

Université de Montréal

**Biosurveillance des retardateurs de flamme organophosphorés chez les
travailleurs du recyclage électronique au Québec**

par

Inna Tata Traore

Département de santé environnementale et santé au travail,

École de santé publique

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de maîtrise en santé environnementale et santé au travail

Mai 2019

© Inna Tata Traore, 2019

Résumé

Les déchets électroniques contiennent des retardateurs de flamme organophosphorés (RFOP) qui peuvent être émis durant les opérations de recyclage. L'objectif de cette étude était de mesurer des biomarqueurs urinaires de RFOP chez des travailleurs du recyclage de déchets électroniques et d'évaluer leur association avec les concentrations de leurs précurseurs dans l'air. Quinze métabolites urinaires des RFOP ont été mesurés dans les échantillons d'urine de 88 travailleurs de six usines du Québec à la fin du quart de travail du mercredi. Durant la même journée, les concentrations de RFOP dans l'air ont été mesurées avec des échantillonneurs personnels dans la zone respirable pendant huit heures. Des corrélations de Spearman et des régressions linéaires ont été effectuées pour évaluer la relation entre les concentrations de métabolites urinaires et les concentrations de RFOP dans l'air. Les concentrations des métabolites urinaires bis (1-chloro-2-propyl) 1-hydroxy 2-propyl phosphate (BCIPHIPP), diphenyl phosphate (DPhP), bis (1-chloro-2-propyl) carboxy 2-éthyl phosphate (BCIPCEP), et bis (2-chloroéthyl) carboxyméthyl phosphate (BCECMP) étaient au-dessus des limites de détection dans plus de 70 % des échantillons. Les RFOP tris (2-chloroéthyl) phosphate (précurseur du BCECMP), tris (2-chloroisopropyl) phosphate (précurseur du BCIPCEP et du BCIPHIPP) et triphényl phosphate (précurseur du DPhP) ont été détectés dans plus de 90 % des échantillons. Les coefficients de corrélation entre ces métabolites urinaires et leurs précurseurs dans l'air variaient de 0,28 à 0,43 ($p < 0.05$), mais les coefficients de détermination des modèles de régression linéaire étaient faibles ($R^2 : 0,05-0,12$). En conclusion, notre étude démontre que les travailleurs effectuant des tâches de recyclage sont exposés aux RFOP, mais que la contribution de l'inhalation aux doses absorbées semble mineure.

Mots-clés : Retardateurs de flamme organophosphorés (RFOP), biomarqueurs urinaires, recyclage de déchets électroniques, exposition professionnelle.

Abstract

Electronic waste (e-waste) contains organophosphate esters (OPEs) flame retardants, which may be emitted into the workplace environment during recycling operations. However, there is a paucity of data in the scientific literature regarding occupational exposure to OPEs in e-waste recycling facilities. In this study, we aimed to measure urinary concentrations of OPE metabolites in e-waste recycling workers, and to evaluate their association with measured air OPE concentrations. Fifteen urinary OPE metabolites were measured in urine samples from 88 workers (six facilities in the province of Quebec, Canada) at the end of their work shift (on Wednesdays). On the same day, 11 OPE were measured in 8-hour personal air samples (n=88) collected in workers' breathing zone. Spearman rank correlation and linear regressions were performed to assess the relationship between the urinary concentrations of OPE metabolites and air concentrations of their parent compound. Bis (1-chloro-2-propyl) 1-hydroxy-2-propyl phosphate (BCIPHIPP), diphenyl phosphate (DPhP), bis (1-chloro-2-propyl) carboxy 2-ethyl phosphate (BCIPCEP) and bis (2-chloroethyl) carboxymethyl phosphate (BCECMP) were detected in more than 70% of urine samples. Tris (2-chloroethyl) phosphate (metabolite: BCECMP), tris (2-chloroisopropyl) phosphate (metabolites: BCIPCEP, BCIPHIPP) and triphenyl phosphate (metabolite: DPhP) were detected in more than 90% of air samples. The correlation coefficients between the concentrations of urinary metabolites and the concentrations of their parent compounds in air ranged from 0.28 to 0.43 ($p < 0.05$). However, the coefficients of determination (R^2) of univariate linear regression models were low (R^2 s: 0.05-0.12). Our data shows that workers performing e-waste recycling tasks are exposed to OPEs, but that airborne OPEs appear to contribute minimally to absorbed doses.

Keywords: Flame retardants, organophosphate esters (OPEs), urinary biomarkers, electronic waste recycling, occupational exposure.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	vii
Liste des sigles et abréviations	x
Remerciements	xi
1. INTRODUCTION	1
1.1. Structure, propriétés physicochimiques des RFOP et émissions à partir des déchets électroniques.....	2
1.1.1. Structure, propriétés physicochimiques des RFOP.....	2
1.1.2. Émissions à partir des déchets électroniques.....	2
1.2. Sources et voies d'exposition aux RFOP.....	3
1.3. Toxicité des RFOP.....	5
1.3.1. Études toxicologiques <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	5
1.3.1.1. Neurotoxicité des RFOP.....	5
1.3.1.2. Perturbation endocrinienne et toxicité pour la reproduction.....	5
1.3.1.3. Autres effets.....	6
1.3.1.4. Classification sur la cancérogénicité.....	7
1.3.1.5. Valeurs toxicologiques de référence.....	7
1.3.2. Études épidémiologiques.....	7
1.4. Toxicocinétique des RFOP.....	9
1.4.1. Métabolisme des RFOP.....	9
1.4.2. Excrétion.....	11

1.5. Biosurveillance de l'exposition aux RFOP	13
1.5.1. Biomarqueurs urinaires de l'exposition aux RFOP	13
1.5.2. Biosurveillance de l'exposition aux RFOP dans la population générale	15
1.5.3. Biosurveillance des RFOP en milieu professionnel.....	19
1.5.4. Biosurveillance des RFOP chez les travailleurs du recyclage des déchets électroniques	19
1.6. Problématique	21
1.7. Objectifs	22
II. MÉTHODOLOGIE	23
2.1. Description du projet de recherche	23
2.1.1. Participants.....	23
2.1.2. Collecte d'échantillons.....	23
2.1.3. Analyse des RFOP	24
2.1.3.1. Urine	24
2.1.3.2. Air	25
2.2. Analyse statistique	25
III. ARTICLE.....	27
3.1. Abstract	30
3.2. Introduction	31
3.3. Methods.....	33
3.3.1. Study design.....	33
3.3.2. Sample collection.....	33
3.3.3. Target urinary metabolites	34
3.3.4. Urinary analysis	36

3.3.4.1.	. Urine extraction	36
3.3.4.2.	UPLC/MS-MS analysis	37
3.4.1.1	Assessment of method performance	37
3.3.5.	Air sample analysis	37
3.3.6.	Statistical data analysis	38
3.4.	Results	40
3.4.1.	Sample profile	40
3.4.2.	OPEs in biological matrices	40
3.4.2.1.	Urine concentrations	40
3.4.2.1.	Air concentrations	41
3.4.3.	Associations among urinary metabolites	43
3.4.4.	Associations of urinary biomarkers with parent compounds in air	43
3.5.	Discussion	46
3.6.	Conclusion	48
3.7.	Conflict of interest statement	49
3.8.	Acknowledgements	49
3.10.	References	50
3.11.	Supplemental Material	56
IV.	DISCUSSION GÉNÉRALE	62
4.	Retour sur les résultats	62
4.1.	Ajustement des concentrations urinaires	62
4.2.	Concentrations de métabolites mesurées dans notre étude	63
4.3.	Association entre les métabolites urinaires des RFOP et leurs composés parents mesurés dans l'air	65

5. Reccommandations 66

VI. CONCLUSION 68

Liste des tableaux

Introduction

Tableau 1. Propriétés physicochimiques de certains RFOP concernés par l'étude (Chemspider, 2014; van der Veen et al., 2012; Wei et al., 2015).....	3
Tableau 2. Principaux métabolites des RFOP concernés par l'étude (tableau inspiré de Hou et al. (2016))	12
Tableau 3. Coefficients de corrélation de Spearman entre les concentrations des composés parents (air, poussière et lingettes) leurs métabolites urinaires	18

Article

Table 1. Urinary metabolites and parent compounds	35
Table 2. Selected characteristics of 88 workers in the recycling plant	40
Table 3. Descriptive statistics for urinary OPE metabolites (corrected for specific gravity) and OPE parent compounds in air.	42
Table 4. Spearman's rank correlation of concentrations of urinary OPE metabolites corrected for specific gravity with detection frequencies above 50%.	43
Table 5. Spearman's rank correlations for concentrations of urinary OPE metabolites (with detection frequencies above 50%) corrected for specific gravity and concentrations of parent compounds in air.	44
Table S1. Distributions of uncorrected urinary OPE metabolites concentrations (ng/mL) in 88 urine samples from e-waste recycling plant workers.....	57
Table S2. Distributions of urinary OPE metabolites concentrations expressed in terms of urinary excretion rate (ng/hour) in 88 urine samples from e-waste recycling plant workers. ..	57
Table S3. Distributions of urinary OPE metabolites concentrations (expressed on a creatinine basis in ug/g creatinine) in 88 urine samples from e-waste recycling plant workers in Quebec.	58

Table S4. Spearman’s rank correlations between urinary OPE metabolites with detection frequencies above 50% depending on correction for urine dilution (i.e., uncorrected, expressed on a creatinine basis, expressed as excretion rates). 59

Table S5. Spearman’s rank correlations between air OPE concentrations and urinary concentrations of their metabolites (detection frequency>50%) depending on correction for urine dilution (i.e., uncorrected, expressed on a creatinine basis, expressed as excretion rates).. 60

Table S6. Geometric mean or median concentrations (ng/mL) of urinary OPE metabolites reported in Adults in various studies in US and Canada 61

Liste des figures

Figure 1. Schéma des voies métaboliques (métabolites de phase I et de phase II) des RFOP chlorés, des alkyl et des aryl-RFOP chez les organismes (études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>) avec les réactions métabolites impliquées (①: O-desalkylation ; ②: Hydroxylation ; ③: dechloration ; ④: Oxydation ; ⑤: Conjugation).....	10
Figure 2. Relationships between air OPE concentrations (ng/m ³) and urinary OPE metabolite concentrations corrected for specific gravity (ng/mL).....	45
Figure S1. Chemical structures of OPE metabolites in the study.....	56

Liste des sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ATDSR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

CAS : Chemical Abstracts Service

DEEE : Déchets d'équipements électriques et électroniques

ECHA : Agence européenne des produits chimiques

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 % (95 % CI : confidence interval, en anglais)

IMC : Indice de masse corporelle (BMI : body mass index, en anglais)

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

mm Hg : Millimètre de mercure

OEHHA : California Office of Environmental Health Hazard Assessment

OPE : Organophosphate esters

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

PBDE : Polybromodiphényléthers

RFOP : Retardateurs de flamme organophosphorés

US EPA : United States Environmental Protection Agency

Remerciements

Je finis ce mémoire, fière de toutes ces compétences et connaissances acquises, et motivée et inspirée pour de nouveaux défis. Je tiens pour cela à remercier tous ceux qui ont contribué à l'atteinte de ces objectifs.

Je tiens en premier lieu à exprimer toute ma reconnaissance et gratitude à mon directeur de recherche, Marc André Verner, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour sa patience, sa confiance, sa disponibilité, sa compréhension, la qualité de l'encadrement tout au long de mon cursus de maîtrise. Il m'a permis de participer à des congrès et de découvrir de nouveaux centres d'intérêt.

Je tiens aussi à remercier l'institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité de travail (IRSST) pour avoir financé ce projet de recherche et les membres de l'équipe de l'IRSST, en particulier Sabrina Gravel et France Labrèche, pour les orientations et les conseils, les interventions dans le cadre de la réalisation de l'étude.

Un grand merci aux camarades du laboratoire, Élyse, Sherri, Laurence, pour la bonne ambiance partagée, pour les conseils et encouragements et orientations qui ont fortement contribué à ma motivation.

Je remercie également le Programme canadien de bourses de la francophonie (PCBF) pour m'avoir octroyé une bourse d'études qui m'a permis de poursuivre ce cursus de maîtrise à l'Université de Montréal.

Mes plus profonds remerciements vont à mon conjoint Bernard et surtout à mes enfants au Burkina Faso qui ont accepté mon départ pour le Canada et qui n'ont cessé d'apporter leur soutien et encouragement tout au long de cette maîtrise.

Je voudrais rendre hommage à mes parents, à mes frères et sœurs qui ont toujours été présents pour moi. Ils m'ont toujours soutenu, encouragé et aidé tout au long de cette maîtrise.

Je remercie finalement toute ma grande famille, mes collègues, mes amis, et à tous ceux qui m'ont apporté leur soutien et encouragement au cours de cette aventure.

I. INTRODUCTION

Les retardateurs de flamme organophosphorés (RFOP) constituent une classe importante d'additifs de fabrication utilisés dans l'industrie. Ils sont utilisés comme retardateurs de flamme, parfois comme agent plastifiant dans la fabrication des polymères, agents anti-mousse, additifs dans les fluides hydrauliques ou lubrifiants (Wei et al., 2015). Ils font partie des retardateurs de flamme alternatifs largement utilisés en remplacement des polybromodiphényléthers (PBDE) dont la commercialisation et l'utilisation sont aujourd'hui interdites dans beaucoup de pays dans le monde (Jinhui et al., 2017). Les RFOP sont classés dans la catégorie des substances à haut volume de production. Leur consommation globale a été estimée en 2015 à environ 680 000 tonnes (Wang et al., 2015). Plus d'une vingtaine de molécules sont présentement sur le marché (van der Veen et al., 2012). Les RFOP sont très utilisés dans l'industrie électronique pour réduire l'inflammabilité des composantes électroniques pouvant subir un stress thermique. Ils sont présents dans plusieurs produits de consommation (p. ex. ordinateurs, téléphones cellulaires) et peuvent être émis dans l'environnement, notamment dans l'air et les poussières (Abbasi et al., 2016; Li et al., 2015).

Le recours aux RFOP afin de réduire l'inflammabilité des produits a suscité une controverse ces dernières années en raison des risques éventuels pour la santé liée à une exposition de la population (Carignan et al., 2018; Patisaul et al., 2013; Preston et al., 2017). Certaines études laissent croire que l'environnement de travail contribuait de façon plus importante à l'exposition des populations (Bello et al., 2018; Jayatilaka et al., 2017). Les travailleurs de certains milieux professionnels tels que le recyclage des déchets électroniques, soumis à de quantités importantes de RFOP, pourraient être particulièrement exposés (Mäkinen et al., 2009; Sjödin et al., 2001; Yang et al., 2019). Cependant, les données d'exposition issues du recyclage de déchets sont encore limitées (Bakhiyi et al., 2018) et rendent nécessaires des investigations dans le milieu du recyclage des déchets électroniques.

1.1. Structure, propriétés physicochimiques des RFOP et émissions à partir des déchets électroniques

1.1.1. Structure, propriétés physicochimiques des RFOP

Les RFOP sont des dérivés de synthèse de l'acide phosphorique de formule brute $R_xH_{3-x}PO_4$ mono, di ou tri substitué. Ils sont répartis en plusieurs classes : les RFOP chlorés, les alkyl-RFOP et les aryl-RFOP (van der Veen et al., 2012). Ils présentent une analogie structurale avec les pesticides organophosphorés (Dishaw et al., 2011). Ce sont des substances semi-volatiles dont les propriétés physicochimiques varient en fonction de leur structure chimique. Certains RFOP sont utilisés de façon additive dans les produits de consommation, c.-à-d., ils n'établissent pas des liaisons covalentes avec les matériaux polymères dans lesquels ils sont incorporés. Ainsi, ils ont la propriété de pouvoir se déplacer dans les polymères et se détacher. Ils peuvent être ainsi facilement être émis dans l'environnement par volatilisation, abrasion, lixiviation au cours du processus de production, d'utilisation, d'élimination et de recyclage (Wei et al., 2015).

Les RFOP présentent différents comportements dans l'environnement. Ces composés peuvent être présents dans l'air ou dans les poussières. Dans l'air, ces composés se répartissent entre la phase particulaire et la phase gazeuse. La répartition des RFOP dans les différentes fractions granulométriques des particules est liée à leurs propriétés physicochimiques (Brommer et al., 2014; Luo et al., 2018; Yang et al., 2014). Selon Yang et al. (2014), les RFOP à faible pression de vapeur seraient plus susceptibles de s'adsorber sur des particules de petite taille (cf. Tableau 1). Le tableau 1 présente quelques propriétés physico-chimiques des RFOP concernés par notre étude.

1.1.2. Émissions à partir des déchets électroniques

Les déchets électroniques comprennent les produits électroniques, tels que les ordinateurs, les téléviseurs et les téléphones qui sont soupçonnés d'être d'importantes sources d'émission des retardateurs de flamme dans l'environnement (Abbasi et al., 2016; Wei et al., 2015; Yang et al., 2019). Ils peuvent être séparés en plusieurs matériaux, dont les plastiques qui représentent environ 20 % du total des déchets. Ces plastiques sont constitués de polymères non ignifuges et de

polymères ignifuges . Les polymères ignifuges sont utilisés en raison du potentiel d’inflammabilité découlant de l’existence d’une source d’alimentation électrique pour leur fonctionnement (Rauert et al., 2015). Les alkyl-RFOP, et les aryl-RFOP sont présents dans divers polymères des circuits imprimés et des boîtiers. Les RFOP chlorés sont des composants de mousses de polyuréthane. Ils sont également utilisés comme plastifiants dans la fabrication de polymères (Wei et al., 2015).

Tableau 1. Propriétés physicochimiques de certains RFOP concernés par l’étude (Chemspider, 2014; van der Veen et al., 2012; Wei et al., 2015)

	Nom	Acronyme	Numéro CAS	Masse molaire (g/mol)	Log KOW	Pression de vapeur à 25°C (mm Hg)
Alkyl-RFOP	Tri (2-butoxyethyl) phosphate	TBOEP	78-51-3	398,4	3,75	$2,1 \times 10^{-7}$
	Tri-isopropyl-phosphate	TIPP	513-02-0	224,2	-	-
Aryl-RFOP	Triphényl-phosphate	TPhP	115-86-6	326.1	4.59	1.2×10^{-6}
	2- Ethylhexyldiphényl-phosphate	EHDPhP	1241-94-7	362.3	6.64	2.5×10^{-7}
	Terbutyl triphényl-phosphate	Tb-TPhP	-	382,4	5,12	$1,4 \times 10^{-6}$
	Isopropylphényl diphenyl-phosphate	IPPDP	260-391-0	368.4	5.31	3.5×10^{-7}
RFOP Chlorés	Tris (chloroéthyl) -phosphate	TCEP	115-96-8	285,4	1,47	$1,4 \times 10^{-4}$
	Tris (1-chloro-2-propyl) -phosphate	TCPP	-	327,5	2,59	$1,9 \times 10^{-6}$
	Tris (1,3 -chloro-2-propyl) -phosphate	TDCPP	13674-87-8	429,8	3,27	$7,4 \times 10^{-4}$

- : non déterminé

1.2. Sources et voies d’exposition aux RFOP

Les RFOP sont des contaminants ubiquitaires de l’environnement. Ils ont été détectés dans les environnements extérieurs, notamment dans l’atmosphère (Shoeib et al., 2014; Sühring et al., 2016), dans les eaux de surfaces, les eaux usées (Guo et al., 2017; Hao et al., 2018), les sols et les sédiments (Luo et al., 2018). Certaines études ont rapporté la persistance de ces composés dans l’atmosphère et leur transport atmosphérique à grande distance (Liu et al., 2014; Salamova et al., 2014; Sühring et al., 2016). Les RFOP ont aussi été détectés dans les aliments (Poma et al., 2017; Xu et al., 2017), dans l’air et la poussière dans divers environnements intérieurs (Brommer et al.,

2015; Fan et al., 2014; Hoffman et al., 2015b; Vykoukalová et al., 2017; Zhou et al., 2017b). Ces différents compartiments constituent des voies d'exposition pour l'homme.

L'environnement intérieur contribuerait de façon majeure à l'exposition aux RFOP (Meeker et al., 2010; Stapleton et al., 2008; Zhou et al., 2017a). Les données disponibles laissent croire que la poussière intérieure pourrait être une source d'exposition humaine importante aux RFOP (de Boer et al., 2016; Ospina et al., 2018; Zheng et al., 2017). L'ingestion de poussière et l'absorption cutanée semblent constituer les voies d'exposition principales (Frederiksen et al., 2018; Hoffman et al., 2015a; Hoffman et al., 2015b; Kim et al., 2019; Liu et al., 2017). Toutefois, la contribution des voies d'exposition semble varier selon les propriétés physico-chimiques de ces contaminants et leur utilisation (He et al., 2018c; Vykoukalová et al., 2017). La voie d'exposition la plus importante pour l'EHDPhP semble être l'ingestion d'aliments (puisqu'utilisé dans les emballages alimentaires) (Völkel et al., 2018) tandis que l'inhalation contribuerait de manière significative à l'absorption des RFOP chlorés volatiles tels que le TCEP et le TCPP (Cequier et al., 2015; Schreder et al., 2016; Xu et al., 2016).

Plusieurs études ont documenté les niveaux des RFOP dans l'air et dans la poussière dans certains milieux de travail tels que les casernes de pompiers (Shen et al., 2018), les gymnases (Ceballos et al., 2018; La Guardia et al., 2015), les sites d'isolation (Bello et al., 2018), les sites de recyclage de déchets électroniques, les écoles, les bureaux, et les salons de pédicure et de manucure (Brommer et al., 2015; Mäkinen et al., 2009; Matsukami et al., 2015; Sjödin et al., 2001; Wei et al., 2015; Zheng et al., 2015; Zhou et al., 2017b). Les niveaux d'exposition dans les poussières semblaient plus élevés en milieu de travail (Brommer et al., 2015; Kim et al., 2019; Mäkinen et al., 2009; Mendelsohn et al., 2016; Zhou et al., 2017a; Zhou et al., 2017b). Ces études laissent croire que l'exposition est plus forte chez les travailleurs que dans la population générale. La voie d'exposition cutanée semble constituer une voie d'exposition professionnelle importante (Bello et al., 2018; Carignan et al., 2013).

1.3.Toxicité des RFOP

1.3.1. Études toxicologiques *in vitro* et *in vivo*

Peu de données toxicologiques sont disponibles sur les RFOP. Les données publiées jusqu'à maintenant ont montré que certains RFOP tels que le TPHP, l'EHDPhP, le TDCPP, le TCPP, le TCEP et le TBOEP possèdent un potentiel neurotoxique et de perturbation endocrinienne. Des effets cancérogènes ont aussi été rapportés. Dans la littérature, très peu de données toxicologiques ont été rapportées pour le TIPP, l'IPPDP, le Tb-TPhP (Strobel et al., 2018). Les effets connus sont rapportés ci-dessous par classe d'effet.

1.3.1.1. Neurotoxicité des RFOP

Plusieurs études *in vitro* ont montré que le TPhP, l'EHDPhP et le TDCPP avaient des propriétés neurotoxiques développementales. Ces molécules sont capables d'inhiber des étapes de la neurogenèse *in vitro* telles que la prolifération des cellules progénitrices humaines, ainsi que la croissance des neurites dans les modèles de cellules de rongeurs et de cellules humaines (Behl et al., 2015; Dishaw et al., 2011). Selon Dishaw et al. (2011), le TDCPP présentait des effets inhibiteurs sur la réplication et la différenciation cellulaire. Ces effets étaient équivalents ou supérieurs aux concentrations équimolaires de chlorpyrifos, un pesticide organophosphoré, inhibiteur de la synthèse de l'ADN. Laham et al. (1984) ont rapporté une réduction significative de la vitesse de conduction nerveuse et une dégénérescence de la gaine de myéline accompagnée d'un gonflement axonal chez les rats exposés oralement TBOEP. Une NOAEL du TPhP a été déterminée pour les effets neurologiques et le surpoids chez le rat (161 mg/kg) (Hendriks et al., 2015).

1.3.1.2. Perturbation endocrinienne et toxicité pour la reproduction

Les études toxicologiques laissent également croire que les RFOP peuvent interagir avec les récepteurs nucléaires humains (Dishaw et al., 2014; Kojima et al., 2013; Pillai et al., 2014). Les effets antagonistes sur les récepteurs des œstrogènes, des androgènes, des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes ont été mis en évidence sur des lignées cellulaires humaines exposées aux RFOP (Kojima et al., 2013; Zhang et al., 2017). Le TPhP avait une action agoniste sur les

récepteurs d'œstrogène α (ER α), et sur les récepteurs α activés par les proliférateurs de peroxyosomes PPAR α et PPAR γ (Belcher et al., 2014; Kojima et al., 2013). Le TDCPP et le TPhP ont montré une activité antagoniste sur les récepteurs d'androgène (AR). Le TDCPP, présentait en plus une activité antagoniste sur les récepteurs de glucocorticoïdes (GR). Le TCPP, le TBOEP, le TDCPP, le TPhP avaient une activité agoniste sur le récepteur du prégénane X (PXR) (Kojima et al., 2013). La liaison des RFOP aux récepteurs semble entraîner des modifications des taux d'hormones circulantes, et de l'expression d'ARNm de nombreux gènes de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique. (Dishaw et al., 2014; Wang et al., 2015; Wang et al., 2013; Xiaoshan et al., 2016).

L'exposition prénatale et postnatale au FireMaster 550, un mélange de retardateurs de flamme incluant le TPhP et des isomères d'isopropyl triphénylphosphate, a entraîné une augmentation de l'anxiété, de l'obésité et une puberté précoce chez le rat. (Patisaul et al., 2013). Une exposition *in vitro* a mis en évidence l'action du FireMaster 550 sur la différenciation des adipocytes et l'ostéogenèse. Le TPhP contribuerait probablement de manière significative à ces actions biologiques (Tung et al., 2017).

Outre les effets de perturbation endocrinienne, des relations ont été établies entre certains RFOP et les troubles de la reproduction. Une perturbation de l'expression des gènes pour la synthèse de la testostérone a été rapportée dans une étude *in vivo* chez la souris (Chen et al., 2015). Le TCEP fait partie de la liste des substances extrêmement préoccupantes de l'ECHA en raison des effets reprotoxiques observés. Il a été classé substance reprotoxique de catégorie 2 dans les pays de l'Union européenne (ECHA, 2009).

1.3.1.3. Autres effets

Le potentiel immunotoxique du TDCPP et le TPhP a été caractérisé sur des cultures de cellules dendritiques de souris (Canbaz et al., 2017). Certains essais de génotoxicité *in vitro* laissent croire que le TDCPP pourrait être génotoxique (OEHHA, 2018). Le TDCPP et le TCEP ont induit des tumeurs bénignes et malignes du foie et du rein chez les rats, des tumeurs des cellules interstitielles des testicules chez les rats mâles .

1.3.1.4. Classification sur la cancérogénicité

La cancérogénicité de certains RFOP a fait l'objet d'évaluations par plusieurs agences environnementales. Le TCEP figure dans la catégorie des substances non classables (catégorie 3) du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (IARC, 2019). Selon l'évaluation de la USEPA (2015), le TCEP et le TDCPP font partie des molécules de classe B2 présentant des indices de cancérogénicité, mais insuffisantes pour qu'on puisse estimer ce potentiel chez l'humain. Le TPhP est classé dans la catégorie classe C dont les données disponibles sont inadéquates pour évaluer le potentiel cancérogène chez l'humain (USEPA, 2015). Le TPhP a été aussi comme une substance non classable (groupe A4) pour l'homme par l'ACGIH (ACGIH, 2016). Le TDCPP et le TCEP font aussi partie de la liste des substances chimiques cancérogènes (Proposition 65) de l'OEHHA (OEHHA, 2018).

1.3.1.5. Valeurs toxicologiques de référence

Une valeur limite d'exposition professionnelle de 3 mg/m³ a été recommandée par l'ACGIH pour le TPhP (ACGIH, 2016). Des valeurs limites professionnelles de 0,2 mg/m³ pour une exposition par inhalation et de 2 mg/personne/jour pour une exposition cutanée pour le TCEP ont été proposées par le projet d'évaluation des risques de l'UE en 2008 (Mäkinen et al., 2009). Des doses de référence orale ont été établies par l'US EPA pour le TCPP (0,01 mg/kg/jour), pour le TDCPP (0,02 mg/kg/jour) et pour le TCEP (0,007 mg/kg/jour) (Saillenfait et al., 2018).

1.3.2. Études épidémiologiques

Certaines études épidémiologiques ont évalué les effets nocifs des RFOP sur les populations humaines. Toutefois, elles sont encore peu nombreuses. Des liens entre le TPhP, le TCEP, le TDCPP et les effets de perturbation endocrinienne ont été rapportés. Les principaux effets rapportés étaient les effets sur le système reproducteur endocrinien. L'exposition maternelle au TPhP a été associée à une probabilité de succès réduite d'une fécondation *in vitro*. En effet une diminution significative des concentrations urinaires du DPhP (métabolite du TPhP) du quartile le plus élevé au plus faible a été associée à une fécondation réussie (diminution du DPhP de 28 %) et une grossesse clinique (diminution du DPhP de 36 %) (Carignan et al., 2017). De même,

l'exposition paternelle au TDCPP avant la conception avait un impact négatif sur la fécondation réussie des ovocytes. Le BDCIPP urinaire masculin était lié à une réduction de 8 % de la proportion d'ovocytes fécondés du quartile le plus faible au plus élevé et du nombre d'embryons de bonne qualité (réduction de 47 % du premier au troisième quartile) (Carignan et al., 2018). Dans une autre étude, les concentrations urinaires ≥ 2.65 ng/mL de DPhP ont été associées à une augmentation de 0,43 $\mu\text{g/dL}$ dans les concentrations des hormones T4. L'association était plus élevée chez les femmes, avec une augmentation de 0,91 $\mu\text{g/dL}$ (Preston et al., 2017). Une augmentation de la concentration d'un écart interquartile dans les concentrations de TDCPP dans la poussière était associée à une diminution de 2,8 % de la concentration de la thyroxine (T4) libre (Meeker et al., 2010). De même, une augmentation d'un écart interquartile de la concentration de TDCPP dans la poussière était associée à une augmentation significative de 17,3 % de la prolactinémie. Une augmentation d'un écart interquartile dans les concentrations de TPhP dans la poussière était associée à une augmentation de la prolactine de 10 % et à une diminution de 19 % de la concentration en spermatozoïdes. L'exposition à des concentrations élevées de TCEP dans la poussière domestique a été également associée à une augmentation de la sévérité du cancer papillaire de la thyroïde dans une étude portant sur les patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer (Hoffman et al., 2017b). Le risque d'apparition d'extensions extra thyroïdiennes était 4,14 fois plus important chez les patients exposés au TCEP que chez les patients non exposés. De plus le risque d'évolution vers le stade ganglionnaire était 9,7 fois plus élevé chez les patients exposés au TCEP que chez les patients non exposés.

D'autres effets sanitaires ont aussi fait l'objet d'études épidémiologiques. Une prévalence élevée de dermatite atopique a été associée aux concentrations de TDCPP (OR=1,84 par augmentation de 10 fois dans les concentrations) et de TCPP (OR=2,43 par augmentation de 10 fois dans les concentrations) dans la poussière domestique (Araki et al., 2013; Sun et al., 2018). Une association entre des concentrations urinaires de BCPP (métabolite du TCPP) ($r_s=0,484$, $p<0,01$), du BCEP (métabolite du TCEP) ($r_s=0,504$, $p<0,01$) et du DPhP ($r_s=0,440$, $p<0,01$) était associée au 8 -hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG), marqueur du stress oxydatif de l'ADN, chez les travailleurs des sites de recyclage de déchets électroniques (Lu et al., 2017).

Des associations entre le TBOEP, le l'IPPDP, le Tb-TPhP et des effets sanitaires n'ont pas été rapportés. Aussi, certaines études ont rapporté des associations non cohérentes entre les concentrations urinaires des métabolites du TDCPP, du TPhP, de l'IPPDP et des paramètres du

sperme (Ingle et al., 2018). Les données épidémiologiques encore limitées ne permettent pas de tirer des conclusions concernant les effets néfastes des RFOP sur la santé chez l'homme.

1.4. Toxicocinétique des RFOP

Il existe peu de données toxicocinétiques chez l'homme. Les RFOP semblent être rapidement absorbés par voie orale, par inhalation et par pénétration cutanée et métabolisés dans le foie (ATDSR, 2012).

1.4.1. Métabolisme des RFOP

La biotransformation s'effectuerait par plusieurs voies métaboliques différentes d'un RFOP à l'autre (Abdallah et al., 2015; Van den Eede et al., 2013a; Van den Eede et al., 2016b). Toutefois, les informations disponibles sur les voies métaboliques potentielles reposent essentiellement sur des analyses qualitatives *in vitro* (Hou et al., 2016). Les voies métaboliques mises en évidence à partir d'études *in vitro* sur des cultures cellulaires humaines étaient la désalkylation oxydative, l'hydroxylation et la désarylation oxydative (Van den Eede et al., 2016a; Van den Eede et al., 2013a; Van den Eede et al., 2016c). Les réactions métaboliques décrites sont principalement des réactions d'oxydation, des réactions d'hydroxylation, d'hydrolyse du lien ester, des réactions de désalkylation et des réactions de conjugaison. Des réactions de substitution du groupement Cl par OH ont été décrites pour tous les RFOP chlorés (Van den Eede et al., 2013a) (cf. figure1). Certaines enzymes impliquées dans la catalyse de ces réactions métaboliques ont été identifiées : ce sont les cytochromes P450, les paraoxonases (PON1) et les aryl estérase (Strobel et al., 2018).

Les diesters ont été identifiés comme les principaux métabolites des RFOP dans des études *in vivo* sur des préparations subcellulaires hépatiques humaines. Le DPhP, le bis (2-chloroéthyl) phosphate (BCEP), le bis (1-chloro-2-propyl) phosphate et bis (1.3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCIPP) et le bis (2-butoxyethyl) phosphate (BBOEP) étaient respectivement issus du métabolisme du TPhP et de l'EHDPhP, du TCEP, du TCPP, du TDCPP et du TBOEP (Van den Eede et al., 2013a; Van den Eede et al., 2016c). Outre la formation de métabolites de diesters, il a été rapporté que l' α -oxydation pourrait constituer une voie métabolique importante du TCEP et du TCPP dans les hépatocytes humains. Des métabolites hydroxylés des aryl-RFOP et des alkyl-RFOP ont été identifiés et semblent être également des métabolites importants (Ballesteros-Gómez

et al., 2015a; Su et al., 2016; Van den Eede et al., 2013a). Le bis (2-chloroéthyl) 2-hydroxyéthyl phosphate (BCEHEP), et le bis (2-chloroéthyl) carboxyméthyl phosphate (BCECMP) sont des métabolites provenant de l'α oxydation du TCEP. Le bis (1-chloro-2-propyl) hydroxy-2-propyle phosphate (BCIPHIP) et le Bis (1-chloro-2-propyl) carboxy 2-ethyl phosphate étaient des métabolites provenant de l'α-oxydation du TCPP (Abdallah et al., 2015). Le métabolisme des TPhP substitués, le Tb-TPhP et l'IPPDP sont encore inconnus (Strobel et al., 2018), néanmoins l'ip-PPP et le Tb-PPP sont des biomarqueurs présumés respectifs de l'IPPDP et du Tb-TPhP (Castorina et al., 2017).

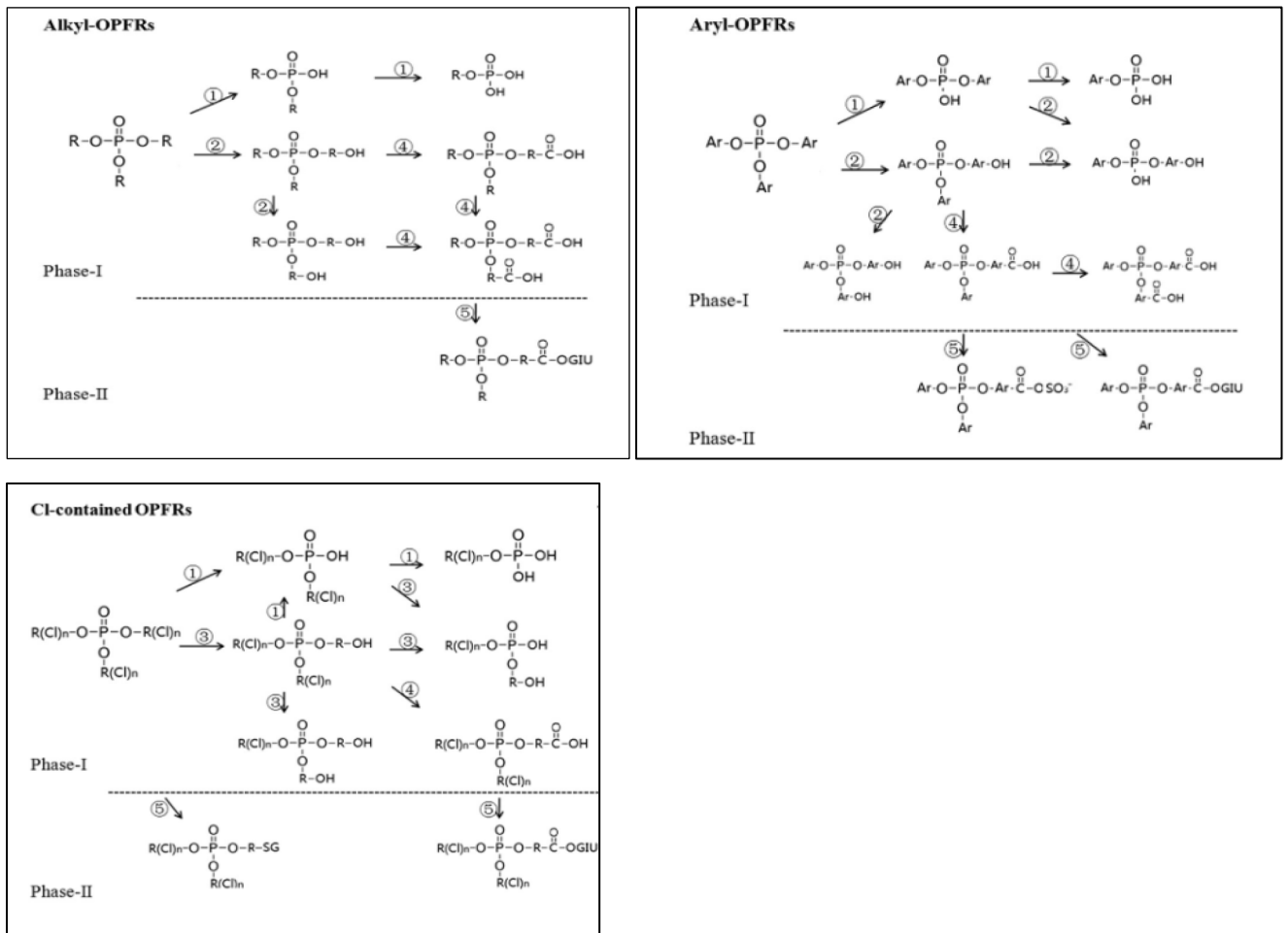


Figure 1. Schéma des voies métaboliques (métabolites de phase I et de phase II) des RFOP chlorés, des alkyl et des aryl-RFOP chez les organismes (études *in vivo* et *in vitro*) avec les réactions métabolites impliquées (①: o-desalkylation ; ②: hydroxylation ; ③: déchloration ; ④: oxydation ; ⑤: conjugation).

Les métabolites de phase II glucuronidés, sulfoconjugués et conjugués avec le glutathion ont aussi été identifiés (Van den Eede et al., 2013a). Le métabolisme du TIPP semble encore inconnu.

1.4.2. Excrétion

Les RFOP sont principalement excrétés dans l'urine après leur biotransformation (Schindler et al., 2009). En outre, aucune étude n'a rapporté des accumulations préférentielles des RFOP dans certains tissus ou organes cibles (ATDSR, 2012). La demi-vie des OPE chez l'homme n'est pas connue. Toutefois les temps de demi-vie chez les organismes sont courts. Par exemple, la demi-vie chez le poisson killi était de 0,7 heure pour le TCEP et de 31 heures pour le TDCPP. Chez la truite arc-en-ciel, la demi-vie du TPhP était de 79 heures (Hou et al., 2016). Les études de cinétique du métabolisme du TCPP *in vitro* sur les cultures cellulaires hépatiques humaines ont estimé la clairance intrinsèque *in vivo* du TCPP à (0,585 mL/min/g de foie). Ce qui suggère que le TCPP n'est pas une substance à faible clairance hépatique Van den Eede et al. (2016b). Le TCEP semble par contre avoir une clairance intrinsèque faible. Sa clairance a été estimée à 7 % dans les incubations de microsomes de foie humain (Van den Eede et al., 2013a). Des liaisons aux protéines sériques et une faible excrétion seraient plausibles pour des RFOP lipophiles tels que l'EHDPhP. Le tableau 2 présente les principaux métabolites des RFOP concernés par notre étude, mis en évidence dans des études sur les préparations subcellulaires hépatiques humaines.

Tableau 2. Principaux métabolites des RFOP concernés par l'étude (tableau inspiré de Hou et al. (2016))

RFOP	Type de test in vitro	Métabolites majeurs mis en évidence	Références
TDCPP	Microsomes hépatiques humains, fraction hépatique S9	BDCIPP, TDCPP hydroxylé (OH-TDCPP), BDCIPP hydroxylé (OH-BDCIPP), TDCPP carboxylé (COOH-TDCPP), TDCPP conjugué au glutathion.	Abdallah et al. (2015); Van den Eede et al. (2013a)
	Lignées cellulaires HepG2 humaines	TDCPP carboxylé (COOH-TDCPP), BDCIPP, TDCPP hydroxylé (OH-TDCPP)	Van den Eede et al. (2013a)
TCEP	Microsomes hépatiques humains, fraction hépatique S9	BCEP, TCEP hydroxylé (OH-TCEP), TCEP conjugué au glutathion	Van den Eede et al. (2013a)
	Lignées cellulaires HepG2 humaines	BCEP, BCECMP, BCEHEP	Abdallah et al. (2015)
TCPP	Microsomes hépatiques humains, fraction hépatique S9	BCIPP, TCPP hydroxylé (OH-TCPP), TCPP carboxylé (COOH-TCIP), BCIPP hydroxylé (OH-BCIPP)	Van den Eede et al. (2013a); Van den Eede et al. (2016b)
	Lignées cellulaires HepG2 humaines	BCIPP, BCIPHIPP, BCIPCEP	Abdallah et al. (2015)
TBOEP	Microsomes hépatiques humains, fraction hépatique S9	BBOEP, bis (2-butoxyethyl) hydroxyéthyl phosphate (BBOEHEP), TBOEP hydroxylé (OH-TBOEP), TBOEP carboxylé (COOH-TBOEP), TBOEP glucuronidé	Van den Eede et al. (2013a); Van den Eede et al. (2016b)
TPhP	Microsomes hépatiques humains, fraction hépatique S9	DPhP, TPhP hydroxylé (OH-TPhP), TPhP dihydroxylé (di-OH-TPhP), DPhP hydroxylé (OH-DPhP), OH-TPhP glucuronidé et sulfoconjugué.	Van den Eede et al. (2013a); Van den Eede et al. (2016b)
EHDPhP	Microsomes hépatiques humains, fraction hépatique S9	DPhP, EHDPhP hydroxylé (OH-EHDPhP), EHDPhP dihydroxylé (di-OH-EHDPhP), OH-EHDPhP glucuronidé.	Ballesteros-Gómez et al. (2015a)

1.5. Biosurveillance de l'exposition aux RFOP

La biosurveillance de l'exposition aux RFOP consiste à mesurer les RFOP ou leurs métabolites dans les matrices biologiques. Elle permet d'estimer les quantités de RFOP ayant été absorbées dans l'organisme, prend en compte l'ensemble des sources et des voies d'exposition et n'est pas soumise aux incertitudes liées à l'estimation de l'exposition sur la base des taux d'ingestion de poussière ou d'aliments (Alves et al., 2014; Van den Eede et al., 2015). Les études de biosurveillance privilégient l'utilisation des matrices non invasives pour l'évaluation de l'exposition interne. Des techniques analytiques ont été élaborées permettant de détecter les RFOP et leurs métabolites dans l'urine, les ongles et les cheveux. Cependant il existe peu de données permettant d'obtenir des informations précises de biosurveillance humaine avec l'utilisation des cheveux et des ongles pour les RFOP (Alves et al., 2017; Kucharska et al., 2015; Liu et al., 2016). Les biomarqueurs urinaires sont les plus couramment utilisés pour la surveillance biologique de l'exposition à ces composés.

1.5.1. Biomarqueurs urinaires de l'exposition aux RFOP

Certains RFOP urinaires et métabolites de RFOP (tableau 2) sont utilisés comme biomarqueurs urinaires de l'exposition aux RFOP. Les études de biosurveillance ont identifié les diesters résultant du métabolisme de la O-désalkylation comme les principaux métabolites des RFOP dans des échantillons d'urine humains (Dodson et al., 2014). Les principaux biomarqueurs urinaires fréquemment analysés dans les études de biosurveillance des RFOP sont le BCEP, le BCIPP, le BCIPHPP, le BDCIPP, le BBOEP, et le DPhP (Saillenfait et al., 2018).

Le DPhP urinaire est un biomarqueur non spécifique du TPhP et de l'EHDPhP. Il peut aussi être présent dans les urines en tant que composé parent (le DPhP est aussi un produit commercial) ou provenir de l'hydrolyse d'autres composés tels que le bisphénol A, le bis diphényl phosphate, le résorcine bis diphénylphosphate ou l'isodécylphényl phosphate ou des aryltriphosphate esters (Ballesteros-Gómez et al., 2015a; Ballesteros-Gómez et al., 2015b). Des études de biosurveillance ont en outre suggéré l'utilisation du

p-OH-TPhP urinaire et l'OH-DPhP urinaire, métabolites plus spécifiques du TPhP comme biomarqueurs dans les études de biosurveillance du TPhP (Bastiaensen et al., 2018 ; Su et al., 2016). Les métabolites urinaires monohydroxylés et cétoniques de l'EHDPhP sont aussi des biomarqueurs potentiels de l'exposition humaine à l'EHDPhP (Ballesteros-Gómez et al., 2015a).

Le BCIPP urinaire présentait des fréquences de détection faibles dans certaines études. Les fréquences de détection étaient < 50 % (Butt et al., 2016; Deziel et al., 2018; Hoffman et al., 2017a; Sun et al., 2018; Van den Eede et al., 2013a). Le BCIPHIPP urinaire a été détecté plus fréquemment avec des fréquences de détection > 80 %. (Bello et al., 2018; Butt et al., 2014; Butt et al., 2016; Deziel et al., 2018; He et al., 2018a; He et al., 2018b; Hoffman et al., 2017a; Phillips et al., 2018; Van den Eede et al., 2015). Dans une étude réalisée par Bello et al. (2018), les concentrations de BCIPHIPP étaient 14,3 fois supérieures à celles du BCIPP. Ils ont émis l'hypothèse que le BCIPP était moins sensible que le BCIPHIPP dans les scénarios avec des expositions faibles. Ils ont aussi suggéré l'utilisation du BCIPHIPP urinaire pour les études d'évaluation de l'exposition au TCPP en milieu professionnel. Une étude *in vitro* effectuée par (Van den Eede et al., 2016b) a évalué la contribution des principales voies de biotransformation sur la base du taux d'appauvrissement du substrat et du taux de formation des principaux produits d'oxydation et d'hydrolyse de TCPP. La somme des concentrations de BCIPHIPP et de BCIPP représentait environ 50 % de la concentration épuisée de TCPP. Environ 50 % de concentration épuisée de TCPP était inexplicée et pouvaient être dû en partie à la formation de BIPCEP. Il pourrait constituer un potentiel biomarqueur de l'exposition au TCPP.

Le BCECMP et le BCEHEP étaient les métabolites principaux de l' α -oxydation dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains incubés avec du TCEP pendant 24 heures. Même si la contribution de cette voie métabolite n'a pas été calculée, les auteurs suggèrent qu'elle pourrait constituer une voie métabolique importante (Abdallah et al., 2015). De plus, le BCEP et le BCEHEP étaient les seuls métabolites détectés dans les microsomes humains hépatiques (Van den Eede et al., 2013a). Aussi, le BCECMP a été détecté dans l'urine de rat exposé au TCEP par gavage.

L'ip-PPP urinaire et le Tb-PPP urinaire sont des biomarqueurs présumés de l'IPPDP et du Tb-TPhP (Castorina et al., 2017). Aucun biomarqueur du TIPP n'a encore fait l'objet de publication. À l'instar des autres alkylphosphates (Hoffman et al., 2014), les diesters urinaires du TIPP pourraient aussi être des biomarqueurs potentiels (voir table 2 dans l'article).

1.5.2. Biosurveillance de l'exposition aux RFOP dans la population générale

Des études de biosurveillance des RFOP ont été effectuées dans plusieurs régions du monde. Le BDCIPP et le DPhP étaient les métabolites urinaires les plus fréquemment analysés dans l'urine (Saillenfait et al., 2018). Les fréquences de détection du DPhP (fréquence de détection > 80 %) suggèrent une exposition étendue au TPhP (Wang et al., 2019). Les études ont concerné les adultes ainsi que plusieurs groupes spécifiques tels que les femmes enceintes (Carignan et al., 2017; Castorina et al., 2017; Hoffman et al., 2018) et les enfants (Butt et al., 2016; He et al., 2018a; He et al., 2018b; Phillips et al., 2018; Saillenfait et al., 2018). Les profils d'exposition rapportés étaient différents d'une région à l'autre (Saillenfait et al., 2018). Aussi certaines études ont rapporté l'influence possible de certains facteurs tels que l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme, et le sexe (He et al. 2018b). L'âge était inversement associé avec les concentrations urinaires de BCIPP et de BCIPHIPP dans une étude réalisée par He et al. (2018a) chez les enfants. Ospina et al. (2018) ont observé dans une étude sur les données NHANES que les enfants étaient 6,6 fois plus susceptibles d'avoir des concentrations de DPhP supérieures au 95^e centile (OR ajusté=6,6 ; IC à 95 %, 2,5 à 17,2) et des concentrations de BCEP supérieures au 95^e centile (OR ajusté= 2,05 ; IC à 95 %, 1,07 à 3,93) que les adultes âgés de plus de 60 ans. De plus, les enfants de 6 à 11 ans dans cette étude étaient 10,7 fois plus susceptibles d'avoir des concentrations de BDCIPP supérieures au 95^e centile (OR ajusté= 10,74 ; IC à 95 %, 4,42 à 26,1) que les adultes âgés de plus de 60 ans.

Ospina et al. (2018) ont aussi rapporté des concentrations urinaires moyennes de DPhP et de BDCIPP plus élevées chez les femmes par rapport aux hommes. Aussi les femmes étaient 3,6 fois plus susceptibles que les hommes d'avoir des concentrations de DPhP supérieures au 95^e centile (OR ajusté= 3,61 ; IC à 95 %, 2,01 à 6,48). D'autres études

ont rapporté des concentrations urinaires de DPhP chez les femmes 43 % plus élevées par rapport aux hommes (Preston et al., 2017). Ces différences pourraient être liées à des différences d'exposition ou de métabolisme selon le sexe (Ospina et al., 2018).

Des concentrations urinaires moyennes plus élevées du DPhP (Van den Eede et al., 2013b) et du BCIPP (Sun et al., 2018) ont été observées chez les fumeurs (BCIPP : 42,3 pg/mL; DPhP : 1,55 ng/mL) par rapport aux non-fumeurs (BCIPP : 19,7 pg/mL; DPhP : 0,82 ng/mL). Les expositions à la fumée de tabac ambiante n'ont cependant pas été prises en compte dans ces études. Ces études ont suggéré un métabolisme altéré induit par la fumée de tabac (Schindler et al., 2009; Sun et al., 2018).

Peu de données sont disponibles sur l'exposition aux RFOP au Canada. Kosarac et al. (2016) ont détecté le BCEP, le BCIPP, le BDCIPP, le BBOEP, le DPhP et le TCPP dans des échantillons d'urine d'une cohorte de 24 femmes enceintes et parturientes à Ottawa (Kosarac et al., 2016). Le DPhP était le métabolite le plus souvent détecté (92 %). Yang et al. (2019) ont également mesuré le BCEP, le BCIPP, le BDCIPP, le BBOEP et le DPhP dans des échantillons d'urine d'une cohorte de femmes préménopausées d'Ontario. Le DPhP était également le métabolite le plus souvent détecté dans cette étude (98 %) (Yang et al., 2019). La profession de ces femmes n'était pas précisée dans l'étude.

Les associations entre les concentrations des composés parents dans l'air, les lingettes et les poussières ont été explorées afin d'évaluer la contribution des voies d'exposition au niveau de la charge corporelle en RFOP (Carignan et al., 2013; Castorina et al., 2017; Cequier et al., 2015; Dodson et al., 2014; Fromme et al., 2014; Larsson et al., 2018; Meeker et al., 2013; Phillips et al., 2018). Certaines corrélations faibles ou modérées et significatives ont été observées entre les lingettes pour mains et les métabolites urinaires, entre les poussières intérieures et les métabolites urinaires, et entre l'air et les métabolites urinaires chez les enfants (tableau 3). Plus précisément, des corrélations ont été observées entre le BCEP et le TCEP (Fromme et al., 2014), entre le TCPP et le BCIPP (Cequier et al., 2015; Meeker et al., 2013), et entre le TPhP et le DPhP (Larsson et al., 2018; Phillips et al., 2018). Le TPhP dans les poussières et les lingettes étaient associés au DPhP urinaire chez les adultes (Cequier et al., 2015; Meeker et al., 2013). Le TCPP de l'air intérieur était

un prédicteur des concentrations urinaires de BCIPHIPP prélevé dans les urines du matin
(Xu et al., 2019)

Tableau 3. Coefficients de corrélation de Spearman entre les concentrations des composés parents (air, poussière et lingettes) leurs métabolites urinaires

RFOP	Métabolites urinaires						Population	Auteurs
	BCEP	BOEP	BCIPP	BCIPHIPP	BDCIPP	DPHP		
<i>Poussière</i>								
TPhP						0,56**	Enfants (âge préscolaire, n=27)	Larsson et al. (2018)
						0,01	Enfants (3-6ans, n=179)	Phillips et al. (2018)
						0,17	Femmes enceintes (n=124)	Castorina et al. (2017)
						0,26	Enfants (n=48)	Cequier et al. (2015)
						0,16	Mères (n=48)	
TDCPP						0,25	Préposés aux chambres d'hôtel (n=23)	Tao et al. (2018)
					0,15		Adultes non-fumeurs (n=16)	Dodson et al. (2014)
					0,04		Adultes non-fumeurs (n=45)	Meeker et al. (2013)
					0,13		Enfants (3-6ans, n=179)	Phillips et al. (2018)
					0,04		Femmes enceintes (n=124)	Castorina et al. (2017)
					0,43**		Enfants (n=48)	Cequier et al. (2015)
					0,30*		Mères (n=48)	
					0,33		Préposés aux chambres d'hôtel (n=23)	Tao et al. (2018)
					0,22		Adultes non-fumeurs (n=16)	Dodson et al. (2014)
					0,31*		Adultes non-fumeurs (n=45)	Meeker et al. (2013)
TCIPP			0,13	-0,14		0,45*	Agents de bureaux (n=31)	Carignan et al. (2013)
TCEP	0,14*						Enfants (3-6ans, n=179)	Phillips et al. (2018)
TBOEP		0,23**					Enfants de la garderie (n=)	Fromme et al. (2014)
							Enfants de la garderie (n=)	Fromme et al. (2014)
<i>Air</i>								
TPhP						0,22	Enfants (n=48)	Cequier et al. (2015)
						0,00	Mères (n=48)	
TDCPP						0,44**	Enfants (n=48)	Cequier et al. (2015)
						0,06	Mères (n=48)	
TBOEP		0,2**					Enfants de la garderie (n=)	Fromme et al. (2014)
<i>Lingettes pour mains</i>								
TPhP						0,23**	Enfants (3-6ans, n=179)	Phillips et al. (2018)
						0,34**	Enfants (âge préscolaire, n=27)	Larsson et al. (2018)
						0,07	Préposés aux chambres d'hôtel (n=23)	Tao et al. (2018)
TDCPP					0,41**	0,41**	Enfants (3-6ans, n=179)	Phillips et al. (2018)
					0,62**		Préposés aux chambres d'hôtel (n=23)	Tao et al. (2018)
TCIPP	0,27**	-	0,27**	0,16*			Enfants (3-6ans, N=179)	Phillips et al. (2018)

**p <0.01. *p <0.05

1.5.3. Biosurveillance des RFOP en milieu professionnel

Les métabolites urinaires ont aussi été utilisés comme biomarqueurs pour l'évaluation de l'exposition dans certains milieux de travail. Plusieurs biomarqueurs tels que le BCEP, le BCIPP, le BCIPHIPP, le BDCIPP, l'ip-PPP et le DPhP ont aussi été mesurés dans les urines des travailleurs (Saillenfait et al., 2018). Le profil d'exposition et les concentrations de métabolites urinaires variaient considérablement selon les milieux de travail. Des concentrations élevées du BCIPHIPP et de BCIPP urinaires ont été observées aux États-Unis chez des applicateurs de mousse de polyuréthane giclé (Bello et al., 2018). Par ailleurs, les concentrations médianes de BDCPP et de DPhP urinaires étaient environ cinq et trois fois plus élevées dans les échantillons de pompiers que les médianes des échantillons de la population générale d'Atlanta, aux États-Unis (Jayatilaka et al., 2017). Les niveaux de BCEP et de BCPP urinaires dans les échantillons d'urine de techniciens de maintenance d'aéronefs étaient plus élevés que dans la population générale (Schindler et al., 2009). Des concentrations urinaires élevées de BCEP ont été observées chez les travailleurs de sites de recyclage de déchets électroniques en Chine (Yan et al., 2018). Ces données disponibles suggèrent que l'exposition au cours de plusieurs types d'activités professionnelles pourrait être supérieure à l'exposition de la population en général. Les données disponibles sur la biosurveillance aux RFOP en milieu de travail demeurent limitées et des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de mieux caractériser l'exposition.

1.5.4. Biosurveillance des RFOP chez les travailleurs du recyclage des déchets électroniques

Les appareils électriques et électroniques sont généralement soumis à des contraintes thermiques. Les RFOP sont incorporés aux appareils au cours de leur fabrication afin de répondre aux normes d'inflammabilité des matériaux (Evangelopoulos et al., 2018). Les études ont montré que tous les matériaux polymères principaux des composants d'un ordinateur (par exemple les connecteurs, les commutateurs, les câbles et

le boîtier) en contiennent (Jonkers et al., 2016). Ils sont donc présents dans les différentes fractions de déchets électroniques.

Quelques études ont mesuré les RFOP dans l'air (phase particulaire et phase gazeuse) au cours des opérations de démantèlement, de tri, et déchiquetage des déchets électroniques. Ces opérations constituaient des sources importantes de RFOP dans l'air des sites de recyclage (Sjödén et al., 2001). Dans les sites de démantèlement, les concentrations de RFOP mesurées dans des échantillons d'air personnels étaient beaucoup plus élevées que celles mesurées dans un atelier de fabrication de meubles et dans une usine de circuits imprimés (Mäkinen et al., 2009). Des études ont porté sur l'exposition humaine aux RFOP dans des environnements intérieurs et ont conclu que l'inhalation était une voie d'exposition prédominante pour les RFOP plus volatils tels que le TCPP et le TCEP (Kim et al., 2019; Schreder et al., 2016; Xu et al., 2016). Les expositions ont été cependant estimées à partir d'échantillons d'air personnels et stationnaires, d'essuie-mains et de poussières. Les données de biosurveillance de l'exposition aux RFOP dans les entreprises de recyclage sont insuffisantes. Le BCEP, le BCIPP, le DBP, le BBOE, le BDCIPP et le DPhP ont été détectés dans les échantillons d'urine de travailleurs de recyclage de déchets électroniques en Chine (Yang et al., 2019). Ces études laissent croire que les travailleurs du recyclage de déchets électroniques sont exposés aux RFOP, et que ces derniers sont absorbés et métabolisés. Cependant ces mesures ont été effectuées avant le quart d'heure de travail et pourraient refléter plutôt une exposition extra-professionnelle. De plus cette étude a été réalisée en Chine où les conditions du recyclage sont différentes de celles des pays développés (Ceballos et al., 2018). En outre, l'exposition aux RFOP semble étendue chez les populations dans ces régions (US, Australie) (Ospina et al., 2018) et la contribution du recyclage de déchets électroniques à la charge corporelle des RFOP chez les travailleurs n'a pas encore fait l'objet d'études publiées. Pourtant ces données sont nécessaires et permettront d'orienter les interventions visant à réduire les expositions au RFOP dans les sites de recyclage de déchets électroniques.

1.6. Problématique

Le marché de l'électronique a entraîné une augmentation considérable du nombre de déchets électroniques et une expansion de l'industrie de recyclage (Ceballos et al., 2016). Le recyclage des déchets électroniques comporte plusieurs phases, dont une phase de prétraitement des déchets. Cette phase consiste en des opérations de tri, démantèlement manuel, de déchiquetage, et de séparation mécanique (Kumar et al., 2017). Au cours de ces tâches, les travailleurs peuvent être en contact avec des quantités importantes de RFOP. Cela suscite des inquiétudes quant aux potentiels risques sanitaires (Bakhiyi et al., 2018). Quelques études ont mesuré les RFOP dans l'air et les poussières au cours des opérations de recyclage de déchets électroniques (Mäkinen et al., 2009; Sjödin et al., 2001). Ces études laissent croire que l'air des sites de recyclage de déchets électroniques constitue une source d'exposition importante pour les travailleurs. Toutefois les données disponibles sur la biosurveillance des RFOP dans les entreprises de recyclage sont limitées. Les RFOP peuvent être absorbés à la fois par ingestion, par contact cutané et par inhalation. Dans le cas d'expositions incluant des voies d'absorption multiples, la biosurveillance semble particulièrement pertinente puisqu'elle permet d'évaluer la dose totale de RFOP absorbée (Alves et al., 2014). Des études de biosurveillance sont nécessaires afin déterminer la contribution de l'inhalation à l'exposition en milieu professionnel.

1.7. Objectifs

Objectif général :

L'objectif principal de notre étude était de caractériser l'exposition aux RFOP chez les travailleurs du recyclage des déchets électroniques au Canada en utilisant la biosurveillance urinaire.

Objectifs spécifiques :

1. Caractériser la distribution de quinze métabolites urinaires de RFOP chez les travailleurs du recyclage de résidus électroniques au Québec.
2. Déterminer la contribution de l'exposition par l'air à l'exposition totale chez ces travailleurs.

L'étude a été réalisée dans le cadre d'un projet de recherche de l'IRSST (2015 - 0083) portant sur l'évaluation de l'exposition aux contaminants chimiques des travailleurs œuvrant dans le recyclage primaire des matières résiduelles électroniques au Québec, et l'appréciation du risque sanitaire qui en découle.

II. MÉTHODOLOGIE

2.1. Description du projet de recherche

2.1.1. Participants

La population à l'étude était constituée d'employés d'entreprises de recyclage primaire de matières résiduelles électroniques au Québec. Le recrutement des participants a été effectué selon deux étapes. Une première étape consistait en une sélection des entreprises spécialisées dans le recyclage primaire des déchets électroniques. Six entreprises de recyclage de déchets électroniques ont été sélectionnées. Les entreprises sélectionnées recyclaient tous les accessoires d'ordinateur, les consoles pour jeux vidéo, les ordinateurs, les écrans, les imprimantes, les systèmes audio et vidéo, les téléphones cellulaires, les téléphones fixes, et les téléviseurs. La seconde étape consistait en un recrutement des travailleurs des entreprises sélectionnées affectés aux tâches de tri, de démantèlement manuel, de déchiquetage ou toute autre opération de machinerie. Au total, 88 participants travaillant dans six usines de recyclage électronique du Québec ont été recrutés.

2.1.2. Collecte d'échantillons

La collecte des échantillons se déroulait le mercredi. Les échantillons de l'étude comprenaient des échantillons d'urine prélevés à la fin du quart de travail, et des échantillons d'air prélevés sur chaque travailleur durant le quart de travail entier (excluant les pauses).

Les participants ont recueilli un échantillon d'urine dans des contenants en polyéthylène. L'heure, la date de collecte, le temps écoulé depuis la dernière miction, et le volume de la miction ont été enregistrés. Les échantillons ont été acheminés au laboratoire de l'IRSST, où ils ont été aliquotés dans des tubes de stockage en polypropylène conservés à -20 C et acheminés ultérieurement vers le laboratoire du Centre de toxicologie du Québec pour analyse.

Les échantillons d'air ont été prélevés dans la zone respirable de chaque travailleur pendant huit heures à l'aide de pompes personnelles Gilian® à haut débit munies de tubes échantillonneurs polyvalents XAD-2 (Occupational Safety health versatile samplers (OVS)) et étalonnées à 2 L/min. Après collecte, les échantillons ont été conservés dans des contenants en verre ambré à -20 C jusqu'au moment de l'analyse.

Les tâches effectuées par les travailleurs participants et les matériaux manipulés le jour de l'échantillonnage ont été observées et enregistrées par un hygiéniste industriel agréé. Un questionnaire a été administré aux travailleurs après la collecte des échantillons d'air et d'urine. Les informations sur les données sociodémographiques (âge, durée d'emploi dans l'établissement, pays de naissance), les diverses habitudes personnelles (tabagisme, lavage des mains) et l'utilisation d'équipements de protection individuelle ont été recueillies (Gravel et al., 2019).

2.1.3. Analyse des RFOP

2.1.3.1. Urine

Plusieurs métabolites ont été analysés par chromatographie en phase liquide Ultra haute Performance (UPLC Waters Acquity) couplée avec la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS Waters Xevo TQ-XS) au Centre de toxicologie du Québec. Les métabolites urinaires des RFOP mesurés dans l'air ont été retenus dans le cadre de la présente étude. Le choix des métabolites a été effectué à partir de données de biosurveillance humaine, de données des études de métabolisme des RFOP, et de l'existence de méthodes analytiques éprouvées. Quinze métabolites urinaires de RFOP (DiPP, DPhP, p-OH-DPhP, BBOEP, BCECMP, BCEHEP, BCIPCEP, BDCIPP, p-OH-TPhP, BCIPHIPP, o-iPr-DPhP, p-iPr-DPhP, tb-DPhP, BCPP, BCEP) ont été dosés. La créatinine urinaire et la densité urinaire ont également été dosées afin de prendre en compte la variabilité associée à la dilution urinaire.

2.1.3.2. Air

Les RFOP ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse en spectrométrie de masse au laboratoire de Liisa Jantunen (Environnement et Changement climatique Canada). Les RFOP ont été retenus sur la base de leur présence dans les déchets électroniques, de leur détection dans des usines d'e-recyclage hors Québec et sur l'existence de méthodes analytiques éprouvées. Les RFOP mesurés dans l'air étaient : le TCPP (2 isomères : TCPP1 et TCPP2), le TPhP, le TDCPP, le TCEP, l'EHDPhP.

2.2. Analyse statistique

Les statistiques descriptives ont été calculées pour les concentrations urinaires de métabolites mesurées et les concentrations de RFOP dans l'air. Certaines concentrations étaient sous la limite de détection. Ces valeurs non détectées ont été substituées par $LOD/\sqrt{2}$. (Hornung et al., 1990). Pour les différents composés analysés, la moyenne géométrique, la médiane, l'écart interquartile, le 90^e centile, et le 95^e centile ont été déterminés/calculés. Pour tenir compte de la dilution urinaire, les concentrations des métabolites urinaires ont été ajustées en fonction de la densité urinaire en utilisant la formule : $CSG = Ci * [\frac{SGm-1}{SGi-1}]$, où SG est la densité spécifique de l'échantillon d'urine, CSG (ng/mL) est la concentration de métabolites ajustée, Ci (ng/mL) est la concentration de métabolite urinaire, SGm représente la SG médiane de la cohorte, et SGi représente la SG de l'échantillon d'urine. Les concentrations ont également été exprimées en fonction de la créatinine urinaire ($\mu\text{g/g}$ créatinine) en divisant la concentration du métabolite urinaire ($\mu\text{g/L}$) par la valeur de la créatinine (g/L). Enfin, les concentrations urinaires ont également été exprimées en termes de taux d'excrétion ($\mu\text{g/h}$) en multipliant le débit urinaire (L/h) par la concentration du métabolite dans l'échantillon ($\mu\text{g/L}$).

La corrélation de rang de Spearman (bilatéral, $p < 0,05$) a été utilisée pour examiner les relations entre les concentrations de métabolites urinaires et les composés parents dans l'air détecté. Elle a concerné les métabolites détectés dans plus de 50 % des échantillons. Des analyses de régression linéaire ont été utilisées pour une analyse plus poussée des relations pour lesquelles des corrélations étaient significatives. Les données de

concentration des RFOP dans l'air et des métabolites urinaires ont toutes été ln transformés, car la distribution des concentrations de métabolites des RFOP urinaires et de concentrations dans l'air n'était pas normalement distribuées, mais plutôt asymétriques. Les régressions étape par étape ont été effectuées. Les variables incluses, pour chaque métabolite urinaire des RFOP, étaient la concentration des RFOP dans l'air, le sexe (dichotomique : masculin, féminin), l'âge (continu), l'IMC (dichotomique : <30 et ≥ 30), le statut du fumeur (dichotomique : non-fumeur et fumeur). Les variables ont été sélectionnées sur la base leur influence potentielle sur le niveau des métabolites urinaires (Hoffman et al., 2015b; Hoffman et al., 2017a; Ospina et al., 2018; Schindler et al., 2009; Yan et al., 2018). Le sexe, l'âge, l'IMC, le statut du fumeur n'ont pas contribué significativement au modèle. Les régressions linéaires incluant uniquement les concentrations des RFOP dans l'air ont été effectuées. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.4.4).

III. ARTICLE

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Inna Tata Traore

- a participé à la collecte de données ;
- a travaillé sur la gestion des données, l'analyse statistique et l'interprétation des résultats en lien étroit avec son directeur ;
- a produit une première ébauche de l'article en français et en anglais et intégré les commentaires des coauteurs en interaction avec son directeur.

Marc-André Verner

1. est co-chercheur sur le projet de recherche et a participé à la conception de l'étude ;
2. a travaillé sur la compilation et l'interprétation des résultats en lien étroit avec Inna Tata Traore ;
3. a contribué à la révision des diverses versions de l'article, en collaboration avec Inna Tata Traore.

Sabrina Gravel

4. est co-chercheuse sur le projet de recherche et a participé à la préparation de la demande de subvention ;
5. a participé à la collecte de données ;
6. a contribué à la révision de l'article en collaboration avec Inna Tata Traore.

Miriam Diamond

7. a supervisé les analyses de laboratoire ;
8. a contribué à la révision de l'article en collaboration avec Inna Tata Traore.

Liisa Jantunen

9. a supervisé les analyses de laboratoire ;

10. a contribué à la révision de l'article en collaboration avec Inna Tata Traore.

Linh Ngyuen

11. a participé aux analyses de laboratoire.

Congqiao Yang

12. a participé aux analyses de laboratoire.

Sarah Bernstein

13. a participé aux analyses de laboratoire.

Sherri Bloch

14. a contribué à la révision de l'article en anglais en collaboration avec Inna Tata Traore.

Joseph Zayed

15. est co-chercheur principal sur le projet de recherche et a coordonné la préparation de la demande de subvention ;

16. a participé à la collecte de données ;

17. a contribué à la révision de l'article en collaboration avec Inna Tata Traore.

France Labrèche

18. est co-chercheuse principale sur le projet de recherche et a participé à la préparation de la demande de subvention ;

19. a participé à la collecte de données ;

20. a contribué à la révision de l'article en collaboration avec Inna Tata Traore.

Biomonitoring of urinary metabolites of organophosphate esters (OPEs) in electronic waste recycling workers and their relationship with air concentrations

**Inna Tata Traore^{1,2}, Sabrina Gravel³, Miriam Diamond⁴, Liisa Jantunen⁵,
Linh Ngyuen⁴, Congqiao Yang⁴, Sarah Bernstein⁴, Sherri Bloch ^{1,2}, Joseph Zayed³,
France Labrèche ³, Marc-André Verner^{1,2}**

1. Université de Montréal Public Health Research Institute (IRSPUM), Montreal, QC
2. Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Université de Montréal, Montreal, QC
3. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montreal, QC
4. University of Toronto, Toronto, ON
5. Environment and Climate Change Canada, Egbert, ON

Corresponding author:

Marc Andre Verner

Department of Environmental and Occupational Health

Université de Montréal

Pavillon Marguerite d'Youville

2375 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Suite 4105

E-mail : marc-andre.verner.1@umontreal.ca

Telephone: (514) 343-6465

3.1. Abstract

Electronic waste (e-waste) contains organophosphate esters (OPEs) flame retardants, which may be emitted into the workplace environment during recycling operations. However, there is a paucity of data in the scientific literature regarding occupational exposure to OPEs in e-waste recycling facilities. In this study, we aimed to measure urinary concentrations of OPE metabolites in e-waste recycling workers, and to evaluate their association with measured air OPE concentrations. Fifteen urinary OPE metabolites were measured in urine samples from 88 workers (six facilities in the province of Quebec, Canada) at the end of their work shift (on wednesdays). On the same day, 11 OPE were measured in 8-hour personal air samples (n=88) collected in workers' breathing zone. Spearman's rank correlation and linear regressions were performed to assess the relationship between the urinary concentrations of OPE metabolites and air concentrations of their parent compound. Bis (1-chloro-2-propyl) 1-hydroxy-2-propyl phosphate (BCIPHIPP), diphenyl phosphate (DPhP), bis (1-chloro-2-propyl) carboxy 2-ethyl phosphate (BCIPCEP) and bis (2-chloroethyl) carboxymethyl phosphate (BCECMP) were detected in more than 70% of urine samples. Tris (2-chloroethyl) phosphate (metabolite: BCECMP), tris (2-chloroisopropyl) phosphate (metabolites: BCIPCEP, BCIPHIPP) and triphenyl phosphate (metabolite: DPhP) were detected in more than 90% of air samples. The correlation coefficients between the concentrations of urinary metabolites and the concentrations of their parent compounds in air ranged from 0.28 to 0.43 ($p < 0.05$). However, the coefficients of determination (R^2) of univariate linear regression models were low (R^2 s: 0.05-0.12). Our data shows that workers performing e-waste recycling tasks are exposed to OPEs, but that airborne OPEs appear to contribute minimally to absorbed doses.

Keywords: Flame retardants, organophosphate esters (OPEs), urinary biomarkers, electronic waste recycling, occupational exposure.

3.2. Introduction

Electrical and electronic components are subjected to thermal stress. To meet fire safety regulations standards, industries use flame retardants as manufacturing additives (Jonkers et al., 2016). OPEs are an important family of these additives and are used as alternatives to polybrominated diphenyl ethers, which are banned in many countries around the world (Jinhui et al., 2017). However, most OPEs aren't covalently bonded in products, thus allowing them to be released into the environment through volatilization, abrasion, or leaching during production, use, disposal and recycling processes (Wei et al., 2015).

OPE exposure continues to raise concerns due to increasing evidence of their effects as endocrine disruptors. *In vivo* and *in vitro* toxicological studies, have linked these additives to neurotoxicity, reproductive toxicity, thyroid toxicity, as well as immunotoxicity (Behl et al., 2015; Canbaz et al., 2017; Dishaw et al., 2014; Pillai et al., 2014; Slotkin et al., 2017). In addition, many epidemiological studies have reported associations between OPE exposure and disruptions of the reproductive and endocrine systems (Carignan et al., 2017; Carignan et al., 2018; Hoffman et al., 2018; Meeker et al., 2013), and respiratory diseases (Araki et al., 2014). Certain OPEs such as Tris (2-chloroethyl) phosphate (TCEP) and tris (1,3-dichloroisopropyl) phosphate (TDCPP) are listed as human carcinogens in the California Proposition (OEHHA, 2018).

In recent years, expansion of the electronics market has led to an exponential increase in the volume of electronic waste (e-waste) and growth of the recycling industry (Balde et al., 2017). E-waste recycling involves two steps: a pre-treatment phase and a specialized recycling phase. The pretreatment phase includes manual sorting and dismantling, shredding, and mechanical separation (Kumar et al., 2017). During this step, workers may be in contact with large quantities of OPEs, thus raising various health-related concerns (Bakhiyi et al., 2018; Ceballos et al., 2016). Some studies have measured OPEs in air and dust during dismantling, sorting, and shredding of electronic waste (Gravel et al., 2019; Mäkinen et al., 2009; Sjödin et al., 2001). These studies suggested that air from e-waste recycling sites is a significant source of exposure for workers Canadian study measured ambient concentration of OPE ranging from 740 to 1000 ng/m³ in e-recycling

facilities (Gravel et al., 2019). However, exposure to OPEs can arise from other pathways, including ingestion and dermal contact (Frederiksen et al., 2018; Schreder et al., 2016). Biomonitoring is used frequently to measure absorbed doses from multiple pathways and to compare exposure levels between individuals and populations (Alves et al., 2014). Numerous OPE biomonitoring studies in the world were based on urinary OPE metabolites measures (Carignan et al., 2018; Chen et al., 2018; He et al., 2018b; Ospina et al., 2018; Wang et al., 2019; Yang et al., 2019). However, there is limited biomonitoring data specific to e-waste recycling (Yan et al., 2018). OPE metabolites have been measured in urine samples from e-waste recycling workers in China (Lu et al., 2017; Yan et al., 2018), but recycling conditions are different among developed and developing countries (Ceballos et al., 2016), leading to differences in exposure and the resulting body burden. To our knowledge, no biomonitoring published study is available regarding OPE exposure in e-waste recycling plant workers in Europe or North America. Furthermore, major exposure pathways for these workers remain unidentified. Some studies have suggested that inhalation was a dominant exposure pathway for volatile OPEs such as tris (2-chloroisopropyl) phosphate (TCPP) and TCEP (Kim et al., 2019; Schreder et al., 2016). significant association ($\beta=0.88$, $R^2=0.35$) was found between air and morning urinary metabolites in non-occupationally exposed adults (Cequier et al., 2015) In these studies, exposures were estimated from personal and stationary air samples, hand towels and dust. Several studies have shown that dermal contact and dust ingestion were associated with a higher OPE body burden (Butt et al., 2016; He et al., 2018a; Hoffman et al., 2015b). Whether OPEs in the air of e-waste recycling facilities contribute to workers' exposure remains unclear.

In the present study, we aimed to measure concentrations of OPE metabolites in end-of-shift urine samples from e-recycling workers from Quebec (Canada), and to examine the relationship between these urinary measurements and concentrations of their precursors in personal air samples.

3.3. Methods

3.3.1. Study design

This work was performed as part of a larger study that focused on the exposure of workers to metals and flame retardants in the primary electronic waste recycling facilities in Quebec. All research participants provided informed consent to participate in the study. Ethics approval was obtained from the Research Ethics Boards of Université de Montréal. Eighty-eight participants were recruited from six primary e-waste recycling companies. These facilities recycle computer accessories, games consoles, computers, screens, printers, audio and video systems, cell phones, landline phones and televisions. The participants in our study were persons working in manual sorting and dismantling, shredding, or other machinery operations. Urine and personal air samples were collected. The tasks data, sociodemographic data, various personal habits were collected. They were described in the article by (Gravel et al., 2019)

3.3.2. Sample collection

Urine and personal air samples were collected from each worker. Participants collected a spot sample of urine (full miction) at the end of the shift in standard polyethylene containers. Urine volume and time since last voiding was recorded. The urine samples were sent to the Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) laboratory, where they were aliquoted in polypropylene storage tubes, and stored at -20 °C. Urine samples were then shipped to the Centre de toxicologie du Québec (CTQ) of the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) for determining the concentrations of OPE metabolites. Air samples were collected from each worker using high-flow Gilian® personal air sampling pumps. The sampling procedure specified in this method used Occupational Safety Health Versatile Samplers (OVS) calibrated at 2 L/min. After collection, the samples were stored in amber glass containers at -20 C in IRSST laboratory until analysis in CTQ laboratory.

3.3.3. Target Urinary Metabolites

Chemical analysis of 15 urinary OPE metabolites were performed: BCEP, BCIPP, DiPP, DPhP, p-OH-DPhP, BBOEP, BCECMP, BCEHEP, BCIPCEP, BDCIPP, p-OH-TPhP BCIPHIPP, o-iPr-DPhP, p-iPr-DPhP, tb-PPP. Target metabolites, parent compounds, and their respective abbreviations are listed in Table I. Chemical structures are shown in Supplementary Material (Fig. S1)

Table 1. Urinary metabolites and parent compounds

Parent compound	Acronym	Urinary metabolite	Acronym
Tris (2-butoxyethyl) phosphate	TBOEP	Bis (2-butoxyethyl) phosphate	BBOEP
Tris (2-chloroethyl) phosphate	TCEP	Bis (2-chloroethyl) phosphate	BCEP
Tris (2-chloroethyl) phosphate	TCEP	Bis (2-chloroethyl) 2-hydroxyethyl phosphate	BCEHEP
Tris (2-chloroethyl) phosphate	TCEP	Bis (2-chloroethyl) carboxymethyl phosphate	BCECMP
Tris (2-chloroisopropyl) phosphate	TCPP	Bis (1-chloro-2-propyl) carboxy 2-ethyl phosphate	BCIPCEP
Tris (2-chloroisopropyl) phosphate	TCPP	Bis (1-chloro-2-propyl) 1-hydroxy 2-propyl phosphate	BCIPHIPP
Tris (2-chloroisopropyl) phosphate	TCPP	Bis (1-chloro-2-propyl) phosphate	BCPP
Tris (1.3-dichloroisopropyl) phosphate	TDCPP	Bis (1.3-dichloropropyl) phosphate	BDCIPP
		Diphenyl phosphate	DPhP
Triphenyl phosphate	TPhP	4-hydroxyphenyl phenyl phosphate	p-OH-DPhP
		p-hydroxyphenyl phenyl phosphate	p-OH-TPhP
		Diphenyl phosphate	DPhP
2- Ethylhexyl diphenyl phosphate	EHDPhP	4-hydroxyphenyl phenyl phosphate	p-OH-DPhP
		p-hydroxyphenyl phenyl phosphate	p-OH-TPhP
		Ortho-isopropyl diphenyl phosphate	o-iPr-DPhP
2- Isopropylphenyl diphenyl phosphate	2- IPPDPP	Diphenyl phosphate	DPhP
Tri-isopropyl phosphate	TIPP	Bis-isopropyl phosphate	DiPP
Terbutyl triphenyl phosphate	Tb-TPhP	Terbutyl-diphenyl phosphate	tb-DPhP
		Diphenyl phosphate	DPhP
4- Isopropylphenyl diphenyl phosphate	4IPPDPP	Para-isopropylphenyl phenyl phosphate	p-iPr-DPhP

3.3.4. Urinary analysis

3.3.4.1. . Urine extraction

Urinary metabolites were extracted using two methods. The first analytical method for BCEP, BCIPP, DiPP, DPhP, and p-OH-DPhP was as follows: 250 μ L of urine sample was enriched with labelled internal standards (BCEP -d₈, BCIPP -d₁₂, DPhP-¹³C₂, and pOH-DPhP-d₅). Urinary metabolites were hydrolyzed with 250 μ L of β -glucuronidase enzyme solution 1% (from *E. coli* K12, Roche Diagnostics, Hoffmann-La Roche Limited; Mississauga, Ontario, Canada) in an acetate buffer 1 M for 90 minutes at 37°C. Samples were subsequently acidified with formic acid 5% before solid phase extraction with SiliaPrepX WAX cartridges. The cartridges were conditioned with NH₄OH 0.5% followed by formic acid 1% prior to processing the samples. The resin was washed with water and methanol, and analytes were eluted by 2 mL of NH₄OH 0.5% in methanol. The extracts were evaporated until dry and dissolved in 250 μ L of acetonitrile 5% solution.

The second analytical method for BBOEP, BCECMP, BCEHEP, BCIPCEP, BDCIPP, p-OH-TPhP, BCIPHIPP, o-iPr-DPhP, p-iPr-DPhP, and tb-PPP was as follows: 250 μ L of urine sample was enriched with labelled internal standards (BCIPP-d₁₂, BDCIPP-d₁₀, DPhP-¹³C₂, 4-MLBF-¹³C₄) and 4-methylumbelliferone glucuronide. Urinary metabolites were then hydrolyzed with 250 μ L of β -glucuronidase enzyme solution 1% in an acetate buffer 1 M during 90 minutes at 37°C. Next, the samples were acidified with hydrochloric acid 10% and were extracted with ethyl acetate (3 mL) from the urine matrix using a liquid-liquid extraction. The extracts were evaporated to dryness and dissolved in 100 μ L of acetonitrile 40% solution.

Urinary creatinine was measured by spectrophotometry at a wavelength of 510 nm with an Analyzer Indiko Plus (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA). Specific gravity was measured using a refractometer UG-1 (Atago Company LTD, Tokyo, Japan).

3.3.4.2. UPLC/MS-MS analysis

The extracts for both methods were analyzed with Acquity UPLC chromatographic system, coupled with triple quadrupole tandem mass spectrometer, Waters Xevo TQ-XS Waters, Milford, Massachusetts) in the Multiple Reaction Monitoring (MRM) mode with an electrospray ion source in the negative and positive modes. The columns used were a BEH C18 100 mm×2.1 mm×1.7 µm (Waters; Milford, MA, USA) for the first analytical method and a HSS T3 150 mm×2.1 mm×1.8 µm (Waters; Milford, MA, USA) for the second analytical method. For both methods, the column temperature was set to 50 °C while the autosampler was set to 4 °C. The injection volumes were 5 µL in partial loop in needle overfill mode. The mobile phase consisted of a gradient of formic acid 0.1% solution (100%) to a mixture of acetonitrile: H₂O with formic acid 0.1% (95:5) in 14.0 minutes with a flow rate of 0.45 mL/minute.

3.4.1.1 Assessment of method performance

A calibration in urine was used to measure OPE metabolites. Concentrations were reported in units of nanograms per milliliter (ng/mL) and the limits of detection (LOD) reported were ranged between 0.0093 to 0.2 ng/mL for the first analytical method and between 0.015 to 0.17 ng/mL for the second analytical method depending on the analyte. The LOD was assessed on a urine sample with a base level of OPE metabolites and was spiked for some analytes to reach a concentration ranging from 4 to 10 times the estimated LOD (10 replicates). Thereafter, the standard deviation obtained was multiplied by three to give the LOD. The intra-day precision for the methods was between 3.4 and 10% for the first analytical method and between 3.6 and 11% for the second analytical method.

3.3.5. Air Sample analysis

OPEs were analyzed by gas chromatography mass spectrometry in Liisa Jantunen's laboratory (Environment and Climate Change Canada). Analytical methods for the

measurement of OPE in air were described in the article by Gravel et al. (sur le point d'être publié – la citation sera incluse au moment du dépôt final) (Gravel et al., 2019).

3.3.6. Statistical data analysis

Descriptive statistics of urinary OPE metabolite concentrations and OPE parent compound concentrations in air were calculated. Median, interquartile range, 90th percentile, and 95th percentile were calculated. Levels below the limits of detection were substituted by LOD/ $\sqrt{2}$ (Hornung et al., 1990). Metabolites were normalized to specific gravity to account for urine dilution.

Further statistical analyses to assess the relationship between urinary OPE metabolites concentrations and the concentrations of their parent compounds in air samples were performed for urinary metabolites detected in more than 50% of the urine specimens and included only individuals for which pairs of air and urine concentration data were obtained. Correlation and regression analyses were performed using only levels above the LOD. Spearman's rank correlation was used to investigate the relationship between urinary OPE metabolites, and between urinary metabolites and their parent compounds in air samples. Multiple linear regression models were subsequently used to assess the association between urinary OPE metabolite concentrations (ng/mL) (dependent variables) and corresponding concentrations of the parent compound in air (ng/m³) (independent variables) for further analysis of relationships for which correlations were significant. The distribution of air OPE concentrations and urinary metabolites concentrations were right-skewed and therefore data was ln-transformed. We used multiple stepwise regression for further analysis of relationships for which correlations were significant. Regressions for each OPE urinary metabolite included the ln-transformed OPE air concentration, sex (male or female), age (continuous), BMI (below vs. above 30), smoker statute (smoker vs. non-smoker), as covariates. The covariates were selected based on prior studies on determinants of urinary OPE metabolite levels (Hoffman et al., 2015b; Ospina et al., 2018; Sun et al., 2018; Yan et al., 2018). Sex, age, BMI and smoker status were not significant in the regression models (not showed); final regression models only included air concentrations as predictors of urinary metabolite concentrations. We conducted additional sensitivity analyses to

evaluate whether results were modified when urinary concentrations were uncorrected, corrected for creatinine (ng/g creatinine), or expressed in terms of urinary excretion rates (ng/h). All statistical analyzes were performed with the R statistical software, V.3.4.4 (www.R-project.org)

3.4. Results

3.4.1. Sample profile

A total of 88 electronic waste recycling plant workers were recruited for this study. Approximately 76.1% of the participants were male with an overall median age of 40 years. A more detailed description of the study population can be found in (Gravel et al., 2019)

Table 2. Selected characteristics of 88 workers in the recycling plant

Characteristic	n (%)	Median (range)
Electronic waste recycling plant	88	
Sex	87	
M	67 (76.1)	
F	20 (22.7)	
Age (years) ^a		40 (19–60)
BMI (kg/m²)	86	27.3 (16.1-49.9)
<30	54(62.8)	
>30	32(37.2)	
Time last urination (min)		195 (43–756)
Smoking status^a	86	
Smoker	30(65.11)	
Non smoker	56 (34.9)	
Task (n)		
Bailer Operating	4	
Dismantling	44	
Forkling operating	17	
Manual handling	17	
Supervision	6	

Age, smoking status are missing for two participants

3.4.2. OPEs in biological matrices

3.4.2.1. Urine concentrations

BCIPP, and BCEP were not detected in any sample. BCIPHIPP, DPhP, BCIPCEP, p-OH-DPhP, BCECMP were the most prevalent OPE metabolites in urine samples (detection frequencies of 99%, 97%, 78%, 75%, and 72%, respectively). The lowest detection frequencies were observed for DiPP (5%), and p-iPr-DPhP (17%). Distributions of specific gravity-adjusted concentrations are shown in Table 2. Distributions of uncorrected concentrations, creatinine-

adjusted concentrations and urinary excretion rates are shown in Supplemental Material. (Tables S1-S3).

3.4.2.1. Air concentrations

Parent compounds whose metabolites were detected in more than 50% were TCP (metabolites: BCIPHPP, BCIPCEP), TPhP (metabolites: DPhP, p-OH-DPhP), TCEP (metabolite: BCECMP), EHDP (metabolites: DPhP, p-OH-DPhP), and TDCPP (metabolite: BDCPP). These OPEs were frequently detected in personal air samples with detection frequencies >90% (Table 2). The highest median concentration was for TPhP (129.77 ng/m³), followed by TCEP (118.17 ng/m³), and Σ TCP (90.01 ng/m³).

Table 3. Descriptive statistics for urinary OPE metabolites (corrected for specific gravity) and OPE parent compounds in air.

	N*	LOD	% DF	GM	Percentiles					
					25th	50th	75th	90th	95th	Max
<i>Concentration of urinary metabolites (ng/mL)</i>										
BBOEP	84	0.1	32	-	<LOD	<LOD	0.20	0.29	0.34	0.85
BCEHEP	87	0.05	48	-	<LOD	<LOD	0.10	0.14	0.20	0.76
BCECMP	85	0.1	72	0.39	<LOD	0.42	0.82	1.32	1.80	4.80
BCIPCEP	86	0.2	78	0.59	<LOD	0.53	1.07	1.61	2.50	21.33
BCIPHIPP	87	0.2	99	1.89	1.06	1.54	3.11	5.69	7.88	49.78
BDCIPP	75	0.5	59	0.93	<LOD	0.98	1.66	2.71	4.84	7.30
DiPP	88	0.04	5	0.03	<LOD	<LOD	<LOD	0.06	0.10	0.29
DPhP	88	0.2	97	1.84	1.19	1.93	3.00	3.94	5.75	14.71
o-iPr-DPhP	85	0.02	58	0.03	<LOD	<LOD	0.04	0.07	0.11	0.21
p-iPr-DPhP	87	0.04	17	-	<LOD	<LOD	<LOD	0.04	0.05	0.18
p-OH-DPhP	87	0.04	75	0.11	0.07	0.11	0.20	0.28	0.37	0.55
p-OH-TPhP	88	0.02	38	-	<LOD	<LOD	0.03	0.06	0.13	0.52
tb-PPP	85	0.02	63	0.03	<LOD	0.03	0.05	0.06	0.07	0.16
<i>Concentrations of OPEs in air (ng/m³)</i>										
TCPP1	88	0.05	90	85.46	93.88	156.10	333.07	650.26	879.73	2254.32
TCPP2	88	0.05	53	1.41	<LOD	14.94	32.00	49.18	65.25	158.34
∑TCPP	88	-	90	90.01	94.25	165.08	363.70	699.59	944.97	2412.67
TPhP	88	0.01	100	116.70	73.25	129.77	211.42	276.79	333.95	541.13
TDCPP	88	0.05	100	17.94	12.05	19.50	27.11	44.49	73.27	639.84
TCEP	88	0.1	100	116.80	88.87	118.17	154.12	186.56	207.77	478.01
EHDPhP	88	0.05	99	19.38	8.03	22.18	57.38	72.70	87.28	212.58

LOD: limit of detection; GM: Geometric mean; -: not determined; ∑TCPP: sum of TCPP1 and TCPP2; DF: detection frequency

*Analytical interferences reduced the sample size for certain metabolites.

3.4.3. Associations among urinary metabolites

DPhP was correlated with BCECMP ($\rho=0.35$, $p=0.01$), BCIPHIPP ($\rho=0.42$, $p=0.01$), and p-OH-DPhP ($\rho=0.59$, $p < 0.01$). BDCIPP was correlated with BCIPHIPP ($\rho=0.35$, $p=0.02$) and BCIPCEP ($\rho=0.37$, $p=0.02$). BCIPHIPP was highly correlated with BCIPCEP ($\rho=0.91$, $p < 0.01$). These correlations were similar regardless of the approach to account for urinary dilution (i.e., uncorrected concentrations, concentrations expressed on a creatinine basis, and concentrations expressed as excretion rates), although they were slightly stronger and more frequently statistically significant when concentrations were expressed as excretion rates (see Table S4 in Supplemental Material).

Table 4. Spearman's rank correlation of concentrations of urinary OPE metabolites corrected for specific gravity with detection frequencies above 50%.

	BCECMP	BCIPCEP	BCIPHIPP	BDCIPP	DPhP	p-OH-DPhP
BCECMP	1					
BCIPCEP	0.24 n=55	1				
BCIPHIPP	0.09 n=60	0.91** n=67	1			
BDCIPP	0.25 n=34	0.37* n=41	0.35* n=44	1		
DPhP	0.35** n=61	0.21 n=67	0.42** n=84	-0.08 n=44	1	
p-OH-DPhP	0.16 n=54	0.08 n=55	0.17 n=64	-0.27 n=39	0.59** n=65	1

**p < 0.01. *p < 0.05

4.3.4. Associations of Urinary biomarkers with parent compounds in air

The relationship between the concentrations of OPE parent compounds in air samples and urinary OPE metabolites was first investigated by performing correlation analyses. Results

of the Spearman's rank correlations using concentrations corrected for specific gravity are summarized in Table 4. TCPP1 concentration was significantly correlated with BCIPCEP ($\rho=0.34$, $p < 0.01$), and BCIPHIPP ($\rho=0.43$, $p < 0.01$). Positive significant correlations were also found between TCEP and BCECMP ($\rho=0.28$, $p < 0.05$), and between TPhP and DPhP ($\rho=0.30$, $p=0.01$). However, no correlation was observed between p-OH-DPhP and TPhP, or between TDCPP and BDCIPP. These correlations were similar of the approach to account for urinary dilution (see Table S5 in Supplemental Material).

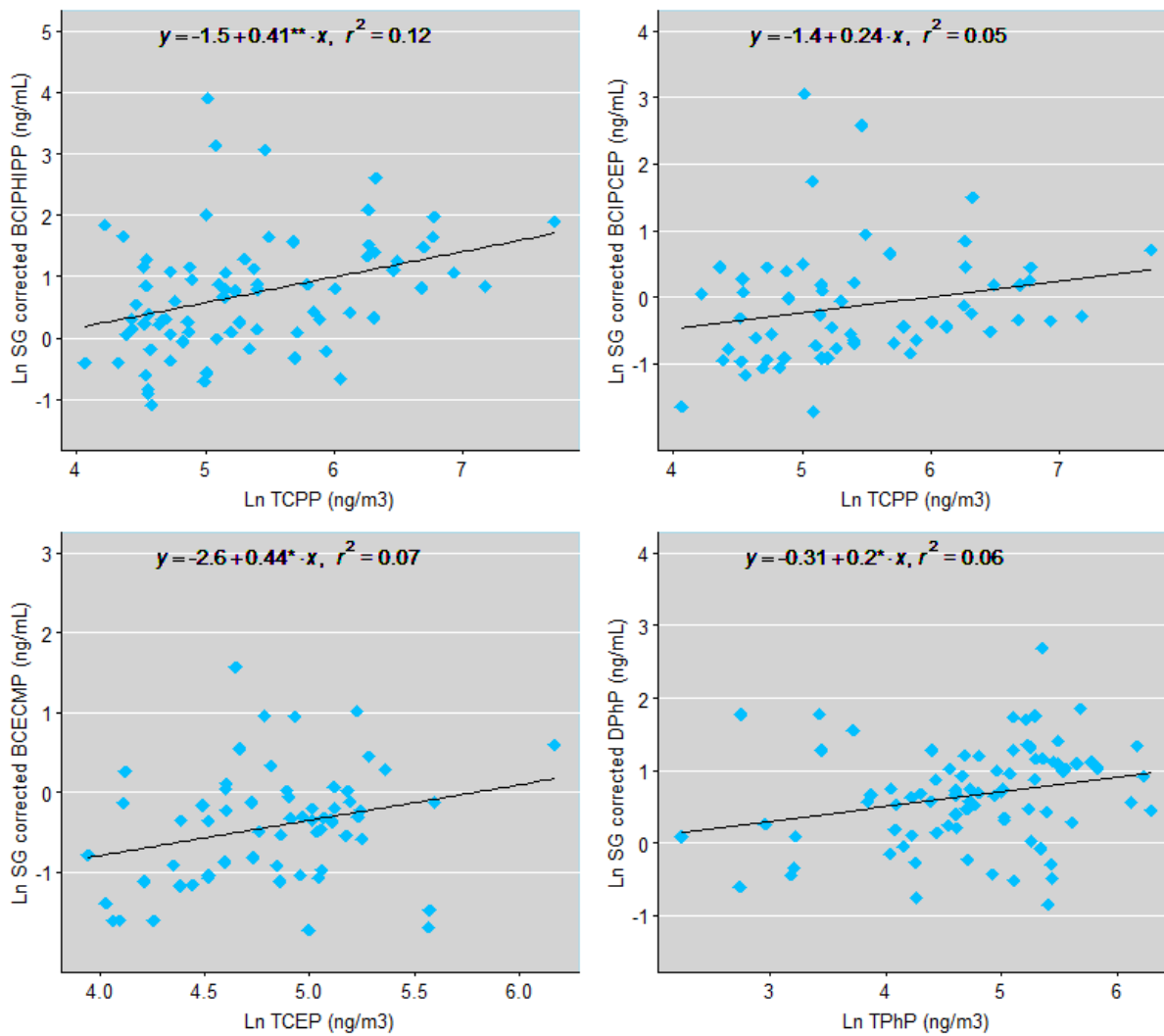
Table 5. Spearman's rank correlations for concentrations of urinary OPE metabolites (with detection frequencies above 50%) corrected for specific gravity and concentrations of parent compounds in air.

	BCECMP	BCIPCEP	BCIPHIPP	BDCIPP	DPhP	p-OH-DPhP
TCEP	0.28*					
	n=61					
TCPP1		0.34**	0.43**			
		n=59	n=77			
TCPP2		0.19	0.18			
		n=40	n=46			
TDCPP				-0.13		
				n=44		
TPhP					0.30**	0.08
					n=85	n=65
EHDPhP					-0.05	-0.07
					n=84	n=64

**p < 0.01. *p < 0.05

We used linear regression for further analysis of relationships for which correlations were significant. Sex, age, BMI and smoker status were not significant in the regression models (not showed); final regression models only included air concentrations as predictors of urinary metabolite concentrations (Figure 1). Coefficients of determination for regression models of urinary concentrations of BCIPHIPP, BCECMP, and DPhP were low, with a maximum R^2 of

0.12 (Figure 1). Air TCPP1 concentrations were significant predictors of urinary concentrations of BCIPHIPP, but not BCIPCEP. Air TCEP concentrations were significant predictors of urinary concentrations of BCECMP but not BCEP TPhP was not significantly associated with urinary DPhP in regression analyses. Coefficients of determination were similar regardless of the approach to account for urinary dilution (not shown).



****p < 0.01. *p < 0.05**

Figure 2. Relationships between air OPE concentrations (ng/m³) and urinary OPE metabolite concentrations corrected for specific gravity (ng/mL).

3.5. Discussion

In this study, we measured a wide range of urinary OPE metabolites among e-waste recycling workers in Quebec. High detection frequencies of BCIPHIPP, BCIPCEP, BCECMP and DPhP confirmed widespread exposure to OPEs among participants. Results from regression analyses suggested that air OPE concentrations are poor predictors of urinary OPE metabolite levels.

Six urinary OPE metabolites were detected in more than 50% of samples: BCIPHIPP, BCIPCEP, DPhP, BDCIPP, BCECMP and p-OH-DPhP. The median urinary BCIPHIPP concentration in our study (1.54 ng/L) was higher than those reported in non-occupationally exposed women in California (median: 0.42 ng/mL) (Hoffman et al., 2018) and in Connecticut (median: 0.19 ng/mL) (Deziel et al., 2018), but lower than that reported in another study of women in California (Butt et al., 2016) (median: 2.4 ng/mL). Bello et al. (2018) reported a much higher geometric mean urinary BCIPHIPP concentration in spray polyurethane foam workers (88.8 ng/mL) than in our study (1.89 ng/mL). BCIPCEP, also a metabolite of TCIPP, had not been previously quantified in human biomonitoring studies and was frequently detected in our study. Median urinary concentrations of DPhP (1.93 ng/mL) and BDCIPP (1.54 ng/mL) in our study were lower than those from study of Canadian premenopausal women who were not exposed occupationally (12.1 ng/mL and 1.1 ng/mL, respectively); however, the median air TPhP concentration measured in our study (129.77 ng/m³) was much higher than that measured in this study (bedroom: 4.09 ng/m³; most used room: 5.01 ng/m³). Ospina et al. (2018) reported lower median urinary concentrations of DPhP (0.73 ng/mL) and BDCIPP (0.85 ng/mL) in NHANES adult participants compared to our study. In a study of firefighters, median urinary concentrations of BDCIPP (3.4 ng/mL) and DPhP (2.9 ng/mL) were higher than those measured in our study (Jayatilaka et al., 2017). Recent studies recommend using hydroxylated metabolites of TPhP as biomarkers for TPhP exposure studies due to their specificity as biomarkers (Bastiaensen et al., 2018; Su et al., 2016). BCEP, a commonly used biomarker for TCEP, was not detected in our study. BCECMP, another metabolite of TCEP that has not been previously quantified in human biomonitoring studies, may be useful as biomarker in TCEP exposure studies. Overall, there was no clear indication that workers from e-waste recycling facilities

have higher concentrations of urinary OPE metabolites compared to other occupationally and non-occupationally exposed populations.

Significant correlations were observed among urinary metabolites. Correlations were particularly strong between BCIPHIPP and BCIPCEP, likely because they are metabolites of the same parent compound. The correlation between p-OH-DPhP and DPhP, two TPhP metabolites, was moderate. This may be related to the fact that DPhP is not a specific metabolite of TPhP. DPhP is a common metabolite of many OPEs, including resorcin-bis-diphenyl phosphate (RDP) and EHDPHP. In addition, DPhP is also used as a plasticizer (Ballesteros-Gómez et al., 2015b; Van den Eede et al., 2015); urinary DPhP could therefore come from direct exposure to DPhP. The median urinary p-OH-DPhP concentration in our study was 18.5 times lower than that of DPhP. The correlations were significant and moderate among some biomarkers which do not share the same parent compounds (DPhP with BCECMP, DPhP with BCIPHIPP, BDCIPP with BCIPCEP, BDCIPP with BCIPHIPP). This observation may suggest similar exposure sources for different OPEs.

Significant positive correlations between urinary concentrations of BCIPHIPP, BCIPCEP, BCECMP, and the air concentrations of their parent compound TCPP and TCEP were observed in our study. In the regression models, air concentrations of TCPP, TCEP and TPhP were associated with measured urinary metabolites, but the associations were weak. Some studies suggested that inhalation is an important route of exposure to OPEs, mostly for TCPP and TCEP (Schreder et al., 2016; Xu et al., 2016). However, these studies only measured exposure through personal and stationary air sampling, hand wipes and collection of surface dust. In studies measuring OPE exposure in both air and urine samples, air concentrations were not found to be predictors of their urinary metabolites (Bello et al., 2018; Cequier et al., 2015; Yang et al., 2019). Although we observed significant associations between air OPE and urinary metabolite concentrations in our study, the low coefficients of determination (R^2 s: 0.05 - 0.12) suggest that other routes of exposure or covariates not accounted for may contribute more substantially to measured urinary biomarker levels. Exposure to OPEs may arise from multiple pathways including dust ingestion and dermal exposure (Hoffman et al., 2015b). In a recent study, TCPP in gloves was a significant predictor of urinary BCPHIPP (Bello et al., 2018). Of note, the wearing of personal protective equipment has not been taken into account in this study

and could also explain our low coefficients of determination. It is important to note that we did not collect urine samples prior to the work shift, which would have allowed us to assess prior non-occupational exposure. Although biological half-lives of OPEs are believed to be relatively short, we cannot rule out the influence of prior exposure to end-of-shift urinary metabolite concentrations which could weaken the relationship between measured 8-hour air measurements and urinary metabolite concentrations. We also did not collect urine during the work shift; a peak air concentration at the beginning of the shift could have been better captured with mid-day urine samples. Finally, our analytical strategy to measure air levels combined OPEs in the particulate and gas phases. Measurements in respirable fine particles and gas phases could potentially be more closely related to absorbed doses.

Our study has several strengths. We measured a wide range of OPEs and their metabolites in paired air and urine samples collected on the same day from e-waste recycling workers. Using personal air sampling allowed us to characterize interindividual variability in exposure through air. In addition, we reported significant, albeit weak, associations between paired air OPE concentrations and the concentration of their metabolites in urine. The results of this study should be interpreted in the context of a certain limitations. One of the limitations of this study is the relatively small sample size, which reduced statistical power to evaluate differences between groups. In addition, the lack of information about biological half-life limited the inferences from measured concentrations in urine (Aubin et al., 2019). OPEs are believed to be non-persistent chemicals with relatively short half-lives Van den Eede et al. (2013a); (Van den Eede et al., 2016b; Van den Eede et al., 2016c), therefore end-of-shift spot urine samples may be insufficient to accurately classify exposure, even for the preceding 8-hour shift (Van den Eede et al., 2015). Multiple samples may be needed to adequately assess exposure to these chemicals over the work shift/week (LaKind et al., 2019; Meeker et al., 2013). Finally, we did not assess dermal and oral exposure, which could be important pathways for the workers.

3.6. Conclusion

Results from our study suggest widespread exposure to OPEs in e-waste recycling workers, although we could not rule out the contribution of non-occupational exposure to

measured urinary metabolite concentrations. Correlation and regression analyses of air OPE concentrations and concentrations of urinary metabolites suggested that the contribution of air to absorbed doses is low. Future studies of exposure to OPEs in e-waste recycling facilities should assess exposure through other pathways (e.g., dermal, oral) to better inform strategies aiming to reduce exposure in workers.

3.7.Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

3.8.Acknowledgements

The authors would like to thank workers who participated in this study. The study was funded by the Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail du Québec (projet IRSST 2015 - 0083). Inna Tata Traore is recipient of a scholarship from the Programme canadien de bourses pour la francophonie (PCBF). Marc-André Verner is recipient of a Research Scholar J1 Award from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS).

3.9. References

- Alves, A., Kucharska, A., Erratico, C., Xu, F., Den Hond, E., Koppen, G., . . . Voorspoels, S. (2014). Human biomonitoring of emerging pollutants through non-invasive matrices: state of the art and future potential. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 406 (17), 4063–4088. doi: 10.1007/s00216-014-7748-1
- Araki, A., Saito, I., Kanazawa, A., Morimoto, K., Nakayama, K., Shibata, E., . . . Kishi, R. (2014). Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air*, 24(1), 3–15. doi: doi:10.1111/ina.12054
- Bakhiyi, B., Gravel, S., Ceballos, D., Flynn, M. A. et Zayed, J. (2018). Has the question of e-waste opened a Pandora's box? An overview of unpredictable issues and challenges. *Environment International*, 110, 173–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.021>
- Balde, C. P., Forti, V., Gray, V., Kuehr, R. et Stegmann, P. (2017). *The global e-waste monitor 2017: Quantities, flows and resources*. United Nations University, International Telecommunication Union, and International Solid Waste Association.
- Ballesteros-Gómez, A., Van den Eede, N. et Covaci, A. (2015). In Vitro Human Metabolism of the Flame Retardant Resorcinol Bis (diphenylphosphate) (RDP). *Environmental Science & Technology*, 49(6), 3897-3904. doi: 10.1021/es505857e
- Bastiaensen, M., Xu, F., Been, F., Van den Eede, N. et Covaci, A. (2018). Simultaneous determination of 14 urinary biomarkers of exposure to organophosphate flame retardants and plasticizers by LC-MS/MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410 (30), 7871–7880. doi: 10.1007/s00216-018-1402-2
- Behl, M., Hsieh, J.-H., Shafer, T. J., Mundy, W. R., Rice, J. R., Boyd, W. A., . . . Tice, R. R. (2015). Use of alternative assays to identify and prioritize organophosphorus flame retardants for potential developmental and neurotoxicity. *Neurotoxicology and Teratology*, 52, 181–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.09.003>
- Bello, A., Carignan, C. C., Xue, Y., Stapleton, H. M. et Bello, D. (2018). Exposure to organophosphate flame retardants in spray polyurethane foam applicators: Role of dermal exposure. *Environment International*, 113, 55–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.01.020>
- Butt, C. M., Hoffman, K., Chen, A., Lorenzo, A., Congleton, J. et Stapleton, H. M. (2016). Regional comparison of organophosphate flame retardant (PFR) urinary metabolites and tetrabromobenzoic acid (TBBA) in mother-toddler pairs from California and New Jersey. *Environment International*, 94, 627–634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.029>

- Canbaz, D., Logiantara, A., van Ree, R. (2017). Immunotoxicity of organophosphate flame retardants TPHP and TDCIPP on murine dendritic cells in vitro. *Chemosphere*, 177, 56–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.149>
- Carignan, C. C., Mínguez-Alarcón, L., Butt, C. M., Williams, P. L., Meeker, J. D., Stapleton, H. M., . . . Team, E. S. (2017). Urinary concentrations of organophosphate flame retardant metabolites and pregnancy outcomes among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental Health Perspectives*, 125 (8).
- Carignan, C. C., Mínguez-Alarcón, L., Williams, P. L., Meeker, J. D., Stapleton, H. M., Butt, C. M., . . . Hauser, R. (2018). Paternal urinary concentrations of organophosphate flame retardant metabolites, fertility measures, and pregnancy outcomes among couples undergoing in vitro fertilization. *Environment International*, 111, 232–238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.005>
- Ceballos, D. M. et Dong, Z. (2016). The formal electronic recycling industry: Challenges and opportunities in occupational and environmental health research. *Environment International*, 95, 157–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.07.010>
- Cequier, E., Sakhi, A. K., Marcé, R. M., Becher, G. et Thomsen, C. (2015). Human exposure pathways to organophosphate triesters — A biomonitoring study of mother–child pairs. *Environment International*, 75, 159–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.009>
- Chen, Y., Fang, J., Ren, L., Fan, R., Zhang, J., Liu, G., . . . Lu, S. (2018). Urinary metabolites of organophosphate esters in children in South China: Concentrations, profiles and estimated daily intake. *Environmental Pollution*, 235, 358–364. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.092>
- Deziel, N. C., Yi, H., Stapleton, H. M., Huang, H., Zhao, N. et Zhang, Y. (2018). A case-control study of exposure to organophosphate flame retardants and risk of thyroid cancer in women. *BMC cancer*, 18(1), 637.
- Dishaw, L. V., J Macaulay, L., Roberts, S. C. et Stapleton, H. M. (2014). Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants. *Current Opinion in Pharmacology*, 19, 125-133. doi : <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.018>
- Frederiksen, M., Stapleton, H. M., Vorkamp, K., Webster, T. F., Jensen, N. M., Sørensen, J. A., . . . Nielsen, J. B. (2018). Dermal uptake and percutaneous penetration of organophosphate esters in a human skin ex vivo model. *Chemosphere*, 197, 185–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.032>
- Gravel, S., Aubin, S. et Labrèche, F. (2019a). Assessment of Occupational Exposure to Organic Flame Retardants: A Systematic Review. *Annals of Work Exposures and Health*, 63(4), 386–406. doi: 10.1093/annweh/wxz012 %J Annals of Work Exposures and Health

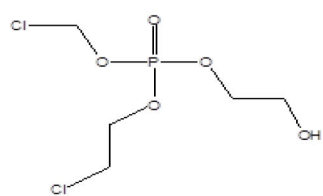
- Gravel, S., Lavoué, J., Bakhiyi, B., Diamond, M. L., Jantunen, L. M., Lavoie, J., . . . Labrèche, F. (2019b). Halogenated flame retardants and organophosphate esters in the air of electronic waste recycling facilities: Evidence of high concentrations and multiple exposures. *Environment International*, *128*, 244–253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.027>
- He, C., English, K., Baduel, C., Thai, P., Jagals, P., Ware, R. S., . . . Mueller, J. F. (2018a). Concentrations of organophosphate flame retardants and plasticizers in urine from young children in Queensland, Australia and associations with environmental and behavioural factors. *Environmental Research*, *164*, 262–270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.02.040>
- He, C., Toms, L.-M. L., Thai, P., Van den Eede, N., Wang, X., Li, Y., . . . Mueller, J. F. (2018b). Urinary metabolites of organophosphate esters: Concentrations and age trends in Australian children. *Environment International*, *111*, 124–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.11.019>
- Hoffman, K., Garantziotis, S., Birnbaum, L. S. et Stapleton, H. M. (2015). Monitoring indoor exposure to organophosphate flame retardants: hand wipes and house dust. *Environmental Health Perspectives*, *123* (2), 160.
- Hoffman, K., Stapleton, H. M., Lorenzo, A., Butt, C. M., Adair, L., Herring, A. H. et Daniels, J. L. (2018). Prenatal exposure to organophosphates and associations with birthweight and gestational length. *Environment International*, *116*, 248–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.016>
- Hornung, R. W. et Reed, L. D. (1990). Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, *5*(1), 46–51. doi: 10.1080/1047322 X.1990.10389587
- Jayatilaka, N. K., Restrepo, P., Williams, L., Ospina, M., Valentin-Blasini, L. et Calafat, A. M. (2017). Quantification of three chlorinated dialkyl phosphates, diphenyl phosphate, 2,3,4,5-tetrabromobenzoic acid, and four other organophosphates in human urine by solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, *409* (5), 1323–1332. doi: 10.1007/s00216-016-0061-4
- Jinhui, L., Yuan, C., Wenjing, X. J. E. S. et Research, P. (2017). Polybrominated diphenyl ethers in articles: a review of its applications and legislation. *24*(5), 4312–4321.
- Jonkers, N., Krop, H., van Ewijk, H. et Leonards, P. E. G. (2016). Life cycle assessment of flame retardants in an electronics application. *The International Journal of Life Cycle Assessment*, *21*(2), 146–161. doi: 10.1007/s11367-015-0999-z
- Kim, U.-J., Wang, Y., Li, W. et Kannan, K. (2019). Occurrence of and human exposure to organophosphate flame retardants/plasticizers in indoor air and dust from various

- microenvironments in the United States. *Environment International*, 125, 342–349. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.065>
- Kosarac, I., Kubwabo, C. et Foster, W. G. (2016). Quantitative determination of nine urinary metabolites of organophosphate flame retardants using solid phase extraction and ultra performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *Journal of Chromatography B*, 1014, 24–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.01.035>
- Kumar, A., Holuszko, M. et Espinosa, D. C. R. (2017). E-waste: an overview on generation, collection, legislation and recycling practices. *Resources, Conservation and Recycling*, 122, 32–42.
- LaKind, J. S., Idri, F., Naiman, D. Q. et Verner, M. A. (2019). Biomonitoring and Nonpersistent Chemicals-Understanding and Addressing Variability and Exposure Misclassification. *Curr Environ Health Rep*, 6(1), 16–21. doi: 10.1007/s40572-019-0227-2
- Lu, S. -y., Li, Y. -x., Zhang, T., Cai, D., Ruan, J. -j., Huang, M. -z., . . . Qiu, R. -l. (2017). Effect of E-waste Recycling on Urinary Metabolites of Organophosphate Flame Retardants and Plasticizers and Their Association with Oxidative Stress. *Environmental Science & Technology*, 51(4), 2427–2437. doi: 10.1021/acs.est.6b05462
- Mäkinen, M. S., Mäkinen, M. R., Koistinen, J. T., Pasanen, A.-L., Pasanen, P. O., Kalliokoski, P. J. et Korpi, A. M. (2009). Respiratory and dermal exposure to organophosphorus flame retardants and tetrabromobisphenol A at five work environments. *Environmental Science & Technology*, 43(3), 941–947.
- Meeker, J. D., Cooper, E. M., Stapleton, H. M. et Hauser, R. (2013). Urinary Metabolites of Organophosphate Flame Retardants: Temporal Variability and Correlations with House Dust Concentrations. *Environmental Health Perspectives*, 121 (5), 580–585. doi: 10.1289/ehp.1205907
- OEHHA. (2018). Proposition 65 List Repéré à <https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list>
- Ospina, M., Jayatilaka, N. K., Wong, L.-Y., Restrepo, P. et Calafat, A. M. (2018). Exposure to organophosphate flame retardant chemicals in the U.S. general population: Data from the 2013–2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environment International*, 110, 32–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.001>
- Pillai, H. K., Fang, M., Beglov, D., Kozakov, D., Vajda, S., Stapleton, H. M., . . . Schlezinger, J. J. (2014). Ligand binding and activation of PPAR γ by Firemaster® 550: effects on adipogenesis and osteogenesis in vitro. *Environmental Health Perspectives*, 122 (11), 1225–1232. doi: 10.1289/ehp.1408111

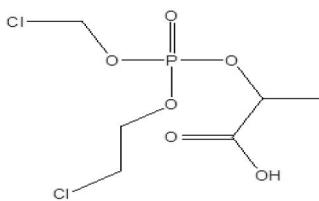
- Schreder, E. D., Uding, N. et La Guardia, M. J. (2016). Inhalation a significant exposure route for chlorinated organophosphate flame retardants. *Chemosphere*, 150, 499–504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.11.084>
- Sjödin, A., Carlsson, H. a., Thuresson, K., Sjölin, S., Bergman, Å. et Östman, C. (2001). Flame Retardants in Indoor Air at an Electronics Recycling Plant and at Other Work Environments. *Environmental Science & Technology*, 35(3), 448–454. doi: 10.1021/es000077n
- Slotkin, T. A., Skavicus, S., Stapleton, H. M. et Seidler, F. J. J. T. (2017). Brominated and organophosphate flame retardants target different neurodevelopmental stages, characterized with embryonic neural stem cells and neuronotypic PC12 cells. 390, 32–42.
- Su, G., Letcher, R. J., Yu, H., Gooden, D. M. et Stapleton, H. M. (2016). Determination of glucuronide conjugates of hydroxyl triphenyl phosphate (OH-TPHP) metabolites in human urine and its use as a biomarker of TPHP exposure. *Chemosphere*, 149, 314–319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.114>
- Sun, Y., Gong, X., Lin, W., Liu, Y., Wang, Y., Wu, M., . . . Ma, J. (2018). Metabolites of organophosphate ester flame retardants in urine from Shanghai, China. *Environmental Research*, 164, 507–515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.03.031>
- Van den Eede, N., Heffernan, A. L., Aylward, L. L., Hobson, P., Neels, H., Mueller, J. F. et Covaci, A. (2015). Age as a determinant of phosphate flame retardant exposure of the Australian population and identification of novel urinary PFR metabolites. *Environment International*, 74, 1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.09.005>
- Van den Eede, N., Maho, W., Erratico, C., Neels, H. et Covaci, A. (2013). First insights in the metabolism of phosphate flame retardants and plasticizers using human liver fractions. *Toxicology letters*, 223 (1), 9–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.08.012>
- Van den Eede, N., Meester, I., Maho, W., Neels, H. et Covaci, A. (2016a). Biotransformation of three phosphate flame retardants and plasticizers in primary human hepatocytes: untargeted metabolite screening and quantitative assessment. *Journal of Applied Toxicology*, 36(11), 1401–1408. doi: doi:10.1002/jat.3293
- Van den Eede, N., Tomy, G., Tao, F., Halldorson, T., Harrad, S., Neels, H. et Covaci, A. (2016b). Kinetics of tris (1-chloro-2-propyl) phosphate (TCIPP) metabolism in human liver microsomes and serum. *Chemosphere*, 144, 1299–1305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.09.049>
- Wang, Y., Li, W., Martínez-Moral, M. P., Sun, H. et Kannan, K. (2019). Metabolites of organophosphate esters in urine from the United States: Concentrations, temporal variability, and exposure assessment. *Environment International*, 122, 213–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.007>

- Wei, G.-L., Li, D.-Q., Zhuo, M.-N., Liao, Y.-S., Xie, Z.-Y., Guo, T.-L., . . . Liang, Z.-Q. (2015). Organophosphorus flame retardants and plasticizers: Sources, occurrence, toxicity and human exposure. *Environmental Pollution*, 196, 29–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.09.012>
- Xu, F., Giovanoulis, G., van Waes, S., Padilla-Sanchez, J. A., Papadopoulou, E., Magnér, J., . . . Covaci, A. (2016). Comprehensive Study of Human External Exposure to Organophosphate Flame Retardants via Air, Dust, and Hand Wipes: The Importance of Sampling and Assessment Strategy. *Environmental Science & Technology*, 50(14), 7752–7760. doi: 10.1021/acs.est.6b00246
- Yan, X., Zheng, X., Wang, M., Zheng, J., Xu, R., Zhuang, X., . . . Ren, M. (2018). Urinary metabolites of phosphate flame retardants in workers occupied with e-waste recycling and incineration. *Chemosphere*, 200, 569–575. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.02.148>
- Yang, C., Harris, S. A., Jantunen, L. M., Siddique, S., Kubwabo, C., Tsirlin, D., . . . Diamond, M. L. (2019). Are cell phones an indicator of personal exposure to organophosphate flame retardants and plasticizers? *Environment International*, 122, 104–116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.021>

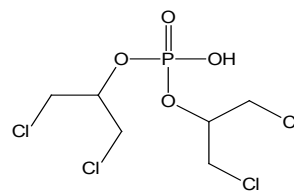
3.10. Supplemental Material



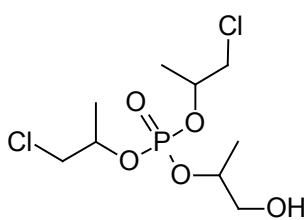
Bis (2-chloroethyl) 2 hydroxyethyl phosphate (BCEHEP)



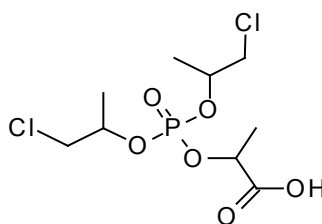
Bis (2-chloroethyl) carboxy methyl phosphate (BCECMP)



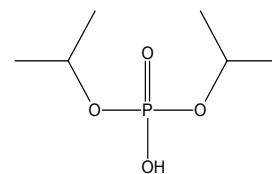
Bis (1,3-dichloropropyl) Phosphate (BDCIPP)



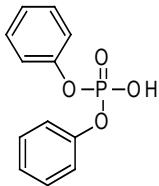
Bis (1-chloro-2-propyl) 1-hydroxy 2-propyl phosphate (BCIPHIPP)



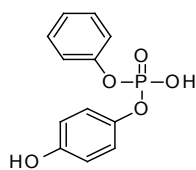
Bis (1-chloro-2-propyl) carboxy 2-ethyl phosphate (BCIPCEP)



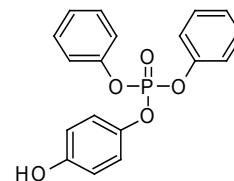
Bis-isopropyl phosphate (DiIPP)



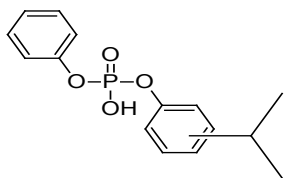
Diphenyl phosphate (DPhP)



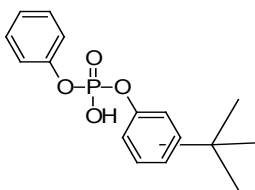
4-hydroxy-phenyl Diphenyl phosphate (p-OH-DPhP)



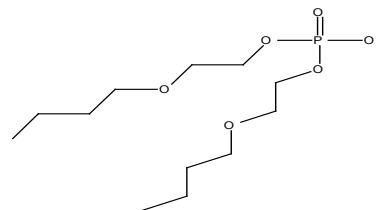
4-hydroxy-phenyl diphenyl phosphate (p-OH-TPhP)



Isopropyl diphenyl phosphate (ip-DPhP)



Terbutyl-diphenyl phosphate (tb-DPhP)



Bis (2-butoxyethyl) phosphate (BBOEP)

Figure S1. Chemical structures of OPE metabolites in the study

Table S1. Distributions of uncorrected urinary OPE metabolites concentrations (ng/mL) in 88 urine samples from e-waste recycling plant workers.

Metabolite	Selected Percentiles					Range
	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th	
BBOEP	<LOD	<LOD	0.16	0.27	0.40	<LOD-0.78
BCEHEP	<LOD	<LOD	0.09	0.14	0.21	<LOD-0.79
BCECMP	<LOD	0.40	0.88	1.36	1.88	<LOD-5.00
BCIPCEP	0.20	0.50	0.98	1.70	3.08	<LOD-24.00
BCIPHIPP	0.88	1.50	3.30	5.84	8.74	<LOD-56.00
BDCIPP	<LOD	0.95	1.70	2.68	4.19	<LOD-7.40
DiPP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD-0.30
DPhP	1.00	1.85	2.80	4.23	6.17	<LOD-19.00
o-iPr-DPhP	<LOD	0.02	0.03	0.06	0.12	<LOD-0.18
p-iPr-DPhP	<LOD	<LOD	<LOD	0.03	0.04	<LOD-0.14
p-OH-DPhP	<LOD	0.10	0.20	0.32	0.37	<LOD-0.61
p-OH-TPhP	<LOD	<LOD	0.03	0.06	0.13	<LOD-0.52
tb-DPhP	<LOD	0.03	0.04	0.06	0.07	<LOD 0.21

Table S2. Distributions of urinary OPE metabolites concentrations expressed in terms of urinary excretion rate (ng/hour) in 88 urine samples from e-waste recycling plant workers.

Metabolite	Selected Percentiles					Range
	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th	
BBOEP	<LOD	<LOD	8.12	13.43	15.59	<LOD-24.3
BCEHEP	<LOD	<LOD	4.1	6.14	8.58	<LOD-52.36
BCECMP	<LOD	16.53	36	52.84	67.9	<LOD-331.4
BCIPCEP	11.26	20.53	36.52	72.62	130.02	<LOD-1422.22
BCIPHIPP	36.28	61.15	118.83	233.42	315.96	<LOD-3318.52
BDCIPP	<LOD	33.25	68.23	110.13	139.16	<LOD-318.77
DiPP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD-11.82
DPhP	42.25	75.67	121.21	158.68	223.71	<LOD-660.87
o-iPr-DPhP	<LOD	0.98	1.53	2.84	3.61	<LOD-13.32
p-iPr-DPhP	<LOD	<LOD	<LOD	1.9	2.22	<LOD-10.97
p-OH-DPhP:	<LOD	4.00	9.19	12.02	14.87	<LOD-21.22
p-OH-TPhP	<LOD	<LOD	1.27	2.96	5.66	<LOD-16.54
tb-DPhP	<LOD	1.12	1.92	2.65	3.47	<LOD-6.26

Table S3. Distributions of urinary OPE metabolites concentrations (expressed on a creatinine basis in ug/g creatinine) in 88 urine samples from e-waste recycling plant workers in Quebec.

Metabolite	Selected Percentiles					Range
	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th	
BBOEP	<LOD	<LOD	0.13	0.18	0.22	<LOD-0.39
BCEHEP	<LOD	<LOD	0.06	0.10	0.13	<LOD-0.53
BCECMP	<LOD	0.25	0.48	0.74	0.98	<LOD-3.33
BCIPCEP	0.18	0.29	0.51	0.98	1.31	<LOD-14.12
BCIPHIPP	0.60	0.90	1.74	3.09	3.93	<LOD-32.94
BDCIPP	0.26	0.48	1.00	1.39	2.36	<LOD-3.42
DiPP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD-0.17
DPhP	0.62	1.05	1.47	2.25	2.69	<LOD-8.26
o-iPr-DPhP	<LOD	0.01	0.02	0.04	0.06	<LOD-0.10
p-iPr-DPhP	<LOD	<LOD	<LOD	0.03	0.03	<LOD-0.08
p-OH-DPHP:	<LOD	0.07	0.11	0.16	0.21	<LOD-0.29
p-OH-TPHP	<LOD	<LOD	0.02	0.04	0.09	<LOD-0.22
tb-DPhP	<LOD	0.01	0.02	0.04	0.05	<LOD-0.09

Table S4. Spearman's rank correlations between urinary OPE metabolites with detection frequencies above 50% depending on correction for urine dilution (i.e., uncorrected, expressed on a creatinine basis, expressed as excretion rates).

	BCECMP	BCIPCEP	BCIPHIPP	BDCIPP	DPhP	p-OH-DPhP
Uncorrected concentrations (ng/mL)						
BCECMP	1					
BCIPCEP	0.29*	1				
BCIPHIPP	0.15	0.9**	1			
BDCIPP	0.2	0.36*	0.38*	1		
DPhP	0.42**	0.3*	0.51**	-0.03	1	
p-OH-DPhP	0.27	0.17	0.25	-0.2	0.65**	1
Concentrations on a creatinine basis (ug/g creatinine)						
BCECMP	1					
BCIPCEP	0.31*	1				
BCIPHIPP	0.16	0.91**	1			
BDCIPP	0.22	0.3	0.28	1		
DPhP	0.44**	0.24	0.31*	-0.09	1	
p-OH-DPhP	0.31*	0.15	0.1	-0.17	0.6*	1
Concentrations on an excretion rate basis (ng/h)						
BCECMP	1					
BCIPCEP	0.39**	1				
BCIPHIPP	0.26*	0.93**	1			
BDCIPP	0.29	0.51**	0.44**	1		
DPhP	0.45**	0.38*	0.46**	0.11	1	
p-OH-DPhP	0.4**	0.34*	0.3*	-0.09	0.7	1

****p <0.01. *p <0.05**

Table S5. Spearman's rank correlations between air OPE concentrations and urinary concentrations of their metabolites (detection frequency >50%) depending on correction for urine dilution (i.e., uncorrected, expressed on a creatinine basis, expressed as excretion rates).

	BCECMP	BCIPCEP	BCIPHIPP	BDCIPP	DPhP	p-OH-DPhP
Uncorrected concentrations (ng/mL)						
TCEP	0.29*					
T CPP1		0.28*	0.4**			
T CPP2		0.13	0.15			
TDCPP				-0.07		
TPhP					0.31**	0.10
EHDPhP					0.03	0.04
Concentrations on a creatinine basis (ug/g creatinine)						
TCEP	0.27*					
T CPP1	-	0.28*	0.37**			
T CPP2		0.13	0.15			
TDCPP				-0.17		
TPhP					0.20*	-0.02
EHDPhP					-0.01	-0.04
Concentrations on excretion rates basis (ng/h)						
TCEP	0.20					
T CPP1		0.19	0.27*			
T CPP2		0.10	0.12			
TDCPP				-0.16		
TPhP					0.19	0
EHDPhP					0.03	0.01

**p <0.01. *p <0.05

Table S6. Geometric mean or median concentrations (ng/mL) of urinary OPE metabolites reported in Adults in various studies in US and Canada

Study	Population (countries)	DPhP	BDCPP	BCIPHIPP	Adjustment
This study	88 e-waste recycling facilities workers	1.93	0.98	1.54	SG adjusted
		1.85	0.95	1.50	Not adjusted
Yang et al. (2019)	Women from Environment Health Study (Ontario (Canada), n=51)	12.1	1.01	-	Not adjusted
Kosarac et al. (2016)	Women (Ontario (Canada), n=26)	0.26	2.94	-	SG adjusted
Ospina et al. (2018)	National Health and Nutrition Examination Survey (USA, n=2666)	0.82	0.88	-	Not adjusted
Jayatilaka et al. (2017)	Firefighters (Atlanta (US), n=27)	2.9	3.4	-	Not adjusted
Hoffman et al. (2018)	Women (California (US), n=349)	1.31	1.85	0.42	SG adjusted
Deziel et al. (2018)	Women (California (US), n=144)	0.80	0.72	0.16	SG adjusted
Butt et al. (2016)	Women (California (US), n=28)	1.2	2.8	2.4	SG adjusted
Bello et al. (2018)	Spray polyurethane foam applicators (USA)			88.8	SG adjusted

IV. DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette étude constitue la première à effectuer une biosurveillance des RFOP dans le milieu du recyclage de déchets électroniques hors de l'Asie. En effet, les études portant sur l'exposition des travailleurs dans le milieu du recyclage en Europe et en Amérique n'ont eu recours qu'à des mesures d'exposition externe dans l'air, la poussière et dans les lingettes pour mains (Beaucham et al., 2019; Mäkinen et al., 2009; Sjödin et al., 2001). Notre étude a contribué à documenter l'exposition des travailleurs du recyclage des déchets électroniques aux RFOP et à mieux cerner la contribution de l'air à la dose absorbée. Les résultats montrent que l'exposition est répandue chez ces travailleurs. En outre, des associations significatives observées entre les concentrations des RFOP dans l'air et les concentrations des métabolites urinaires laissent croire que l'air constitue une voie d'exposition chez les travailleurs du e-recyclage. Cependant les faibles coefficients de détermination (R^2 variant entre 0,05 et 0,12) suggèrent que d'autres voies d'exposition ou des covariables non prises en compte pourraient contribuer de manière plus substantielle aux biomarqueurs urinaires mesurés.

4.1.Retour sur les résultats

4.1.1. Ajustement des concentrations urinaires

Les prélèvements ponctuels reflètent l'état d'hydratation au moment du prélèvement et peuvent donc présenter une dilution très différente en raison des différences de débit urinaire. L'effet de la dilution sur les concentrations urinaires des métabolites doit être pris en compte, et consiste à ajuster la concentration de la substance mesurée en fonction du débit urinaire ou de marqueurs de dilution (Middleton et al., 2016). Il existe plusieurs méthodes d'ajustement des prélèvements ponctuels.

Dans notre étude, les concentrations urinaires mesurées ont été ajustées en fonction de la créatinine urinaire, de la densité spécifique, et du taux d'excrétion urinaire. Des études antérieures ont montré que chacune de ces trois méthodes d'ajustement ne permet pas une correction parfaite. L'ajustement par la créatinine urinaire suppose que la créatinine urinaire soit excrétée à un taux constant qui ne dépend pas du débit urinaire. Cependant, les concentrations

de créatinine urinaire varient en fonction d'autres facteurs tels que le sexe, l'âge, la masse musculaire, l'ethnicité, le régime alimentaire, l'activité, la saison et l'heure (Boeniger et al., 1993). Plusieurs études ont suggéré que la correction par la densité urinaire serait moins influencée par l'âge, le sexe et la taille corporelle que la correction par la créatinine (Sauvé et al., 2015). Des études ont montré que l'excrétion urinaire de certaines substances était influencée par le débit urinaire. Le taux d'excrétion du cadmium diminuerait dans le cas d'une faible hydratation et augmenterait pour une forte diurèse. (Araki et al., 1990; Middleton et al., 2016).

Les analyses principales de notre étude ont été effectuées en utilisant les concentrations ajustées pour la densité spécifique. Lorsque les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec les autres méthodes d'ajustement pour le statut d'hydratation, les différences étaient marginales. Ainsi, il est peu probable que nos résultats aient été significativement influencés par notre choix de méthode d'ajustement.

4.1.2. Concentrations de métabolites mesurées dans notre étude

L'exposition aux RFOP est répandue chez les travailleurs de notre étude. Toutefois, les RFOP sont ubiquitaires. Les métabolites urinaires des RFOP peuvent être détectés même en l'absence d'une exposition professionnelle (Hoffman et al., 2015b). Selon nos connaissances, il n'existe aucune valeur biologique d'exposition pour les RFOP. Lorsque les concentrations des métabolites des RFOP sont comparées à celles rapportées dans d'autres études, les niveaux d'exposition des travailleurs ne semblaient pas plus élevés (Bello et al., 2018; Deziel et al., 2018; Jayatilaka et al., 2017; Ospina et al., 2018; Yang et al., 2019).

Les concentrations urinaires de DPhP et de BDCPP observées dans notre étude ne semblent pas supérieures à celles observées chez un groupe de 51 femmes au Canada incluant des femmes atteintes du cancer du sein (Yang et al., 2019). L'échantillon d'étude pourrait ne pas être représentatif de la population canadienne et refléter le niveau d'exposition de cette population aux RFOP. Des études sur des effectifs plus larges de la population canadienne permettraient de mieux cerner le niveau d'exposition de nos travailleurs.

En outre plusieurs facteurs peuvent influencer les concentrations urinaires des métabolites mesurés. Les caractéristiques physiologiques métaboliques, anatomiques peuvent avoir un impact sur les processus pharmacocinétiques qui influent sur les concentrations de biomarqueurs d'un produit chimique donné (ADME). Des paramètres comme l'IMC, l'âge, peuvent avoir une incidence sur le volume effectif de distribution des RFOP. Les variations des taux de respiration ou du débit cardiaque dues l'effort physique des travailleurs peuvent également influencer sur l'absorption et la distribution des composés. Des variations de la capacité métabolique dues aux polymorphismes génétiques des enzymes clés peuvent également influencer sur les concentrations urinaires des métabolites (Aylward et al., 2014).

Par ailleurs, une variation de l'exposition au cours du quart de travail pourrait influencer les concentrations des métabolites urinaires (Sarazin et al., 2019). Au cours de notre étude, plusieurs postes de travail (broyage, démantèlement manuel de petits matériels, de télévision) existaient et certains travailleurs effectuaient des rotations entre les différents postes. L'exposition pourrait être différente selon les postes, et aussi être associée à des patrons d'exposition et à des voies d'exposition différentes (IRSST, 2014). De plus, les niveaux observés pourraient être influencés en partie par le port d'équipements de protection individuels qui permettent de réduire l'exposition en milieu de travail (Sarazin et al., 2019). Dans notre étude, certains travailleurs portaient des masques à air et/ou des gants pendant la totalité ou une partie du quart de travail. Cependant des données détaillées par rapport au port des équipements de protection individuels n'ont pas été collectées. Des informations sur les travailleurs ayant porté les masques, le type de masques, des gants ainsi la durée durant laquelle ces équipements sont portés permettraient une meilleure interprétation des concentrations mesurées. Afin d'obtenir un profil quantitatif complet du port d'équipements de protection par chacun des travailleurs, il pourrait être nécessaire de procéder à un enregistrement vidéo suivi d'un codage vidéo.

Le manque d'informations toxicocinétiques et surtout la méconnaissance des temps de demi-vie d'élimination des RFOP constitue une limite à l'interprétation des concentrations urinaires des métabolites mesurées dans les échantillons ponctuels. En effet les échantillons d'urine ponctuels mesurent la concentration des biomarqueurs à un instant précis. Cependant les concentrations varient en fonction de temps, selon un processus toxicocinétique et

l'exposition. Les études de métabolisme des RFOP laissent croire que les RFOP ont une demi-vie courte et présentent une absorption et une élimination rapide (Aubin et al., 2019). Puisque le niveau d'exposition peut varier au cours de la journée, l'utilisation d'échantillons d'urine récoltés à la fin du quart de travail ne permet pas d'obtenir de l'information sur la variabilité temporelle des concentrations urinaires (LaKind et al., 2019). Plusieurs échantillons peuvent s'avérer nécessaires pour caractériser cette variabilité. Dans le guide des stratégies d'échantillonnage (Sarazin et al., 2019), un délai entre les prélèvements doit être pris en compte lors de l'échantillonnage afin que les mesures biologiques aient le temps d'intégrer les changements survenus dans les concentrations ambiantes de contaminants. Les intervalles de temps minimaux entre deux prélèvements sont fonction des temps de demi-vie biologique des substances à l'étude. Ainsi pour des temps de demie vie >5 h, l'échantillonnage pourrait être effectué de façon hebdomadaire (Sarazin et al., 2019). Dans une étude réalisée par Bello et al. (2018) chez les applicateurs du polyuréthane giclé, des échantillons d'urine collectés avant et après le quart de travail ont permis d'évaluer l'absorption du TCPP liée à l'exposition pendant le quart de travail.

4.1.3. Association entre les métabolites urinaires des RFOP et leurs composés parents mesurés dans l'air

Nos résultats montrent que l'air est un contributeur mineur des concentrations urinaires des métabolites des travailleurs. Une des raisons expliquant le niveau des associations observées pourrait être le mode d'échantillonnage de l'air (échantillonneurs de type OSHA XAD-2). Les RFOP sont des substances semi-volatiles qui se répartissent entre la phase particulaire et la phase gazeuse en fonction de leur pression de vapeur et de leur coefficient de partition octanol : air (Luo et al., 2016). Les OVS de type OSHA XAD-2 utilisés dans notre étude permettent la collecte des RFOP contenus dans ces phases particulaire et gazeuse. Cette approche ne donne cependant pas d'information sur la distribution granulométrique des particules, en particulier sur la fraction inhalable et la fraction respirable. Ces informations sont nécessaires, car l'absorption au niveau des voies respiratoires dépend de la taille des particules. La fraction inhalable (taille des particules comprise entre 0 et 100 µm) est la

fraction en contact avec toutes les voies respiratoires qui peuvent conduire à une exposition systémique (Drolet et al., 2012). Des mesures de RFOP dans les différentes fractions auraient possiblement permis de voir de plus fortes associations avec les concentrations de métabolites urinaires.

En outre, les faibles associations entre les concentrations dans l'air et dans l'urine pourraient être dues à la contribution d'autres voies d'exposition. En effet, des données récentes ont montré que l'absorption cutanée constituait une voie d'exposition humaine importante pour les RFOP dont le TCEP, le TCPP, le TPhP (Frederiksen et al., 2018). L'exposition par ingestion constitue une voie d'exposition importante en milieu résidentiel (He et al., 2018a; Hoffman et al., 2015b). Elle n'a cependant pas été évaluée en milieu professionnel et pourrait aussi constituer une voie d'exposition non négligeable pour les travailleurs.

De plus, la variabilité interindividuelle dans la toxicocinétique et le port des équipements de protection pourraient influencer les concentrations urinaires et réduire la force des associations. Certains RFOP tels que le RDP n'ont pas été mesurés dans notre étude et pourraient contribuer davantage aux concentrations de métabolites urinaires de DPhP.

4.2.Recommandations

Sur la base de nos résultats, il est possible d'émettre des recommandations pour les études futures dont l'objectif sera de caractériser l'exposition des travailleurs du recyclage de déchets électroniques. Ces études devraient tenir compte des suggestions suivantes :

- Puisque l'exposition par l'air n'explique qu'une faible partie de la variabilité dans les concentrations de métabolites urinaires, il serait important d'évaluer l'exposition cutanée et l'exposition par ingestion chez les travailleurs.
- Il pourrait être important de mesurer les RFOP dans les différentes fractions des échantillons d'air, soit la phase gazeuse, les particules respirables et les particules inhalables.
- Récolter plusieurs échantillons d'urine durant la journée de travail et sur plusieurs journées de travail permettrait de dresser un portrait plus détaillé de l'exposition interne aux RFOP. Une telle approche permettrait de mieux caractériser la variabilité inter- et

intra-individuelle, de capter les pics d'exposition, et de distinguer l'apport de l'exposition professionnelle de celle se produisant hors des heures de travail.

- Il faudrait aussi veiller à disposer d'informations détaillées sur les pratiques de travail des employés des entreprises de e-recyclage et le port des équipements de protection, données importantes pour l'interprétation des concentrations mesurées.

V. CONCLUSION

En conclusion, cette étude a permis de dresser le profil des métabolites urinaires des RFOP chez les travailleurs du recyclage de déchets électroniques, et d'évaluer la contribution de l'air aux doses absorbées chez les travailleurs. Les données de concentrations de métabolites urinaires récoltées dans le cadre de notre étude laissent croire que la dose absorbée de RFOP chez les travailleurs du recyclage des déchets électroniques n'est pas plus élevée que dans la population générale ou chez les travailleurs d'autres milieux professionnels. Les associations entre les concentrations de RFOP dans l'air et leurs métabolites urinaires étaient relativement faibles. Ainsi, il semble que l'exposition par l'air contribue de façon limitée à l'exposition interne des travailleurs. D'autres voies d'exposition, comme le contact cutané et l'ingestion, pourraient contribuer de façon plus substantielle aux doses absorbées. Les études futures devraient considérer ces voies d'exposition additionnelles afin de générer des résultats permettant de distinguer la contribution des différentes voies. Ces données qui pourront être utilisées afin d'établir des stratégies pour réduire l'exposition des travailleurs.

Références

- Abbasi, G., Saini, A., Goosey, E. et Diamond, M. L. (2016). Product screening for sources of halogenated flame retardants in Canadian house and office dust. *Science of The Total Environment*, 545-546, 299-307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.028>
- Abdallah, M. A.-E., Zhang, J., Pawar, G., Viant, M. R., Chipman, J. K., D'Silva, K., . . . Harrad, S. (2015). High-resolution mass spectrometry provides novel insights into products of human metabolism of organophosphate and brominated flame retardants. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 407(7), 1871-1883.
- ACGIH (2016). *2016 TLVs and BEIs*. American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- Alves, A., Covaci, A. et Voorspoels, S. (2017). Method development for assessing the human exposure to organophosphate flame retardants in hair and nails. *Chemosphere*, 168, 692-698. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.11.006>
- Alves, A., Kucharska, A., Erratico, C., Xu, F., Den Hond, E., Koppen, G., . . . Voorspoels, S. (2014). Human biomonitoring of emerging pollutants through non-invasive matrices: state of the art and future potential. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 406(17), 4063-4088. doi: 10.1007/s00216-014-7748-1
- Araki, A., Saito, I., Kanazawa, A., Morimoto, K., Nakayama, K., Shibata, E., . . . Kishi, R. (2013). Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air*, 24(1), 3-15. doi: 10.1111/ina.12054
- Araki, A., Saito, I., Kanazawa, A., Morimoto, K., Nakayama, K., Shibata, E., . . . Kishi, R. (2014). Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air*, 24(1), 3-15. doi: doi:10.1111/ina.12054
- Araki, S., Sata, F., Murata, K. J. I. (1990). Adjustment for urinary flow rate: an improved approach to biological monitoring. 62(6), 471-477.
- ATDSR. (2012). Toxicological profile for Phosphate Ester Flame Retardants. . Repéré le juillet 2017 à <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp202.pdf>
- Aubin, S., Labrèche, F. et Gravel, S. (2019). Assessment of Occupational Exposure to Organic Flame Retardants: A Systematic Review. doi: 10.1093/annweh/wxz012
- Aylward, L. L., Hays, S. M., Smolders, R., Koch, H. M., Cocker, J., Jones, K., . . . Bevan, R. (2014). Sources of Variability in Biomarker Concentrations. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 17(1), 45-61. doi: 10.1080/10937404.2013.864250

- Bakhiyi, B., Gravel, S., Ceballos, D., Flynn, M. A. et Zayed, J. (2018). Has the question of e-waste opened a Pandora's box? An overview of unpredictable issues and challenges. *Environment International*, 110, 173-192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.021>
- Balde, C. P., Forti, V., Gray, V., Kuehr, R. et Stegmann, P. (2017). *The global e-waste monitor 2017: Quantities, flows and resources*. United Nations University, International Telecommunication Union, and International Solid Waste Association.
- Ballesteros-Gómez, A., Erratico, C. A., Eede, N. V. d., Ionas, A. C., Leonards, P. E. G. et Covaci, A. (2015a). In vitro metabolism of 2-ethylhexyldiphenyl phosphate (EHDPHP) by human liver microsomes. *Toxicology letters*, 232(1), 203-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.11.007>
- Ballesteros-Gómez, A., Van den Eede, N. et Covaci, A. (2015b). In Vitro Human Metabolism of the Flame Retardant Resorcinol Bis(diphenylphosphate) (RDP). *Environmental Science & Technology*, 49(6), 3897-3904. doi: 10.1021/es505857e
- Bastiaensen, M., Xu, F., Been, F., Van den Eede, N. et Covaci, A. (2018). Simultaneous determination of 14 urinary biomarkers of exposure to organophosphate flame retardants and plasticizers by LC-MS/MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410(30), 7871-7880. doi: 10.1007/s00216-018-1402-2
- Beaucham, C. C., Ceballos, D., Mueller, C., Page, E. et La Guardia, M. J. (2019). Field evaluation of sequential hand wipes for flame retardant exposure in an electronics recycling facility. *Chemosphere*, 219, 472-481. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.027>
- Behl, M., Hsieh, J.-H., Shafer, T. J., Mundy, W. R., Rice, J. R., Boyd, W. A., . . . Tice, R. R. (2015). Use of alternative assays to identify and prioritize organophosphorus flame retardants for potential developmental and neurotoxicity. *Neurotoxicology and Teratology*, 52, 181-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.09.003>
- Belcher, S. M., Cookman, C. J., Patisaul, H. B. et Stapleton, H. M. (2014). In vitro assessment of human nuclear hormone receptor activity and cytotoxicity of the flame retardant mixture FM 550 and its triarylphosphate and brominated components. *Toxicology letters*, 228(2), 93-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.04.017>
- Bello, A., Carignan, C. C., Xue, Y., Stapleton, H. M. et Bello, D. (2018). Exposure to organophosphate flame retardants in spray polyurethane foam applicators: Role of dermal exposure. *Environment International*, 113, 55-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.01.020>
- Boeniger, M. F., Lowry, L. K. et Rosenberg, J. J. A. I. H. A. J. (1993). Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. 54(10), 615-627.

- Brommer, S. et Harrad, S. (2015). Sources and human exposure implications of concentrations of organophosphate flame retardants in dust from UK cars, classrooms, living rooms, and offices. *Environment International*, 83, 202-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.07.002>
- Brommer, S., Jantunen, L. M., Bidleman, T. F., Harrad, S. et Diamond, M. L. (2014). Determination of Vapor Pressures for Organophosphate Esters. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(5), 1441-1447. doi: 10.1021/je401026a
- Butt, C. M., Congleton, J., Hoffman, K., Fang, M. et Stapleton, H. M. (2014). Metabolites of Organophosphate Flame Retardants and 2-Ethylhexyl Tetrabromobenzoate in Urine from Paired Mothers and Toddlers. *Environmental Science & Technology*, 48(17), 10432-10438. doi: 10.1021/es5025299
- Butt, C. M., Hoffman, K., Chen, A., Lorenzo, A., Congleton, J. et Stapleton, H. M. (2016). Regional comparison of organophosphate flame retardant (PFR) urinary metabolites and tetrabromobenzoic acid (TBBA) in mother-toddler pairs from California and New Jersey. *Environment International*, 94, 627-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.029>
- Canbaz, D., Logiantara, A., van Ree, R. et van Rijt, L. S. (2017). Immunotoxicity of organophosphate flame retardants TPHP and TDCIPP on murine dendritic cells in vitro. *Chemosphere*, 177, 56-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.149>
- Carignan, C. C., McClean, M. D., Cooper, E. M., Watkins, D. J., Fraser, A. J., Heiger-Bernays, W., . . . Webster, T. F. (2013). Predictors of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate metabolite in the urine of office workers. *Environ Int*, 55, 56-61. doi: 10.1016/j.envint.2013.02.004
- Carignan, C. C., Mínguez-Alarcón, L., Butt, C. M., Williams, P. L., Meeker, J. D., Stapleton, H. M., . . . Team, E. S. (2017). Urinary concentrations of organophosphate flame retardant metabolites and pregnancy outcomes among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental Health Perspectives*, 125(8).
- Carignan, C. C., Mínguez-Alarcón, L., Williams, P. L., Meeker, J. D., Stapleton, H. M., Butt, C. M., . . . Hauser, R. (2018). Paternal urinary concentrations of organophosphate flame retardant metabolites, fertility measures, and pregnancy outcomes among couples undergoing in vitro fertilization. *Environment International*, 111, 232-238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.005>
- Castorina, R., Butt, C., Stapleton, H. M., Avery, D., Harley, K. G., Holland, N., . . . Bradman, A. (2017). Flame retardants and their metabolites in the homes and urine of pregnant women residing in California (the CHAMACOS cohort). *Chemosphere*, 179, 159-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.03.076>

- Ceballos, D. M., Broadwater, K., Page, E., Croteau, G. et La Guardia, M. J. (2018). Occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and other flame retardant foam additives at gymnastics studios: Before, during and after the replacement of pit foam with PBDE-free foams. *Environment International*, 116, 1-9.
- Ceballos, D. M. et Dong, Z. (2016). The formal electronic recycling industry: Challenges and opportunities in occupational and environmental health research. *Environment International*, 95, 157-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.07.010>
- Cequier, E., Sakhi, A. K., Marcé, R. M., Becher, G. et Thomsen, C. (2015). Human exposure pathways to organophosphate triesters — A biomonitoring study of mother–child pairs. *Environment International*, 75, 159-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.009>
- Chemspider. (2014). Repéré 2016 à <http://www.chemspider.com>
- Chen, G., Jin, Y., Wu, Y., Liu, L., Fu, Z. J. E. t. et pharmacology. (2015). Exposure of male mice to two kinds of organophosphate flame retardants (OPFRs) induced oxidative stress and endocrine disruption. *40*(1), 310-318.
- Chen, Y., Fang, J., Ren, L., Fan, R., Zhang, J., Liu, G., . . . Lu, S. (2018). Urinary metabolites of organophosphate esters in children in South China: Concentrations, profiles and estimated daily intake. *Environmental Pollution*, 235, 358-364. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.092>
- de Boer, J., Ballesteros-Gómez, A., Leslie, H. A., Brandsma, S. H. et Leonards, P. E. G. (2016). Flame retardants: Dust – And not food – Might be the risk. *Chemosphere*, 150, 461-464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.124>
- Deziel, N. C., Yi, H., Stapleton, H. M., Huang, H., Zhao, N. et Zhang, Y. (2018). A case-control study of exposure to organophosphate flame retardants and risk of thyroid cancer in women. *BMC cancer*, 18(1), 637.
- Dishaw, L. V., J Macaulay, L., Roberts, S. C. et Stapleton, H. M. (2014). Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants. *Current Opinion in Pharmacology*, 19, 125-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.018>
- Dishaw, L. V., Powers, C. M., Ryde, I. T., Roberts, S. C., Seidler, F. J., Slotkin, T. A. et Stapleton, H. M. (2011). Is the PentaBDE replacement, tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP), a developmental neurotoxicant? Studies in PC12 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 256(3), 281-289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.01.005>
- Dodson, R. E., Van den Eede, N., Covaci, A., Perovich, L. J., Brody, J. G. et Rudel, R. A. (2014). Urinary Biomonitoring of Phosphate Flame Retardants: Levels in California

Adults and Recommendations for Future Studies. *Environmental Science & Technology*, 48(23), 13625-13633. doi: 10.1021/es503445c

Drolet, D. et Beauchamp, G. (2012). Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail 8e édition, version 8.1, mise à jour: IRSST.

ECHA. (2009). Proposals to identify Substances of Very High Concern previous consultations. Repéré le Mars 2018 à <https://echa.europa.eu/fr/proposals-to-identify-substances-of-very-high-concern-previous-consultations>

Evangelopoulos, P., Arato, S., Persson, H., Kantarelis, E. et Yang, W. (2018). Reduction of brominated flame retardants (BFRs) in plastics from waste electrical and electronic equipment (WEEE) by solvent extraction and the influence on their thermal decomposition. *Waste Management*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2018.06.018>

Fan, X., Kubwabo, C., Rasmussen, P. E. et Wu, F. (2014). Simultaneous determination of thirteen organophosphate esters in settled indoor house dust and a comparison between two sampling techniques. *Science of The Total Environment*, 491-492, 80-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.127>

Frederiksen, M., Stapleton, H. M., Vorkamp, K., Webster, T. F., Jensen, N. M., Sørensen, J. A., . . . Nielsen, J. B. (2018). Dermal uptake and percutaneous penetration of organophosphate esters in a human skin ex vivo model. *Chemosphere*, 197, 185-192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.032>

Fromme, H., Lahrz, T., Kraft, M., Fembacher, L., Mach, C., Dietrich, S., . . . Göen, T. (2014). Organophosphate flame retardants and plasticizers in the air and dust in German daycare centers and human biomonitoring in visiting children (LUPE 3). *Environment International*, 71, 158-163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.06.016>

Gravel, S., Lavoué, J., Bakhiyi, B., Diamond, M. L., Jantunen, L. M., Lavoie, J., . . . Labrèche, F. (2019). Halogenated flame retardants and organophosphate esters in the air of electronic waste recycling facilities: Evidence of high concentrations and multiple exposures. *Environment International*, 128, 244-253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.027>

Guo, J., Venier, M., Salamova, A. et Hites, R. A. (2017). Bioaccumulation of Dechloranes, organophosphate esters, and other flame retardants in Great Lakes fish. *Science of The Total Environment*, 583, 1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.11.063>

Hao, C., Helm, P. A., Morse, D. et Reiner, E. J. (2018). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry direct injection analysis of organophosphorus flame retardants in Ontario surface water and wastewater effluent. *Chemosphere*, 191, 288-295.

He, C., English, K., Baduel, C., Thai, P., Jagals, P., Ware, R. S., . . . Mueller, J. F. (2018a). Concentrations of organophosphate flame retardants and plasticizers in urine from

- young children in Queensland, Australia and associations with environmental and behavioural factors. *Environmental Research*, 164, 262-270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.02.040>
- He, C., Toms, L.-M. L., Thai, P., Van den Eede, N., Wang, X., Li, Y., . . . Mueller, J. F. (2018b). Urinary metabolites of organophosphate esters: Concentrations and age trends in Australian children. *Environment International*, 111, 124-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.11.019>
- He, C., Wang, X., Thai, P., Baduel, C., Gallen, C., Banks, A., . . . Mueller, J. F. (2018c). Organophosphate and brominated flame retardants in Australian indoor environments: Levels, sources, and preliminary assessment of human exposure. *Environmental Pollution*, 235, 670-679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.017>
- Hendriks, H. S. et Westerink, R. H. S. (2015). Neurotoxicity and risk assessment of brominated and alternative flame retardants. *Neurotoxicology and Teratology*, 52, 248-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.09.002>
- Hoffman, K., Butt, C. M., Chen, A., Limkakeng, A. T. et Stapleton, H. M. (2015a). High Exposure to Organophosphate Flame Retardants in Infants: Associations with Baby Products. *Environmental Science & Technology*, 49(24), 14554-14559. doi: 10.1021/acs.est.5b03577
- Hoffman, K., Daniels, J. L. et Stapleton, H. M. (2014). Urinary metabolites of organophosphate flame retardants and their variability in pregnant women. *Environment International*, 63, 169-172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.11.013>
- Hoffman, K., Garantziotis, S., Birnbaum, L. S. et Stapleton, H. M. (2015b). Monitoring indoor exposure to organophosphate flame retardants: hand wipes and house dust. *Environmental Health Perspectives*, 123(2), 160.
- Hoffman, K., Lorenzo, A., Butt, C. M., Adair, L., Herring, A. H., Stapleton, H. M. et Daniels, J. L. (2017a). Predictors of urinary flame retardant concentration among pregnant women. *Environment International*, 98, 96-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.007>
- Hoffman, K., Sosa, J. A. et Stapleton, H. M. (2017b). Do flame retardant chemicals increase the risk for thyroid dysregulation and cancer? *Current Opinion in Oncology*, 29(1), 7-13. doi: 10.1097/CCO.0000000000000335
- Hoffman, K., Stapleton, H. M., Lorenzo, A., Butt, C. M., Adair, L., Herring, A. H. et Daniels, J. L. (2018). Prenatal exposure to organophosphates and associations with birthweight and gestational length. *Environment International*, 116, 248-254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.016>

- Hornung, R. W. et Reed, L. D. (1990). Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 5(1), 46-51. doi: 10.1080/1047322X.1990.10389587
- Hou, R., Xu, Y. et Wang, Z. (2016). Review of OPFRs in animals and humans: Absorption, bioaccumulation, metabolism, and internal exposure research. *Chemosphere*, 153, 78-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.03.003>
- IARC. (2019). IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Human, list of classifications, volumes 1-123. Repéré à https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/02/List_of_Classifications.pdf
- Ingle, M. E., Mínguez-Alarcón, L., Carignan, C. C., Butt, C. M., Stapleton, H. M., Williams, P. L., . . . Meeker, J. D. (2018). The association between urinary concentrations of phosphorous-containing flame retardant metabolites and semen parameters among men from a fertility clinic. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(5), 809-815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.05.001>
- IRSST. (2014). Surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels? Prévention des risques chimiques et biologiques. Études et recherches. . Dans IRSST (dir.): IRSST.
- Jayatilaka, N. K., Restrepo, P., Williams, L., Ospina, M., Valentin-Blasini, L. et Calafat, A. M. (2017). Quantification of three chlorinated dialkyl phosphates, diphenyl phosphate, 2,3,4,5-tetrabromobenzoic acid, and four other organophosphates in human urine by solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 409(5), 1323-1332. doi: 10.1007/s00216-016-0061-4
- Jinhui, L., Yuan, C., Wenjing, X. J. E. S. et Research, P. (2017). Polybrominated diphenyl ethers in articles: a review of its applications and legislation. 24(5), 4312-4321.
- Jonkers, N., Krop, H., van Ewijk, H. et Leonards, P. E. G. (2016). Life cycle assessment of flame retardants in an electronics application. *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 21(2), 146-161. doi: 10.1007/s11367-015-0999-z
- Kim, U.-J., Wang, Y., Li, W. et Kannan, K. (2019). Occurrence of and human exposure to organophosphate flame retardants/plasticizers in indoor air and dust from various microenvironments in the United States. *Environment International*, 125, 342-349. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.065>
- Kojima, H., Takeuchi, S., Itoh, T., Iida, M., Kobayashi, S. et Yoshida, T. (2013). In vitro endocrine disruption potential of organophosphate flame retardants via human nuclear receptors. *Toxicology*, 314(1), 76-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.09.004>

- Kosarac, I., Kubwabo, C. et Foster, W. G. (2016). Quantitative determination of nine urinary metabolites of organophosphate flame retardants using solid phase extraction and ultra performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *Journal of Chromatography B*, 1014, 24-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.01.035>
- Kucharska, A., Cequier, E., Thomsen, C., Becher, G., Covaci, A. et Voorspoels, S. (2015). Assessment of human hair as an indicator of exposure to organophosphate flame retardants. Case study on a Norwegian mother–child cohort. *Environment International*, 83, 50-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.015>
- Kumar, A., Holuszko, M. et Espinosa, D. C. R. (2017). E-waste: an overview on generation, collection, legislation and recycling practices. *Resources, Conservation and Recycling*, 122, 32-42.
- La Guardia, M. J. et Hale, R. C. (2015). Halogenated flame-retardant concentrations in settled dust, respirable and inhalable particulates and polyurethane foam at gymnastic training facilities and residences. *Environment International*, 79, 106-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.02.014>
- Laham, S., Long, G., Schrader, K. et Szabo, J. (1984). Induction of electrophysiological and morphological changes in sprague-dawley rats fed tributoxylethyl phosphate. *Journal of Applied Toxicology*, 4(1), 42-48. doi: doi:10.1002/jat.2550040109
- LaKind, J. S., Idri, F., Naiman, D. Q. et Verner, M. A. (2019). Biomonitoring and Nonpersistent Chemicals-Understanding and Addressing Variability and Exposure Misclassification. *Curr Environ Health Rep*, 6(1), 16-21. doi: 10.1007/s40572-019-0227-2
- Larsson, K., de Wit, C. A., Sellström, U., Sahlström, L., Lindh, C. H. et Berglund, M. (2018). Brominated Flame Retardants and Organophosphate Esters in Preschool Dust and Children's Hand Wipes. *Environmental Science & Technology*, 52(8), 4878-4888. doi: 10.1021/acs.est.8b00184
- Li, Y., Chen, L., Wen, Z.-H., Duan, Y.-P., Lu, Z.-B., Meng, X.-Z. et Zhang, W. (2015). Characterizing distribution, sources, and potential health risk of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in office environment. *Environmental Pollution*, 198, 25-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.12.024>
- Liu, L.-Y., He, K., Hites, R. A. et Salamova, A. (2016). Hair and Nails as Noninvasive Biomarkers of Human Exposure to Brominated and Organophosphate Flame Retardants. *Environmental Science & Technology*, 50(6), 3065-3073. doi: 10.1021/acs.est.5b05073
- Liu, X., Yu, G., Cao, Z., Wang, B., Huang, J., Deng, S., . . . Peng, X. (2017). Estimation of human exposure to halogenated flame retardants through dermal adsorption by skin wipe. *Chemosphere*, 168, 272-278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.10.015>

- Liu, Y., Liggio, J., Harner, T., Jantunen, L., Shoeib, M. (2014). Heterogeneous OH initiated oxidation: a possible explanation for the persistence of organophosphate flame retardants in air. *48*(2), 1041-1048.
- Lu, S.-y., Li, Y.-x., Zhang, T., Cai, D., Ruan, J.-j., Huang, M.-z., . . . Qiu, R.-l. (2017). Effect of E-waste Recycling on Urinary Metabolites of Organophosphate Flame Retardants and Plasticizers and Their Association with Oxidative Stress. *Environmental Science & Technology*, *51*(4), 2427-2437. doi: 10.1021/acs.est.6b05462
- Luo, P., Bao, L.-J., Guo, Y., Li, S.-M. et Zeng, E. Y. (2016). Size-dependent atmospheric deposition and inhalation exposure of particle-bound organophosphate flame retardants. *Journal of Hazardous Materials*, *301*, 504-511. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.09.014>
- Luo, Q., Shan, Y., Muhammad, A., Wang, S., Sun, L. et Wang, H. (2018). Levels, distribution, and sources of organophosphate flame retardants and plasticizers in urban soils of Shenyang, China. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(31), 31752-31761. doi: 10.1007/s11356-018-3156-y
- Mäkinen, M. S., Mäkinen, M. R., Koistinen, J. T., Pasanen, A.-L., Pasanen, P. O., Kalliokoski, P. J. et Korpi, A. M. (2009). Respiratory and dermal exposure to organophosphorus flame retardants and tetrabromobisphenol A at five work environments. *Environmental Science & Technology*, *43*(3), 941-947.
- Matsukami, H., Tue, N. M., Suzuki, G., Someya, M., Tuyen, L. H., Viet, P. H., . . . Takigami, H. (2015). Flame retardant emission from e-waste recycling operation in northern Vietnam: Environmental occurrence of emerging organophosphorus esters used as alternatives for PBDEs. *Science of The Total Environment*, *514*, 492-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.008>
- Meeker, J. D., Cooper, E. M., Stapleton, H. M. et Hauser, R. (2013). Urinary Metabolites of Organophosphate Flame Retardants: Temporal Variability and Correlations with House Dust Concentrations. *Environmental Health Perspectives*, *121*(5), 580-585. doi: 10.1289/ehp.1205907
- Meeker, J. D. et Stapleton, H. M. (2010). House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environmental Health Perspectives*, *118*(3), 318-323. doi: 10.1289/ehp.0901332
- Mendelsohn, E., Hagopian, A., Hoffman, K., Butt, C. M., Lorenzo, A., Congleton, J., . . . Stapleton, H. M. (2016). Nail polish as a source of exposure to triphenyl phosphate. *Environ Int*, *86*, 45-51. doi: 10.1016/j.envint.2015.10.005
- Middleton, D. R. S., Watts, M. J., Lark, R. M., Milne, C. J. et Polya, D. A. (2016). Assessing urinary flow rate, creatinine, osmolality and other hydration adjustment methods for

urinary biomonitoring using NHANES arsenic, iodine, lead and cadmium data. *Environmental Health*, 15(1), 68. doi: 10.1186/s12940-016-0152-x

OEHHA. (2018). Proposition 65 List Repéré à <https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list>

Ospina, M., Jayatilaka, N. K., Wong, L.-Y., Restrepo, P. et Calafat, A. M. (2018). Exposure to organophosphate flame retardant chemicals in the U.S. general population: Data from the 2013–2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environment International*, 110, 32-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.001>

Patisaul, H. B., Roberts, S. C., Mabrey, N., McCaffrey, K. A., Gear, R. B., Braun, J., . . . Stapleton, H. M. (2013). Accumulation and Endocrine Disrupting Effects of the Flame Retardant Mixture Firemaster® 550 in Rats: An Exploratory Assessment. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 27(2), 124-136. doi: 10.1002/jbt.21439

Phillips, A. L., Hammel, S. C., Hoffman, K., Lorenzo, A. M., Chen, A., Webster, T. F. et Stapleton, H. M. (2018). Children's residential exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers: Investigating exposure pathways in the TESIE study. *Environment International*, 116, 176-185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.013>

Pillai, H. K., Fang, M., Beglov, D., Kozakov, D., Vajda, S., Stapleton, H. M., . . . Schlezinger, J. J. (2014). Ligand binding and activation of PPAR γ by Firemaster® 550: effects on adipogenesis and osteogenesis in vitro. *Environmental Health Perspectives*, 122(11), 1225-1232. doi: 10.1289/ehp.1408111

Poma, G., Glynn, A., Malarvannan, G., Covaci, A. et Darnerud, P. O. (2017). Dietary intake of phosphorus flame retardants (PFRs) using Swedish food market basket estimations. *Food and Chemical Toxicology*, 100, 1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.011>

Preston, E. V., McClean, M. D., Claus Henn, B., Stapleton, H. M., Braverman, L. E., Pearce, E. N., . . . Webster, T. F. (2017). Associations between urinary diphenyl phosphate and thyroid function. *Environment International*, 101, 158-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.020>

Rauert, C. et Harrad, S. J. S. o. T. T. E. (2015). Mass transfer of PBDEs from plastic TV casing to indoor dust via three migration pathways—A test chamber investigation. 536, 568-574

Saillenfait, A.-M., Ndaw, S., Robert, A. et Sabaté, J.-P. (2018). Recent biomonitoring reports on phosphate ester flame retardants: a short review. *Archives of Toxicology*, 92(9), 2749-2778. doi: 10.1007/s00204-018-2275-z

Salamova, A., Hermanson, M. H., Hites (2014). Organophosphate and halogenated flame retardants in atmospheric particles from a European Arctic site. 48(11), 6133-6140

- Sarazin, P., Lavoué, J., Tardif, R. et Lévesque, M. (2019). Guide de surveillance biologique de l'exposition Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats, 8e édition: IRSST.
- Sauvé, J.-F., Lévesque, M., Huard, M., Drolet, D., Lavoué, J., Tardif, R. et Truchon, G. (2015). Creatinine and Specific Gravity Normalization in Biological Monitoring of Occupational Exposures. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12(2), 123-129. doi: 10.1080/15459624.2014.955179
- Schindler, B. K., Förster, K. et Angerer, J. (2009). Determination of human urinary organophosphate flame retardant metabolites by solid-phase extraction and gas chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 877(4), 375-381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.12.030>
- Schreder, E. D., Uding, N. et La Guardia, M. J. (2016). Inhalation a significant exposure route for chlorinated organophosphate flame retardants. *Chemosphere*, 150, 499-504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.11.084>
- Shen, B., Whitehead, T. P., Gill, R., Dhaliwal, J., Brown, F. R., Petreas, M., . . . Hammond, S. K. (2018). Organophosphate flame retardants in dust collected from United States fire stations. *Environment International*, 112, 41-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.009>
- Shoeib, M., Ahrens, L., Jantunen, L. et Harner, T. (2014). Concentrations in air of organobromine, organochlorine and organophosphate flame retardants in Toronto, Canada. *Atmospheric Environment*, 99, 140-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.09.040>
- Sjödin, A., Carlsson, H. a., Thuresson, K., Sjölin, S., Bergman, Å. et Östman, C. (2001). Flame Retardants in Indoor Air at an Electronics Recycling Plant and at Other Work Environments. *Environmental Science & Technology*, 35(3), 448-454. doi: 10.1021/es000077n
- Slotkin, T. A., Skavicus, S., Stapleton, H. M. et Seidler, F. J. J. T. (2017). Brominated and organophosphate flame retardants target different neurodevelopmental stages, characterized with embryonic neural stem cells and neuronotypic PC12 cells. 390, 32-42.
- Stapleton, H. M., Allen, J. G., Kelly, S. M., Konstantinov, A., Klosterhaus, S., Watkins, D., . . . Webster, T. F. (2008). Alternate and new brominated flame retardants detected in US house dust. *Environmental Science & Technology*, 42(18), 6910-6916.
- Strobel, A., Letcher, R. J., Willmore, W. G., Sonne, C. et Dietz, R. (2018). Structure-Dependent in Vitro Metabolism of Alkyl-Substituted Analogues of Triphenyl Phosphate in East Greenland Polar Bears and Ringed Seals. *Environmental Science & Technology Letters*, 5(4), 214-219. doi: 10.1021/acs.estlett.8b00064

- Su, G., Letcher, R. J., Yu, H., Gooden, D. M. et Stapleton, H. M. (2016). Determination of glucuronide conjugates of hydroxyl triphenyl phosphate (OH-TPHP) metabolites in human urine and its use as a biomarker of TPHP exposure. *Chemosphere*, 149, 314-319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.114>
- Sühring, R., Diamond, M. L., Scheringer, M., Wong, F., Pućko, M., Stern, G., . . . Jantunen, L. M. (2016). Organophosphate Esters in Canadian Arctic Air: Occurrence, Levels and Trends. *Environmental Science & Technology*, 50(14), 7409-7415. doi: 10.1021/acs.est.6b00365
- Sun, Y., Gong, X., Lin, W., Liu, Y., Wang, Y., Wu, M., . . . Ma, J. (2018). Metabolites of organophosphate ester flame retardants in urine from Shanghai, China. *Environmental Research*, 164, 507-515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.03.031>
- Tao, Y., Shang, Y., Li, J., Feng, J., He, Z., Covaci, A., . . . Mei, S. (2018). Exposure to organophosphate flame retardants of hotel room attendants in Wuhan City, China. *Environmental Pollution*, 236, 626-633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.079>
- Tung, E. W., Ahmed, S., Peshdary, V (2017). Firemaster® 550 and its components isopropylated triphenyl phosphate and triphenyl phosphate enhance adipogenesis and transcriptional activity of peroxisome proliferator activated receptor (Ppar γ) on the adipocyte protein 2 (aP2) promoter. *I2(4)*, e0175855.
- USEPA. (2015). Flame retardant used in flexible polyurethane foam: An alternatives assessment update. Repéré à https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/ffr_final.pdf
- Van den Eede, N., Ballesteros-Gómez, A., Neels, H. et Covaci, A. (2016a). Does Biotransformation of Aryl Phosphate Flame Retardants in Blood Cast a New Perspective on Their Debated Biomarkers? *Environmental Science & Technology*, 50(22), 12439-12445. doi: 10.1021/acs.est.6b03214
- Van den Eede, N., Heffernan, A. L., Aylward, L. L., Hobson, P., Neels, H., Mueller, J. F. et Covaci, A. (2015). Age as a determinant of phosphate flame retardant exposure of the Australian population and identification of novel urinary PFR metabolites. *Environment International*, 74, 1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.09.005>
- Van den Eede, N., Maho, W., Erratico, C., Neels, H. et Covaci, A. (2013a). First insights in the metabolism of phosphate flame retardants and plasticizers using human liver fractions. *Toxicology letters*, 223(1), 9-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.08.012>
- Van den Eede, N., Meester, I., Maho, W., Neels, H. et Covaci, A. (2016b). Biotransformation of three phosphate flame retardants and plasticizers in primary human hepatocytes: untargeted metabolite screening and quantitative assessment. *Journal of Applied Toxicology*, 36(11), 1401-1408. doi: doi:10.1002/jat.3293

- Van den Eede, N., Neels, H., Jorens, P. G. et Covaci, A. (2013b). Analysis of organophosphate flame retardant diester metabolites in human urine by liquid chromatography electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, *1303*, 48-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.06.042>
- Van den Eede, N., Tomy, G., Tao, F., Halldorson, T., Harrad, S., Neels, H. et Covaci, A. (2016c). Kinetics of tris (1-chloro-2-propyl) phosphate (TCIPP) metabolism in human liver microsomes and serum. *Chemosphere*, *144*, 1299-1305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.09.049>
- van der Veen, I. et de Boer, J. (2012). Phosphorus flame retardants: properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. *Chemosphere*, *88*(10), 1119-1153. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.067
- Völkel, W., Fuchs, V., Wöckner, M. et Fromme, H. (2018). Toxicokinetic of tris(2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP) in humans following single oral administration. *Archives of Toxicology*, *92*(2), 651-660. doi: 10.1007/s00204-017-2078-7
- Vykoukalová, M., Venier, M., Vojta, Š., Melymuk, L., Bečanová, J., Romanak, K., . . . Klánová, J. (2017). Organophosphate esters flame retardants in the indoor environment. *Environment International*, *106*, 97-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.020>
- Wang, Q., Lam, J. C., Han, J., Wang, X., Guo, Y., Lam, P. K. et Zhou, B. (2015). Developmental exposure to the organophosphorus flame retardant tris (1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate: estrogenic activity, endocrine disruption and reproductive effects on zebrafish. *Aquatic Toxicology*, *160*, 163-171.
- Wang, Q., Liang, K., Liu, J., Yang, L., Guo, Y., Liu, C. et Zhou, B. (2013). Exposure of zebrafish embryos/larvae to TDCPP alters concentrations of thyroid hormones and transcriptions of genes involved in the hypothalamic–pituitary–thyroid axis. *Aquatic Toxicology*, *126*, 207-213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.11.009>
- Wang, Y., Li, W., Martínez-Moral, M. P., Sun, H. et Kannan, K. (2019). Metabolites of organophosphate esters in urine from the United States: Concentrations, temporal variability, and exposure assessment. *Environment International*, *122*, 213-221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.007>
- Wei, G.-L., Li, D.-Q., Zhuo, M.-N., Liao, Y.-S., Xie, Z.-Y., Guo, T.-L., . . . Liang, Z.-Q. (2015). Organophosphorus flame retardants and plasticizers: Sources, occurrence, toxicity and human exposure. *Environmental Pollution*, *196*, 29-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.09.012>
- Xiaoshan, L., Dawoon, J., Areum, J., Kyunghee, J., Hyo-Bang, M. et Kyungho, C. (2016). Long-term exposure to triphenylphosphate alters hormone balance and HPG, H PI, and

HPT gene expression in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(9), 2288-2296. doi: doi:10.1002/etc.3395

- Xu, F., Eulaers, I., Alves, A., Papadopoulou, E., Padilla-Sanchez, J. A., Lai, F. Y., . . . Covaci, A. (2019). Human exposure pathways to organophosphate flame retardants: Associations between human biomonitoring and external exposure. *Environment International*, 127, 462-472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.053>
- Xu, F., Giovanoulis, G., van Waes, S., Padilla-Sanchez, J. A., Papadopoulou, E., Magnér, J., . . . Covaci, A. (2016). Comprehensive Study of Human External Exposure to Organophosphate Flame Retardants via Air, Dust, and Hand Wipes: The Importance of Sampling and Assessment Strategy. *Environmental Science & Technology*, 50(14), 7752-7760. doi: 10.1021/acs.est.6b00246
- Xu, F., Tay, J.-H., Covaci, A., Padilla-Sánchez, J. A., Papadopoulou, E., Haug, L. S., . . . de Wit, C. A. (2017). Assessment of dietary exposure to organohalogen contaminants, legacy and emerging flame retardants in a Norwegian cohort. *Environment International*, 102, 236-243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.03.009>
- Yan, X., Zheng, X., Wang, M., Zheng, J., Xu, R., Zhuang, X., . . . Ren, M. (2018). Urinary metabolites of phosphate flame retardants in workers occupied with e-waste recycling and incineration. *Chemosphere*, 200, 569-575. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.02.148>
- Yang, C., Harris, S. A., Jantunen, L. M., Siddique, S., Kubwabo, C., Tsirlin, D., . . . Diamond, M. L. (2019). Are cell phones an indicator of personal exposure to organophosphate flame retardants and plasticizers? *Environment International*, 122, 104-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.021>
- Yang, F., Ding, J., Huang, W., Xie, W. et Liu, W. (2014). Particle Size-Specific Distributions and Preliminary Exposure Assessments of Organophosphate Flame Retardants in Office Air Particulate Matter. *Environmental Science & Technology*, 48(1), 63-70. doi: 10.1021/es403186z
- Zhang, Q., Wang, J., Zhu, J., Liu, J. et Zhao, M. (2017). Potential Glucocorticoid and Mineralocorticoid Effects of Nine Organophosphate Flame Retardants. *Environmental Science & Technology*, 51(10), 5803-5810. doi: 10.1021/acs.est.7b01237
- Zheng, X., Qiao, L., Covaci, A., Sun, R., Guo, H., Zheng, J., . . . Mai, B. (2017). Brominated and phosphate flame retardants (FRs) in indoor dust from different microenvironments: Implications for human exposure via dust ingestion and dermal contact. *Chemosphere*, 184, 185-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.167>
- Zheng, X., Xu, F., Chen, K., Zeng, Y., Luo, X., Chen, S., . . . Covaci, A. (2015). Flame retardants and organochlorines in indoor dust from several e-waste recycling sites in South China:

Composition variations and implications for human exposure. *Environment International*, 78, 1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.02.006>

Zhou, L., Hiltcher, M., Gruber, D. et Puttmann, W. (2017a). Organophosphate flame retardants (OPFRs) in indoor and outdoor air in the Rhine/Main area, Germany: comparison of concentrations and distribution profiles in different microenvironments. *Environ Sci Pollut Res Int*, 24(12), 10992-11005. doi: 10.1007/s11356-016-6902-z

Zhou, L., Hiltcher, M. et Püttmann, W. (2017b). Occurrence and human exposure assessment of organophosphate flame retardants in indoor dust from various microenvironments of the Rhine/Main region, Germany. *Indoor Air*, 27(6), 1113-1127. doi: doi:10.1111/ina.12397