

Composés perfluorés et santé de l'enfant : revue de la littérature épidémiologique

Cette revue narrative de la littérature épidémiologique sur les effets sanitaires de l'exposition pré- ou post-natale aux substances perfluoroalkylées (PFAS)* fait émerger quatre sources de préoccupations potentielles pour la santé de l'enfant et du futur adulte, qui nécessitent une poursuite des investigations.

This narrative review of the epidemiological literature on the health effects of pre- and post-natal exposure to PFAS shows four potential sources of concern for the health of the child and the future adult. Further investigations are needed.*

Caractérisées par leur chaîne de carbone fluorée, les substances perfluoroalkylées (PFAS) constituent une vaste famille de produits chimiques très stables, utilisés depuis la fin des années 1940 pour de nombreuses applications industrielles et commerciales (en tant qu'agents tensioactifs, imperméabilisants, antisalissures, etc.). Aux États-Unis, d'où provient cet article, les études de biosurveillance indiquent une exposition généralisée de la population à ces substances, plusieurs d'entre elles comme l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), le sulfonate de perfluorooctane (PFOS, inscrit à la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants en 2009) et l'acide perfluorononanoïque (PFNA), étant détectées dans quasiment tous les échantillons sanguins analysés. Comme pour d'autres contaminants ubiquitaires de l'environnement, les niveaux d'imprégnation sont plus élevés chez les enfants que chez les adultes, ce qui peut s'expliquer par une exposition alimentaire relativement plus importante, des comportements de jeu et d'exploration (portage main-bouche, temps passé au sol au contact de poussières) ou une charge d'exposition initiale *via* le transfert placentaire et l'allaitement maternel.

Les études expérimentales suggèrent que les PFAS peuvent affecter l'organisme en développement de plusieurs manières, avec un retentissement potentiel sur la santé future. Des effets métaboliques (glucides et lipides), hormonaux (stéroïdes sexuels, fonction thyroïdienne), immunotoxiques et neurocomportementaux ont notamment été décrits chez l'animal de laboratoire. Toutefois ces données concernent essentiellement le PFOA et le PFOS.

La toxicité potentielle du mélange complexe de nombreux composés perfluorés auquel les enfants sont couramment exposés est inconnue. Par ailleurs, les résultats d'études métaboliques après exposition périnatale chez le rongeur sont difficilement extrapolables à l'homme en raison de différences inter-espèces majeures, par exemple dans le niveau d'expression hépatique du récepteur PPAR α .

L'éclairage de la littérature épidémiologique a été recherché par les auteurs de cette revue de type narrative.

Matériel rassemblé

La littérature examinée comportait 64 articles, issus d'une recherche *via* PubMed arrêtée au 5 juin 2017 parmi les publications en anglais, rapportant des effets sanitaires de l'exposition pré- ou post-natale aux PFAS. Elle n'incluait que des études s'appuyant sur la mesure des contaminants dans un milieu biologique (sang, sérum, lait maternel), qu'elle soit concomitante à la mesure du critère sanitaire (par exemple recherche d'une relation entre les concentrations plasmatiques de PFAS et de lipides) ou qu'elle précède l'évaluation (par exemple relation entre les concentrations dans le sang du cordon et le résultat de tests comportementaux à l'âge de deux ans). Trois revues des effets de l'exposition *in utero* sur les issues de grossesse, et spécifiquement la croissance fœtale, ayant déjà été publiées, ce sujet a été écarté du champ de l'analyse. Son étendue restait conséquente, couvrant le neurodéveloppement (19 études dont neuf focalisées sur les troubles de l'attention constituant une littérature en expansion récente), la sphère cardiométabolique

(facteurs prédictifs de pathologies cardiovasculaires ou d'un diabète de type 2 : 16 études), les désordres immunitaires et allergiques y compris l'asthme (13 études), le déroulement de la puberté (six études), et les fonctions thyroïdienne et rénale (respectivement sept et quatre études).

Les travaux avaient été principalement réalisés aux États-Unis, à Taïwan et dans des pays scandinaves, et plusieurs populations avaient fait l'objet d'investigations répétées. Sept articles se rapportaient ainsi à une vaste cohorte de naissance danoise établie entre 1997 et 2002 pour examiner les effets d'expositions pré- et post-natales sur la santé ultérieure des individus, et des données de la *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) avaient été exploitées pour huit études. Particulière par un niveau d'exposition supérieur à celui de la population générale, la cohorte états-unienne du *C8 Health Project* (résidents d'une zone industriellement contaminée de la Virginie-Occidentale) avait motivé huit articles.

La qualité des études a été examinée selon sept critères : population sélectionnée, évaluation de l'exposition et des effets sanitaires, facteurs de confusion, données manquantes, conflits d'intérêts, autre. Dans la majorité des cas, le risque de biais a été estimé faible ou modéré. Les auteurs relèvent néanmoins un risque de biais de sélection parfois important du fait de taux élevés de non-participation ou de non-réponse.

Associations émergentes

L'examen de la littérature fait ressortir quatre types d'effets potentiellement associés à l'exposition aux composés perfluorés, bien que le nombre d'études

soit faible pour chacun et qu'il s'agisse essentiellement d'analyses transversales.

Dans le domaine des marqueurs de risque cardiométabolique (surpoids, dyslipidémie, perturbation de la régulation glycémique, syndrome métabolique, hypertension artérielle), des arguments cohérents en faveur d'une association avec la dyslipidémie sont fournis par quatre études reliant les concentrations sériques de composés perfluorés (PFOS et PFOA généralement, PFAS totaux et PFNA parfois) à des paramètres lipidiques (cholestérol total, fractions LDL et HDL, triglycérides) chez l'enfant et/ou l'adolescent, ainsi qu'une étude longitudinale ayant examiné l'effet de l'exposition prénatale (concentrations maternelles de PFOA et PFOS) sur le taux de cholestérol mesuré chez l'enfant aux âges de 7 et 15 ans.

Dans le champ de l'immunité/allergie, trois travaux épidémiologiques de bonne qualité (deux études de cohortes et une analyse dans la NHANES) indiquent que l'exposition pré- ou post-natale aux PFAS diminue la réponse humorale à la vaccination (vaccin

antidiphthérique et antitétanique ou ROR [rougeole-oreillons-rubéole]). Les six études sur l'asthme fournissent par ailleurs des données suggérant un rôle nocif de l'exposition aux PFAS, mais elles sont moins convaincantes.

Les deux autres effets potentiels de l'exposition aux PFAS soutenus à ce stade par l'épidémiologie sont un décalage de l'âge de survenue des premières règles (sur la base de six études) dont les conséquences sanitaires restent à déterminer, et un effet délétère sur la fonction rénale (quatre études transversales cohérentes).

Ces éléments d'orientation doivent inciter à poursuivre les explorations en améliorant leur qualité afin d'augmenter le niveau des preuves. Seules les études longitudinales peuvent établir un lien de causalité entre une exposition passée et une évolution défavorable de l'état de santé, mais sa mise en évidence nécessite de réduire autant que possible les erreurs de classement quant à l'exposition. Les auteurs pointent deux difficultés particulières aux composés perfluorés. Tous n'ont pas la même capacité

de transfert placentaire, de sorte que les concentrations mesurées dans le sang maternel (qui peuvent fluctuer avec l'hypervolémie progressive de la grossesse) ne reflètent pas fidèlement l'exposition fœtale. Bien que la demi-vie biologique des différentes substances soit généralement longue, le mélange évolue avec l'élimination de molécules anciennes soupçonnées d'une forte toxicité et l'introduction de composés de substitution. Les concentrations mesurées à un instant T ne capturent donc pas forcément l'exposition durant une fenêtre critique pour l'effet sanitaire étudié.

Laurence Nicolle-Mir

*Rappazzo KM¹, Coffman E, Hines EP. Exposure to perfluorinated alkyl substances and health outcomes in children: a systematic review of the epidemiologic literature. *Int J Environ Res Public Health* 2017 ; 14 : 691. doi : 10.3390/j.ijerph14070691

¹ Oak Ridge Institute for Science and Education at the U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, Research Triangle Park, États-Unis.