicité générale et cancérogénicité

- Des groupes de rats Fischer de chaque sexe (âgés de 6 semaines) ont été exposés par gavage pendant 14 jours jusqu'à 150 mg/kg pc de THCP. La mortalité est dose-dépendante et est totale à la plus forte dose. Il est observé une baisse du gain de poids corporel des rats mâles à partir de 18.8 mg/kg, alors qu'elle n'intervient qu'à partir de 75 mg/kg chez les femelles (WHO, 2000).
- Dans une autre étude, des groupes de rats de chaque sexe (âgés de 4 semaines) ont été exposés par gavage pendant 5 jours par semaine pendant 13 semaines, jusqu'à 60 mg de THPC. Tous les mâles et 5/10 des femelles exposées à la plus forte dose meurent. La mortalité est toujours plus forte chez les mâles que chez les femelles exposés aux plus faibles doses. Il est observé en particulier une nécrose des hépatocytes. Le NOAEL et le LOAEL sont respectivement de 2.7 et 5.4 mg/kg (WHO, 2000).
 - Des études sur des rats et des souris exposés par gavage pendant 90 jours ont montré une dégénérescence vacuolaire des hépatocytes, et des signes de neurotoxicité, a rapporté le Circ (IARC, 1990)
 - Une étude a été menée pendant 2 ans (NTP, 1987) sur des groupes de 50 rats et de 50 souris des sexes, exposés par gavage, respectivement à 3.75 et 7.5 mg/kg, et à 15, et 30 mg/kg. Les animaux sont exposés 5 jours par semaine. Les résultats montrent une vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes chez les 2 espèces. En outre, les rats mâles ont montré une dégénérescence kystique du foie, les souris femelles une hyperplasie folliculaire des cellules de la thyroïde, et les rats femelles une hématoïose de la rate.
 - Une étude a testé la cancérogénicité de la substance par voie cutanée sur des souris femelles Swiss ICR/HA, qui ont reçu une application de 2 mg/j, 3 fois par semaine, pendant 420-496 jours. La substance est inactive (Van Duren, 1978).
 - Une étude a testé les activités (initiatrice ou promotrice) de tumeurs dermiques du THPC en présence d'autres composés. 2 mg de THPC, dissout dans 0.1 ml de DMSO, sont appliqués 3 fois par semaine, pendant 400 jours, sur 20 souris femelles Swiss ICR/HA. Les résultats montrent que la substance est inactive comme initiateur de tumeur en présence d'un agent promoteur, mais elle est active comme promoteur en présence d'un agent initiateur. Dans ce dernier cas, 3 sur 20 papillomes de souris ont évolué en carcinomes squameux (Loewengart, 1977)
 - Le THPC a fait l'objet d'une évaluation du risque cancérogène par le Circ (IARC, 1999), qui, sur la base de données animales inadéquates, et de données humaines absentes, a classé la substance en catégorie 3 (substances non classées).
 - Dans une évaluation plus récente, l'ACGIH (2008) a abouti à la même conclusion.

4. Neurotoxicité

Pas de données.

5. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

Pas de données.

6. Génotoxicité et mutagénicité

Le THPC n'est pas mutagène pour les bactéries en présence ou en absence d'activation métabolique. In vitro, il induit des échanges de chromatide sœurs et des aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois et, dans une seule étude, il induit des mutations dans les cellules de lymphome de souris L5178Y (IARC, 1999).

7. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

- Des lapins albinos, exposés par voie cutanée à plus de 4084 mg/kg pendant 24 heures, montrent des érythèmes et des œdèmes (WHO, 200)

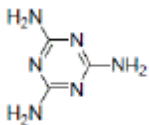
8. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

Pas de données.

Mélanine

Les données prises en compte ne concernent que la mélanine. Le phosphate de mélanine est traité dans une fiche à part, et le polyphosphate de mélanine ne fait pas partie des substances sélectionnées.

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	108-78-1
Nom	1,3,5-triazine-2,4,6-triamine Mélanine
Forme physique (à T° ambiante)	Solide
Formule brute	C ₃ H ₃ N ₆
Masse molaire (g.mol⁻¹)	126.13
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	>280
Tension de vapeur	3.5x10 ⁻¹⁰ à 20°C
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	3.48 mg/l
Log Kow	-1.14
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Substance enregistrée.

1. Données humaines

Dans une étude récente, il a été montré que chez des mères ayant accouché (par voie naturelle ou par césarienne), la mélanine est transférée en faible proportion du placenta vers la circulation fœtale). Les auteurs indiquent que la viabilité des cellules BeWo est diminuée et concluent que la mélanine est foetotoxiques (Partanen et al, 2010).

2. Toxicité aiguë,

- La toxicité aiguë est modérée. Les valeurs de toxicité létale retrouvées sont (US-EPA, 2014b):
 - o Des DL50 par voie orale chez le rat et la souris de 3160 à plus de 6400 mg/kg.
 - o Une CL50 par inhalation chez le rat de 3.24 mg/l, et une CL50 sur 4 heures de 5.19 mg/l (nose-only)
 - o Une DL50 par voie cutanée chez le rat supérieure à 1000 mg/kg.

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

- Une étude chez le singe Rhésus (Liu et al, 2010) montre qu'après une administration unique par voie orale de 1.4 mg/kg pc, la substance est rapidement absorbée dans

les liquides corporels, éliminée du plasma, et excrétée principalement par les urines. La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est d'environ 4.41 heures.

- Après une absorption par voie orale (6-7 mg dans moins de 2 ml d'eau) chez la rate gestante Sprague Dawley à GD17, et chez les nouveaux nés à PND14 (0.3-0.6 mg dans moins de 2 ml d'eau), la mélanine est détectée dans le sérum maternel, le lait, les foetus, le liquide amniotique, ainsi que le sérum et les reins des nouveaux nés. ces observations montrent que la substance passe la barrière placentaire, atteint le foetus, et s'accumule dans les glandes mammaires (Chu et al, 2010).
- Une autre étude sur des rats Fischer F344N exposés à la C¹⁴-mélanine, montre que la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est de 2.7 heures, la $\frac{1}{2}$ vie urinaire de 3 heures, et la clairance rénale de 2.5 ml/mn (Mast et al, 1983).
- Chez des cochons exposés par voie intraveineuse à 6.13 mg/kg, la mélanine est facilement éliminée par les reins. La distribution est limitée au compartiment des fluides extracellulaires, et il n'y a pas de fixation tissulaire. La $\frac{1}{2}$ vie est de 4. heures, et la clairance est de 0.11 l/h/kg (Baynes et al, 2008).

4. Toxicité générale et cancérogénicité

- . Plusieurs études montrent que nombreux signes de néphrotoxicité apparaissent après des expositions répétées à des doses supérieures à 100 mg/kg/j, et à partir d'une durée de traitement de 7 jours. D'autres études ont mis en évidence l'action synergique de la mélanine et de l'acide cyanurique à des doses beaucoup plus faibles. Les principales études sont résumées ci-dessous :
 - o Des calculs vésicaux ont été mis en évidence chez des rats exposés par voie orale pendant 90 jours à partir de 72 mg/kg/j. De plus, il a été observé une baisse de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel (NTP, 1983). Chez des rats exposés pendant 13 semaines à des doses variant de 72 à 1700 mg/kg/j, il est aussi observé des calculs vésicaux dès 72 mg/kg/j. Chez des souris exposées dans les mêmes conditions, un NOAEL de 600 mg/kg/j et un LOAEL de 900 mg/kg/j sont déterminés pour les mêmes effets (Melnick et al, 1984).
 - o Des rats mâles et femelles sont exposés par voie orale pendant 7 jours à la mélanine et à l'acide cyanurique (co-exposition) à des doses variant de 0.9 à 29.8 mg/kg/j. D'autres lots d'animaux sont exposés uniquement à l'un ou l'autre de ces composés à une concentration de 167.5 mg/kg/j. Dans le cas de l'exposition concomitante, il est observé des altérations histopathologiques évoquant une néphrotoxicité à 17.6 et 29.8 mg/kg/j. Des cristaux (de nature non précisée) sont retrouvés dans les tubules rénaux de 5 rats sur 12 exposés à la mélanine seule. Le NOAEL pour la mélanine seule est fixé à 167.5 mg/kg/j (Jacob et al, 2011). Une autre étude par voie orale sur des rats exposés à la mélanine seule pendant 14 jours a déterminé un NOAEL de 140 mg/kg/j pour l'apparition des différents signes de toxicité. Le LOAEL est déterminé à 700 mg/kg/j. La même publication rapporte les résultats de l'exposition de singes à la mélanine par gavage gastro-nasal pendant 3 mois, à 60, 200, et 700 mg/kg/j. Les signes de néphrotoxicité apparaissent à partir de 200 mg/kg/j, et d'autres effets apparaissent à 700 mg/kg/j : urine trouble et blanchâtre, cristaux urinaires, augmentation de l'alanine aminotransférase et du poids des reins et du foie, néphrotoxicité, péricardite, et augmentation de l'hématopoïèse (Early et al, 2013).

- Une étude similaire, conduite avec le même protocole que la précédente, a montré l'action des deux composés sur l'altération de l'expression des gènes marqueurs de néphrotoxicité (Camacho et al, 2011).
 - L'action synergique de la mélanine et de l'acide cyanurique est confirmée par les résultats d'une autre étude qui a exposé des lots de poules de chair à la mélanine, à l'acide cyanurique, et aux deux composés ensemble. Les animaux (20/groupe) ont été exposés à 10 mg de mélamine et à 3.3 mg d'acide cyanurique, pendant 42 jours. Les résultats montrent une absence d'effets chez les animaux exposés uniquement à l'un des composés, alors que ceux qui étaient exposés aux deux composés présentaient plusieurs signes de toxicité : baisse de poids corporel et de consommation alimentaire d'une part, grossissement de certaines cellules hépatiques et une dégénérescence granulaire, dont la sévérité est plus élevée avec la plus forte dose (Ding et al, 2012).
- La mélanine a fait l'objet dans le passé de plusieurs études de son potentiel cancérigène (dont principalement NTP, 1983 ; Huff, 1984 ; Okumura, 1999 ; Ogasawara, 1995 ; Melnick et al, 1984 ; et IARC, 1986 et 1999). Après exposition de rats et de souris par voie orale jusqu'à 103 semaines (Melnick et al, 1984), la substance provoque une augmentation significative d'inflammations aiguës et chroniques et d'hyperplasies épithéliales dans le tractus urinaire (principalement dans la vessie et les reins). Selon l'US-EPA (2014,b), la formation de ces tumeurs est liée à un mécanisme d'irritation par des calculs urinaires. Il n'y a pas de données en faveur de la cancérogénicité chez l'homme. Le Circ (IARC, 1999) a conclu que les preuves de cancérogénicité chez l'homme sont inadéquates et que la substance n'est pas classifiable (catégorie 3).

5. Neurotoxicité

Pas de données

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

- Une étude récente (Yin et al, 2013) s'est intéressée aux effets reprotoxiques de la mélanine seule, ou en association avec l'acide cyanurique. Des groupes de souris mâles sont exposées pendant 5 jours par voie orale à la mélanine seule, ou au mélange des deux. Les doses étaient de 2, 10, et 50 mg/kg/j de mélamine et de 1, 5, et 25 mg/kg/j d'acide cyanurique. Les résultats montrent principalement une augmentation de l'index apoptique des spermatogonies chez les souris exposées à la mélanine seule (NOAEL= 10 mg/kg/j et LOAEL=50 mg/kg/j), qui est plus sévère chez les souris exposées aux deux composés aux deux doses les plus élevées (respectivement 10 et 50 mg/kg/j de mélanine et 5 et 25 mg/kg/j d'acide cyanurique). Dans un autre essai avec la mélanine seule et en association avec l'acide cyanurique, et à des doses plus élevées (206, 412, 824, et 1624 mg/kg/j de mélamine, et à 206, 412, et 824 mg/kg/j d'acide cyanurique), il est observé la mort de tous les groupes co-exposés avant le 6^{ème} jour. Les animaux exposés à la mélanine seule présentaient une altération des épидидymes et un ADN testiculaire endommagé (Pas de NOAEL, LOAEL= 412 mg/kg/j).
- Une autre étude non publiée (Hellwig et al, 1996) rapporte les résultats d'un essai avec le produit sur des rates Wistar gravides exposées jusqu'à 1060 mg/kg/j de j6 à j16 après l'accouplement. La toxicité maternelle se manifeste par une baisse de poids corporel et de la consommation alimentaire (NOAEL=400mg/kg/j ; LOAEL=1060 mg/kg/j). cette étude ne montre pas de signe de toxicité fœtale, ni de perturbation des paramètres de gestation (NOAEL>1060 mg/kg/j et pas de LOAEL).

7. Génotoxicité et mutagénicité

De nombreux tests de mutagénicité et de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été réalisés avec la substance. Les résultats sont négatifs dans la plupart des cas. Cependant les résultats sont positifs dans deux tests *in vivo* chez des souris : le test d'aberration chromosomique et le test d'échanges de chromatides sœurs, et dans deux tests *in vitro* : celui de l'inhibition de la synthèse de l'ADN dans des cellules Hela S3, et un test de toxicité génétique sur *Escherichia coli* WP2s (US-EPA, 2014c).

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

Il y a très peu de tests disponibles pour l'irritation et la sensibilisation (US-EPA, 2013):

Sensibilisation cutanée : un test négatif sur cochon d'inde.

Sensibilisation respiratoire : pas de test.

Irritation oculaire : 4 tests faiblement positifs à négatifs sur lapin.

Irritation cutanée : 4 tests négatifs.

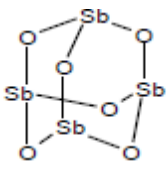
9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

- L'écotoxicité aquatique aiguë est faible, au vu des résultats des valeurs expérimentales obtenues sur la daphnie, les poissons, et les algues (CL50 > 1000 mg/l). L'écotoxicité aquatique chronique est estimée comme étant modérée, en se basant essentiellement sur les valeurs estimées (ECOSAR) (US-EPA, 2014).
- Les données de devenir et de persistance dans l'environnement sont basées sur des estimations de comportement (modèles de fugacité de niveau III) de la mélanine. Elles indiquent que la substance se retrouve en priorité dans le sol et secondairement dans l'eau. Il est attendu qu'elle soit très mobile dans les sols. Elle possède un faible potentiel de volatilisation à partir des eaux de surface et des surfaces humides. Dans l'atmosphère, la substance devrait se trouver uniquement sous sa forme particulaire, qui devrait pouvoir subir une déposition humide ou sèche (US-EPA, 2014)
- Les valeurs expérimentales indiquent une forte persistance dans l'environnement, alors que les valeurs mesurées et estimées (respectivement des facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration) sont en faveur d'une faible bioaccumulation (US-EPA, 2014).

Trioxyle de diantimoine (Sb₂O₃)

Le trioxyle d'antimoine est un composé organique, utilisé comme adjuvant synergiste de RF.

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	1309-64-4
Nom	Trioxyle d'antimoine
Forme physique (à T° ambiante)	Solide
Formule brute	Sb ₂ O ₃
Masse molaire (g.mol⁻¹)	291.5
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	1425-1550
pression de vapeur	1 mm d'Hg à 574°C
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	19.5 mg/l à pH5 ; 25.6 à pH7
Log Kow	-
Réglementation	Inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351 Substance enregistrée.

1. Données humaines

Une étude en milieu professionnel de l'US-EPA (2002) a montré que la substance s'accumule dans les poumons d'ouvriers fondeurs exposés à long terme, et ne décroît que faiblement après l'arrêt de l'exposition. Les mesures montrent que la concentration dans les poumons des ouvriers décédés est 12 fois plus élevée que chez les référents non exposés. Des valeurs plus élevées ont aussi été retrouvées dans le sang et l'urine de travailleurs exposés par inhalation (NTP, 2005)

2. Toxicité aiguë,

Les quelques valeurs expérimentales de toxicité aiguë indiquent une faible toxicité. Les DL50 par voie orale chez le rat sont supérieures à 16 000 et 20 000 mg/kg. Par voie cutanée chez le lapin, elle est supérieure à 8300 mg/kg, et une CL50 sur 4 heures par inhalation chez le rat est supérieure à 5.2 mg/l (US-EPA, 2014a).

3. toxicocinétique, métabolisme, et distribution

La substance n'est pas absorbée par la peau, et est faiblement absorbée par voie orale et par inhalation en expérimentation animale. Après absorption gastro-intestinale, la majorité de la substance est excrétée dans les fèces, alors que la substance s'accumule dans les poumons après inhalation, du fait de sa faible absorption et de sa clairance (Newton et al, 1994 ; NTP, 2005 ; et OECD SIDS, 2008).

4. Toxicité générale et cancérogénicité

- Du fait de sa faible absorption par le tractus gastro-intestinal, et de sa faible métabolisation, le trioxyde d'antimoine présente un faible potentiel de toxicité par voie orale. Par contre, l'inhalation de la substance et son accumulation dans les voies pulmonaires, du fait de la réduction de la clairance pulmonaire qui en résulte, est à l'origine d'une surcharge pulmonaire qui est suivie par des réponses inflammatoires et des fibroses.
- Plusieurs études en milieu professionnel ont porté sur les effets de la substance sur des travailleurs (des mines et de fonderies) exposés et ont mis en évidence une surcharge pulmonaire, accompagnée par une augmentation de l'incidence de pneumoconiose caractérisée par des opacités diffuses et densément réparties, avec un diamètre moyen inférieur à 1 mm (US-EPA, 2002).
- Les données disponibles chez des rongeurs exposés par inhalation sont en faveur de preuves limitées de cancérogénicité.
- Ainsi, l'inhalation de trioxyde d'antimoine par des rats à 4.01 mg/m³, 6 heures par jour, 5 jours par semaines, pendant un an, ne provoque pas d'augmentation de l'incidence de tumeurs (Newton et al, 1994), alors qu'une autre étude montre une augmentation de l'incidence chez des rats femelles exposées à 4.2 ou 36 mg/m³ selon le même protocole (Watt, 1980).
- Dans une autre étude, des rats Wistar sont exposés à 45 mg/m³ d'air, 7 heures par jour, 5 jours par semaines, pendant un an. Des groupes d'animaux sont sacrifiés à 6, 9, et 12 mois. Une période de récupération pour les animaux restants de 20 semaines est ajoutée. Il est observé une faible diminution du poids corporel, et des foyers blancs et jaunes sont observés au niveau des surfaces pleurales chez tous les animaux. Après 6 mois d'exposition, tous les animaux ont développé des fibroses interstitielles, des cellules alvéolaires hypertrophiées, et des métaplasies des cellules pulmonaires. Les zones affectées augmentent après 12 mois d'exposition, et l'étendue des fibroses augmente après 4-5 mois de récupération. Il y a une augmentation de 27% de tous les types de tumeurs pulmonaires chez les femelles seulement, alors qu'aucune tumeur n'est observée chez les femelles témoins (Groth et al, 1986).

5. Neurotoxicité

Pas de données

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

- Il y a peu de données sur les effets éventuels du trioxyde d'antimoine après inhalation.
- Une étude a porté sur des rates exposés par inhalation à 250 mg/m³, 4 heures par jour, et commençant 3-5 jours avant l'œstrus, et se poursuivant pendant l'accouplement, la gestation, et jusqu'à 3-5 jours après la naissance (au total : 63-78 jours d'exposition). Il est observé des difficultés à concevoir et une diminution du nombre de petits. Le LOAEC est de 0.21 mg/l (ATSDR, 1992). Cependant, cette étude, rapportée de source

secondaire, n'identifie pas la valeur du NOAEC et ne donne pas suffisamment de détails (US-EPA, 2014a).

- Un rapport industriel (IAOIA, 2004), résumé par l'US-EPA (2014a), rapporte les effets de la substance sur le développement embryonnaire chez des rates gravides soumises à l'exposition par inhalation (nose-only), 6 heures par jour, de GD6 à GD 19. Les doses délivrées sont de 2.6, 4.4, et 6.3 mg/m³. Aucun signe de toxicité maternelle ou foétale n'est retrouvé. Cependant, il est indiqué une augmentation dose-dépendante du poids des poumons chez les animaux traités par rapport aux témoins. Cette augmentation est 24% , 31%, et 39%, respectivement pour les animaux traités à 2.6, 4.4, et 6.3 mg/m³.

7. Génotoxicité et mutagénicité

- Les résultats de plusieurs tests de mutagénicité et de génotoxicité sont variables. Ainsi le trioxyde d'antimoine ne semble pas causer des mutations de gènes dans des bactéries ou des cellules de lymphome de souris *in vitro*, alors qu'il provoque des aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse de souris B6C3F1.
- Cependant, les résultats sont négatifs dans d'autres tests *in vivo* d'aberrations chromosomiques et de micronoyaux chez des souris et des rats. Les tests d'échange de chromatides sœurs *in vitro* (SCE) dans des lymphocytes humains et des cellules de hamster chinois V79, sont positifs. Des résultats positifs ont été également observés dans un essai cytogénétique sur des lymphocytes humains (US-EPA, 2014a).

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

- Les données sur l'irritation, la sensibilisation, et l'immunotoxicité sont très insuffisantes. Un test de sensibilisation cutanée réalisé chez le cochon d'inde s'avère négatif. deux tests d'irritation oculaire chez le lapin sont en faveur d'un faible effet réversible, ou d'absence d'effet (US-EPA, 2014a).
- Une étude résumée par l'US-EPA (2002) rapporte les résultats de l'exposition de 24 cochons d'inde exposés par inhalation à 45.4 mg/m³, 2 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 2 semaines, et suivie par une autre exposition 3 heures par jour, pendant 8 à 265 jours. Il est observé une diminution du nombre de globules blancs, une hypertrophie de la rate, et une hyperplasie chez la moitié des animaux exposés.

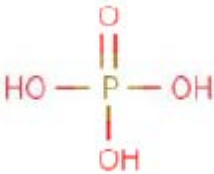
9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

- L'écotoxicité aiguë est élevée sur la base de la valeur de la CL50 égale à 1,77 mg/l chez l'invertébré *Chlorohydra viridissima*. Certaines valeurs expérimentales de toxicité aiguë pour les poissons et les daphnies sont modérées, tandis que d'autres valeurs de toxicité expérimentale pour les poissons et les daphnies dépassent la solubilité du composé dans l'eau.
- Les valeurs expérimentales d'écotoxicité chronique sont modérées. Les LOEC sont de 2.31 et 4.5 mg/l, respectivement pour le poisson et la daphnie.
- La faible mobilité de la substance, observée dans les conditions expérimentales, et la faible pression de vapeur, indiquent que la substance devrait se retrouver principalement dans le sol et les sédiments. Il n'est pas attendu que la substance puisse migrer dans les eaux souterraines.
- Les propriétés physico-chimiques et les données expérimentales indiquent que les atomes d'antimoine sont susceptibles de se retrouver dans l'environnement pendant plus de 180 jours après leur libération, occasionnant un risque élevé de persistance dans l'environnement. Il n'y a pas de processus identifié de dégradation de la

substance dans l'environnement. Ainsi, son potentiel de persistance dans l'environnement est considéré comme élevé.

Acide orthophosphorique

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	7664-38-2
Nom	Acide orthophosphorique
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide incolore
Formule brute	H ₃ PO ₄
Masse molaire (g.mol⁻¹)	98
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	407
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	5480
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Corrosion catégorie 1B ; H314 Substance enregistrée.

1. Données humaines

Il existe un grand nombre de données humaines sur les effets de l'acide phosphorique. Cependant elles concernent essentiellement des observations cliniques suite à des expositions accidentelles au liquide plus ou moins concentré. Elles ne sont pas adaptées au contexte de l'étude.

Ainsi, il est admis que la substance est un puissant corrosif qui peut causer des brûlures sévères à partir d'une concentration de 75%. C'est un irritant pour les yeux, les voies respiratoires supérieures, et la peau même lorsqu'il est modérément dilué (Zenz et al, 1994).

La substance est absorbée à partir du tractus gastro-intestinal, et est dans une moindre mesure excrétée dans ce même tractus. Les concentrations de phosphate dans le plasma sont plus élevées chez les enfants que chez les adultes (Hardman et al, 1996).

2. Données de toxicité

Les valeurs de toxicité létales disponibles concernent le lapin par voie orale (DL 50 = 1530 mg/kg), par voie cutanée (DL 50 = 2740 mg/kg), et par inhalation (CL50 = 1689 mg/l) (Lewis, 2004).

Trois publications portant sur la toxicité expérimentale ont été retrouvées. Deux d'entre elles sont relatives au potentiel irritant de la substance en fonction de différents niveaux de dilution de l'acide.

La troisième étude porte sur les effets observés après exposition de rats pendant 90 jours. Il s'agit d'une étude de toxicité sur 3 générations conduite sur 700 rats exposés par la nourriture contenant l'acide phosphorique à 0.4 et 0.75%. Aucun effet adverse n'a été

observé à toutes les doses. Les paramètres pris en compte incluent la croissance, la reproduction, la digestion, le métabolisme du calcium, et les paramètres hématologiques. Il a été cependant noté une attrition dentaire plus marquée chez les rats traités par rapport aux témoins (JECFA, 2011).


3. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

Du fait de sa dégradation rapide dans les différents compartiments de l'environnement, ainsi que dans les organismes, la substance peut être considérée comme non bioaccumulable, ni persistante. Son écotoxicité aquatique est avérée uniquement lorsque le milieu aquatique est fortement acidifié par la substance (ou par un autre acide). Ainsi :

- Un poisson (l'espèce Crapet arlequin) soumis à une acidification de son milieu aquatique (pH variant de 7.5 à 3) pendant 96 heures, montre un taux de mortalité de 50% à partir du pH 3.5. Pour les niveaux de pH supérieurs, il n'y a pas de mortalité significative, mais les poissons montrent une certaine hypoactivité (Elgaard et al, 1984).
- Lors d'une expérience similaire conduite sur deux espèces de daphnies, la mortalité de 50% est obtenue à pH 4.6 après 12 heures d'exposition (The Fertilizer Institute, 1983).

Acétate de zirconium (ZrAc)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	7585-20-8
Nom	Acétate de zirconium
Forme physique (à T° ambiante)	Poudre blanche
Formule brute	C ₂ H ₄ O ₂ .xZr
Masse molaire (g.mol⁻¹)	327.4
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	117.1 à 760 mmHg= 100pa
pression de vapeur	-
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	931 à 20°C
Log Kow	-
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H315 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319

Hormis une étude de toxicité aiguë, toutes les données rapportées ici proviennent de rapports industriels non publiés, et résumés sur le site de l'ECHA³⁷.

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité aiguë

- Une étude de toxicité aiguë par voie orale similaire aux lignes directrices OCDE 401 a été réalisée sur des rats Sprague-Dawley, mâles et femelles. La DL50 est de 4100 mg/kg (Cohran et al, 1950)
- Une étude de toxicité aiguë par voie cutanée conforme aux lignes directrices OCDE 402 a été réalisée sur des rats Sprague-Dawley, mâles et femelles. La DL50 est supérieure à 2000 mg/kg.

Aucune étude de toxicité aiguë par inhalation n'est disponible.

³⁷ ECHA : <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>. Dernière consultation le 22/06/2015

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

Aucune étude de toxicocinétique n'est disponible.

4. Toxicité

Une seule étude combinée (toxicité répétée, neurotoxicité, reprotoxicité, et toxicité développementale, conforme aux lignes directrice OCDE 422 a été recensée). Des rats Sprague-Dawley mâles et femelles (10 animaux/sexe/dose) ont été exposés par gavage à 100, 300 et 1000 mg/kg.

- Une diminution statistiquement significative (jusqu'à - 42%) des lymphocytes chez des femelles exposées à 300 mg/kg a été observée. Aucune dose-réponse n'a été établie. Certains mâles du groupe exposé à 1000 mg/kg ont présenté une légère diminution des protéines et des globulines (environ 10%). La variation de ce paramètre est trop faible pour pouvoir être considérée comme significative.
- Des vacuolisations focales minimales de l'épithélium squameux du préestomac ont été observées chez des mâles traités à 300 et à 1000 mg/kg. L'incidence était plus importante à la plus forte dose, bien que la sévérité soit comparable.

Neurotoxicité

- L'activité motrice enregistrée à la fin du traitement n'a pas montré de différences significatives entre le groupe contrôle et les groupes traités.
- Les effets recensés sur la reproduction et sur le développement se limitent à l'absence de queue chez un animal exposé à la plus faible dose. Cette observation a été considérée comme accidentelle par les auteurs.

5. Génotoxicité et mutagénicité

Trois études *in vitro* sont recensées:

- Un test d'Ames conforme aux lignes directrices OCDE 471 s'est révélé négatif avec et sans activation métabolique (souches testées : *S. typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 et *E. coli* WP2)
- Un test de mutation génique sur cellules de mammifère conforme aux lignes directrices OCDE 476 n'a révélé aucune génotoxicité avec et sans activation métabolique.
- Un test d'aberration chromosomique sur cellules CHO conforme aux lignes directrices OCDE 473 s'est révélé négatif avec et sans activation métabolique.

Aucune étude de génotoxicité *in vivo* n'a été recensée.

6. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité

- Quatre études évaluant l'irritation cutanée ou la corrosion, et conformes aux lignes directrices OCDE 435, 439 et 404 ont été réalisées sur l'acétate de zirconium. Aucune d'entre elle ne démontre de potentiel irritant ou corrosif de ce composé.

- Une étude *in vitro* conforme aux lignes directrice OCDE 437 conclut que l'acétate de zirconium est irritant oculaire sévère ou corrosif.
- Une étude conforme aux lignes directrice OCDE 442B (LLNA) réalisée sur des souris femelles conclut que l'acétate de zirconium n'a pas de potentiel sensibilisant cutané.

7. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

- Aucun test d'écotoxicité à court ou long terme n'est répertorié.
- Un test de biopersistance, conforme aux lignes directrices de l'OCDE 301D, est en faveur d'une biodégradation facile de la molécule

Hexafluorozirconate de dipotassium (ZrF)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	16923-95-8
Nom	hexafluorozirconate de dipotassium Fluorure de zirconium et de potassium
Forme physique (à T° ambiante)	-
Formule brute	F ₆ Zr.2K
Masse molaire (g.mol⁻¹)	283.41
Formule (semi) développée	$K^+ \quad K^+ \quad \begin{array}{c} F & F \\ & \\ F-Zr & -F \\ & \\ F & F \end{array}$
Point d'ébullition (°C)	-
pression de vapeur	-
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	18.2 à 20°C
Log Kow	-
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 ; H301 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 3 ; H412

1. Données humaines

Pas de données

La plupart des données disponibles portent sur les effets du fluorure de sodium, et non sur l'hexafluorozirconate de dipotassium. Elles ne sont pas rapportées ici.

Toutes les données rapportées dans cette fiche proviennent de rapports industriels non publiés, et résumés sur le site de l'ECHA³⁸.

2. Toxicité aiguë

- La DL50 par voie orale est estimée entre 25 et 200 mg/kg chez des rats Sprague-Dawley exposés par gavage.
- Aucune donnée de toxicité aiguë par inhalation et par voie cutanée n'est disponible.

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

Aucune étude de toxicocinétique n'est disponible sur l'hexafluorozirconate de potassium lui-même.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

Pas de données

5. Neurotoxicité

Pas de données

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

Pas de données

7. Génotoxicité et mutagénicité

Trois études *in vitro* sont disponibles pour:

- Un test de mutation génique sur cellules de mammifère conforme aux lignes directrices OCDE 476 n'a révélé aucune génotoxicité avec et sans activation métabolique.
- Un test du micronoyau conforme aux lignes directrices OCDE 487 s'est révélé positif avec une exposition de 3 heures en présence d'activation métabolique et avec une exposition de 24 heures sans activation métabolique. Aucun micronoyau n'a cependant été observé avec une exposition de 3 heures sans activation métabolique.
- Un test d'Ames conforme aux lignes directrices OCDE 471 s'est révélé négatif avec et sans activation métabolique (souches testées : *S. typhimurium* TA 1538, TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100)
- Un test du micronoyau *in vivo* sur rats Crj:CD (SD) conforme aux lignes directrices OCDE 474 a également été réalisé. Il s'est avéré négatif

- **Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité**

³⁸ ECHA : <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>. Dernière consultation le 22/06/2015

- Une étude conforme aux lignes directrice OCDE 404 réalisée sur lapins conclut que l'hexafluorozirconate de potassium n'a pas de potentiel irritant cutané.
- Une étude conforme aux lignes directrice OCDE 405 réalisée sur lapins conclut que l'hexafluorozirconate de potassium est irritant oculaire sévère.
- Une étude conforme aux lignes directrice OCDE 406 (test de maximisation) réalisée sur cobayes conclut que l'hexafluorozirconate de potassium n'a pas de potentiel sensibilisant cutané.


Aucune étude n'est disponible afin d'évaluer le potentiel sensibilisant respiratoire de ce composé.

8. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

Pas de données

[3-[(hydroxyméthyl) amino]-3-oxoprionate de méthyle (DMPPA)]

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	20120-33-6
Nom	[3-[(hydroxyméthyl)amino]-3-oxoprionate de méthyle 3-(diméthylphosphono)-N-éthylolpropionamide
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide visqueux incolore.
Formule brute	C ₆ H ₁₄ NO ₅ P
Masse molaire (g.mol⁻¹)	
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	290
pression de vapeur	<3 x 10 ⁻⁰² Pa à 25°C:
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	> 10000 mg/L
Log Kow	-1.68 à pH 6.9 (25 °C)
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317 Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 ; H332

Toutes les données rapportées dans cette fiche proviennent de rapports industriels non publiés, et résumés sur le site de l'ECHA³⁹.

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité aiguë

Deux études de toxicité aiguë par voie orale sont disponibles. Elles ont été réalisées selon les lignes directrice OCDE 401 et 423 (Reference ?) et aboutissent à des DL50 supérieures à 2000 mg/kg et 5000 mg/kg respectivement.

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

³⁹ ECHA : <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>. Dernière consultation le 22/06/2015

- Il n'y a pas de données de toxicocinétique expérimentales. La biodisponibilité, la métabolisation et l'élimination du DMPPA ont été estimées à l'aide de la « toolbox » de l'OCDE. Il en ressort que le composé serait biodisponible par voie orale et par inhalation, mais très peu par voie cutanée. Une accumulation dans les tissus n'est pas attendue. Les principales réactions dans le foie et la peau seraient l'hydroxylation et la déméthylation du DMPPA. Enfin, une élimination rapide des métabolites via l'urine est attendue.
- Dans une autre étude *in vitro* BPL (référence), le DMPPA ne pénètre pas la barrière cutanée.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

Une seule étude de 28 jours (conforme aux lignes directrices OCDE 407) par gavage est disponible pour le DMPPA (référence ?). Des rats Wistar (5 animaux par sexe et par dose sauf pour les témoins et pour les animaux exposés à la plus forte dose pour lesquels on a 10 animaux par sexe et par dose) sont exposés à 50, 200 et 1000 mg/kg. La seule observation statistiquement significative lors de cette étude a été une légère augmentation de la consommation alimentaire chez les mâles traités à 1000 mg/kg à partir du 22^{ème} jour de traitement.

5. Neurotoxicité

Pas de données

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

Une seule étude (conforme aux lignes directrice OCDE 421) a été identifiée. Des rats Wistar (10 sexe/dose) ont été exposés par gavage à des doses de 20, 60 et 200 mg/ml. Aucune différence n'a été observée pour les index de copulation, de fertilité, d'accouchement et de viabilité. Aucun effet n'a été observé sur le poids, la portée, l'intervalle pré coïtal, ou la durée de gestation. Aucune observation statistiquement significative n'a été faite sur le nombre de corps jaunes, de sites d'implantation, le nombre de petits vivants à la naissance, ou le pourcentage de pertes préimplantatoires. Une tendance à l'augmentation du pourcentage de pertes post implantatoires a été observée dans tous les groupes. Cependant, aucune relation dose-réponse n'a pu être mise en évidence, et une grande variabilité interindividuelle est observée. Enfin, aucune différence n'est observée concernant le nombre de petits nés, le sex-ratio, le nombre de mort-nés ou d'avortement.

7. Génotoxicité et mutagénicité

Deux études *in vitro* sont disponibles:

- Un test d'Ames (conforme aux lignes directrices OCDE 471) s'est révélé négatif avec et sans activation métabolique sur les souches bactériennes : *S. typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 and TA 102)
- Un test d'aberration chromosomique (conforme aux lignes directrices OCDE 473) réalisé sur des cellules de mammifère s'est révélé positif avec et sans activation métabolique.

Deux études *in vivo* sont également disponibles :

- Un test du micronoyau sur souris NMRI (conforme aux lignes directrices OCDE 474) s'est avéré négatif.
- Un test de synthèse d'ADN non programmée (similaire aux lignes directrices OCDE 486), réalisé sur des rats Wistar, s'est avéré négatif.

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité (références ?)

- Trois études (conformes aux lignes directrices OCDE 404, mais dont une n'est pas BPL) réalisées sur des lapins concluent que le DMPPA n'a pas de potentiel irritant cutané.
- Deux études (une conforme aux lignes directrices OCDE 405, et l'autre conforme au protocole BCOP, mais non BPL) réalisées sur des lapins, conclut que le DMPPA n'a pas de potentiel irritant oculaire.
- Six études conformes ou similaires aux lignes directrices OCDE 406 (test de maximisation ou test de Buehler) ont été réalisées sur des cobayes. Deux d'entre elles concluent que le DMPPA est un sensibilisant cutané alors que les 4 autres ne lui trouvent pas de potentiel sensibilisant.


9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

Il y a très peu de données de données :

- Quelques tests d'écotoxicité à court terme sont en faveur de la non toxicité.
- 2 tests de biodégradation dans l'eau donnent un potentiel de biodégradation de 20-30%
- Pas de données de biodégradation dans les sédiments et les sols.
- Pas de données de bioaccumulation.

Acide phosphinique (AP)

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	6303-21-5
Nom	Acide phosphinique
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide clair
Formule brute	H ₃ O ₂ P
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	-
pression de vapeur	0.43 Pa à 25°C
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	Miscible dans l'eau à toutes les proportions.
Log Kow	-
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Corrosion catégorie 1B ; H314 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318

1. Données humaines

Pas de données

2. Toxicité aiguë

Une étude de toxicité aiguë par voie orale (similaire aux lignes directrices OCDE 401) sur des rats mâles et femelles. La DL50 est supérieure à 5000 mg/kg pour les mâles et elle est comprise entre 2000 et 5000 mg/kg pour les femelles.

Aucune étude de toxicité aiguë par inhalation ou par voie cutanée n'est disponible.

3. Toxicocinétique, métabolisme, et distribution

Aucune étude de toxicocinétique n'est disponible.

4. Toxicité générale et cancérogénicité

Une étude combinée de toxicité répétée et de reprotoxicité (conforme aux lignes directrice OCDE 422) a été réalisée. Des rats Sprague-Dawley mâles et femelles (10

animaux par sexe et par dose) ont été exposés par gavage à 100, 300 et 1000 mg/kg. Il a été observé :

- Une légère diminution (mais statistiquement significative) de la créatinine chez les femelles exposées à 1000 mg/kg, a été observée (de 49 $\mu\text{mol/L}$ à 45 $\mu\text{mol/L}$).
- Une diminution du poids absolu et du poids relatif (statistiquement significative) du thymus chez les femelles exposées à 1000 mg/kg. Ces diminutions ne sont cependant pas associées à des modifications histopathologiques.
- une augmentation du poids absolu et du poids relatif des reins chez les femelles traitées à exposées à 1000 mg/kg. Cette augmentation n'est statistiquement significative que pour le poids relatif, et n'est pas associée à des modifications biochimiques, des paramètres urinaires ou histopathologiques.
- Un épaissement minimal de la crête du préestomac, qui est associé dans la plupart des cas à une augmentation de l'exocytose des cellules inflammatoires, chez tous les mâles et chez 3/5 des femelles traités à exposées à 1000 mg/kg.
- Des foyers de nécrose hépatocellulaire sont observés dans la région subcapsulaire chez 1 femelle traitée à 300 mg/kg et chez 3 femelles traités à exposées à 1000 mg/kg. Selon les auteurs, cette observation n'est pas rare chez des rats de cette souche et de cet âge.

En amont de cette étude, une première étude préparatoire afin d'identifier les doses testées avait également été réalisée. Les animaux avaient été exposés pendant deux semaines. Les effets observés sont limitées à de sensibles modifications de consommation alimentaire et de prise de poids.

5. Neurotoxicité

Dans l'étude décrite ci-dessus, l'activité motrice enregistrée à la fin du traitement n'a pas montré de différences significatives entre le groupe contrôle et les groupes traités.

6. Toxicité sur la reproduction, et effets de perturbation endocrinienne

- Les effets sur la reproduction et le développement ont été étudiés dans l'étude décrite ci-dessus. Deux femelles traitées à 100 mg/kg et une femelle de chacun des deux autres groupes (traitées à 300 et à 1000 mg/kg) n'ont pas été fécondées malgré l'accouplement. Chez les petits un sex-ratio significativement différent (avec un pourcentage de mâles plus élevé) est noté à 100 mg/kg.
- Une étude de toxicité sur le développement prénatal conforme aux lignes directrice OCDE 414 a été réalisée sur le phosphinate de sodium. Des rattes Sprague-Dawley femelles (24 rattes/dose) ont été exposées par gavage à 100, 300 et 1000 mg/kg. A la plus haute dose, il a été observé quelques signes cliniques comme une piloérection ou un ptyalisme. A 1000 mg/kg, il a été observé une augmentation du nombre de portées avec des fœtus ayant des ossifications de la 14^{ème} vertèbre thoracique (47,8% contre 8,3% chez les témoins), et une légère augmentation du nombre de fœtus avec une ossification incomplète du corps des vertèbres thoraciques (23,9% contre 11,7% chez les témoins).

7. Génotoxicité et mutagénicité

Trois études de génotoxicité *in vitro* ont été réalisées:

- Un test de mutation génique sur des cellules de mammifère (conforme aux lignes directrices OCDE 476), avec et sans activation métabolique, est négatif.
- Un test d'Ames (conforme aux lignes directrices OCDE 471) réalisé sur les souches bactériennes : *S. typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 and TA 102), avec et sans activation métabolique, s'est révélé négatif.
- Un test d'aberration chromosomique (conforme aux lignes directrices OCDE 473) réalisé sur des lymphocytes humains, s'est révélé négatif, avec et sans activation métabolique.

Aucune étude de génotoxicité *in vivo* n'est disponible.

8. Irritation, sensibilisation, et immunotoxicité (références ?)

- Une étude *in vitro* conforme aux lignes directrice OCDE 435 conclut que l'acide phosphinique peut être considéré comme corrosif.
- Une autre étude similaire aux lignes directrice OCDE 404 et 405 confirme le potentiel corrosif de l'acide phosphinique et conclut également qu'il peut être considéré comme un irritant oculaire sévère.

Aucune donnée sur le potentiel sensibilisant de l'acide phosphinique n'est disponible.

9. Écotoxicité, devenir, et persistance dans l'environnement

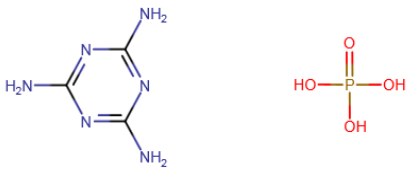
Très peu de données disponibles :

- Un test d'écotoxicité aigu sur des daphnies est négatif
- Un test sur des algues est non concluant.
- Pas de données relatives à la biodégradation et à la bioaccumulation.

Phosphate de mélamine (MP)

Les seules données disponibles proviennent d'une fiche de données de sécurité (FDS) consultée sur le site Internet d'une compagnie qui produit le phosphate de mélamine⁴⁰. Ces données ne sont pas référencées, et manquent de précisions.

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	20208-95-1
Nom	Phosphate de mélamine
Forme physique (à T° ambiante)	Fine poudre cristalline blanche
Formule brute	C ₃ H ₆ N ₆ . H ₃ O ₄ P
Masse molaire (g.mol⁻¹)	224,12
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	-
pression de vapeur	1.82.10 ⁻¹² à 25°C
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	2.5 et 7
Log Kow	-
Réglementation	Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP.

1. Données humaines

Pas de données

2. Données indiquées sur la FDS

- La DL50 par voie orale chez le rat est supérieure à 5000 mg/kg
- La DL50 par voie cutanée chez le lapin est supérieure à 2000 mg/kg
- Irritant pour la peau et les yeux en cas de contact..
- L'inhalation cause une irritation des poumons et des muqueuses.
- L'irritation oculaire induit un larmoiement et une rougeur.
- Ce produit n'a pas d'effets chroniques connus.
- Une exposition répétée ou prolongée à ce composée n'est pas connue pour aggraver l'état de santé.

⁴⁰ http://www.hummelcroton.com/msds/msdsp/mop_p.html

Phosphonate de bisguanidine (PBG)

Les seules données disponibles proviennent d'une fiche de données de sécurité (FDS) consultée sur le site Internet d'une compagnie qui produit le phosphate de bisguanidine⁴¹. Ces données ne sont pas référencées, et manquent de précisions.

Identification et principales propriétés physico-chimiques

Numéro CAS	5423-23-4
Nom	Phosphonate de bisguanidine
Forme physique (à T° ambiante)	Poudre cristalline blanche
Formule brute	C ₂ H ₁₀ N ₆ .H ₃ O ₄ P
Masse molaire (g.mol⁻¹)	216,1362
Formule (semi) développée	
Point d'ébullition (°C)	-
pression de vapeur	1,41 à 25°C
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	155
Log Kow	-
Réglementation	<p>Non inscrite à l'annexe VI du règlement CLP. Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H302 Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H315 Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319 Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 ; H332</p>

1. Données humaines

Pas de données

2. Données indiquées sur la FDS

⁴¹ <https://www.spectrumchemical.com/MSDS/TCI-G0165.pdf>

- Dangereux en cas d'ingestion ou d'inhalation. Une surexposition sévère peut induire des blessures ou la mort.
- H302+H312+H332 : Dangereux en cas d'inhalation, de contact avec la peau et en cas d'ingestion.
- Effets carcinogènes : non disponibles.
- Effets mutagènes: non disponibles.
- Effets tératogènes : non disponibles.
- Toxicité sur le système reproducteur : non disponible.
- Ecotoxicité, devenir et persistance dans l'environnement : non disponibles.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)