

Les perfluorés et les risques chez le nouveau-né par l'évaluation des concentrations chez la mère et dans le lait maternel

Période : février 2010 à août 2010

Claude EMOND et Concetta RESTIERI

Université de Montréal – Département de santé environnementale et santé au travail – Montréal

Mots clés : Bioaccumulation, Biomonitoring, Concentration temporelle, Exposition, Lait maternel, Perfluorés, PFOA et PFOS

Les perfluorés sont produits depuis plus de 50 ans. Les plus importants sont les PFOA⁽¹⁾, PFOS⁽²⁾ et PFHxS⁽³⁾. Ils sont utilisés dans plusieurs produits industriels comme les textiles et les emballages de nourriture. Peu d'intérêt avait été manifesté jusqu'à tout récemment, dû à la faible toxicité et à la difficulté d'analyser ces composés. Les perfluorés sont maintenant mesurés dans les matrices de l'environnement comme l'air, l'eau et le sol et chez les espèces animales incluant l'humain. Ces composés sont bioaccumulables dans la chaîne alimentaire où ils persistent pendant de nombreuses années. La littérature rapporte que la différence dans la cinétique d'élimination des PFCs⁽⁴⁾ entre les espèces résulterait de certaines variantes biologiques dans le processus de réabsorption rénale. Des résultats obtenus lors d'une étude épidémiologique chez les travailleurs exposés aux PFOA et PFOS n'ont pu démontrer de façon concluante une augmentation d'effets toxiques cancérigènes (Rylander *et al.*, 2010 ; Lundin *et al.*, 2009). Cependant, différentes études ont révélé certains effets toxiques des PFCs tels que la suppression de l'immunité humorale chez la souris. On a aussi observé une diminution de la concentration hormonale thyroïdienne chez plusieurs espèces suite à une exposition aux PFCs (Haug *et al.*, 2010). Ce phénomène serait dû à la similitude entre les PFCs et les acides gras. Ainsi, les PFCs peuvent se lier aux protéines du foie et du sang. Ces mêmes protéines se lient naturellement aux acides gras de même qu'à l'albumine. Aussi, des changements dans la concentration des hormones thyroïdiennes induits par une exposition aux PFCs pourraient avoir une influence sur le développement néonatal. Depuis les dernières années, plusieurs groupes étudient les relations entre l'exposition aux PFCs, les facteurs confondants comme l'âge de la mère, le poids du nouveau-né, le sexe, le niveau hormonal dans le sang de l'enfant et les effets qui y sont liés. Beaucoup d'effort et de recherche sont nécessaires afin d'expliquer les relations entre les doses mesurées et les effets identifiés. Cependant, pour ce groupe de composés encore beaucoup de mesure biologique reste à faire. De plus, aucune donnée n'existe sur le mécanisme permettant d'expliquer le transfert de ces composés du sang au lait maternel d'autant plus que les PFCs sont solidement liés aux protéines sanguines.

Concentrations maternelles des PFOS et PFOA pendant la période de lactation

Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scand J Work Environ Health*. 2010; 36: 413-421.

Analyse

Les auteurs ont conduit une étude dont l'objectif était d'estimer les effets potentiels du PFOA et du PFOS sur le développement normal de l'enfant. Pour ce faire, ils ont recruté, dans une population danoise, 1400 dyades (mère-enfant) parmi une sous-population de 43 045 dyades correspondant aux critères de recherche. Ces critères concernaient les mères : 1) ayant donné du sang, 2) ayant un premier enfant sans malformation, et 3) ayant complété les 4 entretiens téléphoniques. L'approche consistait à prélever un échantillon du sang des mères entre la 4^e et la 14^e semaine de grossesse et de recueillir des informations sur les

pratiques alimentaires des nourrissons par questionnaire entre le 6^e et le 18^e mois suivant la naissance. Les auteurs précisent que les enfants n'avaient rien ingéré d'autre que le lait maternel, des vitamines et de l'eau pour la durée de l'étude. L'âge moyen des mères était de 30 ans, la moitié était primipare⁽⁵⁾ et environ le tiers était en surpoids ou obèse, sur la base de leur IMC⁽⁶⁾, avant la grossesse. Les auteurs ont rapporté que les concentrations plasmatiques de PFOS et PFOA mesurées au début de la grossesse étaient similaires aux concentrations mesurées au sein de la population générale. Cependant, les concentrations plasmatiques diminuaient avec le nombre de grossesses, et étaient plus élevées chez les personnes en surpoids ou obèses. Selon les auteurs les données suggèrent une corrélation négative entre la durée de l'allaitement exclusif et les concentrations sanguines de PFOA et PFOS chez les mères multipares⁽⁷⁾. Les auteurs concluent que chez les femmes multipares avec des concentrations sanguines élevées de PFOAS et PFOS la durée de l'allaitement sera plus courte que celle mesurée chez les femmes de la population générale.

Commentaire

Les concentrations sanguines en PFCs mesurées dans cette étude au sein d'une sous-population sont représentatives de la population générale. Même si ces composés ne sont pas très lipophiles, la réduction des concentrations sanguines de PFOA et PFOS semble prédominer, chez la mère, par la grossesse et l'allaitement. Le transfert placentaire est aussi une voie d'élimination des perfluorés chez la mère que l'on ne doit pas négliger. Un point important négligé par l'auteur est de ne pas avoir discuté de la relation entre l'IMC et la concentration plasmatique en PFCs.

Biomonitoring des composés perfluorés en Espagne. Profil temporel des concentrations dans le foie humain et le lait maternel

Kärroman A, Domingo JL, Llebaria X, Nadal M, Bigas E, van Bavel B, Lindström G. Biomonitoring perfluorinated compounds in Catalonia, Spain: concentrations and trends in human liver and milk samples. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2010; 17: 750-758.

Analyse

Kärroman *et al.* (2010) ont mesuré les concentrations des principaux PFCs dans le foie et le lait maternel et les ont ensuite comparés à des données publiées antérieurement dont l'étude de Olsen *et al.* (2003) aux États-Unis, celle de Maestri *et al.* (2006) sur une population en Italie et celle d'Ericson *et al.* (2007) qui a effectué une étude dans la même région de la Catalogne en Espagne. Douze échantillons de foie (en *post mortem* 6 hommes et 6 femmes) et 10 échantillons de lait de jeunes femmes primipares entre 30 et 39 ans ont été analysés. Six PFCs furent mesurés dans le foie, le PFOS étant le composé majoritairement retrouvé avec 26,6 ng/kg poids corporels en moyenne. Le PFOA et le PFHxS avaient des concentrations variant entre 0,5 et 1,45 ng/kg poids corporel. Par contre, seulement le PFOS et le PFHxS furent mesurés dans le lait maternel à des concentrations moyennes de 0,12 et 0,04 ng/ml respectivement. Les auteurs ont retrouvé des concentrations similaires dans le lait maternel à celles rapportées dans les autres pays. Par contre, les concentrations en PFCs dans les tissus hépatiques étaient supérieures à celles rapportées dans les 2 précédentes publications. Les auteurs ont aussi souligné l'importance de la longueur de la chaîne carbonée de ces composés dans l'évaluation du risque.

Commentaire

Les auteurs ont démontré que les concentrations dans le lait maternel des femmes vivant en Espagne ne sont pas plus élevées que celles des autres pays. Le commentaire ayant le plus d'importance est donc la question soulevant la longueur de la chaîne carbonée pouvant influencer la demi-vie de ces composés et de ce fait le risque toxique associé à ceux-ci. Ce commentaire préoccupe plusieurs pays à travers le monde, car très peu de littérature existe sur ces composés à longue chaîne. De plus, les auteurs soulèvent un point important lorsqu'ils s'interrogent

sur le mécanisme par lequel les PFC sont transférés du sang de la mère vers le lait maternel. D'autant plus que ces composés sont peu lipophiles et qu'ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques.

Évaluation d'un indice de risque chez les enfants exposés aux perfluorés : mesures des PFCs dans le lait maternel et des aliments de base du nouveau-né

Llorca M, Farré M, Picó Y, Teijón ML, Alvarez JG, Barceló D. Infant exposure of perfluorinated compounds: levels in breast milk and commercial baby food. *Environ Int.* 2010; 36: 584-592.

Analyse

Un groupe de chercheurs espagnols (Llorca *et al.*, 2010) ont analysé les niveaux de PFCs dans le lait maternel et dans certains aliments pour bébés (comme des céréales et des laits de formules les plus fréquemment utilisés) pour ensuite déterminer un indice de risque journalier basé sur le Guide européen sur la sécurité alimentaire (EFSA). Pour ce faire, ils ont analysé le lait de 20 femmes de la ville de Barcelone en Espagne, 3 marques de lait en poudre pour nourrisson et 2 marques de céréales pour bébé. La présence de PFCs a été mesurée par une technique d'analyse par chromatographie liquide couplée à un spectre de masse (LC-ESI-MS/MS). L'analyse du lait maternel a montré que le PFOA était présent dans 9 échantillons sur 20 (9/20), le PFOS dans 19/20, le i,p-PFNA⁽⁸⁾ dans 19/20, le PFNA⁽⁹⁾, le PFDA⁽¹⁰⁾ et le PFDS⁽¹¹⁾ dans 0/20 et 2/20, et 6/20 échantillons respectivement. Les concentrations variaient entre le seuil de détection et 907 ng/L. L'analyse des céréales et des laits de formule a montré la présence des 6 principaux PFCs dans chacun des échantillons avec des concentrations allant de 44 à 1289 ng/kg de poids du produit. La concentration des composés retrouvés dans le lait maternel mesurée à Barcelone était comparable à celle mesurée dans d'autres pays comme les États-Unis, l'Allemagne et la Chine. En calculant l'indice d'excès de risque (RI) suivant la diète et l'âge du nouveau-né, les auteurs ont calculé que le niveau d'exposition n'excédait pas la limite maximum recommandée par l'EFSA soit un RI < 1 suggérant un risque sous le seuil repère. Le niveau moyen de PFCs, transféré lors de l'allaitement, au nouveau-né par jour est en moyenne de 300 ng. Les auteurs citent, à titre de comparaison, que l'EFSA recommande pour le PFOS et le PFOA 150 et 1500 ng/kg poids corporel/jour respectivement.

Commentaire

L'analyse montre une réduction des PFCs avec le temps chez la mère qui allaite. Il est important de mentionner que même si les auteurs n'ont pas mesuré un excédent de risque chez les enfants, la présence de bioaccumulation dans les tissus biologiques due aux liaisons protéiques suggère un suivi des concentrations de PFCs dans les tissus et les aliments constituant la diète des nouveau-nés et des jeunes enfants. Il faut aussi considérer dans l'évaluation des risques les fenêtres de sensibilité correspondant à des périodes critiques du développement où

la présence de certains xénobiotiques⁽¹²⁾, même à des faibles doses, peut avoir des impacts très importants sur la santé et le développement.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les PFCs sont de plus en plus étudiés en raison des récentes observations démontrant des effets possibles sur la santé. Des publications de différents pays furent publiées récemment nous donnant un état général de l'imprégnation des populations dans différents pays. La littérature est formelle sur la bioaccumulation des perfluorés dans les tissus biologiques. La prise en compte et le suivi des sous-groupes vulnérables dans la population, comme les jeunes enfants et les femmes enceintes, est essentielle pour s'assurer que ceux-ci ne subissent pas une exposition pouvant représenter un risque. D'ailleurs, Fei *et al.* (2007) ont montré que le PFOS et le PFOA traversent la barrière placentaire et exposent le fœtus durant des périodes pouvant être critiques pour l'organogenèse. Cette revue a permis de réfléchir sur l'état des connaissances en regard des enfants exposés au PFOA et au PFOS très tôt dans leur vie.

Lexique

- (1) PFOA: perfluorooctanoate.
- (2) PFOS: perfluorooctanesulfonate.
- (3) PFHxS: perfluorohexanesulfonate.
- (4) PFC: composés perfluorés.
- (5) Primipare: terme désignant une femme accouchant pour la première fois.
- (6) Multipare: terme désignant une femme ayant accouché plusieurs fois.
- (7) PFNA: perfluorononanoate.
- (8) PFDA: perfluorodécanoate.
- (9) PFDS: perfluorodécanesulfonate.
- (10) IMC: index de masse corporelle.
- (11) i,p-PFNA: acide perfluoro-7-méthyl octanique.
- (12) Xénobiotiques: substances exogènes possédant des propriétés toxiques, même à très faible concentration.

Publications de référence

Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE *et al.* Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2007; 115: 1677-1682.

Haug LS, Thomsen C, Brantsaeter AL *et al.* Diet and particularly seafood are major sources of perfluorinated compounds in humans. *Environ Int.* 2010; 36: 772-778.

Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW *et al.* Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology.* 2009; 20: 921-928

Rylander C, Sandanger TM, Frøyland L *et al.* Dietary patterns and plasma concentrations of perfluorinated compounds in 315 Norwegian women: the NOWAC Postgenome Study. *Environ Sci Technol.* 2010; 44: 5225-5232.

Revue de la littérature

Abbott BD. Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR alpha), beta (PPAR beta), and gamma (PPAR gamma) in rodent and human development. *Reprod Toxicol.* 2009; 27: 246-257.

Ericson I, Gomez M, Nadal M *et al.* Perfluorinated chemicals in blood of residents in Catalonia (Spain) in relation to age and gender: a pilot study. *Environ Int* 2007; 33: 616-623

Maestri L, Negri S, Ferrari M *et al.* Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006; 20: 2728-2734

Olsen GW, Church TR, Miller JP *et al.* Perfluorooctanesulfonate and other fluorochemicals in the serum of American Red Cross blood donors. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1892-190

Olsen GW, Butenhoff JL, Zobel LR. Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development: an epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. *Reprod Toxicol.* 2009; 27: 212-230.

Suja F, Pramanik BK, Zain SM. Contamination, bioaccumulation and toxic effects of perfluorinated chemicals (PFCs) in the water environment: a review paper. *Water Sci Technol.* 2009; 60: 1533-1544.

Vestergren R, Cousins IT. Tracking the pathways of human exposure to perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol.* 2009; 43: 5565-5575.

Autres publications identifiées

Dans le cadre de cette veille, nous avons porté notre attention sur l'exposition potentielle du nouveau-né en regard des perfluorés lors de la lactation et de l'alimentation. Ces articles sont intéressants, mais extérieurs à l'objectif de cette première veille.

Hoffman K, Webster TF, Weisskopf MG *et al.* Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children 12-15 years of age. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1762-1767.

L'article identifié est intéressant, car compare l'effet mesuré résultant de l'exposition. Plus précisément, les auteurs ont mesuré le degré du déficit d'attention chez les jeunes de 12-15 ans exposés aux perfluorés en utilisant la base de données NHANES (base de données nationale américaine). Les niveaux d'exposition variaient de non détectable à 87 µg/L de sérum. Selon les auteurs, il existe une corrélation entre l'exposition et l'hyperactivité et principalement aux plus hautes concentrations rapportées. Cependant, le sujet ne

correspondait pas à l'objectif que nous avons fixé pour cette veille.

Rylander C, Sandanger TM, Frøyland L et al. Dietary patterns and plasma concentrations of perfluorinated compounds in 315 Norwegian women: the NOWAC Postgenome Study. *Environ Sci Technol.* 2010; 44: 5225-5232.

Les auteurs ont évalué l'impact des habitudes alimentaires d'une sous-population de 315 Norvégiennes âgées de 48 à 62 ans sur leur concentration plasmatique. Cet article est intéressant pour expliquer les concentrations retrouvées chez les femmes. Les femmes consommant beaucoup de poisson avaient des concentrations en PFC plus importantes comparées aux femmes consommant des pâtes, riz et chocolat. L'article suggère que la diète de la mère a un impact sur l'éventuel transfert des perfluorés chez les enfants lors de la lactation, mais a été écrit dans un objectif différent.

Thompson J, Lorber M, Toms LM et al. Use of simple pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonic acid. *Environ Int.* 2010; 36: 390-397.

Dans cet article les auteurs ont utilisé un modèle pharmacocinétique à un compartiment pour prédire la distribution des perfluorés chez l'humain. Les auteurs ont déterminé des volumes de distribution (Vd) de 170 et 230 ml/kg respectivement pour le PFOA et le PFOS. Ce faible Vd suggère qu'une majorité de ces 2 perfluorés reste dans le sang possiblement liés aux protéines plasmatiques. Ce modèle a été appliqué à une population australienne afin de déterminer le taux d'absorption. Le taux d'absorption du PFOA et du PFOS est influencé par l'âge et est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Les auteurs notent aussi que pour cette population la diète et l'eau sont les principaux vecteurs d'absorption. Même si les auteurs admettent certaines limitations de leur modèle celui-ci donne une prédiction raisonnable.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

PFOS, PFOA, Perfluorinated, Perfluorooctane sulfonate, Perfluorooctane acid.