

# Associations épidémiologiques entre composés perfluorés et effets sanitaires : de nouvelles observations

Période : septembre 2011 à décembre 2011

Claude EMOND\* et Pascale KRZYWKOWSKI\*\*

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

\*\* Université du Québec à Montréal – GRETESS : Groupe de recherche sur la Gouvernance, les Risques, l'Environnement, les Technosciences, la Santé et la Société – Montréal

Mots clés : Acide urique, Cancer du sein, Épidémiologie, Perfluorés, PFOA, PFOS, Sang

Les composés perfluorés (PFCs<sup>(1)</sup>), tels que le PFOA<sup>(2)</sup> et le PFOS<sup>(3)</sup>, sont utilisés depuis plus de 50 ans dans une grande variété de produits domestiques et industriels. Ils sont détectés dans le sang humain de toutes les populations du monde (Eriksen *et al.*, 2011). Leur durée de vie s'échelonne de plusieurs années à plusieurs décennies et certains sont bioaccumulables. Ces caractéristiques peuvent donc conduire à leur accumulation dans l'environnement à des concentrations reconnues comme toxiques. Les PFCs sont de fabrication anthropique, et non de formation naturelle. Chez des animaux de laboratoire, le PFOA et le PFOS sont suspectés notamment d'avoir des activités cancérigènes. Par exemple, certains PFCs ont induit des tumeurs hépatiques, pancréatiques, mammaires et testiculaires (Klaunig, Hocevar et Kamendulis, 2011). Les PFCs sont aussi associés à divers effets sur la fertilité et le développement. Des effets de perturbation endocrinienne sont rapportés *in vitro* et *in vivo*. Mais plusieurs questions cruciales subsistent (aspects d'exposition multiples, fenêtres de sensibilité, bioaccumulation, bioamplification et de synergie entre composés) et surtout la possibilité d'extrapolation des effets observés de l'animal à l'espèce humaine. À cet égard, les études épidémiologiques sont importantes pour mettre en évidence des associations potentielles entre les niveaux de contaminants et certains effets délétères. Plusieurs études épidémiologiques récentes avaient pour objectif de combler certaines lacunes dans la connaissance sur les PFCs, dont les deux articles résumés ci-dessous. Dans le cadre de cette veille, notre intérêt a porté sur une étude démontrant un lien entre la concentration sériques en PFCs et le cancer du sein. À notre connaissance et selon les auteurs, c'est la première fois qu'une association entre ce type de cancer et l'exposition aux PFCs est mise en évidence dans l'espèce humaine. Le second article a révélé un autre type d'association positive entre les taux de PFCs et d'acide urique, biomarqueur de plusieurs pathologies.

## L'exposition aux perfluorés et le risque de cancer du sein chez des populations inuites du Groenland : étude cas témoin

Bonefeld-Jorgensen EC, Long M, Ayotte P, Asmund G, Krüger T, Krüger M, Ghisari M, Mulvad, Kern P, Nzulumiki P, DeWailly E. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in greenlandic inuit: A case control study. *Environ Health* 2011; 10 : 1-16.

### Résumé

L'objectif de cette étude épidémiologique sur le cancer du sein était de rechercher une association entre les concentrations de POPs<sup>(4)</sup> sériques en lien avec des effets observés impliquant les récepteurs à œstrogènes ER<sup>(5)</sup>, à androgènes AR<sup>(6)</sup> et les récepteurs AhR<sup>(7)</sup> d'une population de femmes inuites du Groenland. Pour ce faire, Bonefeld-Jorgensen *et al.* (2011) ont conduit une étude cas/témoin, en comparant 31 cas de cancer du sein à 115 témoins appariés pour l'âge et l'origine géographique. Des prélèvements ont été effectués pour chacun des sujets au moment de l'inclusion dans l'étude, ou au moment du diagnostic pour les cas, entre 2000 et 2003. Les indicateurs mesurés dans le sérum des participantes étaient 12 congénères de polychlorobiphényles

(PCBs<sup>(8)</sup>), 8 pesticides organochlorés (OCPs<sup>(9)</sup>: produits inchangés et/ou métabolites) et 10 PFCs dont (PFHpA<sup>(10)</sup>, PFOA, PFNA<sup>(11)</sup>, PFDA<sup>(12)</sup>, PFUnA<sup>(13)</sup>, PFDoA<sup>(14)</sup>, PFTrA<sup>(15)</sup>, PFHxS<sup>(16)</sup>, PFOS, PFOSA<sup>(17)</sup>), les acides gras, la cotinine et l'œstradiol. La concentration de cinq métaux (sélénium, zinc, plomb, mercure et cadmium) a aussi été mesurée dans le sang total. De plus, les auteurs ont mesuré l'activité combinée des POPs sériques sur les ER, AR et AhR. Une analyse statistique (t-test et modèle de régression logistique), a montré que le groupe cancer du sein et le groupe témoin étaient comparables du point de vue de l'âge, de la consommation de produits de la mer, de l'IMC<sup>(18)</sup>, du tabagisme et de l'histoire gynéco-obstétricale; ils différaient pour le tabagisme au moment de l'étude (plus faible chez les cas) et les grossesses à terme (moindres chez les cas). Les concentrations sériques de PFCs étaient significativement plus élevées chez les cas de cancer et cette différence persistait après ajustement pour l'âge, l'IMC, le nombre de grossesses et le tabagisme au moment de l'étude (exprimé en concentration sérique de cotinine). Cette différence était observable pour le PFOA, PFOS, la somme des acides perfluorocarboxyliques, ainsi que celle des concentrations de PFOSA et PFHxS. Les concentrations moyennes en PCBs étaient

comparables dans les deux groupes pour les trois premiers quartiles. Cependant, le 4<sup>e</sup> quartile (concentration moyenne en PCBs > 2 645 µg/kg lipide) était significativement supérieur pour le groupe cancer du sein comparé au groupe contrôle. Les auteurs n'ont pas observé d'association liée au risque de cancer du sein entre les concentrations sériques d'OCPs ou les concentrations de métaux, à l'exception du zinc, plus élevées chez les cas. Les paramètres démographiques, les habitudes de vie et les paramètres classiques liés à la reproduction et de fécondité ne variaient pas non plus en fonction des niveaux de PFCs. En ajustant les données en fonction des facteurs confondants, les auteurs ont comparé les niveaux sériques de contaminants et l'activité œstrogénique, androgénique et celle des AhR. L'activité xéno-œstrogénique du sérum ne différait pas chez les cas par rapport aux témoins. De même, l'équivalent toxique AhR n'était pas significativement différent dans les deux groupes. Néanmoins, l'activité xéno-androgénique était significativement augmentée chez les cas. Les auteurs concluent que certains POPs, et plus particulièrement les PFCs, sont susceptibles d'être des facteurs de risques dans le développement du cancer du sein chez la population inuite étudiée. Les auteurs soulignent qu'il s'agit de la première étude à démontrer une association entre les niveaux sériques de PFCs et le cancer du sein dans cette population pour laquelle le risque de cancer du sein était faible jusqu'au début des années 1970.

#### Commentaire

Les auteurs ont identifié une association positive entre les concentrations sériques de PFCs et le risque de cancer du sein dans une population de femmes inuites. Le cancer du sein prend plusieurs années à se développer à partir de l'initiation. L'hypothèse de l'implication des contaminants de l'environnement et d'une exposition en bas âge dans l'initiation du cancer est soutenue par de nombreuses observations. Notamment, la relation entre cancer du sein et POPs est vraisemblable et documentée. Des études *in vivo* chez la souris ont montré un retard de la maturation des glandes mammaires chez des souris exposés *in utero* au PFOA (Hines *et al.*, 2009), paramètre reconnu comme influençant le développement de tumeurs mammaires (White *et al.*, 2011). Ici, les auteurs apportent une autre observation de cette relation entre contaminants et cancer du sein. Comme les POPs sont pour la majorité des composés persistants dans les tissus biologiques, des études épidémiologiques transversales comme celle-ci nous donnent un indice de la charge corporelle d'une population en contaminants et de l'intensité de l'exposition. Cependant, le scénario d'exposition pour arriver à cette charge corporelle nous est totalement inconnu. C'est pourquoi la connaissance des FS<sup>(19)</sup> – périodes durant lesquelles la concentration donnant lieu à un effet délétère peut être inférieure à la charge corporelle mesurée chez une population au moment de la maladie – est essentielle, particulièrement lorsque, comme pour le cancer du sein, la pathologie connaît une longue période de latence. Dans ce cas précis, connaître la variation de l'exposition sur la vie entière pourrait nous aider à comprendre l'origine temporelle de ce cancer. Pour pallier à la difficulté de connaître le profil

d'exposition des populations en les suivant tout au long de leur vie (études dites longitudinales), on a recours à une méthodologie pharmacocinétique nommée modélisation pharmacocinétique à base physiologique. Ce type de modèle, aussi cité par les auteurs du présent article, a la particularité de pouvoir prédire des concentrations sanguine ou tissulaire durant la vie entière de la personne ou de la population exposée.

#### L'exposition aux perfluoroalkyles et l'élévation sérique d'acide urique chez la population adulte américaine

Shankar A, Xiao J, Ducatman A. Perfluoroalkyl chemicals and elevated serum uric acid in US adults. *Clin Epidemiol.* 2011 ; 3 : 251-258.

#### Résumé

Le taux sérique d'acide urique sert de biomarqueur car son augmentation, même faible, peut être associée au développement de divers effets pathologiques, tels que l'hypertension artérielle, le diabète sucré, des maladies cardiovasculaires ou encore de maladies rénales chroniques. La présente étude avait pour objectif de rechercher une association entre les concentrations sériques de PFOA et de PFOS et celle de l'acide urique dans un échantillon de la population américaine adulte. Le PFOA et le PFOS sont présents dans le sang de 98 % des Américains (Calafat *et al.*, 2007). Un total de 3 883 adultes issus des cohortes 1999-2000, 2003-2004 et 2005-2006 de NHANES<sup>(20)</sup> a été étudié. Chez tous ces participants, les concentrations sériques de composés de PFOA, PFOS et d'acide urique ont été mesurées et des associations ont été recherchées. En utilisant différents modèles statistiques, les auteurs ont évalué l'impact de divers facteurs confondants. Une association positive entre les concentrations de PFOA et de PFOS et l'uricémie a été observée. Cette association est indépendante des facteurs confondants comme l'âge, le genre, l'appartenance ethnique, l'IMC, les risques d'hypertension, de diabète et le taux de cholestérol sérique. La même association a été observée dans un sous-groupe d'individus souffrant d'hyperuricémie (définie comme une concentration sérique en acide urique supérieure à 68 mg/L chez un homme et à 60 mg/L chez une femme). Chez ces derniers, en comparant le quartile 1 (la référence) avec le quartile 4, l'analyse multivariée montre un indice de rapport de cotes (odds ratio) d'hyperuricémie de 1,97 (IC<sub>95%</sub><sup>(21)</sup> = [1,44 ; 2,70]) pour le PFOA et de 1,48 (IC<sub>95%</sub> = [0,99 ; 2,22]) pour le PFOS. Exprimé différemment, en comparant le 4<sup>e</sup> quartile au premier, après ajustement pour les facteurs de confusion, l'augmentation de l'uricémie est de 2,2 mg/L (IC<sub>95%</sub> = [1,5 ; 3,0]) pour le PFOA et de 2,7 mg/L (IC<sub>95%</sub> = [1,3 ; 4,1]) pour le PFOS. Selon les auteurs, ces résultats démontrent que plus les niveaux de PFCs sont élevés dans le sérum d'adultes de la population générale américaine, plus on observe une augmentation de l'uricémie et du risque d'hyperuricémie.

#### Commentaire

Cette publication met en évidence une association de l'acide urique et des niveaux sériques de deux contaminants, le PFOA

et le PFOS. La présence PFOA et le PFOS dans le sang a été démontrée dans la majorité des populations analysées et de nombreux écosystèmes (Kannan *et al.*, 2004). Une observation similaire à celles de cette publication a été faite dans des cohortes de travailleurs et un échantillon de population générale exposé à de fortes concentrations de PFOA (Steenland *et al.*, 2010). Toutefois, la demi-vie de plusieurs années des PFCs dans le sang rend d'autant plus importante l'analyse d'exposition chronique à de faibles doses de composés susceptibles de s'accumuler, liés aux protéines plasmatiques notamment. Les auteurs de cette présente publication ont considéré plusieurs facteurs confondants dans le modèle multivarié, notamment l'âge, le genre, la race, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, l'IMC, le diabète et l'hypertension. L'association entre les taux sériques d'acide urique et de PFCs demeure après ajustement, ce qui renforce l'observation, malgré l'oubli de la prise en compte d'un autre facteur confondant potentiel, la plombémie (Chanel *et al.*, 1999). L'acide urique est un biomarqueur de plusieurs pathologies pouvant expliquer les changements de l'uricémie. En revanche, une augmentation de l'uricémie peut aussi engendrer certaines pathologies. Les facteurs de confusion considérés dans un modèle multivarié peuvent alors résulter en un surajustement de l'association mise en cause, entraînant une perte de l'association recherchée. Il faut donc être prudent quant à l'utilisation de l'acide urique comme biomarqueur spécifique de l'exposition au PFOA et au PFOS, puisqu'il est à la fois facteur de risque et conséquence des variations de l'uricémie. Une des limites de l'étude est de ne pas avoir tenu compte de plusieurs de ces facteurs de confusion comme des problèmes rénaux (diminution de la filtration glomérulaire ou tubulaire, ou une augmentation de la réabsorption tubulaire), des pathologies cardiaques, la goutte, des déficiences génétiques ou encore reliés aux habitudes de vie comme l'exposition chimique ou encore forte consommation de viande grasse, d'alcool et de charcuterie. Une autre faiblesse identifiée de cette publication est de ne pas avoir fourni le détail des concentrations de contaminants ni de l'acide urique, mais seulement l'augmentation proportionnelle de l'uricémie par quartile de PFCs. Étant donné qu'il existe certains chevauchements des IC entre les quartiles, il aurait été intéressant de décrire les distributions des valeurs brutes de chaque groupe pour mieux illustrer la pertinence de l'association observée. De plus, les auteurs ont omis de discuter de l'apparente association plus forte du PFOA comparé au PFOS avec l'uricémie et l'hyperuricémie, d'autant plus que la concentration sérique de PFOS est généralement plus élevée dans les populations d'Amérique du Nord. Alors que les valeurs d'uricémie et d'hyperuricémie augmentent graduellement avec les niveaux de PFOA, la variation de l'uricémie semble plus liée à la présence de PFOS qu'aux niveaux spécifiques du composé. Il en est de même pour l'hyperuricémie. L'association rapportée pourrait s'expliquer par les modes d'action décrits pour les PFCs, telle que, chez le rat, une inhibition des transporteurs d'anions organiques de type 2 et 3 dans le rein pour le PFOA (Kudo *et al.*, 2002), et une inhibition réversible par le PFOS de la communication à travers les jonctions intercellulaires de cellules de rein (Hu *et al.*, 2002). L'association apparaît plus solide pour le PFOA que pour le PFOS. Toutefois,

le mode d'action de ces composés reste à être analysé plus en détail.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux publications présentées dans le cadre de cette veille soulignent deux préoccupations liées à la présence des PFCs dans les tissus biologiques. D'abord, dans la première publication, on identifie une association entre les PFCs sériques et le cancer du sein. Même si le nombre de cas diagnostiqués est limité ( $n = 31$ ), cette observation est sous-tendue par plusieurs données obtenues chez les rongeurs dans lesquelles ces associations sont démontrées, mais dont les mécanismes restent à élucider. L'étude de ces derniers a été retardée car les PFCs sont des agonistes de PPAR, dont l'implication dans l'initiation de tumeurs dans l'espèce humaine est moindre que chez les rongeurs. Toutefois, d'autres mécanismes d'action peuvent expliquer les effets toxiques des PFCs comme cette étude le montre. Dans la seconde publication, les auteurs mettent en évidence une association entre l'augmentation d'acide urique dans le sang et la concentration de PFCs. Cependant, on a noté la présence d'imprécisions dans la sélection des facteurs de confusion. Tel que mentionné dans cette veille, l'acide urique sérique varie dans un grand nombre de pathologies. D'autres auteurs ont aussi obtenu des résultats similaires, à des niveaux d'exposition plus importants ce qui augmente le niveau de confiance dans cette association. Ces observations importantes auront néanmoins besoin d'être confirmées.

#### Lexique

- (1) PFCs : composés perfluorés.
- (2) PFOA : acide perfluorooctanoïque.
- (3) PFOS : perfluorooctane sulfonate.
- (4) POPs : polluants organiques persistants.
- (5) ER : récepteurs à œstrogènes.
- (6) AR : récepteurs à androgènes.
- (7) AhR : aryl hydrocarbure receptor.
- (8) PCBs : polychlorobiphényles.
- (9) OCP : pesticides organochlorés.
- (10) PFHpA : acides perfluoroheptanoïque.
- (11) PFNA : acide perfluorononanoïque.
- (12) PFDA : acide perfluorodécanoïque.
- (13) PFUnA : acide perfluoroundécanoïque.
- (14) PFDoA : acide perfluorododécanoïque.
- (15) PFTrA : acide perfluorotridécanoïque.
- (16) PFHxS : perfluorohexanesulfonate.
- (17) PFOSA : acide perfluorooctanesulfonamide.
- (18) IMC : indice de masse corporelle.
- (19) FS : fenêtre de sensibilité.
- (20) NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
- (21) IC : intervalle de confiance.

## Publications de référence

**Calafat AM, Wong LY, Kuklanyik 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 Persp.* 2007; 115: 1596-1602.

**Chanel O, Dollfus C, Haguenoer JM et al.** INSERM: Plomb dans l'environnement: quels risques pour la santé? chapitre 2: données biologiques et cliniques, 209 p. lara.inist.fr. 1999; (accédé le 14-02-2012)

**Eriksen KT, Sorensen M, McLaughlin J et al.** Determinants of plasma PFOA and PFOS levels among 652 Danish men. *Environ Sci Technol.* 2011; 45: 8137-8143

**Gray J, Nudelman M A, Engel C.** State of the Evidence: The connection between the environment and breast cancer. Sixth edition, Breast Cancer Fund/www.breastcancerfund.org 2010; rapport.

**Hines EP, White SS, Stanko JP et al.** Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 304: 97-105.

**Hu W, Jones PD, Upham B et al.** Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated compounds in rat liver and dolphin kidney epithelial cell lines *in vitro* and Sprague-Dawley rats *in vivo*. *Toxicol Sci.* 2002; 68: 429-436

**Kannan K, Corsolini S, Falandysz J et al.** Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries. *Environ Sci Technol.* 2004; 38: 4489-4495.

**Klaunig JE, Hocevar BA, Kamendulis LM.** Mode of Action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and Human Relevance. *Reprod Toxicol.* 2011; 10.1021/es100626h [doi]

**Kudo N, Katakura M, Sato Y et al.** Sex hormone-regulated renal transport of perfluorooctanoic acid. 2002. *Chem Biol Interact;* 139: 301-316.

**Rudel RA, Fenton SE, Ackerman JM et al.** Environmental exposures and mammary gland development: state of the science, public health implications, and research recommendations. *Environ Health Persp.* 2011; 119: 1053-1061.

**Steenland K, Tinker S, Shankar A et al.** Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with Uric Acid among Adults with Elevated Community Exposure to PFOA. *Environ Health Persp* 2010; 118: 229-233.

**White SS, Stanko JP, Kato K et al.** Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environ Health Persp.* 2011; 119: 1070-1076.

## Revue de la littérature

**Kerger BD, Copeland TL, DeCaprio AP.** Tenuous dose-response correlations for common disease states: case study of cholesterol and perfluorooctanoate/sulfonate (PFOA/PFOS) in the C8 Health Project. *Drug Chem Toxicol.* 2011; 34: 396-404.

**White SS, Fenton SE, Hines EP.** Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J Steroid Biochem* 2011; 127: 16-26.

## Autres publications identifiées

**Harada KH, Hitomi T, Niisoe T, Takanaka K, Kamiyama S, Watanabe T, Moon CS, Yang HR, Hung NN, Koizumi A.** Odd-numbered perfluorocarboxylates predominate over perfluorooctanoic acid in serum samples from Japan, Korea and Vietnam. *Environ Int.* 2011; 37: 1183-1189.

*Cette publication analyse les concentrations sanguines dans des échantillons de population de trois pays d'Asie: le Japon, la Corée et le Vietnam. Les auteurs ont comparé plusieurs périodes afin d'en estimer les variations temporelles. Les concentrations de PFOA sont comparables aux valeurs américaines et à celles des Inuites du Groenland. Le plus intéressant dans cet article réside dans les observations de la proportion de PFCs à longues chaînes carbonées comparées à celle rapportée par les pays de l'ouest. Compte tenu de la toxicité et de la bioaccumulation différente pour ces PFCs à longues chaînes, les auteurs soulignent l'importance d'étudier leur cinétique et leurs variations temporelles dans le sang chez l'humain. Cette publication n'a pas été retenue, car il ne s'agissait pas d'une relation dose effet, mais d'une mesure d'exposition.*

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

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