

Surveillance biologique des expositions aux contaminants chimiques de l'environnement (pesticides, perturbateurs endocriniens...)

Quelques concentrations de référence dans le sang utiles pour l'interprétation des résultats de surveillance biologique des expositions au sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et à l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) présents dans l'environnement

Période : avril 2009 à août 2009

Adeline FLOCH-BARNEAUD

Ineris – Direction des Risques Chroniques – Verneuil-en-Halatte

Mots clés : Biomarqueur, Concentration de référence, PFC, PFOA, PFOS, Plasma, Population générale, Sang, Sérum, Surveillance biologique

Les composés perfluorés (PFC)⁽¹⁾ sont des substances chimiques de synthèse produites depuis les années cinquante et largement intégrées dans les produits de grande consommation tels que les emballages alimentaires, les cosmétiques, les produits d'entretien et certains insecticides, par exemple. Ils sont également utilisés dans l'industrie automobile ou électronique.

Parmi les composés de cette famille, le sulfonate de perfluorooctane (PFOS)⁽²⁾ et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA)⁽³⁾ sont les plus fréquemment et abondamment retrouvés dans les matrices biologiques et dans l'environnement. Ces substances apparaissent comme persistantes dans les différents milieux de l'environnement et semblent pouvoir se bioaccumuler dans les organismes vivants (Fromme *et al.*, 2009).

Par ailleurs, les études toxicologiques menées principalement chez l'animal montrent que ces deux composés sont potentiellement hépatotoxiques, immunotoxiques, toxiques pour le développement, cancérigènes et peuvent être des perturbateurs endocriniens. Des études récentes chez l'Homme (Fei *et al.*, 2009; Joensen *et al.*, 2009), bien que nécessitant d'être précisées et confirmées, suggèrent également des effets perturbateurs des PFOS et PFOA sur le système endocrinien. La première (Fei *et al.*, 2009), suggère que l'exposition au PFOA et au PFOS peut réduire la fécondité, les niveaux retrouvés dans le plasma⁽⁴⁾ étant ceux généralement mesurés en population générale. La seconde (Joensen *et al.*, 2009), met en évidence une association significative entre les concentrations les plus élevées de PFOS et PFOA dans le sérum⁽⁵⁾ et la baisse de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes chez des hommes âgés d'environ 19 ans. La question des risques sanitaires liés à la présence des PFOS et PFOA dans les produits de consommation courante et dans l'environnement et aux expositions potentielles en résultant est donc actuellement soulevée.

La surveillance biologique peut, entre autres méthodes, permettre d'identifier, de contrôler et le cas échéant de prévenir les expositions des individus à ces substances. Cet outil permet en effet d'estimer l'imprégnation de la population générale, de groupes de population et d'individus à des polluants de l'environnement. Toutefois, l'interprétation des données de surveillance biologique est encore limitée, notamment pour les substances organiques, par l'insuffisance des connaissances en termes de « niveau de référence » en population générale (interprétation descriptive) et en termes de lien entre les niveaux d'imprégnation et les effets toxiques (interprétation sanitaire). Les articles analysés s'efforcent de déterminer des niveaux de référence en population générale.

Premières propositions de valeurs de référence pour les concentrations de PFOA et PFOS dans le plasma en population générale en Allemagne

Analyse

Une étude propose des concentrations de référence⁽⁶⁾ préliminaires en PFOS et PFOA dans le sang de la population générale allemande (Wilhelm *et al.*, 2009). Ces valeurs s'appuient sur trois études de biosurveillance, dont deux menées dans le sud de l'Allemagne : entre 2003 et 2004 chez 105 adultes non-fumeurs, en 2005 chez 356 adultes (Midasch *et al.*, 2006; Fromme *et al.*, 2007) et la troisième réalisée en 2006 dans la région Rhin du Nord Westphalie, regroupant 23 % de la population allemande (Hölzer *et al.*, 2008). Cette dernière étude a été réalisée en lien avec une contamination de l'eau par le PFOA. Les individus retenus pour établir la concentration de référence en PFOA sont les individus témoins de l'étude, c'est-à-dire considérés comme non exposés au PFOA dans l'eau, soit 156 adultes et 80 enfants âgés d'environ 6 ans. Dans cette étude, les mesures de PFOS dans le sang de 521 adultes et 170 enfants servent de référence pour la substance. Dans les deux dernières études, le statut tabagique n'est pas étudié. Les analyses de sang de ces trois études ont toutes été réalisées dans le même laboratoire, c'est le plasma qui a été considéré.

Dans les trois études, les concentrations en PFOS et PFOA dans le plasma sont corrélées. Toutes trois montrent une influence du sexe sur les concentrations. Le rôle de l'âge est moins marqué. Aucune association avec le statut tabagique n'est mise en évidence.

Pour le PFOA, la concentration moyenne des trois études est de 5,2 µg/L pour les enfants, 4,9 µg/L pour les femmes adultes et 7,1 µg/L pour les hommes adultes (soit 5,8 µg/L tous âges et sexes confondus). Pour le PFOS, la moyenne est de 5,3 µg/L pour les enfants, 13,2 µg/L pour les femmes adultes et 19,8 µg/L pour les hommes adultes (soit 14,9 µg/L tous âges et sexes confondus). Les médianes et moyennes sont proches.

Le 95^e percentile des valeurs observées dans ces trois études a été utilisé pour proposer des valeurs de référence préliminaires. Ceci conduit les auteurs à proposer une valeur de 10 µg/L de PFOA dans le plasma pour l'ensemble de la population (95^{es} percentiles proches selon le sexe et l'âge). Pour le PFOS, trois valeurs sont proposées selon l'âge et le sexe, 10 µg/L chez les enfants en âge d'être scolarisés, 15 µg/L chez les femmes adultes et 25 µg/L chez les hommes adultes.

Commentaire

Bien qu'elles soient encore préliminaires et non complètement représentatives de l'ensemble de la population allemande, cette étude permet de disposer pour la première fois en Europe de concentrations de référence de PFOS et PFOA dans le plasma pour la population générale. Ces valeurs permettent de situer l'exposition de populations ou d'individus d'intérêt (exemple : résidents d'un site pollué) par rapport à la population générale, et d'en déduire ainsi l'existence d'une éventuelle surexposition

à gérer. Notons que les auteurs proposent d'utiliser les 95^{es} percentiles pour élaborer les références. Ces valeurs pourraient actuellement par défaut être utilisées pour la France, en attendant de disposer de valeurs spécifiques de la population française.

Concentrations de PFOA et PFOS dans le sérum en population générale en Australie

Analyse

Les données sur l'exposition aux PFC sont peu nombreuses dans l'hémisphère sud. Une étude (Toms *et al.*, 2009) a analysé huit PFC différents dans 84 échantillons composites de sérum réalisés à partir de 2 420 échantillons de sang collectés en 2006 et 2007 dans l'état australien de Queensland, qui regroupe les deux tiers de la population australienne. Les échantillons ont été regroupés par classe d'âge (16 classes au total) et par sexe. Les analyses ont été réalisées par HPLC/MS/MS7 après extraction sur phase solide, approche de Kuklennyik modifiée (Kuklennyik *et al.*, 2005).

Les PFC les plus abondamment retrouvés sont le PFOS (15,2 ng/ml en moyenne, tous âges et sexes confondus) et le PFOA (6,4 ng/ml en moyenne, tous âges et sexes confondus). Les médianes et moyennes des distributions sont quasiment égales. Les concentrations en PFOS sont significativement plus élevées chez les hommes adultes que chez les femmes ; en revanche, cette différence n'apparaît pas chez les enfants (<12 ans). Notons que la concentration moyenne de PFOS chez les enfants de moins de 12 ans s'élève à 12,7 ng/mL ; elle est de 18 ng/mL chez les femmes adultes et de 21 ng/mL chez les hommes adultes. Les concentrations en PFOA les plus importantes sont retrouvées chez les enfants de moins de 15 ans alors que les concentrations de PFOS les plus élevées sont mesurées chez les adultes de plus de 60 ans. Les auteurs recommandent de continuer à surveiller ces substances, notamment en raison de l'interdiction de certaines d'entre elles qui pourraient faire baisser les concentrations.

Commentaire

Les concentrations moyennes dans le sérum en Australie, estimées à partir d'un nombre conséquent d'individus (2 420 individus) sont donc de 15,2 µg/L pour le PFOS (répartis, pour comparaison avec les valeurs allemandes, en 12,7 µg/L chez les enfants de moins de 12 ans, 18 µg/L chez les femmes adultes et 21 µg/L chez les hommes adultes) et 6,4 µg/L pour le PFOA. Les 95^{es} percentiles ne sont pas rapportés, on notera que la valeur maximale pour le PFOS est 28,5 µg/L et pour le PFOA 9,1 µg/L. Ces valeurs de concentration dans le sérum de la population australienne sont du même ordre de grandeur que les valeurs de référence retenues pour l'Allemagne.

Quelques concentrations de référence dans le sang utiles pour l'interprétation des résultats de surveillance biologique des expositions au sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et à l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) présents dans l'environnement – Adeline FLOCH-BARNEAUD

Concentrations en composés perfluorés dans le sérum des enfants participant à l'étude NHANES⁽⁸⁾

Analyse

Le centre national santé environnement du CDC (Center for Disease Control and Prevention) vient de publier une étude (Kato *et al.*, 2009) considérant spécifiquement dans le cadre de la cohorte NHANES, les composés perfluorés mesurés dans le sérum des enfants. La cohorte NHANES vise à connaître la santé et le statut nutritionnel de la population américaine. Elle inclut la surveillance biologique de la population générale pour de nombreuses substances chimiques et chaque année quelque 5 000 individus représentatifs de la population américaine sont inclus dans l'étude (CDC, 2003). L'étude considérée concerne la mesure de 11 PFC dans des échantillons de sérum d'enfants âgés de 3 à 11 ans regroupés selon deux classes d'âge (3-5 ans et 6-11 ans). Un peu plus de 900 échantillons de sérum prélevés en 2001 et 2002 (936 exactement) ont ainsi été regroupés pour obtenir 24 échantillons composites de volume suffisant pour l'analyse des PFC (entre 3 et 24 mL).

Les analyses ont été réalisées par HPLC/MS/MS après extraction sur phase solide, approche de Kuklenyik modifiée (Kuklenyik *et al.*, 2005).

Le PFOS et le PFOA sont retrouvés dans tous les échantillons, la concentration moyenne du PFOS pour la classe 3-11 ans est de 37,9 ng/mL, celle du PFOA s'élève à 7,1 ng/mL. Le PFOS est le composé le plus abondamment retrouvé parmi les PFC. Les différences ne sont pas significatives en fonction du sexe ou de l'âge.

Commentaire

La concentration moyenne pour le PFOS chez les enfants âgés de 3 à 11 ans est de 37,9 µg/L, celle du PFOA s'élève à 7,1 µg/L. Ces valeurs sont représentatives pour les enfants en population générale américaine, à quelques biais près, liés au regroupement en échantillons composites. Notons que les valeurs obtenues pour le PFOA sont proches de celles mesurées dans les autres études analysées dans cette note (Europe, Australie), mais que les résultats sont plus élevés pour le PFOS chez les enfants américains.

En complément, pour les années 2003-2004, la moyenne géométrique des concentrations de PFOS chez les femmes adultes de la cohorte NHANES est de 18,4 µg/L et de 23,3 µg/L chez les hommes adultes. Pour le PFOA, les moyennes géométriques sont respectivement de 3,5 µg/L et 4,5 µg/L (Calafat *et al.*, 2007).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les études présentées fournissent des valeurs de référence en PFOA et PFOS en population générale, non exposée professionnellement, pour trois pays : l'Allemagne, l'Australie et les États-Unis (restreint aux enfants). Rappelons qu'il ne s'agit pas de valeurs élaborées à partir de données toxicologiques, mais de valeurs de type « bruit de fond ». Les trois études incluent un nombre d'individus supérieur à 300 qui sont supposés constituer un échantillon représentatif de la population du pays. Les allemands recommandent des valeurs de référence, s'appuyant sur le 95^e percentile des distributions, les autres pays fournissent uniquement les distributions. Dans ces trois études, le PFOS est le PFC le plus abondant dans le sang, suivi de près par le PFOA. Les conclusions relatives à l'impact des facteurs sexe et âge varient selon les études.

Les concentrations moyennes en PFOS et PFOA dans le sérum et plasma sont du même ordre de grandeur dans les trois états. Pour le PFOA, elles varient entre 5,2 et 7,1 µg/L chez les enfants par exemple. Pour le PFOS, elles sont en Allemagne et en Australie respectivement de 19,8 µg/L et 21 µg/L chez les hommes adultes, et de 13,2 et 18 µg/L chez les femmes adultes. Ces valeurs sont proches des valeurs dans la population générale américaine adulte.

Les valeurs présentées dans cette note, notamment les valeurs de référence allemandes, peuvent à l'heure actuelle et à défaut de données françaises spécifiques, être utilisées pour interpréter des résultats de la surveillance biologique des PFOA et PFOS.

La dernière revue de la littérature en date (Fromme *et al.*, 2009) présente en complément les concentrations moyennes recensées dans la population générale dans des études européennes, asiatiques/australiennes et américaines. Ces valeurs ne sont pas reprises dans cette note, le nombre d'individus inclus dans les études étant parfois faible et les approches retenues dans ces études n'étant pas analysées et ne permettant pas d'affirmer qu'il s'agit de valeurs représentatives de l'ensemble de la population des pays concernés.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Biomarqueurs, Exposition, PFC, PFOA, PFOS, Population, Sang, Surveillance biologique, Urine.

Publications analysées

Kato K, Calafat AM, Wong LY *et al.* Polyfluoroalkyl compounds in pooled sera from children participating in the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002. *Environ. Sci. Technol.* 2009 ; 43(7):2641-7.

Toms LM, Calafat AM, Kato K et al. Polyfluoroalkyl chemicals in pooled blood serum from infants, children, and adults in Australia. *Environ. Sci. Technol.* 2009; 43(11):4194-9.

Wilhelm M, Angerer J, Fromme H et al. Contribution to the evaluation of reference values for PFOA and PFOS in plasma of children and adults from Germany. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2009; 212(1):56-60.

Revue de la littérature

Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W et al. Perfluorinated compounds--exposure assessment for the general population in Western countries. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2009; 212(3):239-70.

Publications de référence

Calafat AM, Wong LY, Kuklenyik Z et al. Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115(11):1596-602.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. 2007-2008.

<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>.

Fromme H, Midasch O, Twardella D et al. Occurrence of perfluorinated substances in an adult German population in southern Bavaria. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2007; 80(4):313-9.

Hölzer J, Midasch O, Rauchfuss K et al. Biomonitoring of perfluorinated compounds in children and adults exposed to perfluorooctanoate-contaminated drinking water. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(5):651-7.

Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM. Measurement of 18 perfluorinated organic acids and amides in human serum using on-line solid-phase extraction. *Anal. Chem.* 2005; 77(18):6085-91.

Midasch O, Schettgen T, Angerer JÄ. Pilot study on the perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate exposure of the German general population. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2006; 209(6):489-96.

Publications non sélectionnées

Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L et al. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum. Reprod.* 2009; 24(5):1200-5.

Publication en lien avec la thématique, mais non retenue car non directement liée au contenu de la note concernant les concentrations en population générale. Les conclusions de cet article sont néanmoins citées en introduction.

Joensen UN, Bossi R, Leffers H et al. Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(6):923-7.

Publication en lien avec la thématique, mais non retenue car non directement liée au contenu de la note concernant les concentrations en population générale. Les conclusions de cet

article sont néanmoins citées en introduction.

Kärman A, Harada KH, Inoue K et al. Relationship between dietary exposure and serum perfluorochemical (PFC) levels--a case study. *Environ. Int.* 2009; 35(4):712-7.

Publication en lien avec la thématique, non retenue car les conclusions concernent la comparaison de plusieurs régions du Japon et l'étude ne conclue pas réellement sur l'existence de liens significatifs entre alimentation et concentrations dans le sérum. Les résultats ne paraissent pas applicables à d'autres pays.

Liu J, Li J, Luan Y et al. Geographical distribution of perfluorinated compounds in human blood from Liaoning province, China. *Environ. Sci. Technol.* 2009; 43(11):4044-8.

Publication non retenue bien qu'en lien avec le contenu de la note, car elle présente des concentrations comparées entre provinces chinoises, peu utiles pour une utilisation en France.

Von Ehrenstein OS, Fenton SE, Kato K et al. Polyfluoroalkyl chemicals in the serum and milk of breastfeeding women. *Reprod. Toxicol.* 2009; 27(3-4):239-45.

Publication en lien avec la thématique, mais non retenue car non directement liée au contenu de la note concernant les concentrations en population générale; il s'agit dans cet article d'une population spécifique: les femmes allaitantes.

Lexique

- (1) PFC: composés perfluorés.
- (2) PFOS: sulfonate de perfluorooctane.
- (3) PFOA: acide perfluorooctanoïque.
- (4) Plasma: le plasma correspond à la portion du sang qui ne contient pas les cellules sanguines. Il peut être obtenu, après recueil du sang dans un tube anticoagulé, par sédimentation ou plus rapidement par centrifugation.
- (5) Sérum: le sérum est la partie du plasma qui reste liquide après coagulation. La différence entre le sérum le plasma est minime: le sérum possède la même composition que le plasma mais il ne contient pas de fibrinogène qui est une variété de protéine précurseur de la fibrine entrant dans la composition du caillot sanguin.
- (6) Concentration de référence: les concentrations de référence ici considérées sont des niveaux de « bruit de fond » dans la population générale, permettant d'interpréter les résultats de la surveillance biologique en termes d'imprégnation et d'exposition. Il ne s'agit pas de références toxicologiques.
- (7) HPLC/MS/MS: chromatographie en phase liquide à haute performance, il s'agit d'une technique de séparation analytique des molécules d'un composé ou des composés d'un mélange. Cette technique de séparation est couplée à de la spectrométrie de masse (MS).
- (8) NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey, il s'agit d'un programme de recherche américain visant à évaluer le niveau de santé et le statut nutritionnel d'une cohorte d'adultes et d'enfants américains. Le programme inclut a recherche de nombreux biomarqueurs d'exposition à des composés chimiques.