



information



formation



recherche



*coopération
internationale*

RÉÉVALUATION DES RISQUES TOXICOLOGIQUES DES BIPHÉNYLS POLYCHLORÉS

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

RÉÉVALUATION DES RISQUES TOXICOLOGIQUES DES BIPHÉNYLS POLYCHLORÉS

DIRECTION DES RISQUES BIOLOGIQUES,
ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

OCTOBRE 2006



Chaire en Analyse des
Risques Toxicologiques

*Institut national
de santé publique*

Québec 

AUTEURS

Gaétan Carrier, M.D., ing., Ph. D.
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec et
Chaire en analyse des risques toxicologiques pour la santé humaine
Université de Montréal

Michèle Bouchard, M. Sc., Ph. D.
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec et
Chaire en analyse des risques toxicologiques pour la santé humaine
Université de Montréal

Nathalie H. Gosselin, M. Sc., Ph. D.
Chaire en analyse des risques toxicologiques pour la santé humaine
Université de Montréal

Naïma El Majidi, M. Sc.
Chaire en analyse des risques toxicologiques pour la santé humaine
Université de Montréal

COLLABORATRICE

Deborah Schoen, M. Sc.
Programme de la sécurité des milieux
Santé Canada

Le présent rapport est le fruit d'une collaboration entre l'Institut national de santé publique du Québec et la Chaire en analyse des risques toxicologiques pour la santé humaine de l'Université de Montréal.

Il a été réalisé grâce à une contribution financière de Santé Canada.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE
MARIE PIER ROY

DÉPÔT LÉGAL – 2^E TRIMESTRE 2007
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN-13 : 978-2-550-49650-2 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN-13 : 978-2-550-49651-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2007)

SOMMAIRE

Dans la première phase de cette recherche, un bilan du devenir de l'ensemble des congénères de BPC dans l'organisme humain a été effectué afin de développer un modèle qui tient compte des déterminants de la cinétique des BPC totaux. Ce modèle cinétique permet, à partir des doses quotidiennes en BPC totaux, de prédire les concentrations de BPC dans les matrices biologiques pour différents scénarios d'exposition. Ce modèle permet aussi d'estimer la dose quotidienne en BPC qu'une personne devrait absorber en moyenne pour qu'on puisse atteindre les niveaux observés dans les matrices biologiques.

Par ailleurs, une analyse critique de l'ensemble des recherches épidémiologiques sur les effets toxiques des BPC sur la santé humaine a été réalisée et a permis de soulever des problématiques clés reliées, d'une part, à la mesure de la charge corporelle de BPC à travers les études et, d'autre part, à la mesure des effets des BPC sur la santé humaine.

Dans une phase subséquente de la recherche, les problématiques soulevées ont été prises en compte dans la détermination de seuils pour lesquels des effets ont été observés ou pas, pour chacun des systèmes étudiés. La détermination de ces seuils nécessite tout d'abord de vérifier s'il existe une relation causale entre l'exposition aux BPC et des altérations de la santé des sujets exposés. Pour chaque famille d'effets, une comparaison des résultats observés entre les différentes études est donc nécessaire. Afin de faciliter cette comparaison, les concentrations biologiques décrites ont été harmonisées. Cette harmonisation a permis d'assurer une équivalence entre les différents congénères mesurés d'une étude à l'autre. De ce fait, les concentrations de BPC rapportées dans les différentes études ont, d'une part, été converties en BPC totaux et, d'autre part, ajustées aux lipides (μg BPC totaux/kg de lipides).

Par ailleurs, comme le principe de recherche sur la causalité est un procédé qui nécessite la comparaison des différentes observations entre plusieurs études dans un domaine donné, il faut considérer un ensemble de critères avant de présumer l'existence d'un lien de cause à effet. La grille d'analyse proposée par Hill (1965) a donc été appliquée à chaque famille d'effets toxiques étudiés. L'analyse finale a tenu compte du fait que ces critères s'appliquent, en partie ou en totalité, à l'ensemble des études publiées.

De ce fait, cette démarche a conduit à établir une charge corporelle minimale de BPC pour laquelle un effet toxique a été observé, ou encore, une charge maximale de BPC pour laquelle aucun effet toxique n'a été détecté, exprimée en concentration de BPC totaux dans les lipides. Ces seuils ainsi établis ont été comparés aux concentrations de BPC observées actuellement dans les matrices biologiques chez les Canadiens et Canadiennes ou aux concentrations futures prédites par le modèle, ce qui a permis d'évaluer le risque actuel et futur pour les Canadiens et Canadiennes. À cette étape, le modèle cinétique a permis d'estimer la dose d'exposition qui correspond aux concentrations seuils obtenues.

Dans la perspective de la réévaluation de la DJA pour les BPC dans la population canadienne, les autorités responsables de l'établissement de directives et de normes au Canada ont alors l'information utile à la révision des critères sanitaires visant à protéger la santé de la population.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|--------------|
| LISTE DES ANNEXES..... | IX |
| LISTE DES TABLEAUX..... | XI |
| LISTE DES TABLEAUX SYNTHÈSES | XVII |
| LISTE DES FIGURES | XIX |
| LISTE DES FIGURES – ANNEXES | XXI |
| GLOSSAIRE | XXIII |
| 1 CONTEXTE..... | 1 |
| 2 INTRODUCTION | 3 |
| 3 OBJECTIFS | 5 |
| 3.1 OBJECTIF GÉNÉRAL | 5 |
| 3.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES | 5 |
| 4 GÉNÉRALITÉS SUR LES BPC | 7 |
| 4.1 HISTORIQUE | 7 |
| 4.2 REJETS DES BPC DANS L'ENVIRONNEMENT DEPUIS 1962 | 9 |
| 4.3 IDENTITÉ CHIMIQUE DES BPC | 10 |
| 4.4 LES PRODUITS COMMERCIAUX À BASE DE BPC ET LEURS PRINCIPAUX CONTAMINANTS | 12 |
| 4.4.1 Les produits commerciaux à base de BPC | 12 |
| 4.4.2 Contamination des produits commerciaux à base de BPC | 15 |
| 4.5 PRINCIPALES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DES BPC | 19 |
| 4.6 TOXICITÉ DES BPC..... | 21 |
| 4.7 MÉTHODES D'ANALYSE DES BPC | 24 |
| 5 MÉTHODOLOGIE..... | 27 |
| 5.1 MÉTHODOLOGIE : ÉTUDE DE LA CINÉTIQUE DES BPC CHEZ L'HUMAIN | 27 |
| 5.2 MÉTHODOLOGIE : BILAN DES NIVEAUX BIOLOGIQUES DE BPC ET DES APPORTS QUOTIDIENS CHEZ LES CANADIENS ET CANADIENNES | 28 |
| 5.3 MÉTHODOLOGIE : REVUE ET ANALYSE CRITIQUE DES ÉTUDES PORTANT SUR LES EFFETS TOXIQUES ASSOCIÉS AUX BPC | 29 |
| 5.3.1 Revue bibliographique des études épidémiologiques sur les BPC | 29 |
| 5.3.2 Analyse descriptive des études épidémiologiques répertoriées | 30 |
| 5.3.3 Analyse critique détaillée de l'ensemble des études et recherche d'une relation causale des effets étudiés..... | 30 |
| 5.3.4 Évaluation des risques pour la santé de la population canadienne | 32 |
| 6 ÉTUDE DE LA CINÉTIQUE DES BPC DANS L'ORGANISME HUMAIN..... | 33 |
| 6.1 ABSORPTION | 33 |
| 6.1.1 Par le système digestif | 33 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 6.1.2 | Par le système respiratoire | 34 |
| 6.1.3 | Par la peau..... | 36 |
| 6.2 | DISTRIBUTION | 37 |
| 6.3 | BIOTRANSFORMATION..... | 38 |
| 6.4 | EXCRÉTION | 39 |
| 6.5 | VITESSE D'ÉLIMINATION DES BPC..... | 40 |
| 6.5.1 | Déterminants de la vitesse d'élimination..... | 40 |
| 6.5.2 | Vitesse d'élimination de l'ensemble des congénères de BPC | 42 |
| 6.5.3 | Vitesse d'élimination des congénères de BPC selon le nombre d'atomes de chlore et leur position | 43 |
| 6.5.4 | Taux d'élimination par transfert direct du sang vers l'intestin à travers la membrane intestinale | 46 |
| 6.6 | MODÈLE CINÉTIQUE | 46 |
| 6.6.1 | Modèle conceptuel et fonctionnel..... | 46 |
| 6.6.2 | Détermination des valeurs paramétriques du modèle cinétique..... | 50 |
| 7 | SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE BPC MESURÉS DANS LES MATRICES BIOLOGIQUES DES CANADIENS ET CANADIENNES | 53 |
| 7.1 | NIVEAUX DE BPC DANS LES LIPIDES PLASMATIQUES | 53 |
| 7.2 | NIVEAUX DE BPC DANS LE LAIT MATERNEL..... | 60 |
| 8 | CONTAMINATION ENVIRONNEMENTALE ET ESTIMATION DES APPORTS QUOTIDIENS EN BPC DES CANADIENS ET CANADIENNES | 63 |
| 8.1 | COMPORTEMENTS DES BPC DANS L'ENVIRONNEMENT | 63 |
| 8.2 | CONTAMINATION AUX BPC TOTAUX MESURÉS DANS LES DIFFÉRENTS MÉDIAS ET APPORTS JOURNALIERS DES CANADIENS ET CANADIENNES EN BPC TOTAUX | 64 |
| 8.2.1 | Alimentation | 64 |
| 8.2.2 | Air..... | 73 |
| 8.2.3 | Sol..... | 75 |
| 8.2.4 | Eau potable | 77 |
| 8.3 | CONTRIBUTIONS RELATIVES DES DIFFÉRENTS MÉDIAS À LA DOSE DE BPC TOTAUX ABSORBÉE PAR LES CANADIENS ET CANADIENNES | 78 |
| 8.4 | APPORTS EN BPC TOTAUX DES CANADIENS ET CANADIENNES DE 1940 À AUJOURD'HUI..... | 79 |
| 8.5 | DISTRIBUTION DES GROUPES DE CONGÉNÈRES DE BPC CONTRIBUANT AUX APPORTS EN BPC TOTAUX DE 1940 À AUJOURD'HUI..... | 81 |
| 9 | PRÉDICTIONS DES CONCENTRATIONS DE BPC TOTAUX DANS DIVERSES MATRICES BIOLOGIQUES CHEZ LES CANADIENS ET CANADIENNES | 85 |
| 9.1 | ESTIMATION DES NIVEAUX DE BIOMARQUEURS DES BPC TOTAUX CHEZ LA POPULATION CANADIENNE NON AUTOCHTONE..... | 85 |
| 9.1.1 | Estimations de l'évolution temporelle des niveaux de BPC dans les lipides d'un homme non autochtone..... | 86 |
| 9.1.2 | Estimations des niveaux de BPC dans les lipides d'individus féminins non autochtones | 87 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 9.2 | ESTIMATION DES NIVEAUX DE BPC DANS LES LIPIDES CHEZ DES POPULATIONS D'AUTOCHTONES | 97 |
| 9.3 | COMPARAISON ENTRE LES NIVEAUX DE BIOMARQUEURS DE BPC MESURÉS ET CEUX ATTENDUS CHEZ DES INDIVIDUS EXPOSÉS À LA DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA) INTÉRIMAIRE DE SANTÉ CANADA..... | 100 |
| 10 | SYNTHÈSE DES ÉTUDES PORTANT SUR LES EFFETS TOXIQUES ET CANCÉROGÈNES ASSOCIÉS À L'EXPOSITION AUX BPC | 103 |
| 10.1 | EFFETS DES BPC SUR LE DÉVELOPPEMENT MENTAL ET MOTEUR DE L'ENFANT..... | 103 |
| 10.1.1 | Étude réalisée au Canada..... | 103 |
| 10.1.2 | Études réalisées aux États-Unis..... | 104 |
| 10.1.3 | Études réalisées dans les Îles Faroe..... | 118 |
| 10.1.4 | Études réalisées aux Pays-Bas..... | 120 |
| 10.1.5 | Étude réalisée en Allemagne..... | 130 |
| 10.1.6 | Étude réalisée en Suède..... | 132 |
| 10.1.7 | Études réalisées en Ukraine..... | 134 |
| 10.1.8 | Méta-analyse de Longnecker et coll. (2003)..... | 135 |
| 10.2 | EFFETS DES BPC SUR LA REPRODUCTION..... | 136 |
| 10.2.1 | Études réalisées au Canada..... | 136 |
| 10.2.2 | Études réalisées aux États-Unis..... | 138 |
| 10.2.3 | Étude réalisée aux Pays-Bas..... | 147 |
| 10.2.4 | Étude réalisée en Belgique..... | 148 |
| 10.2.5 | Étude réalisée en Inde..... | 150 |
| 10.2.6 | Étude réalisée au Japon..... | 151 |
| 10.2.7 | Étude réalisée en Suède..... | 152 |
| 10.3 | EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME NEUROLOGIQUE..... | 153 |
| 10.3.1 | Études réalisées aux États-Unis..... | 153 |
| 10.3.2 | Études réalisées aux Pays-Bas..... | 158 |
| 10.3.3 | Études réalisées en Italie..... | 159 |
| 10.4 | EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN..... | 160 |
| 10.4.1 | Rappel sur la fonction thyroïdienne..... | 160 |
| 10.4.2 | Études réalisées au Canada..... | 162 |
| 10.4.3 | Études réalisées aux États-Unis..... | 164 |
| 10.4.4 | Études réalisées aux Pays-Bas..... | 169 |
| 10.4.5 | Études réalisées en Allemagne..... | 172 |
| 10.4.6 | Études réalisées en Espagne..... | 174 |
| 10.4.7 | Études réalisées en Suède..... | 176 |
| 10.4.8 | Études réalisées en Slovaquie..... | 179 |
| 10.4.9 | Effet sur les fonctions sexuelles..... | 183 |
| 10.5 | EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE..... | 184 |
| 10.5.1 | Description sommaire du système immunitaire..... | 184 |
| 10.5.2 | Études réalisées au Canada..... | 186 |
| 10.5.3 | Études réalisées aux Pays-Bas..... | 192 |
| 10.5.4 | Étude expérimentale..... | 196 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 10.6 | EFFETS DES BPC SUR LE MÉTABOLISME | 198 |
| 10.6.1 | Étude réalisée au Canada | 198 |
| 10.7 | EFFETS CANCÉROGÈNES DES BPC..... | 200 |
| 10.7.1 | Études expérimentales chez les animaux..... | 200 |
| 10.7.2 | Études épidémiologiques des cancers reliés à l'exposition professionnelle aux BPC | 201 |
| 10.7.3 | Études épidémiologiques dans la population générale | 208 |
| 11 | ANALYSE CRITIQUE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : APPLICATION DES CRITÈRES DE HILL..... | 237 |
| 11.1 | LA SÉQUENCE TEMPORELLE | 237 |
| 11.2 | LES EFFETS DES BPC SUR LE DÉVELOPPEMENT MENTAL ET MOTEUR DE L'ENFANT | 237 |
| 11.2.1 | Constance de l'association observée..... | 238 |
| 11.2.2 | L'existence d'un gradient « concentration-réponse » | 281 |
| 11.2.3 | La force d'association..... | 283 |
| 11.2.4 | Spécificité de l'association entre l'agent et l'effet sanitaire | 284 |
| 11.3 | EFFETS DES BPC SUR LA REPRODUCTION | 285 |
| 11.3.1 | Constance de l'association observée..... | 285 |
| 11.3.2 | Gradient « concentration-réponse » | 300 |
| 11.3.3 | Force de l'association | 302 |
| 11.4 | LES EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME NEUROLOGIQUE..... | 302 |
| 11.4.1 | Effets des BPC sur le système neurologique des personnes âgées : constance de l'association observée des résultats des tests..... | 302 |
| 11.4.2 | Effets des BPC sur le système neurologique chez l'enfant..... | 306 |
| 11.4.3 | L'existence d'un gradient « concentration-réponse » | 312 |
| 11.4.4 | La force de l'association | 314 |
| 11.5 | LES EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN | 315 |
| 11.5.1 | Effets des BPC sur le système endocrinien chez la femme enceinte ou chez l'enfant en bas âge | 315 |
| 11.5.2 | Effets des BPC sur le système endocrinien chez l'adolescent | 325 |
| 11.5.3 | Effets des BPC sur le système endocrinien chez la femme non enceinte et chez l'homme..... | 328 |
| 11.5.4 | L'existence d'un gradient « concentration-réponse » | 338 |
| 11.5.5 | La force d'association | 341 |
| 11.6 | LES EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE | 341 |
| 11.6.1 | Constance de l'association observée..... | 342 |
| 11.6.2 | L'existence d'un gradient « concentration-réponse » | 356 |
| 11.7 | LES EFFETS CANCÉROGÈNES DES BPC | 357 |
| 11.7.1 | Séquence temporelle | 358 |
| 11.7.2 | Plausibilité biologique | 358 |
| 11.7.3 | Études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel | 362 |
| 11.7.4 | Exposition environnementale et cancers..... | 367 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 12 | INDICATIONS SUR LES RISQUES ACTUELS ET FUTURS DES CANADIENS ET CANADIENNES..... | 381 |
| 12.1 | BILAN DE L'EXPOSITION AUX BPC CHEZ LES CANADIENS ET CANADIENNES | 381 |
| 12.1.1 | La cinétique de l'ensemble des BPC chez l'humain..... | 381 |
| 12.1.2 | Niveaux biologiques de BPC mesurés chez les Canadiens et Canadiennes dans le passé | 382 |
| 12.1.3 | Doses d'exposition journalières en BPC chez les Canadiens | 383 |
| 12.1.4 | Niveaux biologiques actuels et futurs des Canadiens | 383 |
| 12.2 | BILAN DES EFFETS SANITAIRES RELIÉS À L'EXPOSITION AUX BPC CHEZ L'HUMAIN..... | 384 |
| 12.2.1 | Effet sur le développement mental et moteur de l'enfant | 384 |
| 12.2.2 | Effets sur la reproduction | 387 |
| 12.2.3 | Effets sur le système neurologique | 389 |
| 12.2.4 | Effet sur le système endocrinien..... | 390 |
| 12.2.5 | Effets sur le système immunitaire..... | 392 |
| 12.2.6 | Effets sur le métabolisme | 394 |
| 12.2.7 | Effets cancérigènes des BPC | 394 |
| 12.3 | VALEUR DE RÉFÉRENCE | 396 |
| 12.4 | RISQUES ACTUELS ET FUTURS DES CANADIENS ET CANADIENNES | 397 |
| 13 | BIBLIOGRAPHIE | 399 |

LISTE DES ANNEXES

| | | |
|-----------------|---|------------|
| ANNEXE 1 | BILAN DESCRIPTIF DES MESURES BIOLOGIQUES DE BPC CHEZ LES CANADIENS ET CANADIENNES | 427 |
| ANNEXE 2 | TABLEAUX SYNTHÈSES SUR LES EFFETS DES BPC SUR LA SANTÉ HUMAINE..... | 463 |
| ANNEXE 3 | TABLEAUX DE CONVERSION POUR LA STANDARDISATION DES MESURES BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION AUX BPC | 567 |
| ANNEXE 4 | L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET L'ÉTUDE DE LA RELATION DE CAUSE À EFFET ENTRE L'EXPOSITION AUX AGENTS PHYSICO- CHIMIQUES ET L'OCCURRENCE D'UNE MALADIE..... | 571 |
| ANNEXE 5 | VARIABLES PHYSIOLOGIQUES DU MODÈLE CINÉTIQUE | 579 |
| ANNEXE 6 | CONSOMMATION DE LAIT MATERNEL | 583 |
| ANNEXE 7 | RÉSUMÉS DES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LE POTENTIEL CANCÉROGÈNE DES BPC..... | 587 |
| ANNEXE 8 | TABLEAUX SYNTHÈSES PONDÉRÉS SUR LES EFFETS DES BPC SUR LA SANTÉ HUMAINE..... | 593 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|-------------|---|----|
| Tableau 4-1 | Nomenclature des dix séries d'homologues des BPC | 10 |
| Tableau 4-2 | Classification des 209 congénères de BPC selon Ballschmiter et Zell (1980) | 11 |
| Tableau 4-3 | Principaux producteurs de BPC..... | 12 |
| Tableau 4-4 | Concentration de PCDF totaux dans les produits commerciaux à base de BPC | 13 |
| Tableau 4-5 | Composition chimique des Aroclors 1016, 1242, 1254, 1254 et 1260..... | 14 |
| Tableau 4-6 | Composition moléculaire moyenne des Aroclors 1016, 1242, 1248, 1254 et 1260 | 15 |
| Tableau 4-7 | Congénères de BPC les plus souvent mesurées dans les tissus humains pour un niveau d'exposition correspondant au bruit de fond | 21 |
| Tableau 4-8 | Équivalents toxiques (2,3,7,8-TCDD éq) pour les congénères de PCDD/PCDF et les BPC coplanaires non-ortho et BPC mono-ortho. | 23 |
| Tableau 6-1 | Pourcentages des particules aériennes inspirées qui sont déposées dans chaque région du système respiratoire, tels que simulés par le modèle de l'ICRP (1994) | 35 |
| Tableau 6-2 | Taux et demi-vies d'élimination moyens des BPC dans le sang de travailleurs exposés aux Aroclors 1016, 1242, 1254, observés par Brown et Lawton (2001)..... | 43 |
| Tableau 6-3 | Taux et demi-vies de biotransformation selon les classes de cytochromes impliqués (i.e., classe CYP-1A et classe CYP-2B) rapportés par Brown (1994)..... | 45 |
| Tableau 6-4 | Symboles des variables et des paramètres du modèle cinétique des BPC totaux..... | 48 |
| Tableau 6-5 | Valeurs des paramètres du modèle cinétique..... | 52 |
| Tableau 7-1 | Concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques des Canadiens et Canadiennes non autochtones (µg/kg de lipides plasmatiques)..... | 56 |
| Tableau 7-2 | Concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques des autochtones au Canada (µg/kg de lipides plasmatiques) | 57 |
| Tableau 7-3 | Concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical chez les nouveau-nés du Canada (µg/kg de lipides plasmatiques) | 58 |
| Tableau 7-4 | Concentrations de BPC totaux dans le lait maternel de Canadiennes (µg/kg de gras)..... | 61 |
| Tableau 8-1 | Apports alimentaires en BPC totaux (ng/kg de poids corporel/jour) des Canadiens et Canadiennes âgés entre 20 à 64 ans, sur la base des concentrations de BPC totaux mesurées dans des aliments achetés de 1992 à 2002 dans différentes villes du Canada | 69 |

| | | |
|--------------|--|----|
| Tableau 8-2 | Apports alimentaires en BPC totaux (ng/kg de poids corporel/jour) chez des femmes autochtones de trois communautés dans la région de l'Arctique du Canada | 71 |
| Tableau 8-3 | Apports alimentaires en BPC totaux (µg/kg de poids corporel/jour) chez des hommes et des femmes Inuit habitant l'île de Baffin | 72 |
| Tableau 8-4 | Taux moyens d'inhalation (m ³ /jour) et apports en BPC totaux par l'air ambiant (ng/jour) en fonction de différentes classes d'âge et zones habitées | 75 |
| Tableau 8-5 | Quantités quotidiennes moyennes de sol (mg/jour) en contact avec le système digestif et la peau pour différentes classes d'âge | 76 |
| Tableau 8-6 | Apports en BPC totaux (ng/jour) par ingestion de sol et par absorption par la peau en contact avec des poussières de sol pour différentes classes d'âge et zones habitées | 76 |
| Tableau 8-7 | Taux moyens de consommation d'eau (L/jour) et apports en BPC totaux par l'eau potable (ng/jour) pour différentes classes d'âge | 77 |
| Tableau 8-8 | Estimations des quantités de BPC totaux absorbées (ng/jour) chez les Canadiens et Canadiennes, en zone urbaine ou rurale, par les différents médias (alimentation, air, sol et eau) selon différentes classes d'âge..... | 78 |
| Tableau 8-9 | Estimations des quantités de BPC totaux absorbées (ng/jour) par l'air et le sol chez les Canadiens et Canadiennes, en zone industrielle, selon différentes classes d'âge | 79 |
| Tableau 8-10 | Contributions relatives moyennes (%) des congénères de BPC avec 3 – 4 chlores, 5 – 6 chlores et avec 7 chlores et plus calculées à partir des concentrations mesurées dans les produits laitiers et les viandes analysés par Mes et coll. (1991) et Newsome et coll. (1998)..... | 82 |
| Tableau 8-11 | Contributions relatives (%) des congénères de BPC avec 1 – 2 chlores, 3 – 4 chlores, 5 – 6 chlores et avec 7 chlores et plus retenues pour les simulations du modèle cinétique..... | 83 |
| Tableau 9-1 | Prédictions des concentrations de BPC totaux dans les lipides (µg/kg de lipides) chez des femmes nées à différentes années de 1940 à 1980. Les apports journaliers en BPC totaux sont ceux présentés à la Figure 8-3..... | 87 |
| Tableau 9-2 | Comparaison entre les concentrations BPC totaux dans les lipides simulées par le modèle et celles rapportées dans la littérature chez des femmes non autochtones | 88 |
| Tableau 9-3 | Prédictions des concentrations de BPC totaux dans le sang, ajustées au contenu lipidique ou exprimées par unité de volume, attendues dans le futur chez un individu féminin né en 2000, de sa naissance à l'âge de 70 ans. Les apports en BPC totaux après l'allaitement sont ceux estimés à partir de l'échantillonnage de Vancouver 2002. | 92 |

| | | |
|---------------|--|-----|
| Tableau 9-4 | Prédictions des concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) attendues dans le futur chez des individus féminins nés en 2000 et allaités pendant six mois, de leur naissance à l'âge de 70 ans. Les concentrations en BPC dans le lait maternel (Clait) variaient de 50 à 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de gras et les apports en BPC totaux après l'allaitement sont ceux estimés à partir de l'échantillonnage de Vancouver 2002. | 94 |
| Tableau 9-5 | Prédictions des concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) pour l'année 1992 chez des femmes Inuits nées à différentes années de 1940 à 1975 | 99 |
| Tableau 10-1 | Comparaison de la concentration plasmatique médiane du congénère BPC 153 dans dix études portant sur les effets des BPC sur le développement neurologique tel que rapporté dans Longnecker et coll. (2003)..... | 136 |
| Tableau 11-1 | Résultats de l'étude ayant analysé l'effet des BPC sur le développement foetal..... | 239 |
| Tableau 11-2 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et le poids à la naissance | 241 |
| Tableau 11-3 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests « NBAS » et « Prechtl's neurological exam » | 244 |
| Tableau 11-4 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « Bayley » | 249 |
| Tableau 11-5 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « FTII » | 254 |
| Tableau 11-6 | Résultats des études ayant analysées l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « McCarthy » | 257 |
| Tableau 11-7 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « K-ABC » | 260 |
| Tableau 11-8 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenu au test « RDLS » | 262 |
| Tableau 11-9 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores QI évalués par le « WISC » à l'âge scolaire..... | 265 |
| Tableau 11-10 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus pour la mémoire visuelle et spatiale par le « Rey Complex Figure Test », pour l'attention par le « SRTT » et le « NES2 », pour l'organisation perceptuelle et la capacité à la concentration par le « WISC » à l'âge scolaire | 267 |
| Tableau 11-11 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus pour la connaissance linguistique évaluée par le « WISC », le « WRAT », le « WRMT » et le « Boston Naming Test » à l'âge scolaire..... | 270 |

| | | |
|---------------|---|-----|
| Tableau 11-12 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus à l'âge scolaire pour la fonction mnésique évaluée avec les tests « Sternberg Memory Paradigm », « Auditory Verbal Learning Test » et le « CVLT » | 273 |
| Tableau 11-13 | Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus à l'âge scolaire pour la fonction exécutive évaluée avec les tests « Wisconsin Card Sort », « Stroop Color-Word Test » et le « TOL » | 276 |
| Tableau 11-14 | Résumé des résultats des études ayant analysé les effets de l'exposition prénatale aux BPC sur le développement psychomoteur et mental de l'enfant de la naissance à l'âge scolaire | 278 |
| Tableau 11-15 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le délai à concevoir chez la femme | 287 |
| Tableau 11-16 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et l'atteinte d'endométriose, la prévalence des avortements spontanés et l'âge de la ménopause..... | 289 |
| Tableau 11-17 | Résultats des études ayant analysé les effets des BPC sur le délai à concevoir chez l'homme | 291 |
| Tableau 11-18 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la qualité du sperme | 293 |
| Tableau 11-19 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le développement pubertaire chez la fille | 296 |
| Tableau 11-20 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le développement pubertaire chez le garçon..... | 299 |
| Tableau 11-21 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur le système neurologique chez la femme et chez l'homme âgés..... | 304 |
| Tableau 11-22 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur l'inhibition de la réponse chez l'enfant..... | 307 |
| Tableau 11-23 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur l'audition chez l'enfant | 309 |
| Tableau 11-24 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur le développement de la vision chez l'enfant | 311 |
| Tableau 11-25 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur les hormones thyroïdiennes et sur TSH chez la femme enceinte | 316 |
| Tableau 11-26 | Résumé des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur les hormones thyroïdiennes et de TSH chez la femme enceinte..... | 318 |
| Tableau 11-27 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur les hormones thyroïdiennes et sur la TSH chez l'enfant en bas âge. | 320 |
| Tableau 11-28 | Résumé des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur les hormones thyroïdiennes et la TSH chez l'enfant en bas âge..... | 324 |

| | | |
|---------------|--|-----|
| Tableau 11-29 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur le niveau des hormones thyroïdiennes chez l'adolescent | 326 |
| Tableau 11-30 | Résumé des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur les hormones thyroïdiennes et de TSH chez l'adolescent..... | 327 |
| Tableau 11-31 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les niveaux sanguins des hormones thyroïdiennes et la TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme..... | 329 |
| Tableau 11-32 | Résumé des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur les hormones thyroïdiennes et la TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme | 333 |
| Tableau 11-33 | Résultats de l'étude ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le volume thyroïdien chez la femme non enceinte et chez l'homme | 334 |
| Tableau 11-34 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le diabète chez la femme non enceinte et chez l'homme | 336 |
| Tableau 11-35 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le taux des hormones stéroïdiennes | 337 |
| Tableau 11-36 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des otites moyennes..... | 343 |
| Tableau 11-37 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des infections des voies respiratoires supérieures..... | 348 |
| Tableau 11-38 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des infections des voies respiratoires inférieures | 350 |
| Tableau 11-39 | Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la variation des paramètres immunitaires..... | 353 |
| Tableau 11-40 | Synthèse des études épidémiologiques ayant analysé l'interaction entre les génotypes du cytochrome P450 1A1 et l'exposition aux BPC dans l'étiologie du cancer du sein | 369 |

LISTE DES TABLEAUX SYNTHÈSES

| | | |
|------------------------|--|-----|
| Tableau synthèse I | Concentrations de BPC dans le plasma de Canadiens et Canadiennes ($\mu\text{g/L}$ de plasma)..... | 441 |
| Tableau synthèse II | Concentrations de BPC dans le plasma du cordon ombilical de nouveau-nés du Canada ($\mu\text{g/L}$ de plasma) | 444 |
| Tableau synthèse III | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques de Canadiens et Canadiennes ($\mu\text{g/kg}$ de lipides plasmatiques) | 446 |
| Tableau synthèse IV | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical de nouveau-nés du Canada ($\mu\text{g/kg}$ de lipides plasmatiques) | 455 |
| Tableau synthèse V | Concentrations de BPC dans le lait maternel de femmes canadiennes ($\mu\text{g/kg}$ de gras)..... | 459 |
| Tableau synthèse VI | Effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant | 466 |
| Tableau synthèse VII | Effets des BPC sur la reproduction | 498 |
| Tableau synthèse VIII | Effets des BPC sur le système neurologique..... | 512 |
| Tableau synthèse IX | Effets des BPC sur le système endocrinien | 519 |
| Tableau synthèse X | Effets des BPC sur le métabolisme | 534 |
| Tableau synthèse XI | Effets des BPC sur le système immunitaire | 535 |
| Tableau synthèse XII | Effets de l'exposition professionnelle aux BPC sur les différents cancers | 543 |
| Tableau synthèse XIII | Effets de l'exposition environnementale aux BPC sur le cancer du sein..... | 549 |
| Tableau synthèse XIV | Effets de l'exposition environnementale aux BPC sur les différents cancers | 560 |
| Tableau synthèse XV | Tableau synthèse pondéré pour les effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant..... | 596 |
| Tableau synthèse XVI | Tableau synthèse pondéré pour les effets des BPC sur la reproduction | 628 |
| Tableau synthèse XVII | Tableau synthèse pondéré effets des BPC sur le système neurologique..... | 639 |
| Tableau synthèse XVIII | Tableau synthèse pondéré pour le système endocrinien..... | 646 |
| Tableau synthèse XIX | Tableau synthèse pondéré pour les effets des BPC sur le système immunitaire | 660 |

LISTE DES FIGURES

| | | |
|------------|--|----|
| Figure 4-1 | Production annuelle des BPC aux États-Unis et estimation de la quantité émise dans l'environnement | 9 |
| Figure 4-2 | Représentation de la structure générale d'une molécule de BPC, (x + y = 1 à 10) | 10 |
| Figure 4-3 | Représentation de la structure générale des PCDD et des PCDF, x + y = 1 à 8..... | 15 |
| Figure 4-4 | Représentation de la structure générale des PCPY (x = 1 à 10) et du benzo(a)pyrène | 16 |
| Figure 4-5 | Représentation de la structure générale des PCBP, x + y = 1 à 8..... | 17 |
| Figure 4-6 | Représentation de la structure générale des polychloroquaterphényles (PCQ) avec n = 1 à 18 | 18 |
| Figure 4-7 | Structure générale des congénères de BPC selon leur mécanisme d'action; (a) « Groupe 1 » potentiellement oestrogénique, (b) « Groupe 2 » potentiellement anti-oestrogénique, immunotoxique et « dioxin-like », (3) le « Groupe 3 » inducteur enzymatique de type phénobarbital | 24 |
| Figure 6-1 | Modèle cinétique des BPC totaux dans l'organisme humain | 47 |
| Figure 8-1 | Apports alimentaires en BPC totaux (ng/kg de poids corporel/jour) des Canadiens et Canadiennes âgés de 20 à 39 ans, sur la base des concentrations de BPC totaux mesurées dans des aliments achetés de 1992 à 2002 dans différentes villes du Canada..... | 69 |
| Figure 8-2 | Apports alimentaires en BPC totaux par unité de poids corporel (ng/kg poids corporel/jour) estimés par Santé Canada chez des Canadiennes âgées de 0 à 75 ans en 1995 et en 2002, sur la base des concentrations de BPC totaux mesurées dans des aliments achetés en 1995 à Ottawa et en 2002 à Vancouver | 70 |
| Figure 8-3 | Estimations des apports journaliers en BPC totaux de 1940 à 2010 (ng/kg poids corporel/jour) chez des Canadiens adultes | 80 |
| Figure 9-1 | Profil temporel des concentrations de BPC totaux dans les lipides (µg/kg de lipides) chez un homme né en 1950..... | 86 |
| Figure 9-2 | Profils temporels des concentrations de BPC totaux dans les lipides (µg/kg de lipides) chez des individus féminins nés en 2000 : allaité au lait maternisé, allaité au lait maternel pendant six mois et allaité pendant un an. La concentration en BPC totaux dans le lait maternel est de 267 µg/kg de gras et les apports en BPC totaux après la période d'allaitement sont ceux estimés sur la base des concentrations mesurées dans les aliments à Vancouver en 2002..... | 90 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| Figure 9-3 | Profils temporels des concentrations en BPC totaux ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) chez des femmes nées en 1975 et mères d'un enfant né en 2005. L'enfant n'a pas été allaité, allaité pendant 6 mois et allaité pendant un an..... | 96 |
| Figure 9-4 | Profils temporels des concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) chez des femmes nées en 1960, ayant allaité pendant 6 mois un enfant né en 1985, deux enfants nés en 1985 et 1987 et trois enfants nés en 1985, 1987 et 1989..... | 97 |
| Figure 9-5 | Profils temporels de concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) correspondant à une dose absorbée quotidienne équivalente à la DJA intérimaire de $0,13 \mu\text{g}/\text{kg}$ de pc/jour chez un individu féminin (A) et masculin (B) né en 2000..... | 101 |
| Figure 10-1 | Interrelation hypothalamus – hypophyse - thyroïde | 161 |

LISTE DES FIGURES – ANNEXES

| | | |
|------------|--|-----|
| Figure I | Profil temporel du poids corporel moyen et du pourcentage moyen du poids corporel en lipides chez l'homme..... | 581 |
| Figure II | Profil temporel du poids corporel moyen et du pourcentage moyen du poids corporel en lipides chez la femme | 582 |
| Figure III | Quantité de lait maternel consommé quotidiennement (L/jr) selon l'âge du nourisson | 585 |

GLOSSAIRE

Σ BPC

Somme des concentrations de congénères mesurées dans une matrice biologique donnée utilisée comme indicateur de la charge corporelle en BPC dans une étude.

Σ HO-BPC

Somme des concentrations de métabolites hydroxylés des congénères BPC.

AR

Aroclor.

AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (AVLT)

Test qui permet l'appréciation de la mémoire à long et à court terme à l'âge scolaire.

BAYLEY

Test qui évalue la fonction mentale et motrice de l'enfant entre l'âge de trois et 30 mois. Il comprend un volet mental (MDI) et un volet psychomoteur (PDI).

BOSTON NAMING TEST

Test qui évalue la connaissance linguistique.

BPC

Biphényles polychlorés.

BPC coplanaires

Congénères qui ont la caractéristique de ne pas posséder de substitutions chlorées en position ortho (2, 6, 2' et 6') et d'avoir, sur chaque phényle, la substitution chlorée en position para et au moins une substitution chlorée en position méta.

CALIFORNIA VERBAL LEARNING TEST (CVLT)

Test qui évalue la mémoire à court et à long terme.

CATCH-THE-CAT

Version du « CPT » qui utilise le stimulus « chat » et qui évalue l'attention et/ou l'inhibition de la réponse chez l'enfant.

CD19 ou 20

Marqueurs des lymphocytes B.

CD3

Marqueurs des lymphocytes T.

CD3+CD4+

Sous-groupes de marqueurs pour les lymphocytes T auxiliaire (helper).

CD3+CD8+

Sous-groupes de marqueurs pour les lymphocytes T cytotoxique (cytotoxic).

CD3+HLA-DR+

Sous-populations de marqueurs des lymphocytes T activés.

CD4

Groupe de lymphocyte T qui possèdent le récepteur CD4 à leur surface. Ce groupe comprend les lymphocytes T inducteurs (inducer) et les lymphocytes T auxiliaires (helper).

CD4+CD45RA+

Sous-populations de marqueurs des lymphocytes T (naïves).

CD4+CD45RO+

Sous-populations de marqueurs des lymphocytes T (mémoire).

CD56 ou 16

Marqueurs des cellules NK .

CD8

Groupe de lymphocyte T qui possèdent le récepteur CD8 à leur surface. Ce groupe comprend les lymphocytes T cytotoxiques (cytotoxic) et les lymphocytes T supresseurs (suppressor).

CONTINUOUS PERFORMANCE TESTING (CPT)

Test qui évalue différentes composantes de la fonction intellectuelle autant chez l'enfant que chez l'adulte selon différentes versions.

CPP

Cohorte d'enfants suivis dans le cadre du Projet de Collaboration Périnatal.

CALIFORNIA VERBAL LEARNING TEST (CVLT)

Test qui permet d'évaluer la fonction mnésique à court et à long terme.

CYP 1A1 MspI

Génotype du CYP1A1 avec substitution de thymine à cytosine au nucléotide 6235.

CYP-1A

Isoenzyme faisant partie du groupe des cytochromes P-450.

CYP1A1 M1

Génotype du CYP1A1 avec substitution de thymine par cytosine au nucléotide 3801 dans la région 3'-non-codée.

CYP1A1 M2

Génotype du CYP1A1 avec substitution d'adénine par guanine provoquant un changement de l'acide aminé isoleucine en valine.

CYP1A1 M3

Génotype du CYP1A1 avec substitution de thymine par cytosine au nucléotide 3205 dans la région 3'-non-codée.

CYP1A1 M4

Génotype du CYP1A1 avec substitution de cytosine par adénine provoquant un changement de l'acide aminé thréonine en asparagine.

CYP-2B

Isoenzyme qui fait partie du groupe des cytochromes P-450.

DDE

Dichlorodiphenyl dichloroethene.

DDT

Dichlorodiphenyl trichloroethane.

DI-ORTHOBPC

BPC 170, 180.

DIOXIN-LIKE

BPC 77, 126 et 169 dont le mécanisme d'action s'apparente à celui de la 2,3,7,8-TCDD.

DJA

Dose journalière admissible.

EBV

Virus Epstein-Barr.

EQPM

Concentration convertie pour être exprimée en équivalent plasmatique maternel.

ER

Récepteur d'œstrogène.

ESTRONE SULFATE

Oestrone.

EXTENDED CONTINUOUS PERFORMANCE TESTS (E-CPT)

Version du « CPT » qui utilise le stimulus « 9 » et qui évalue l'inhibition de la réponse.

FAGAN TEST OF INFANT INTELLIGENCE (FTII)

Test qui évalue la mémoire d'identification et l'enfant doit montrer une préférence apparente pour une nouvelle image par rapport à une image connue pour obtenir de meilleurs scores.

FOLLICULE-STIMULATING HORMONE (FSH)

Hormone folliculo-stimulante.

FT3

Concentration de la fraction libre de l'hormone thyroïdienne T3.

FT4

Concentration de la fraction libre de l'hormone thyroïdienne T4.

GROOVED PEGBOARD TEST (GPT)

Test qui évalue la fonction motrice des personnes âgées pour la coordination entre la motricité et la fonction visuelle.

HO-BPC

Métabolites hydroxylés des BPC.

HOOPER VISUAL ORGANISATION TEST

Test qui évalue l'organisation visuelle chez la personne âgée.

HORMONE E₂

Ostrogène 17- β -estradiol.

IC 95 %

Intervalle de confiance à 95 %.

ICR

Test d'interaction additive.

IgA

Immunoglobulines A produites par les lymphocytes B comme indicateur d'une stimulation du système immunitaire.

IgG

Immunoglobulines G produites par les lymphocytes B comme indicateur d'une stimulation du système immunitaire.

IgM

Immunoglobulines M produites par les lymphocytes B comme indicateur d'une stimulation du système immunitaire.

KAUFMAN ASSESSMENT BATTERY FOR CHILDREN (K-ABC)

Test qui évalue la fonction intellectuelle à l'âge préscolaire. Ce test est reconnu être similaire au test « McCarthy ».

LN

Logarithme népérien.

LNH

Lymphomes non hodgkiniens.

LRT

Test d'interaction multiplicative.

LRTI

Infections des voies respiratoires inférieures.

Luteinizing Hormone (LH)

Hormone lutéostimulante.

MCCARTHY

Test qui évalue la fonction intellectuelle à l'âge préscolaire essentiellement et qui consiste en plusieurs échelles d'évaluation : i) verbale, ii) perceptuelle et de performance, iii) quantitative, iv) de mémorisation et v) motrice. Dans certaines études, l'Index Cognitif Général (CGI) englobe les échelles verbale, perceptuelle et de la performance ainsi que l'échelle quantitative.

MONO-ORTHOBPC

BPC 105, 118 et 156.

NATUREL KILLER (NK)

Cellules tueuses naturelles qui interviennent dans l'immunité non spécifique.

ND :

Non détectable.

ND

Non disponible.

NEONATAL BEHAVIORAL ASSESSMENT SCALE (NBAS)

Test qui évalue le comportement et les réflexes en période néonatale.

NES2 HAND-EYE COORDINATION TEST

Test qui évalue la coordination motrice et visuelle à l'âge scolaire.

NEUROBEHAVIORAL EVALUATION SYSTEM – CPT (NES2-CPT)

Version du test « CPT » qui évalue l'attention.

EXTENDED CONTINUOUS PERFORMANCE TESTS (E-CPT)

Version du « CPT » qui évalue l'attention et/ou l'inhibition de la réponse.

NS

Non significatif.

OH-BPC

Métabolite hydroxylé des BPC.

OM

Otites moyennes.

OR

Odd ratio.

PCDD

Polychlorodibenzodioxines.

PCDF

Polychlorodibenzofurannes.

PDI

Volet psychomoteur du test « Bayley ».

MDI

Volet mental du test « Bayley ».

PRECHTL'S NEUROLOGICAL EXAM

Test qui fournit une évaluation de l'état neurologique du nouveau-né notamment pour le tonus musculaire et pour les réflexes.

REY COMPLEX FIGURE TEST

Test qui évalue la fonction visuelle spatiale à l'âge scolaire.

REYNELL LANGUAGE DEVELOPMENTAL SCALES (RDLS)

Test qui évalue la compréhension verbale.

RR

Risque relatif.

SD

Écart-type.

SE

Erreur-type.

SEXUAL-HORMONE BINDING GLOBULIN (SHBG)

Protéines qui transportent les hormones sexuelles dans le plasma.

« SHBG LIÉ À LA TESTOSTÉRONE »

« Sexual-Hormone Binding Globulin » lié à la testostérone.

SPLÉNIUM

Extrémité postérieure du corps calleux.

SRTT

Test qui mesure l'attention à l'âge scolaire.

STATIC MOTOR STEADINESS TEST (SMST)

Test qui évalue la fonction motrice des personnes âgées pour le niveau de stabilité manuelle.

STERNBERG MEMORY PARADIGM

Test qui évalue la mémoire de travail qui est le reflet de la mémoire à court terme.

STROOP COLOR-WORD TEST

Test qui évalue la fonction exécutive.

TYROXINE-BINDING-GLOBULINE (TBG)

Protéines qui transportent les hormones thyroïdiennes dans le plasma.

TCDD

Tétrachlorodibenzodioxines et la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (2,3,7,8-TCDD) est considérée la plus toxique.

TCDF

Tétrachlorodibenzofurannes.

TcR $\alpha\beta$ +

Sous-populations de marqueurs des lymphocytes T (naïves).

TcR $\gamma\delta$ +

Sous-populations de marqueurs des lymphocytes T (naïves).

TEF

Facteur d'équivalence toxique relatif à la toxicité de la molécule la plus toxique de la famille des PCDD, la 2,3,7,8-TCDD.

TEQ

Un équivalent toxique pouvant être attribué à chacun des congénères présents dans un tissu (TEQ_i) et qui peut être établi en multipliant la concentration du congénère (i) par son TEF_i.

THE DIGIT SYMBOL SUBTEST

Test, élaboré à partir du « WAIS », qui évalue la fonction visuelle spatiale.

TOWER OF LONDON (TOL)

Test qui évalue la fonction exécutive.

TRAIL-MAKING TEST

Test qui évalue la fonction exécutive.

TSH

Hormone thyroestimulante.

T3

Hormone tri-iodothyronine.

T4

Hormone thyroxine.

TT3

Fraction libre de l'hormone T₃ + celle de la fraction liée aux protéines.

URTI

Infections des voies respiratoires supérieures.

WECHSTER ADULT INTELLIGENCE SCALE (WAIS)

Test qui évalue la fonction intellectuelle générale chez l'adulte.

WECHSLER INTELLIGENCE SCALES FOR CHILDREN (WISC)

Test qui permet la mesure du quotient intellectuel (QI) ainsi que la fonction cognitive chez l'enfant à l'âge scolaire.

WECHSLER MEMORY SCALE (WMS)

Test qui évalue la mémoire à long et à court terme chez l'adulte.

WIDE RANGE ACHIEVEMENT TEST (WRAT)

Test qui permet d'apprécier les niveaux en orthographe et en calcul chez l'enfant à l'âge scolaire.

WISCONSIN CARD SORTING TEST (WCST)

Test qui évalue la fonction exécutive.

WOODCOCK READING MASTERY TESTS (WRMT)

Test qui évalue le niveau de la compréhension de mots et de textes chez l'enfant à l'âge scolaire.

1 CONTEXTE

Une nouvelle initiative fédérale, le *Plan d'action pour les lieux contaminés fédéraux* (PALCF), a été établie dans le but d'identifier, d'évaluer et de gérer les risques des sites contaminés sous la responsabilité des ministères fédéraux. Dans le cadre du PALCF, Santé Canada a la responsabilité, entre autres, d'élaborer des directives sur l'évaluation des risques toxicologiques et de fournir des conseils aux ministères fédéraux sur l'évaluation et la communication de ces risques.

En vue d'améliorer la qualité des directives et des conseils, Santé Canada subventionne des projets de recherche sur des questions pertinentes à l'évaluation des risques toxicologiques. Dans le cadre de ce programme de recherche, la réévaluation de la valeur toxicologique de référence (VTR) pour les biphényles polychlorés (BPC) a été identifiée comme une priorité.

Originellement, Santé Canada a développé une dose journalière admissible (DJA) pour les BPC au début des années 1980, établissant la valeur à 1,0 microgramme par kilogramme de poids corporel et par jour ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$). Récemment, le Bureau d'innocuité des produits chimiques de Santé Canada, en se basant sur une revue de travaux de recherche sur des primates non humains, a jugé qu'une DJA plus faible était plus appropriée. Présentement, le Bureau utilise une valeur intérimaire de 0,13 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ pour la prévention des risques pour la santé se rapportant aux aliments. Toutefois, cette nouvelle valeur n'a pas encore été officiellement adoptée par toutes les directions de Santé Canada. De plus, la valeur a été développée dans la perspective d'évaluer le risque des BPC dans la nourriture et on n'a pas pris en considération l'ensemble des sources d'exposition, notamment l'exposition liée aux sites contaminés.

En 2003, le *Programme des sites contaminés de Santé Canada* a compilé des VTR cancérigènes et non cancérigènes pour 95 substances organiques et inorganiques. Ces valeurs sont utilisées dans les évaluations de risques menées dans le cadre du PALCF. Ce document reprend la DJA établie par Santé Canada en 1983, soit 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ (exposition orale, effets non cancérigènes). Ainsi, il est nécessaire de mettre à jour cette DJA en fonction des nouvelles connaissances sur l'ensemble des effets potentiels.

2 INTRODUCTION

Les biphényles polychlorés (BPC) sont des polluants des écosystèmes terrestres et aquatiques qui se retrouvent dans les tissus biologiques des animaux et des êtres humains. Ils sont aussi omniprésents dans la chaîne alimentaire. Les BPC ont connu un développement industriel considérable entre 1930 et 1980. Au Canada, les BPC ont été largement utilisés dans les services publics tels que par les compagnies hydroélectriques, en foresterie, dans l'industrie des pâtes et papier, dans les installations gouvernementales et dans les mines. Les BPC ont aussi été utilisés, dans une moindre mesure, dans l'industrie sidérurgique, dans les hôpitaux et les écoles, pour l'entreposage commercial, le raffinage des métaux et même dans l'industrie alimentaire lors de la fabrication d'emballage (WHO, 1993). En 1984, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé à 1 054 millions de kilogrammes la production mondiale de BPC pendant cette période (Carrier, 1991).

En Suède, dès 1966, le chimiste Soren Jensen découvre la présence de nouveaux organochlorés, les BPC, dans les tissus de poissons et d'oiseaux piscivores qui ne correspondent à aucun pesticide chloré connu. Cette découverte a démontré que les BPC s'accumulent dans les tissus biologiques et plusieurs études ont démontré que la chaîne alimentaire en est contaminée. Depuis, les effets potentiels des BPC sur la santé retiennent l'attention de chercheurs et ont fait l'objet de nombreuses études dans le monde. Cet intérêt n'a pas cessé de croître puisque le nombre annuel de publications sur les BPC est passé de dix, en 1965, à plus 750 en 2000 (Erickson, 2001).

Les BPC sont devenus célèbres dans les années 70 à la suite de deux incidents reliés à une contamination alimentaire. En 1968, au Japon, 1 780 personnes résidant à Fukuoka et à Nagasaki ont été intoxiquées à l'huile de riz contaminée par les BPC sur une période qui pouvait s'étaler de quelques semaines à quelques mois. Le syndrome décrit comportait des symptômes cliniques de type chloracné, œdème des paupières, atteinte des glandes de Meibomius, lésion hépatique, léthargie avec asthénie, céphalées et perte d'appétit. Ce syndrome fut nommé la maladie de Yusho qui signifie huile de riz en japonais (Carrier, 1986). En 1979, un incident similaire s'est produit à Taiwan touchant cette fois plus de 2 000 personnes. Les personnes intoxiquées présentaient les mêmes symptômes que ceux de la maladie de Yusho; les Taiwanais ont nommé ce syndrome la maladie de Yu-Cheng (Carrier, 1986). La même année, Buser et Rappe (1979) démontrèrent que la combustion des BPC à 600°C produisait des polychlorodibenzodioxines (PCDD) et des polychlorodibenzofurannes (PCDF) dont certains congénères sont reconnus pour leur toxicité élevée. Ces dernières substances, connues sous le nom de furannes, étaient vraisemblablement la substance chimique à l'origine de la maladie de Yusho (Carrier, 1991).

Au Canada, le ministère de l'Environnement tient à jour, pour le compte du Conseil canadien et des ministres de l'Environnement (CCME), un inventaire annuel national des matières contenant des BPC. Leur rapport présente des données en fonction de cinq catégories : les Askarels utilisés et usés, les huiles minérales contaminées et usées et les autres déchets contenant les BPC. Les Askarels correspondent à des liquides à concentration élevée en BPC, entre 40 % et 80 %. Ils étaient utilisés comme isolant ininflammable dans les transformateurs électriques ou les condensateurs. Les huiles minérales sont des liquides à faible concentration en BPC dont la présence est relative à une contamination. Les autres déchets comprennent les transformateurs drainés de leurs BPC, les condensateurs contaminés par les BPC résiduels, les ballasts de lampes fluorescentes ainsi que les sols et autres matières solides contaminées aux BPC (Carrier, 1986). Dans le rapport de mai 2003, le

ministère de l'Environnement a estimé à 7 920 tonnes les Askarels encore utilisés et à 10 037 tonnes les Askarels usés entreposés (masse nette). Les huiles minérales utilisées totalisent une masse nette de 1 727 tonnes et les huiles minérales usées, une masse nette de 1 450 tonnes. Selon le même rapport, la masse nette totale utilisée entre 1992 et 2002 est passée de 14 531 à 9 647 tonnes.

La DJA de 1,0 µg/kg pc/j, établie par Santé Canada pour l'exposition aux BPC chez les Canadiens et Canadiennes, a été basée sur l'apparition d'un effet néfaste sur le développement et sur la reproduction chez des singes traités avec de l'Aroclor 1248 (Dewailly, 1998). Actuellement, le Bureau d'innocuité des produits chimiques de Santé Canada considère une valeur intérimaire de 0,13 µg/kg pc/j afin de prévenir les risques associés à une exposition par l'alimentation aux BPC. Au Canada, des valeurs guides pour les milieux biologiques (plasma et lipides corporels) sont aussi disponibles (Dewailly, 1998). Les concentrations tolérables de BPC dans le sang total sont inférieures à 20 µg/L pour les hommes adultes et pour les femmes ménopausées, tandis qu'elles sont inférieures à 5 µg/L pour les enfants et pour les femmes préménopausées, enceintes et qui allaitent. La valeur de référence établie pour les hommes et les femmes ménopausées a été obtenue en divisant, par un facteur de sécurité de 10, une concentration sanguine de BPC de 200 µg/L pour laquelle un effet clinique a été observé chez des travailleurs exposés à un mélange de BPC. Quant à la valeur de 5 µg/L de sang total proposée pour les femmes non-ménopausées et les enfants, celle-ci représente la concentration maximale de BPC dans le lait maternel jugée acceptable par Santé Canada, soit de 50 µg/L de lait, en considérant un taux de partage entre le sang et le lait maternel de 1:10 (v/v). Cette concentration dans le lait maternel a été dérivée en se basant sur les faits qu'aucun effet néfaste sur la santé n'a été rapporté à ce niveau et que 98 % des échantillons de lait maternel collectés à la fin des années 1970, chez des Canadiennes, étaient inférieurs à ce niveau (Santé et Bien-être social Canada, 1978).

3 OBJECTIFS

3.1 OBJECTIF GÉNÉRAL

L'objectif général de cette recherche était de réévaluer les risques pour la santé des Canadiens et Canadiennes associés à l'exposition environnementale aux BPC, en tenant compte des données de la littérature les plus récentes, afin de fournir de l'information utile aux autorités responsables de l'établissement de directives et de normes au Canada pour la révision des critères sanitaires visant à protéger la santé de la population.

3.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

Les objectifs spécifiques étaient de :

1. Faire le point sur la relation « doses–concentrations biologiques en BPC totaux » chez l'humain exposé aux niveaux de BPC mesurés dans l'environnement à différentes époques;
2. Établir l'exposition aux BPC actuelle et future des Canadiens et Canadiennes;
3. Réanalyser l'ensemble des études portant sur les effets néfastes sur la santé humaine potentiellement reliés à l'exposition aux BPC;
4. Vérifier s'il existe une relation causale entre l'exposition aux BPC et des altérations de la santé chez les sujets exposés et établir, le cas échéant, la relation « concentration-réponse » de ces altérations;
5. Évaluer le risque actuel et futur pour la santé des Canadiens et Canadiennes sur la base des résultats obtenus relativement aux deux premiers objectifs spécifiques.

4 GÉNÉRALITÉS SUR LES BPC

4.1 HISTORIQUE

Les grands événements qui ont marqué l'existence des BPC dans le monde, particulièrement au Canada, sont présentés ci-dessous. La plupart de ces faits sont tirés du document de Carrier (1986).

| | |
|---------------------------|---|
| 1881 (Allemagne) | Les BPC sont synthétisés pour la première fois. |
| 1929 (États-Unis) | Les BPC sont commercialisés aux États-Unis par Universal Manufacturing Equipment Co. qui exploite un brevet de F. M. Clark pour l'utilisation des BPC comme diélectrique sous la marque Askarel. |
| 1932 (États-Unis) | La firme Monsanto fabrique des BPC sous les marques Aroclor et Pyroclor. |
| 1941 à 1947 | Extension de l'utilisation en Europe et au Japon. |
| 1968 (Japon) | Intoxication dite «incident de Yusho» : pendant plus de huit mois, des Japonais consomment de l'huile de riz contaminée de BPC et de furannes provenant d'un échangeur de chaleur utilisé sur la chaîne de production. |
| 1970 (États –Unis) | L'Agence américaine de protection de l'environnement, le <i>U.S. Environmental Protection Agency</i> (U.S. EPA), crée un groupe chargé d'évaluer l'ampleur de la pollution par les BPC et de coordonner les travaux des organismes américains travaillant sur ce problème. |
| 1972 (Japon) | Interdiction de fabriquer et d'utiliser des BPC. |
| 1975 (Canada) | Loi sur les contaminants de l'environnement, ch. 72. |
| 1976 (États-Unis) | Le «Toxic Substances Control Act» (TSCA) déclare que les BPC sont « extrêmement toxiques et cancérigènes » et demande au Congrès de réglementer l'usage des BPC. |
| 1977 (États-Unis) | Le U.S. EPA interdit tout déversement de BPC dans les cours d'eau. Le TSCA demande à l'EPA : <ol style="list-style-type: none"> 1) d'interdire la fabrication des BPC; 2) de réglementer l'identification et l'élimination du matériel contenant ou ayant contenu des BPC. |
| 1978 (Canada) | Règlement n°1 sur l'usage des BPC promulgué au titre de la loi sur les contaminants de l'environnement (LCE). |
| 1979 (Taiwan) | Intoxication alimentaire avec l'huile de riz contaminée aux BPC et furannes à Yu-Cheng à Taiwan. Plus de 2 000 personnes présentent des symptômes similaires à ceux de la maladie de Yusho. |

- 1981 (États Unis)** Incendie dans un édifice fédéral à Binghamton (État de New York) d'un transformateur contenant 680 L de fluide isolant (60 % BPC et 40 % tétra-chlorobenzène). Des suies contenant des BPC et des produits comme les dioxines et les furannes contaminent tout le bâtiment de 18 étages.
- 1983 (Canada)** Adoption de la dose journalière admissible de 1 µg/kg pc/j en vigueur actuellement au Canada.
- 1984 (Québec)** Projet de règlements sur les contaminants de l'environnement.
Règlement n^o2: normes fixant la concentration maximale de BPC dans certains produits.
Règlement n^o3: normes fixant la concentration et la quantité maximales de BPC pouvant être rejetés dans l'environnement.
- 1984 (Québec)** Incendie au laboratoire Haute tension de l'Institut de recherche d'Hydro-Québec (IREQ).
- 1985 (Canada)** Adoption des règlements sur les déchets n^o2 (produits) et n^o3 (rejets) sur les BPC.
- 1985 (Québec)** Adoption du règlement sur les déchets dangereux. Pour les BPC, les concentrations maximales sont :
- 1) dans les résidus liquides : 0,15 mg/L ou 0,15 ppm
 - 2) dans les résidus solides de la lixiviation : 0,01 mg/L ou 0,01 ppm.
- 1988 (Québec)** L'incendie de l'entrepôt de BPC de Saint-Basile-le-Grand.

4.2 REJETS DES BPC DANS L'ENVIRONNEMENT DEPUIS 1962

La Figure 4-1 présente l'évolution de la production annuelle de BPC aux États-Unis entre 1962 et 1982. Les profils présentés indiquent la production totale ainsi que la production pour l'usage exclusif aux équipements électriques. Le profil temporel des quantités annuelles de BPC totaux rejetés dans l'environnement est aussi illustré dans cette figure. C'est à la fin des années 1960 et au début des années 1970, période pendant laquelle la production totale de BPC était à son maximum, que les plus grandes quantités de BPC ont été libérées dans l'environnement. Durant cette période, les quantités libérées dans l'environnement sont passées de $2,5 \times 10^6$ kg de BPC en 1962 à 5×10^6 kg en 1970. Suite à la mise en place de contrôles des rejets après 1970, une diminution rapide des quantités de BPC rejetées dans l'environnement est observée; entre 1978 et 1982, moins de $0,22 \times 10^6$ kg de BPC par an ont été émis dans l'environnement. Après l'interdiction d'importer, de produire et de vendre de nouveaux équipements contenant des BPC, et avec la réglementation sur les déchets de BPC au Canada en vigueur depuis 1985 (voir section 4.1), on s'attend à ce que les quantités de BPC annuellement rejetés dans l'environnement aujourd'hui et dans les années à venir soient inférieures aux quantités de BPC dégradés annuellement dans l'environnement. Il en résulterait une diminution de la pollution par les BPC dans le futur. D'ailleurs, sur la base des mesures de contamination des divers milieux environnementaux durant les deux dernières décennies, il a été constaté que ce processus est déjà bien en place (Fensterheim, 1993).

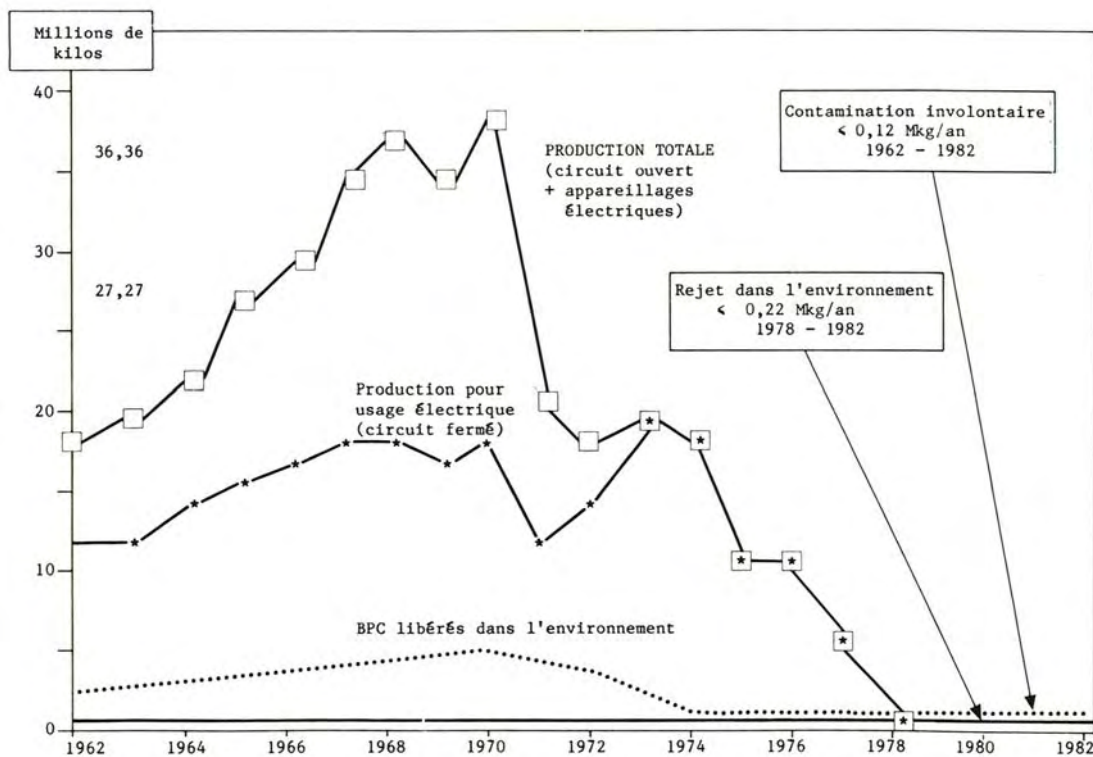


Figure 4-1 Production annuelle des BPC aux États-Unis et estimation de la quantité émise dans l'environnement (tiré de Carrier, (1986))

4.3 IDENTITÉ CHIMIQUE DES BPC

Les BPC sont des substances chimiques dont la forme générale est $C_{12}H_{10-n}Cl_n$. Ces substances sont formées d'un noyau biphenyle ($C_{12}H_{10}$) sur lequel un ou plusieurs hydrogènes sont substitués par un atome de chlore. Les différents congénères de BPC peuvent ainsi comprendre de un à dix atomes de chlore (Figure 4-2). Dans la Figure 4-2, les valeurs x et y sont comprises entre 1 et 5.

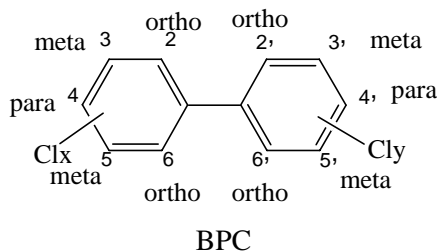


Figure 4-2 Représentation de la structure générale d'une molécule de BPC, ($x + y = 1$ à 10)

Au total, on dénombre 209 congénères qui peuvent être regroupés en dix séries d'homologues. Une série d'homologue est composée d'isomères. Ces derniers sont des congénères qui possèdent le même nombre d'atomes de chlore mais dont la position change. La nomenclature de ces séries tient compte à la fois de la présence dans ces molécules d'un noyau biphenyle et du nombre d'atomes de chlore. Dans une même série, un congénère est identifié par la position des atomes de chlore sur chacun de ses deux noyaux phényles. Tel qu'indiqué à la Figure 4-2, les positions des atomes de chlore sur les noyaux phényles sont identifiées respectivement par les indices 2, 3, 4, 5, 6 et 2', 3', 4', 5', 6'. On peut par ailleurs allouer aux atomes de chlore la nomenclature ortho, méta ou para en fonction de leurs positions (Figure 4-2). La nomenclature des différentes séries a été répertoriée au Tableau 4-1 (Carrier, 1991).

Tableau 4-1 Nomenclature des dix séries d'homologues des BPC

| Nombre d'atomes de chlore | Nom de la série d'isomères |
|---------------------------|--|
| 1 | Biphényle monochlorés (monochlorobiphényles) |
| 2 | Biphényle dichlorés (dichlorobiphényles) |
| 3 | Biphényle trichlorés (trichlorobiphényles) |
| 4 | Tétrachlorobiphényles |
| 5 | Pentachlorobiphényles |
| 6 | Hexachlorobiphényles |
| 7 | Heptachlorobiphényles |
| 8 | Octachlorobiphényles |
| 9 | Nonachlorobiphényles |
| 10 | Décachlorobiphényles |

Pour des fins de classification, des numéros ont été assignés à chacun des 209 congénères de BPC (Ballschmitter et Zell, 1980) (Tableau 4-2).

Tableau 4-2 Classification des 209 congénères de BPC selon Ballschmiter et Zell (1980)

| | | | | | | | |
|----------------------|------------------|--------------|-------------|-------------|----------------|--------------|--------------------------|
| No | Structure | 51 | 2,2',4,6' | 105 | 2,3,3',4,4' | 159 | 2,3,3',4,5,5' |
| Monochlorobiphényles | | 52 | 2,2',5,5' | 106 | 2,3,3',4,5 | 160 | 2,3,3',4,5,6 |
| 1 | 2 | 53 | 2,2',5,6' | 107 | 2,3,3',4',5 | 161 | 2,3,3',4,5',6 |
| 2 | 3 | 54 | 2,2',6,6' | 108 | 2,3,3',4,5' | 162 | 2,3,3',4',5,5' |
| 3 | 4 | 55 | 2,3,3',4 | 109 | 2,3,3',4,6 | 163 | 2,3,3',4',5,6 |
| Dichloro- | | 56 | 2,3,3',4' | 110 | 2,3,3',4',6 | 164 | 2,3,3',4',5',6 |
| 4 | 2,2' | 57 | 2,3,3',5 | 111 | 2,3,3',5,5' | 165 | 2,3,3',5,5',6 |
| 5 | 2,3 | 58 | 2,3,3',5' | 112 | 2,3,3',5,6 | 166 | 2,3,4,4',5,6 |
| 6 | 2,3' | 59 | 2,3,3',6 | 113 | 2,3,3',5',6 | 167 | 2,3',4,4',5,5' |
| 7 | 2,4 | 60 | 2,3,4,4' | 114 | 2,3,4,4',5 | 168 | 2,3',4,4',5',6 |
| 8 | 2,4' | 61 | 2,3,4,5 | 115 | 2,3,4,4',6 | 169 | 3,3',4,4',5,5' |
| 9 | 2,5 | 62 | 2,3,4,6 | 116 | 2,3,4,5,6 | Heptachloro- | |
| 10 | 2,6 | 63 | 2,3,4',5 | 117 | 2,3,4',5,6 | 170 | 2,2',3,3',4,4',5 |
| 11 | 3,3' | 64 | 2,3,4',6 | 118 | 2,3',4,4',5 | 171 | 2,2',3,3',4,4',6 |
| 12 | 3,4 | 65 | 2,3,5,6 | 119 | 2,3',4,4',6 | 172 | 2,2',3,3',4,5,5' |
| 13 | 3,4' | 66 | 2,3',4,4' | 120 | 2,3',4,5,5' | 173 | 2,2',3,3',4,5,6 |
| 14 | 3,5 | 67 | 2,3',4,5 | 121 | 2,3',4,5',6 | 174 | 2,2',3,3',4,5,6' |
| 15 | 4,4' | 68 | 2,3',4,5' | 122 | 2',3,3',4,5 | 175 | 2,2',3,3',4,5',6 |
| Trichloro- | | 69 | 2,3',4,6 | 123 | 2',3,4,4',5 | 176 | 2,2',3,3',4,6,6' |
| 16 | 2,2',3 | 70 | 2,3',4',5 | 124 | 2',3,4,5,5' | 177 | 2,2',3,3',4',5,6 |
| 17 | 2,2',4 | 71 | 2,3',4',6 | 125 | 2',3,4,5,6' | 178 | 2,2',3,3',5,5',6 |
| 18 | 2,2',5 | 72 | 2,3',5,5' | 126 | 3,3',4,4',5 | 179 | 2,2',3,3',5,6,6' |
| 19 | 2,2',6 | 73 | 2,3',5',6 | 127 | 3,3',4,5,5' | 180 | 2,2',3,4,4',5,5' |
| 20 | 2,3,3' | 74 | 2,4,4',5 | Hexachloro- | | 181 | 2,2',3,4,4',5,6 |
| 21 | 2,3,4 | 75 | 2,4,4',6 | 128 | 2,2',3,3',4,4' | 182 | 2,2',3,4,4',5',6 |
| 22 | 2,3,4' | 76 | 2',3,4,5 | 129 | 2,2',3,3',4,5 | 183 | 2,2',3,4,4',5',6 |
| 23 | 2,3,5 | 77 | 3,3',4,4' | 130 | 2,2',3,3',4,5' | 184 | 2,2',3,4,4',6,6' |
| 24 | 2,3,6 | 78 | 3,3',4,5 | 131 | 2,2',3,3',4,6 | 185 | 2,2',3,4,5,5',6 |
| 25 | 2,3',4 | 79 | 3,3',4,5' | 132 | 2,2',3,3',4,6' | 186 | 2,2',3,4,5,6,6' |
| 26 | 2,3',5 | 80 | 3,3',5,5' | 133 | 2,2',3,3',5,5' | 187 | 2,2',3,4',5,5',6 |
| 27 | 2,3',6 | 81 | 3,4,4',5 | 134 | 2,2',3,3',5,6 | 188 | 2,2',3,4',5,6,6' |
| 28 | 2,4,4' | Pentachloro- | | 135 | 2,2',3,3',5,6' | 189 | 2,3,3',4,4',5,5' |
| 29 | 2,4,5 | 82 | 2,2',3,3',4 | 136 | 2,2',3,3',6,6' | 190 | 2,3,3',4,4',5,6 |
| 30 | 2,4,6 | 83 | 2,2',3,3',5 | 137 | 2,2',3,4,4',5 | 191 | 2,3,3',4,4',5',6 |
| 31 | 2,4',5 | 84 | 2,2',3,3',6 | 138 | 2,2',3,4,4',5' | 192 | 2,3,3',4,5,5',6 |
| 32 | 2,4',6 | 85 | 2,2',3,4,4' | 139 | 2,2',3,4,4',6 | 193 | 2,3,3',4',5,5',6 |
| 33 | 2',3,4 | 86 | 2,2',3,4,5 | 140 | 2,2',3,4,4',6' | Octochloro- | |
| 34 | 2',3,5 | 87 | 2,2',3,4,5' | 141 | 2,2',3,4,5,5' | 194 | 2,2',3,3',4,4',5,5' |
| 35 | 3,3',4 | 88 | 2,2',3,4,6 | 142 | 2,2',3,4,5,6 | 195 | 2,2',3,3',4,4',5,6 |
| 36 | 3,3',5 | 89 | 2,2',3,4,6' | 143 | 2,2',3,4,5,6' | 196 | 2,2',3,3',4,4',5',6' |
| 37 | 3,4,4' | 90 | 2,2',3,4',5 | 144 | 2,2',3,4,5',6 | 197 | 2,2',3,3',4,4',6,6' |
| 38 | 3,4,5 | 91 | 2,2',3,4',6 | 145 | 2,2',3,4,6,6' | 198 | 2,2',3,3',4,5,5',6 |
| 39 | 3,4',5 | 92 | 2,2',3,5,5' | 146 | 2,2',3,4',5,5' | 199 | 2,2',3,3',4,5,6,6' |
| Tétrachloro- | | 93 | 2,2',3,5,6 | 147 | 2,2',3,4',5,6 | 200 | 2,2',3,3',4,5',6,6' |
| 40 | 2,2',3,3' | 94 | 2,2',3,5,6' | 148 | 2,2',3,4',5,6' | 201 | 2,2',3,3',4,5,5',6' |
| 41 | 2,2',3,4 | 95 | 2,2',3,5',6 | 149 | 2,2',3,4',5',6 | 202 | 2,2',3,3',5,5',6,6' |
| 42 | 2,2',3,4' | 96 | 2,2',3,6,6' | 150 | 2,2',3,4',6,6' | 203 | 2,2',3,4,4',5,5',6 |
| 43 | 2,2',3,5 | 97 | 2,2',3',4,5 | 151 | 2,2',3,5,5',6 | 204 | 2,2',3,4,4',5,6,6' |
| 44 | 2,2',3,5' | 98 | 2,2',3',4,6 | 152 | 2,2',3,5,6,6' | 205 | 2,3,3',4,4',5,5',6 |
| 45 | 2,2',3,6 | 99 | 2,2',4,4',5 | 153 | 2,2',4,4',5,5' | Nonachloro- | |
| 46 | 2,2',3,6' | 100 | 2,2',4,4',6 | 154 | 2,2',4,4',5,6' | 206 | 2,2',3,3',4,4',5,5',6 |
| 47 | 2,2',4,4' | 101 | 2,2',4,5,5' | 155 | 2,2',4,4',6,6' | 207 | 2,2',3,3',4,4',5,6,6' |
| 48 | 2,2',4,5 | 102 | 2,2',4,5,6' | 156 | 2,3,3',4,4',5 | 208 | 2,2',3,3',4,5,5',6,6' |
| 49 | 2,2',4,5' | 103 | 2,2',4,5',6 | 157 | 2,3,3',4,4',5' | Décachloro- | |
| 50 | 2,2',4,6 | 104 | 2,2',4,6,6' | 158 | 2,3,3',4,4',6 | 209 | 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6' |

Note : Adapté de Carrier (1991).

4.4 LES PRODUITS COMMERCIAUX À BASE DE BPC ET LEURS PRINCIPAUX CONTAMINANTS

4.4.1 Les produits commerciaux à base de BPC

Les produits commerciaux à base de BPC fabriqués autrefois étaient formés d'un mélange de 60 à 70 congénères qui ont été choisis en fonction de leurs propriétés particulières. Par exemple, dans le but de diminuer la viscosité, on leur avait associé parfois un mélange d'isomères de tri-chlorobenzène et de tétra-chlorobenzène. Parmi ces produits commerciaux, on trouvait les Aroclors qui ont été les plus utilisés au Canada et aux États-Unis. Le Tableau 4-3 présente les principaux producteurs de BPC jadis dans le monde.

Tableau 4-3 Principaux producteurs de BPC

| Nom commercial | Fabriquant | Pays |
|------------------------|-----------------|-------------|
| Apirolio | Caffaro | Italie |
| Aroclor | Monsanton | États-Unis |
| Clophen | Bayer | RFA |
| Kanechlor ^a | Mitsubishi | Japon |
| Pyralène | Prodelec | France |
| Pyranol | General Electic | États-Unis |
| Pyrochlor | Monsanto | Royaume-Uni |
| Aceclor | ACEC | Belgique |

Note : Adapté de Carrier (1991).

^a Produit en cause dans les intoxications de Yusho et de Yu-Cheng.

Il existait une variété de produits Aroclor (AR) : 1242, 1248, 1254, 1260, 1016, etc. Dans cette numérotation, les deux premiers chiffres, soit 12, indiquaient qu'il s'agissait d'un produit à base de BPC et les deux derniers fournissaient le pourcentage de chlore contenu dans le produit. Ainsi, le produit commercial AR-1242 était un produit à base de BPC comprenant 42 % de chlores. Néanmoins, une exception existait pour le produit AR-1016 qui fut fabriqué par distillation à partir de l'AR-1242. Dans l'AR-1016, le pourcentage de chlore passait de 42 à 41 % et la proportion des isomères à faible teneur de chlore augmentait, ce qui rendait le produit plus facilement biodégradable (Carrier, 1991). Tel que présenté au Tableau 4-4, il faut souligner que les produits commerciaux à base de BPC comprenaient des niveaux non négligeables de PCDF.

Tableau 4-4 Concentration de PCDF totaux dans les produits commerciaux à base de BPC

| Pays | Produits commerciaux (année de production) | Concentration de PCDF totaux (ppm) | Références |
|-------------------|---|---|----------------------------|
| États-Unis | Aroclors | | |
| | AR-1242 (1969) | 0,2 | Albro et coll. (1977) |
| | | 3 | Miyata et Kashimoto (1978) |
| | AR-1248 (1969) | 2 | Bowes et coll. (1975) |
| | | 2 | Miyata et Kashimoto (1976) |
| | AR-1254 (1969) | 1,2 | Bowes et coll. (1975) |
| | 1,9 | Miyata et Kashimoto (1978) | |
| | AR-1016 (1972) | non décelable | |
| | | 0,005 | Albro et coll. (1977) |
| | | 0,001 | Bowes et coll. (1975) |
| Japon | Kanechlors | | |
| | KC-300 (avant 1972) | 9 | Miyata et coll. (1976) |
| | KC-400 (avant 1968) | 18 | Miyata et coll. (1976) |
| | KC-500 (avant 1972) | 14 | Miyata et coll. (1976) |
| | KC-600 (avant 1972) | 16 | Miyata et coll. (1976) |

Note : Adapté de Carrier (1991).

Par ailleurs, compte tenu du fait que la toxicité des BPC varie selon les congénères, il apparaît pertinent de présenter la composition chimique des Aroclors retrouvés le plus souvent dans la littérature, soit les AR 1016, 1242, 1254 et 1260. Le Tableau 4-5 présente les pourcentages des principaux congénères de BPC mesurés dans des échantillons de ces Aroclors. Cependant, il faut savoir que d'un lot d'Aroclor donné à l'autre, la contribution relative de chaque congénère pouvait varier (Arnold et coll., 1999). Il est important de mentionner que dans la dernière décennie de fabrication des Aroclors, les AR 1016 et 1242 étaient les produits à base de BPC les plus commercialisés. Ces derniers ne contenaient pas de BPC hautement chlorés (sept chlores et plus) (voir Tableau 4-6).

Tableau 4-5 Composition chimique des Aroclors 1016, 1242, 1254, 1254 et 1260

| Congénères de BPC | Pourcentage | | | | Congénères de BPC | Pourcentage | | | |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1016 ^a | 1242 ^a | 1254 ^b | 1260 ^c | | 1016 ^a | 1242 ^a | 1254 ^b | 1260 ^c |
| 1 | 0,80 | 0,68 | - | - | 75 | 2,40 | 2,18 | - | - |
| 2 | 0,10 | 0,04 | - | - | 76 | - | trace | - | - |
| 3 | 1,00 | 0,22 | - | - | 77 | - | 0,34 | - | - |
| 4 | 4,36 | 3,99 | - | - | 78 | - | 0,52 | - | - |
| 6 | 1,37 | 1,24 | - | - | 79 | - | 0,24 | - | - |
| 7 | 1,16 | 1,04 | - | - | 81 | - | 0,28 | - | - |
| 8 | 10,30 | 8,97 | - | - | 84 | 0,01 | 0,38 | - | - |
| 9 | 0,34 | 0,31 | - | - | 85 | - | 0,40 | - | - |
| 10 | 0,20 | 0,13 | - | - | 91 | - | Trace | - | - |
| 12 | 0,11 | 0,09 | - | - | 92 | - | 0,25 | - | - |
| 13 | 0,12 | 0,12 | - | - | 95 | 0,18 | 0,53 | - | 3,8 |
| 14 | 0,37 | 0,35 | - | - | 97 | - | 0,12 | - | - |
| 15 | 1,07 | 0,99 | - | - | 98 | 0,04 | 0,13 | - | - |
| 16 | 3,50 | 3,25 | - | - | 99 | - | 0,55 | - | - |
| 17 | 3,14 | 2,92 | - | - | 101 | - | 0,27 | 5,4 | 5,2 |
| 18 | 10,87 | 9,36 | - | - | 105 | - | 0,09 | - | - |
| 19 | 1,08 | 0,97 | - | - | 108 | 0,16 | 0,46 | - | - |
| 20 | 3,99 | 3,64 | - | - | 113 | 0,01 | 0,39 | - | - |
| 22 | 2,80 | 2,64 | - | - | 118 | - | - | 7,5 | - |
| 25 | 1,79 | 1,68 | - | - | 120 | - | 0,31 | - | - |
| 26 | 0,62 | 0,55 | - | - | 121 | - | 0,92 | - | - |
| 27 | 0,58 | 0,54 | - | - | 123 | - | 0,36 | - | - |
| 28 | 14,48 | 13,30 | - | - | 126 | - | 0,03 | - | - |
| 31 | 4,72 | 4,53 | - | - | 127 | - | 0,05 | - | - |
| 32 | 2,31 | 2,15 | - | - | 132 | - | - | - | 3,8 |
| 33 | 3,08 | 2,83 | - | - | 135 | - | - | - | 1,8 |
| 35 | 0,38 | 0,66 | - | - | 137 | - | 0,08 | - | - |
| 37 | 1,89 | 1,62 | - | - | 138 | - | - | 5,6 | 11,5 |
| 39 | 1,08 | 1,03 | - | - | 141 | - | - | - | 3,1 |
| 40 | 0,18 | 0,15 | - | - | 143 | - | 0,07 | - | - |
| 41 | 2,00 | 1,67 | - | - | 144 | - | - | - | 9,4 |
| 43 | 0,47 | 0,44 | - | - | 146 | - | - | - | 1,6 |
| 44 | 1,14 | 1,06 | - | - | 148 | - | - | - | 1,6 |
| 45 | 1,00 | 0,90 | - | - | 149 | - | - | - | 1,3 |
| 46 | 0,33 | 0,31 | - | - | 151 | - | - | - | 2,9 |
| 47 | 1,81 | 1,65 | - | - | 153 | - | 0,02 | 7 | 9,9 |
| 48 | 1,41 | 1,33 | - | - | 158 | - | - | - | 1,0 |
| 49 | 3,48 | 3,28 | - | - | 164 | - | - | - | - |
| 52 | 4,35 | 4,08 | - | 0,7 | 170 | - | - | 0,65 | 3,7 |
| 53 | 1,07 | 0,97 | - | - | 174 | - | - | - | 3,6 |
| 54 | 0,19 | 0,17 | - | - | 177 | - | - | - | 1,1 |
| 56 | - | 0,60 | - | - | 179 | - | - | - | 1,1 |
| 60 | - | 0,21 | - | - | 180 | - | - | 1,6 | 7,0 |
| 66 | 0,14 | 0,81 | - | - | 181 | - | - | 1,7 | - |
| 70 | - | 1,11 | - | - | 182 | - | - | - | - |
| 72 | - | 0,33 | - | - | 183 | - | - | - | - |
| 74 | 1,35 | 2,02 | - | - | 187 | - | - | 1,9 | - |

Note : Adapté de Carrier (1991).

^a Tiré d'Albro et Parker (1979).

^b Tiré de Bühler et coll. (1988).

^c Tiré de Schulte et Malisch (1983).

Tableau 4-6 Composition moléculaire moyenne des Aroclors 1016, 1242, 1248, 1254 et 1260

| Groupes d'isomères | % d'isomères dans les Aroclors (en poids) | | | | |
|--------------------|---|---------|---------|---------|---------|
| | AR 1016 | AR 1242 | AR 1248 | AR 1254 | AR 1260 |
| Mono-chlorés | 2 | 1 | | | |
| Di-chlorés | 19 | 17 | 2 | | |
| Tri-chlorés | 57 | 52 | 18 | | |
| Tétra-chlorés | 22 | 25 | 40 | 11 | |
| Penta-chlorés | | 5 | 36 | 49 | 12 |
| Hexa-chlorés | | | 4 | 34 | 38 |
| Hepta-chlorés | | | | 6 | 41 |
| Octa-chlorés | | | | | 8 |
| Nona-chlorés | | | | | 1 |

Note : Adapté de Carrier (1991).

4.4.2 Contamination des produits commerciaux à base de BPC

Parmi les contaminants de produits commerciaux à base de BPC rejetés jadis dans l'environnement, on compte les familles des PCDF, des polychloro-quaterphényles (PCQ) et des polychloronaphtalènes (PCN). Plus rarement, des familles telles que les polychloroterphényles (PCT), les polychlorométhylsulfones (PCM) et les polychloroquaterphényles-éther (PCQ-éther) peuvent être identifiées. Les PCDF sont néanmoins les contaminants les plus ciblés compte tenu de leur degré de toxicité élevé et du fait qu'ils génèrent des PCDD considérés encore plus toxiques (Carrier, 1991).

Étant donné que l'activité biologique est liée à la structure chimique d'un composé, il est pertinent de présenter certaines molécules de la grande famille des hydrocarbures aromatiques polychlorés (HAPC) qui ont certaines similarités structurales avec les BPC et qui pourraient contribuer aux effets toxiques observés.

4.4.2.1 Les polychlorodibenzofurannes (PCDF) et les polychlorodibenzodioxines (PCDD)

Comme les BPC, les PCDF et les PCDD appartiennent à la grande famille des HAPC. Leurs propriétés physico-chimiques et biologiques sont similaires et seraient attribuables à leurs structures chimiques voisines (Figure 4-3).

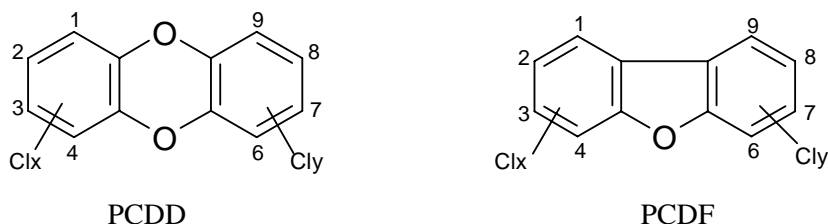


Figure 4-3 Représentation de la structure générale des PCDD et des PCDF, $x + y = 1$ à 8

Pour ces deux familles, le nombre d'atomes de chlore peut varier de 1 à 8. Il en résulte 75 congénères possibles pour le PCDD et 135 pour le PCDF. Comme pour les BPC, en considérant le nombre d'atomes de chlore des congénères PCDD et PCDF, on peut répertorier huit séries d'homologues pour chacune des familles allant de mono- à octo-CDD ou CDF. Certains de leurs congénères sont réputés être parmi les substances les plus toxiques. La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (2,3,7,8-TCDD) est considérée la plus toxique dans ces deux familles.

Il est à noter que les isomères de PCDD et de PCDF avec au moins quatre atomes de chlore et possédant des substitutions en position 2, 3, 7 et 8 représentent les molécules les plus toxiques dans chacune des séries d'homologues (Carrier, 1991). On dénombre 17 molécules parmi les isomères de PCDD et PCDF qui possèdent ces substitutions.

Lors de la combustion de BPC, des PCDD et PCDF peuvent être formés (Carrier, 1991). Erickson et coll. (1984) démontrèrent que les BPC pouvaient être des précurseurs de PCDF et dans une moindre mesure de PCDD. Selon ces auteurs, ce mécanisme induirait la perte de deux atomes de chlore par la molécule de BPC. Addis (1986) a évalué que les isomères de PCDD et PCDF avec une substitution en position 2, 3, 7 et 8 représentaient environ un tiers du total des isomères formés dans chaque série d'homologues.

Par ailleurs, les polychlorobenzènes (PCBZ) peuvent aussi être des précurseurs des PCDD et PCDF (Carrier, 1991). Buser (1979) a démontré que la combustion des tri-, tétra- et pentachlorobenzène se produisait à des températures similaires à celles des BPC, et qu'ils pouvaient être aussi des précurseurs de PCDF et du chlorophénol, un autre précurseur du PCDD. Rappelons que dans l'incendie de l'édifice fédéral américain à Binghamton en 1981, le fluide électrique qui avait pris feu comprenait 40 % de tri- et tétra-chlorobenzène.

4.4.2.2 Les polychloropyrènes (PCPY)

Les polychloropyrènes (PCPY) sont des produits de la combustion incomplète des BPC découverts par Rappe et coll. (1982) à l'occasion de la survenue d'un incendie en Suède.

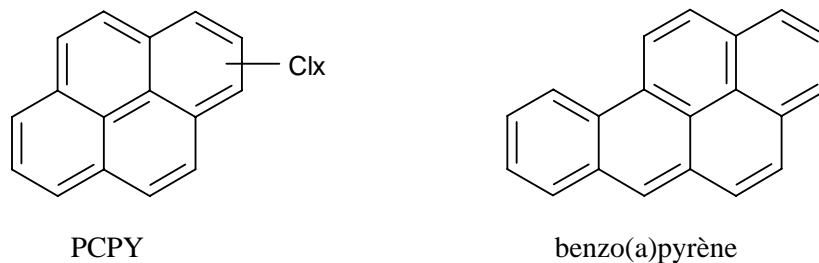


Figure 4-4 Représentation de la structure générale des PCPY ($x = 1$ à 10) et du benzo(a)pyrène

Bien qu'on ne connaisse pas leurs propriétés physico-chimiques et biologiques, ils pourraient avoir des propriétés semblables à la molécule de base de cette famille, le benzo(a)pyrène. Ce dernier est reconnu comme étant cancérigène probable chez l'humain; la substitution d'atomes d'hydrogène par des atomes de chlore contribuerait à favoriser leur persistance et leur bioaccumulation.

4.4.2.3 Les polychlorobiphénylènes (PCBP)

Les polychlorobiphénylènes (PCBP) ont une structure similaire à celle des PCDF et des PCDD sauf que les PCBP ne contiennent pas d'atome d'oxygène. On compte 75 congénères de PCBP pouvant avoir entre un et huit atomes de chlore (Carrier, 1991).

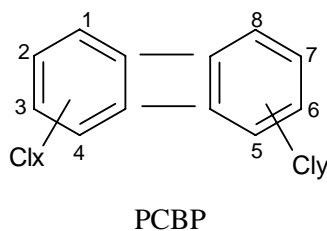


Figure 4-5 Représentation de la structure générale des PCBP, $x + y = 1$ à 8

4.4.2.4 Les polychloroquaterphényles (PCQ)

Les molécules de la famille des polychloroquaterphényles (PCQ) comprennent quatre noyaux biphényles qui existent sous six configurations (Figure 4-6). Un congénère PCQ peut posséder de 1 à 18 atomes de chlore; il y a donc plus de 100 000 congénères possibles (Carrier, 1991).

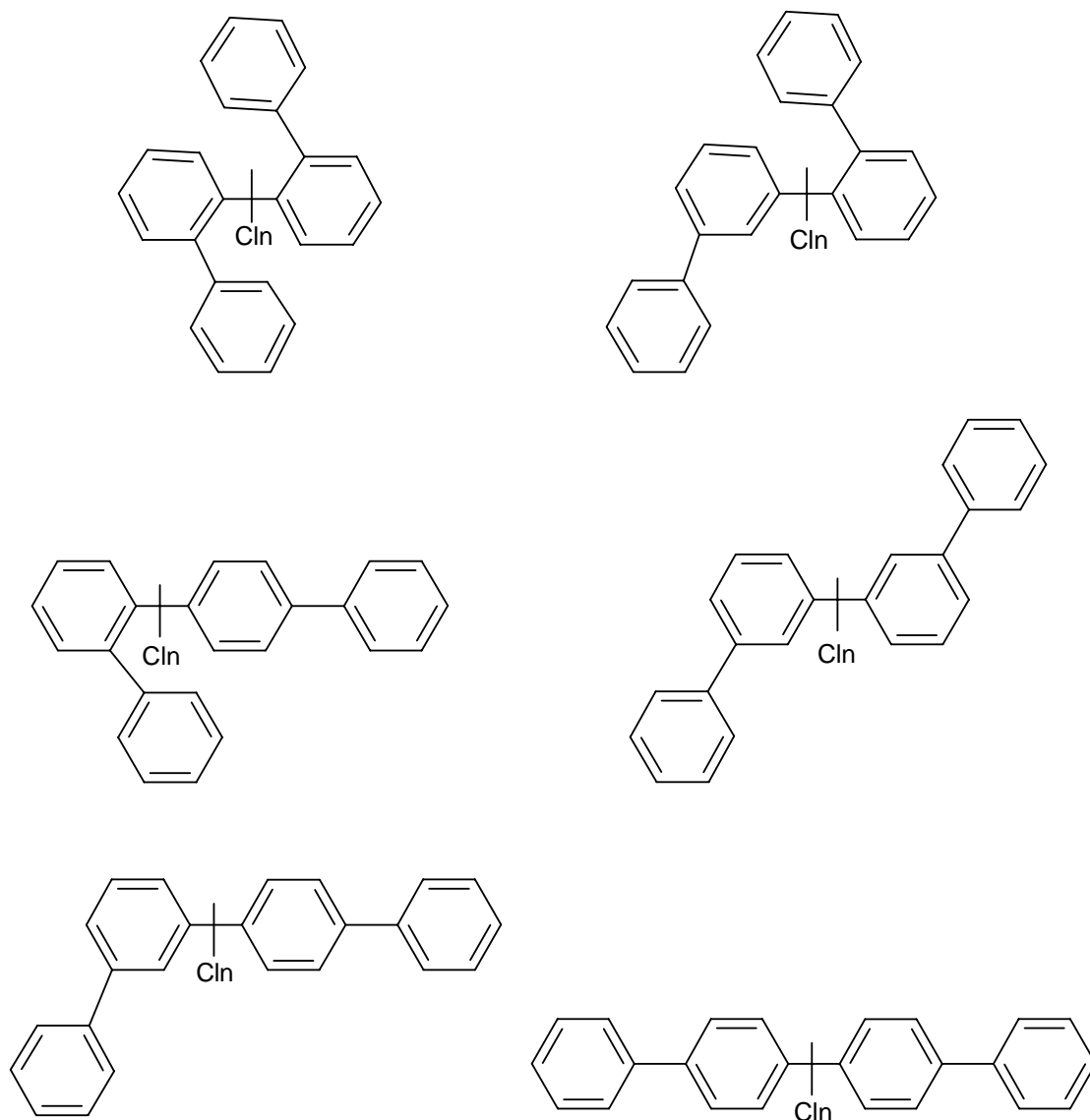


Figure 4-6 Représentation de la structure générale des polychloroquaterphényles (PCQ) avec $n = 1$ à 18

Les PCQ sont des molécules chimiques très stables et très persistantes. Elles ont une demi-vie trois fois plus longue que celle des BPC. Des études expérimentales menées par Kashimoto et Miyata (1987) ont montré que leur degré de toxicité était légèrement inférieur à celui des BPC.

4.5 PRINCIPALES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DES BPC

On peut subdiviser les principales propriétés des BPC en deux sous-groupes : les propriétés qui ont été à l'origine de leur utilisation dans le domaine industriel et les propriétés qui expliquent leur présence et leur toxicité dans les tissus humains.

Dans l'industrie, le développement des applications des BPC entre 1930 et 1970 est attribuable, d'une part, à leur grande stabilité thermique et à leur faible inflammabilité et, d'autre part, à leur point d'ébullition élevé et à leur faible tension de vapeur. Ces propriétés physico-chimiques ont permis aux BPC d'être utilisés comme isolants et diélectriques aussi bien dans les équipements électriques, dans les transformateurs que dans les condensateurs. Par ailleurs, les BPC possèdent des propriétés qui influencent leurs activités sur le plan environnemental et biologique et qui expliquent leur toxicité chez l'humain. Il s'agit d'une grande stabilité chimique, une faible solubilité dans l'eau, une grande lipophilie et une tendance à la bioaccumulation.

1) Une grande stabilité chimique :

Ces molécules ont la propriété de résister fortement à l'oxydation, soit par les acides, les bases ou les autres agents chimiques, et les rend ainsi peu biodégradables. Cette stabilité est d'autant plus élevée que les molécules de BPC comprennent un nombre plus élevé d'atomes de chlore (Carrier, 1991).

2) Une faible solubilité dans l'eau :

Cette propriété favorise la déposition des BPC dans les sédiments d'où leur faible concentration dans l'eau, de l'ordre du ppb. Il est estimé que plus de 88% du contenu en BPC dans les écosystèmes aquatiques se retrouvent aux niveaux des sédiments (Carrier, 1986). La solubilité des molécules de BPC dans l'eau est d'autant plus faible que celles-ci comprennent un plus grand nombre d'atomes de chlore (Carrier, 1991).

3) Une lipophilie élevée :

Les BPC ont une solubilité élevée dans les graisses et dans les milieux non-polaires. Contrairement à la solubilité dans l'eau, la lipophilie augmente avec le niveau de chloration des molécules de BPC (Carrier, 1991). Le logarithme du coefficient de partition octanol-eau ($\log K_{ow}$) se situe entre 4,2 et 8,26. La valeur inférieure a été mesurée pour le congénère mono-chlorosubstitué en position 2 et celle supérieure pour le congénère déca-chlorosubstitué. Le coefficient K_{ow} peut ainsi varier d'un facteur de 10 000 à 100 millions (Shiu et Mackay, 1986).

4) Une propension à la bioaccumulation :

La bioaccumulation se définit comme la capacité que possèdent les êtres vivants à retenir dans l'organisme les substances qu'ils absorbent. Comme les BPC ont à la fois une très faible solubilité dans l'eau et une solubilité élevée dans les lipides, ils ont tendance à s'accumuler dans l'environnement et dans les organismes vivants, notamment dans les tissus biologiques. Une grande partie des BPC qui sont émis dans l'environnement contaminent les sols et atteignent les écosystèmes aquatiques. Les animaux, poissons et oiseaux bioaccumulent ainsi les BPC qui finissent par atteindre les humains par la chaîne alimentaire (Carrier, 1986). Le facteur déterminant dans cette bioaccumulation est en fait la biotransformation lente des BPC (Carrier, 1991). Néanmoins, la vitesse de métabolisme d'un congénère par rapport à un autre peut varier en fonction de trois facteurs :

- i)* Le nombre d'atomes de chlore : plus la teneur en chlore d'un congénère est élevée, plus son métabolisme est lent et plus sa persistance dans l'organisme est grande (Brown, 1994; Safe, 1992). Ainsi, les hexachlorobiphényles, par exemple, seront métabolisés plus lentement que les trichlorobiphényles. Par conséquent, les premiers seront plus persistants dans l'organisme et seront présents à des concentrations suffisamment élevées pour être détectables.

- ii)* La présence d'atomes de chlore en position ortho : dans une même série d'homologues, les congénères de BPC avec un ou plusieurs atomes de chlore en position ortho (2, 6, 2', 6') sont métabolisés plus lentement que les congénères non-ortho substitués. Pour cette raison, pour une même série d'homologues, les congénères ortho substitués sont abondants dans les tissus humains et, de ce fait, ils sont plus facilement quantifiables que les congénères non-ortho substitués (Tableau 4-7).

- iii)* La présence d'atomes de chlore en position para et méta : lorsque les substitutions en position 3, 3', 4 et 4' disparaissent, la vitesse de biotransformation des congénères devient plus rapide et par conséquent la bioaccumulation diminue considérablement.

De toutes ces propriétés, il ressort que les congénères de BPC qui sont quantifiables dans les tissus humains, pour un niveau d'exposition correspondant au bruit de fond, sont ceux dont le métabolisme est plus lent, ce qui les rend plus persistants dans l'organisme humain. Étant donné le caractère très lipophile des BPC, leur distribution se fait principalement dans les lipides. Il est donc attendu que les congénères ortho-chlorés et possédant au moins une substitution en position para soient présents en plus grande quantité dans l'organisme. Le Tableau 4-7 confirme bien cette analyse.

Tableau 4-7 Congénères de BPC les plus souvent mesurés dans les tissus humains pour un niveau d'exposition correspondant au bruit de fond

| No d'identification ^a | Formule chimique |
|----------------------------------|------------------|
| 28 | 2,4,4' |
| 74 | 2,4,4',5 |
| 99 | 2,2',4,4',5 |
| 118 ^b | 2,3',4,4',5 |
| 138 ^b | 2,2',3,4,4',5' |
| 153 ^b | 2,2',4,4',5,5' |
| 156 | 2,3,3',4,4',5 |
| 170 | 2,2',3,3',4,4',5 |
| 180 ^b | 2,2',3,4,4',5,5' |
| 183 | 2,2',3,4,4',5',6 |
| 187 | 2,2',3,4',5,5',6 |

Note 1: Adpaté de Carrier (1991).

Note 2: De façon générale, les BPC « dioxin-like » (*i.e.*, BPC 77, 126 et 169) sont mesurés seulement lorsque les dioxines et furannes sont analysées. Les concentrations obtenues des BPC « dioxin-like » sont environ 10⁴ fois plus faibles que les celles des congénères de BPC les plus persistants (Ayotte et coll., 1997). Leur contribution relative aux BPC totaux est donc très faible, voire négligable.

^a Numéro d'identification selon la classification de Ballschmiter et Zell (1980).

^b Ces congénères représentent plus de 43 % des BPC contenus dans les tissus humains (Newsome et coll., 1995).

Il est à noter que les congénères de BPC octa-, nona- et déca-chlorés ont une structure chimique leur conférant une propension à la bioaccumulation. Cependant, ces familles d'homologues ne sont pas souvent détectables dans les tissus humains puisqu'ils étaient présents en concentrations négligeables dans les produits commerciaux à base de BPC déversés jadis dans l'environnement.

4.6 TOXICITÉ DES BPC

Il existe une grande variation interspèce dans la toxicité des BPC mais également une grande variation dans la toxicité des différents congénères de BPC chez une même espèce. Dans les tissus humains, la toxicité relative des différents congénères de BPC est fonction du potentiel toxique de chaque congénère et de la concentration du congénère. Le nombre et la position des atomes de chlore sur les noyaux biphényles sont des déterminants de la toxicité des congénères de BPC. De ce fait, même deux congénères de BPC isomères (avec le même nombre d'atomes de chlore mais dont les positions sont différentes) peuvent présenter un potentiel toxique différent. En revanche, et contrairement à ce que l'on pourrait penser, les congénères les plus persistants ne sont pas nécessairement les plus toxiques.

Les congénères de BPC ayant les potentiels toxiques les plus élevés sont le 3,4,3',4'-tétra-chlorobiphényle (BPC 77), le 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphényle (BPC 126) et le 3,4,5,3',4',5'-hexachlorobiphényle (BPC 169). Ces congénères ont la caractéristique de ne pas posséder de substitutions chlorées en position ortho (2, 6, 2' et 6') et d'avoir, sur chaque phényle, la substitution chlorée en position para et au moins une substitution chlorée en position méta. Ceci leur confère une

conformation planaire; on qualifie alors ces derniers congénères de coplanaires non-ortho. Ces congénères ont un mécanisme d'action qui s'apparente à celui de la 2,3,7,8-TCDD, d'où leur appellation de BPC « dioxin-like ». Cependant, étant donné que ces congénères sont relativement peu persistants, ils sont présents à l'état de traces dans les tissus humains (Carrier, 1991).

Dans les années 1980, il a été documenté que certaines molécules de dioxines et furannes, plus précisément les 17 congénères de PCDD/PCDF avec substitutions chlorées aux positions 2, 3, 7 et 8, ainsi que les BPC 77, 126 et 169 partagent la particularité d'agir par l'intermédiaire d'un mécanisme d'action commun. Ces molécules se lient à une protéine endogène cytoplasmique, appelée le récepteur Ah. Cette liaison produit une cascade d'événements dont l'expression de plusieurs gènes (Whitlock, 1990). La force de cette réponse est fonction de l'affinité de la molécule pour ce récepteur. Il existe en effet une forte corrélation entre cette affinité pour le récepteur Ah et le potentiel de ces molécules à induire certaines enzymes (AHH, EROD) et isoenzymes (cytochromes P450-1A1 et P450-1A2), d'une part, et leur potentiel à provoquer des effets toxiques, d'autre part (Safe, 1990).

Ce mécanisme d'action commun a amené des chercheurs à proposer un mode de calcul pour estimer la toxicité d'un mélange de PCDD/PCDF et de BPC « dioxin-like » contenus dans les tissus humains (NATO/CCMS, 1988). Cette méthode consiste à attribuer à chaque congénère un facteur d'équivalence toxique (TEF_i) relatif à la toxicité de la molécule la plus toxique de ces familles, la 2,3,7,8-TCDD. En d'autres termes, le TEF_i correspond au rapport du potentiel toxique du congénère sur celui de la 2,3,7,8-TCDD, dont la TEF est égale à un. Un équivalent toxique pour chacun des congénères présents dans un tissu (TEQ_i) peut alors être établi en multipliant leur concentration par leur TEF_i correspondant. L'équivalent toxique du mélange est alors égal à la somme des TEQ des congénères contenus dans le mélange.

$$\text{TEQ} = \sum [\text{PCDD}_i] \cdot \text{TEF}_i + \sum [\text{PCDF}_i] \cdot \text{TEF}_i + \sum [\text{BPC}_i] \cdot \text{TEF}_i$$

Le TEF propre à chaque molécule est présenté dans une table d'équivalence toxique (Tableau 4-8). Ces valeurs de TEF ont été établies par l'Agence de protection environnementale américaine (U.S. EPA) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en s'appuyant sur les données scientifiques disponibles dans la littérature. Ces TEF ont été établis en attribuant un plus grand poids aux études portant sur les effets à long terme plutôt qu'à court terme (Safe, 1990, 1997; Ahlborg et coll., 1994). Leur utilisation a été validée avec des mélanges de dioxines et de furannes pour des effets tels que l'induction d'enzymes et la promotion de tumeurs.

Certains auteurs ont également déterminé des équivalents toxiques pour les congénères de BPC mono-orthochlorés (avec un seul atome de chlore en position ortho) (Safe, 1990; CDC, 2005). Leur potentiel toxique peut néanmoins être 10 000 fois plus faible que celui de la 2,3,7,8-TCDD. Toutefois, étant donné les concentrations élevées des congénères mono-orthosubstitués par rapport aux PCDD/PCDF et aux congénères de BPC 77, 126, 169, leur contribution à l'équivalent toxique total (TEQ) devient non-négligeable (Schantz et coll., 2003). D'autres auteurs ont aussi établi des équivalents toxiques pour les congénères de BPC di-orthosubstitués (Wolff et Toniolo, 1995; Wolff et coll., 1997).

Tableau 4-8 Équivalents toxiques (2,3,7,8-TCDD éq) pour les congénères de PCDD/PCDF et les BPC coplanaires non-ortho et BPC mono-ortho

| Dioxines (PCDD) | TEF | Furannes (PCDF) | TEF | BPC | TEF |
|-----------------------------|--------|----------------------|-------|-------------------------------|--------|
| 2,3,7,8-TCDD | 1 | 2,3,7,8-TCDF | 0,1 | <i>Coplanaires</i> | |
| 1,2,3,7,8-PnCDD | 0,5 | 2,3,4,7,8-PnCDF | 0,05 | 3,3',4,4'-TCB (BPC 77) | 0,0001 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD | 0,1 | 1,2,3,7,8-PnCDF | 0,5 | 3,3',4,4',5-PnCB (BPC 126) | 0,1 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD | 0,1 | 1,2,3,4,7,8-HxCDF | 0,1 | 3,3',4,4',5,5'-HxCB (BPC 169) | 0,01 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD | 0,1 | 1,2,3,7,8,9-HxCDF | 0,1 | <i>Mono-ortho</i> | |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD | 0,01 | 1,2,3,6,7,8-HxCDF | 0,1 | 2,3,3',4,4'-PnCB (BPC 105) | 0,0001 |
| 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD | 0,0001 | 2,3,4,6,7,8-HxCDF | 0,1 | 2,3,4,4',5-PnCB (BPC 118) | 0,0001 |
| | | 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF | 0,01 | 2,3,4,4',5-PnCB (BPC 123) | 0,0001 |
| | | 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF | 0,01 | 2,3,3',4,4',5-HxCB (BPC 156) | 0,0005 |
| | | 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF | 0,001 | 2,3,3',4,4',5-HxCB (BPC 157) | 0,0005 |

Note : Tiré de WHO (1998).

Par ailleurs, une autre méthode a été proposée pour regrouper les différents congénères de BPC selon leur mécanisme d'action (Wolff et Toniolo, 1995; Wolff et coll., 1997) (voir Figure 4-7). Elle consiste à catégoriser les congénères de BPC en trois groupes :

- i) le « Groupe 1 » potentiellement oestrogénique;
- ii) le « Groupe 2 » potentiellement anti-oestrogénique, immunotoxique et « dioxin-like »;
- iii) le « Groupe 3 » inducteur enzymatique de type phénobarbital.

C'est d'ailleurs cette classification qui a suscité davantage de recherches sur les effets endocriniens des BPC.

Les congénères du Groupe 1 agiraient selon le même mécanisme que les hormones oestrogènes et sont donc considérés hormono-mimétiques. Par définition, ils ne possèdent pas de substitution chlorée sur deux atomes de carbone adjacents dont au moins un en position para et ce, sur au moins un des deux noyaux biphényles. Ce Groupe 1 comprend les congénères suivants : BPC 44, 49, 52, 101, 187, 174, 177 et 201. Quant aux congénères du Groupe 2, ils présentent des propriétés analogues à la 2,3,7,8-TCDD, en agissant par l'intermédiaire du récepteur Ah, et induisent ainsi la famille des enzymes CYP1A. Cette interaction serait à l'origine de l'effet antioestrogénique attribué aux congénères de ce groupe. Dans ce groupe, on retrouve bien entendu les congénères de BPC « dioxin-like », c'est-à-dire les BPC 77, 126 et 169, mais Wolff et ses collaborateurs ont aussi inclus les congénères de BPC mono-orthosubstitués (66, 74, 105, 118, 156, 167) et di-orthosubstitués (128, 138, 170). Dans le Groupe 3, les congénères présentent une activité de type phénobarbital induisant la famille des enzymes CYP2B du cytochrome P450. Ces congénères, les BPC 99, 153, 180, 196, 203 et 183, sont fortement chlorés et comportent un minimum de cinq atomes de chlore. La plupart des congénères de ce groupe ont à la fois les substitutions en position ortho et para; ils sont donc plus persistants que les congénères des autres groupes. Néanmoins, la classification de Wolff et Toniolo (1995) n'est pas

systématique et il existe un certain chevauchement de la capacité des congénères des BPC à induire une activité enzymatique. En effet, les congénères du Groupe 3 peuvent dans une certaine mesure induire les enzymes de la famille CYP1A1 et CYP1A2.

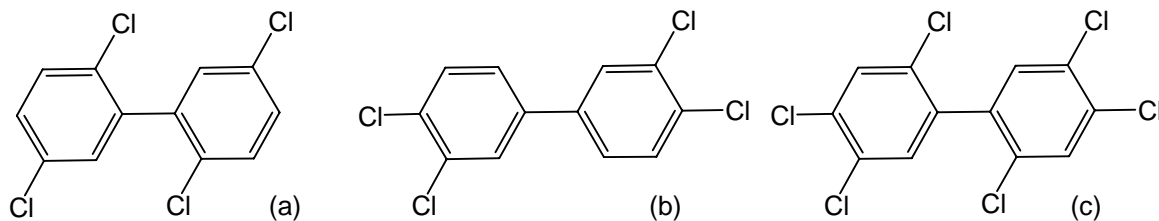


Figure 4-7 Structure générale des congénères de BPC selon leur mécanisme d'action; (a) « Groupe 1 » potentiellement oestrogénique, (b) « Groupe 2 » potentiellement anti-oestrogénique, immunotoxique et « dioxin-like », (3) le « Groupe 3 » inducteur enzymatique de type phénobarbital. (Tiré de Wolff et Toniolo (1995) et Wolff et coll. (1997))

Finalement, on ne peut clore cette section consacrée à la toxicité des BPC sans insister sur le fait que les concentrations des différents congénères de BPC mesurées dans les matrices biologiques à des périodes données sont généralement corrélées les unes aux autres (De Voto et coll., 1997). Dans l'environnement, la population est également exposée de façon concomitante à d'autres contaminants dont les dioxines, les furannes et les pesticides organochlorés. Par conséquent, il devient difficile, voire impossible, de quantifier la part d'un effet toxique donné attribuable uniquement aux BPC et encore moins à un groupe spécifique de congénères de BPC.

4.7 MÉTHODES D'ANALYSE DES BPC

L'identification des BPC dans les différents milieux contaminés, tels que les sols, l'eau, les sédiments et les tissus biologiques d'origine animale ou humaine, se fait par spectroscopie en phase gazeuse. Les études plus anciennes, qui datent du début des années 1980, utilisaient surtout la chromatographie en phase gazeuse sur colonne remplie. Cette méthode permettait de mesurer le total des BPC mais n'identifiait pas les différents congénères. Depuis près de deux décennies, la méthode à haute résolution la plus utilisée, et qui permet d'identifier les différents congénères des BPC, est la chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire. Dans cette méthode, un produit étalon préalablement caractérisé est utilisé. Le temps de rétention et la hauteur du pic de l'étalon permettent d'identifier respectivement le congénère et sa concentration. Cette méthode présente toutefois des limites lorsque les pics se chevauchent et lorsque les concentrations des congénères sont en deçà de la limite de détection.

Les méthodes analytiques, lorsqu'elles sont différentes, rendent la comparaison des études difficile à réaliser. Certains auteurs ont proposé des alternatives telles que l'usage d'un paramètre de conversion selon la méthode analytique utilisée et la concentration du congénère 153 (Longnecker et coll., 2003). Ce congénère représente, selon les références, entre 15 % et 30 % du total des BPC (Newsome et coll., 1995; Longnecker et coll., 2003); il est donc facilement quantifiable et s'est avéré fortement corrélé aux autres congénères et au total des BPC. Des méthodes analytiques plus sophistiquées sont utilisées

dans certaines études plus récentes. Il s'agit de la chromatographie en phase gazeuse avec détection par la spectrométrie de masse (GC-MS), méthode qui offre à la fois une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité (WHO, 1993).

La limite des études épidémiologiques à rendre compte des niveaux d'exposition aux différents congénères ou groupes de congénères réside au niveau de la limite de détection, de la concentration des molécules et des milieux biologiques considérés. Les congénères qui sont persistants vont se retrouver à des concentrations suffisamment élevées pour être mesurés dans tous les tissus biologiques, que ce soit dans le lait maternel, le cordon ombilical ou le sang. C'est le cas des congénères les plus communément mesurés qui sont les BPC 118, 138, 153 et 180. D'autres congénères ne peuvent être quantifiés en raison de leurs concentrations en-dessous de la limite de détection de la méthode d'analyse utilisée. C'est le cas des congénères peu persistants. Les congénères de BPC « dioxin-like » en particulier, en raison de leurs plus faibles concentrations par rapport à ceux plus persistants, nécessitent des volumes d'échantillons plus élevés (Ayotte et coll., 1997), ce qui peut représenter une limite à leur quantification dans certains milieux biologiques tel que le sang.

5 MÉTHODOLOGIE

La réévaluation des risques pour la santé des Canadiens et Canadiennes associés à l'exposition aux BPC a été réalisée suivant trois étapes principales : *i*) l'étude de la cinétique des BPC chez l'humain, *ii*) le bilan des niveaux biologiques de BPC et des apports quotidiens chez les Canadiens et Canadiennes et *iii*) la revue et l'analyse critique des études portant sur l'effet des BPC chez l'humain. Ce chapitre présente la méthodologie utilisée dans chaque partie.

5.1 MÉTHODOLOGIE : ÉTUDE DE LA CINÉTIQUE DES BPC CHEZ L'HUMAIN

La présente section décrit la méthodologie utilisée pour évaluer la relation doses – concentrations biologiques de BPC totaux chez l'humain exposé aux niveaux mesurés dans l'environnement.

Un bilan du devenir de l'ensemble des congénères de BPC dans l'organisme a d'abord été effectué. Cette étape visait à comprendre les mouvements dynamiques des différents congénères durant leur passage dans le corps humain dans le but d'établir les relations qui existent à tout instant entre les doses d'exposition aux BPC totaux, les doses absorbées et les concentrations de BPC totaux mesurées dans les diverses matrices biologiques. Il s'agissait en fait de déterminer les éléments qui conditionnent la cinétique des BPC : *i*) la biodisponibilité des BPC totaux (fraction d'absorption); *ii*) la distribution de la charge corporelle de BPC totaux dans les divers fluides, organes et tissus de l'organisme; *iii*) l'élimination de cette charge. À cette étape, les propriétés physico-chimiques et biologiques spécifiques à chaque congénère ainsi que leur contribution relative au total des BPC mesurés dans les tissus biologiques ont été étudiés afin de comprendre la cinétique globale des BPC totaux dans l'organisme humain. Il est à noter que les BPC « dioxin-like » ont été inclus dans le total des BPC bien que leur contribution relative soit faible.

À partir de cette analyse de la cinétique, un modèle mathématique a été développé pour décrire l'évolution temporelle de la biodisposition (absorption, distribution) de l'ensemble des congénères de BPC dans le corps et de leur élimination hors de l'organisme (biotransformation, excrétion) pour différents scénarios d'exposition. Bien que ce modèle ait été construit pour simuler le devenir de la somme des congénères de BPC dans l'organisme humain, il tient compte de l'effet des variations dans la biodisponibilité et le taux d'élimination des différents types de congénères (*i.e.*, selon leur nombre de chlores et la position de ces derniers sur le noyau biphényle).

Dans le présent rapport, le modèle cinétique fonctionnel décrit est celui de Carrier (1991). Cependant, les valeurs des paramètres impliqués dans ce modèle ont été révisées afin de considérer de nouvelles données de la littérature publiée depuis 1990, telles que les données sur la fraction d'absorption des BPC par les diverses voies d'entrée et le taux d'élimination des congénères de BPC. Ce modèle permet de simuler le devenir de l'ensemble des congénères de BPC dans l'organisme par les voies orale, pulmonaire et cutanée et de déterminer les concentrations atteintes en tout temps pour divers scénarios d'exposition, pendant toute la durée de vie d'un individu. Le modèle tient compte du poids moyen et de la masse lipidique moyenne des Canadiens et Canadiennes en fonction de l'âge (0 à 80 ans) et du sexe.

5.2 MÉTHODOLOGIE : BILAN DES NIVEAUX BIOLOGIQUES DE BPC ET DES APPORTS QUOTIDIENS CHEZ LES CANADIENS ET CANADIENNES

Dans la perspective de l'établissement ou de la révision d'une norme, l'évaluation la plus précise possible de l'exposition est très importante. Cette évaluation doit reposer sur des données fiables afin qu'elle soit représentative de l'exposition réelle des individus.

Dans la présente étude, les données suivantes ont été colligées :

1. Un bilan descriptif des mesures biologiques de BPC chez les Canadiens et Canadiennes

Le portrait des niveaux de BPC dans le plasma et le lait maternel des Canadiens et Canadiennes a été établi sur la base de l'ensemble des recherches réalisées au Canada depuis 1991. Des résumés détaillés de ces études sont présentés en Annexe 1 suivis de tableaux synthèses. Ces tableaux rapportent des statistiques descriptives (p. ex., moyennes arithmétiques et géométriques, médianes) des concentrations de congénères de BPC dans les matrices biologiques des populations canadiennes. Dans le présent rapport, les concentrations de la somme des congénères de BPC dans les matrices biologiques rapportées dans les diverses études ont été comparées afin de déterminer s'il existe des tendances temporelles et géographiques quant aux niveaux des indicateurs de la charge corporelle de BPC chez les Canadiens et Canadiennes. D'une étude à l'autre, il existe des différences dans le nombre de congénères de BPC analysés en laboratoire. Par ailleurs, tous les auteurs n'ont pas ajusté les quantités de BPC pour le contenu lipidique. Les concentrations biologiques ont donc été harmonisées pour permettre la comparaison des diverses données.

2. Des estimations des apports quotidiens en BPC totaux à partir des concentrations dans les différents médias

L'évolution des apports quotidiens en BPC chez les Canadiens et Canadiennes, depuis le début de leur commercialisation, a été estimée sur la base de données de la littérature publiée sur le sujet depuis 1980. Ces apports ont été déterminés à partir des concentrations en BPC totaux dans l'alimentation, l'air, le sol et l'eau ainsi que des taux de contact avec ces différents médias.

Une attention particulière a été apportée à l'exposition des autochtones du Canada parce qu'ils présentent habituellement des niveaux d'exposition plus élevés que le reste de la population générale canadienne. Cette exposition provient principalement de leur alimentation qui est riche en mammifères marins, en poissons et en fruits de mer, aliments généralement plus contaminés par les BPC que d'autres produits.

3. Des prédictions des niveaux biologiques des BPC totaux pour différents scénarios d'exposition

Le modèle cinétique a été utilisé pour prédire les variations dans les niveaux biologiques de BPC au cours des années chez les Canadiens et Canadiennes pour différents scénarios d'exposition réalistes, à partir de l'évolution des apports quotidiens passés en BPC totaux. Ces niveaux ont alors été comparés avec les données biologiques canadiennes publiées par différents auteurs, afin de valider le modèle. Une fois validé, ce dernier a été utilisé pour prédire les niveaux biologiques futurs de BPC dans la population canadienne. Le modèle a également servi à déterminer les niveaux biologiques

correspondant à la dose journalière admissible (DJA) intérimaire de 0,13 µg/kg pc/j établie par Santé Canada.

5.3 MÉTHODOLOGIE : REVUE ET ANALYSE CRITIQUE DES ÉTUDES PORTANT SUR LES EFFETS TOXIQUES ASSOCIÉS AUX BPC

Cette section présente la méthodologie, c'est-à-dire les moyens et la démarche employés menant à vérifier s'il existe une relation causale entre l'exposition aux BPC et des altérations de la santé des sujets exposés et à établir la relation « concentration-réponse » de ces altérations.

L'analyse critique relative aux effets toxiques des BPC chez l'humain a portée sur les recherches épidémiologiques, réalisées à travers le monde, sur les effets potentiels des BPC sur le développement, le système endocrinien, le système immunitaire et le système nerveux des enfants, le système nerveux et le système reproducteur de la femme et de l'homme, sur le métabolisme et sur le risque de développer un cancer en milieu professionnel et dans la population générale. Une recherche exhaustive de la littérature des dernières années a été effectuée. Toutefois, les données antérieures ont aussi été considérées par l'analyse critique des revues de la littérature et en revoyant les articles clés cités dans ces revues.

L'idée même qui sous-tend une revue critique des données publiées sur un sujet donné est d'essayer de dégager, à partir des résultats de l'ensemble des études, des observations générales valables pour des groupes spécifiques (enfants ou adultes) ou pour la population générale.

La démarche suivie dans la présente étude se divise en quatre étapes :

1. La revue bibliographique des études épidémiologiques publiées sur le sujet ;
2. L'analyse descriptive de ces recherches et des résultats obtenus en vue d'en dégager les éléments qui faciliteront l'analyse critique ;
3. L'analyse critique détaillée et systématique de l'ensemble de ces recherches avec comme objectif général de répondre aux questions suivantes :
 - Existe-t-il une relation causale entre l'exposition aux BPC et des altérations de la santé des sujets exposés?
 - Peut-on définir clairement un niveau biologique en-dessous duquel les effets toxiques sont indécélables avec les techniques utilisées ou au-delà duquel les effets se renforcent progressivement, conformément à une relation bien définie.
4. À partir de ces niveaux biologiques de référence, estimer une dose d'exposition journalière à vie de BPC correspondante qui traduirait alors l'absence d'un effet néfaste sur la santé humaine.

5.3.1 Revue bibliographique des études épidémiologiques sur les BPC

La première étape a consisté à réaliser une revue bibliographique complète des études épidémiologiques publiées sur les relations entre l'exposition aux BPC et les effets sur la santé en mettant l'accent sur les publications depuis 1997. La bibliographie complète de cette revue apparaît en bibliographie.

5.3.2 Analyse descriptive des études épidémiologiques répertoriées

La seconde étape a consisté à présenter les études publiées et à en faire la synthèse. Pour ce faire, chacune des études publiées a été décrite sommairement en présentant : l'objectif visé, la population à l'étude, le protocole appliqué, les analyses réalisées et les résultats ainsi que les points de discussion soulevés par les auteurs des études. Cette analyse descriptive a été réalisée pour chacun des systèmes du corps humain étudié ou de catégories de maladies ou d'effets toxiques étudiés, c'est-à-dire les altérations sur le développement de l'enfant, sur le métabolisme, sur les systèmes endocrinien, neurologique, reproducteur, immunitaire et sur le risque de développer un cancer en milieu professionnel et dans la population générale.

Par la suite, une synthèse des données des différentes études a été présentée sous forme de tableaux récapitulatifs (Annexe 2). Aux fins d'une description des données, les tableaux sont disposés de façon à ce que les variables, avec leurs différents niveaux possibles, fassent apparaître la présence ou l'absence des associations présentant un intérêt du point de vue des questions étudiées. Dans ces tableaux, les données de concentrations biologiques de BPC ont été présentées dans les mêmes unités que celles rapportées dans les articles publiés. Cette synthèse avait pour but de faire ressortir, au moins dans les grandes lignes, les principales caractéristiques qui se dégagent de ces études et ainsi de refléter la structure et les fluctuations des variables observées. Une analyse des études individuelles conjointement à celle des tableaux synthèses peut révéler des éléments intéressants tels que la régularité des associations observées dans les études ou encore des contradictions dans les résultats entre les études, la présence ou l'absence d'une relation « concentration-réponse » pour certains effets, des interrogations ou des anomalies témoignant des limites de l'étude ou des outils d'analyse utilisés, la qualité méthodologique des études, le contrôle de facteurs confondants importants, la plausibilité biologique des observations et finalement, la cohérence des conclusions des auteurs des études.

5.3.3 Analyse critique détaillée de l'ensemble des études et recherche d'une relation causale des effets étudiés

Dans une revue critique de la littérature, il est essentiel d'étudier en détail tous les éléments qui soulèvent des interrogations avant de passer aux phases ultérieures visant la recherche d'un lien de cause à effet. En fait, cette synthèse des données a constitué la base de l'analyse plus détaillée décrite ci-dessous. Dans le présent rapport, une évaluation critique de chacune des études a donc été réalisée afin de comprendre la démarche suivie par les chercheurs et les résultats obtenus en faisant ressortir les forces et les faiblesses de l'étude, d'une part, et en soulignant les problèmes et limites qui peuvent soulever certaines interrogations quant à l'interprétation des résultats, d'autre part. Cette analyse s'appuie sur la connaissance des grands principes toxicologiques et épidémiologiques applicables à l'étude, sur des détails des méthodes d'évaluation de l'exposition et des effets étudiés ainsi que des méthodes des analyses statistiques appliquées aux données observées.

Dans une étape subséquente, une analyse systématique de l'ensemble des études a été réalisée afin d'évaluer s'il existe une relation causale entre l'exposition aux BPC et l'apparition d'effets sur la santé humaine. En premier lieu, afin de faciliter la comparaison des résultats observés entre les études, des tableaux synthèses présentant des données de concentrations biologiques harmonisées ont été établis. Les concentrations de BPC rapportées dans les différentes études ont alors été converties en équivalents plasmatiques maternels de BPC totaux par kilogramme de lipides (μg BPC totaux/kg de lipides). Les valeurs moyennes de 40 congénères de BPC mesurées dans le lait maternel de

Canadiennes, colligées par Newsome et coll. (1995), ont été utilisées comme référence pour la conversion en BPC totaux dans le but d'assurer une équivalence entre les différents congénères mesurés d'une étude à l'autre. Par exemple, si dans une étude épidémiologique, l'exposition aux BPC a été évaluée en mesurant dans les lipides plasmatiques uniquement les congénères 118, 138, 153 et 180, un facteur multiplicatif de 2,3 a alors été attribué aux concentrations rapportées puisque, dans l'étude de Newsome et coll. (1995), la concentration moyenne des BPC totaux était 2,3 fois la somme des concentrations moyennes de ces quatre congénères. Les concentrations observées dans les différentes matrices biologiques (sang du cordon ombilical et lait maternel) ont également été traduites en équivalents plasmatiques maternels à partir des données disponibles dans la littérature (voir Annexe 3).

En second lieu, pour vérifier la relation de cause à effet, une grille de critères a été appliquée. Celle-ci tient compte des notions suivantes :

- Une relation entre un facteur et une maladie, aussi statistiquement significative soit-elle, ne suffit pas à établir une relation causale. Cette relation peut être accidentelle, par exemple, causée par un facteur évoluant dans le même sens qu'un autre facteur causal ou un problème méthodologique.
- La statistique indique à l'épidémiologiste une association entre deux variables. La causalité est déterminée sur des hypothèses plausibles et un raisonnement logique. C'est une affaire de jugement qui dépasse la statistique.
- Lorsqu'on cherche à savoir si une relation statistique observée entre des indices sanitaires et divers agents physico-chimiques présents dans l'environnement témoigne ou non de l'existence d'une relation de cause à effet, on se heurte à des difficultés beaucoup plus importantes que dans le cas des études épidémiologiques classiques consacrées aux maladies transmissibles telles que la rubéole, la rougeole, les oreillons et le SIDA. La difficulté essentielle vient du fait que rares sont les agents non-biologiques ayant des effets bien caractérisés sur la santé et, inversement, les effets considérés peuvent souvent être en relation avec toute une gamme de facteurs, comme c'est le cas des effets étudiés avec les BPC et les organochlorés en général.
- Puisqu'on peut rarement être certain que les résultats d'une étude ne seraient pas influencés par des facteurs confondants ou modifiants non contrôlés ou qu'ils ne soient simplement que le résultat du hasard, avant de conclure en une association causale, il est nécessaire d'analyser les résultats de l'ensemble des études épidémiologiques portant sur un problème de santé spécifique dans un contexte global. En effet, le principe de recherche des causes est un procédé par comparaison des différentes séries d'observations à l'intérieur d'une étude épidémiologique et entre plusieurs études dans le domaine étudié. Dans un papier publié en 1965 (Hill, 1965), Bradford Hill insiste sur la nécessité de considérer un ensemble de facteurs avant de pouvoir présumer l'existence d'un lien de cause à effet. Il proposa une grille formée d'un ensemble de critères visant à juger de la possibilité ou non d'une association causale pour des maladies non infectieuses.

Critères de jugement d'une relation de cause à effet des maladies non infectieuses (Hill, 1965) :

- **Séquence temporelle** : exposition au facteur avant l'apparition de l'effet étudié (Temporal relationship).
- **Plausibilité biologique** : mécanismes d'action de l'agent physico-chimique, concentration-effets, évidence expérimentale (Biological plausibility).
- **Constance de l'association** : les diverses méthodes et approches utilisées dans les études épidémiologiques, le cas échéant, doivent conduire aux mêmes conclusions (Consistency).
- **Existence d'un gradient concentration-réponse** (Exposure-response relationship).
- **Force de l'association** : mesures d'association (risque relatif, « odd ratio », « standardized mortality ratio » (SMR)) et précision (Strength).
- **Spécificité de l'association entre l'agent et l'effet sanitaire** (exclusivité, fraction attribuable) (Specificity).

Ainsi, dans la phase finale de l'analyse, cette grille d'analyse proposée par Hill (1965) a été appliquée pour chaque famille d'effets toxiques étudiés : altération du développement de l'enfant, atteinte des systèmes endocrinien, reproducteur et nerveux et modification de l'incidence de cancers. Il a été vérifié si ces critères s'appliquent, en partie ou en totalité, à l'ensemble des études publiées. Il est à noter que la synthèse des études et de leurs résultats sous forme de tableaux a aidé à vérifier le respect de plusieurs de ces critères de Hill décrits ci-dessus.

Avant de réaliser la revue critique des études épidémiologiques portant sur les relations entre l'exposition environnementale aux BPC et des indices sanitaires, il a paru utile d'analyser les divers types d'études épidémiologiques réalisées et de discuter de leurs limites inhérentes à l'évaluation des risques associés aux agents physico-chimiques présents dans notre environnement. Cette information est présentée en Annexe 4 sous la rubrique : « L'épidémiologie et l'étude de la relation de cause à effet entre l'exposition aux agents physico-chimiques et l'occurrence d'une maladie ».

Cette démarche a mené ultimement à vérifier s'il était possible *i*) d'établir, pour chaque type d'effets étudiés, un niveau biologique maximal en BPC (exprimé en concentration dans les lipides) pour lequel aucun effet toxique n'a été observé ou un niveau minimal pour lequel un effet toxique a été détecté et *ii*) de proposer, à l'aide du modèle cinétique, une dose journalière de BPC sécuritaire correspondante à ce niveau biologique.

5.3.4 Évaluation des risques pour la santé de la population canadienne

L'étape de détermination d'une valeur limite biologique avait pour but d'estimer les risques présents et futurs pour la santé de la population canadienne associés à l'exposition environnementale aux BPC par comparaison avec les concentrations biologiques de BPC observées actuellement ou celles futures prédites par le modèle.

6 ÉTUDE DE LA CINÉTIQUE DES BPC DANS L'ORGANISME HUMAIN

Dans ce chapitre, la littérature scientifique portant sur les quatre étapes de la cinétique des BPC a été revue : absorption, distribution, biotransformation et excrétion. Ces données ont ensuite été utilisées pour adapter le modèle cinétique de Carrier (1991) qui permet de simuler la charge corporelle en BPC chez un homme ou une femme exposé tout au long de sa vie à des degrés de contamination variables.

6.1 ABSORPTION

De manière générale, bien que les molécules de BPC aient un poids moléculaire élevé, elles atteignent facilement la circulation systémique. Plus le congénère de BPC comporte d'atomes de chlores, plus il est liposoluble et, conséquemment, plus l'absorption à travers les membranes lipidiques des cellules épithéliales de tous les sites d'entrée (tube digestif, poumons et peau) se fait aisément (Lotti, 2003). De plus, étant donné que l'absorption se fait de manière passive, le gradient entre la concentration de BPC au site d'entrée et celle dans le sang intervient dans le processus d'absorption.

Dans ce qui suit, l'analyse de l'absorption des congénères de BPC chez l'humain, par les différentes voies d'entrée, permettra d'estimer dans quelle proportion sont absorbées les quantités de BPC en contact avec chaque site d'entrée; en d'autres termes, cette analyse permettra d'estimer la fraction d'absorption (f_{abs}).

6.1.1 Par le système digestif

La fraction d'absorption des BPC par le système digestif varie en fonction du nombre de chlores sur la molécule, du contenu du tube digestif et des concentrations de BPC dans le sang et les aliments. La fraction qui n'est pas absorbée se retrouve dans les fèces. En plus de ces BPC non absorbés, une quantité mesurée de BPC dans les fèces provient d'un transfert direct « sang-tube digestif », sans qu'une biotransformation ait eu lieu. Cette quantité éliminée est fonction de la charge corporelle en BPC du sujet au moment de l'ingestion et peut être non négligeable par rapport à la quantité non absorbée. Cette voie d'excrétion a été confirmée par des études chez des volontaires exposés aux BPC par l'alimentation (Schlummer et coll., 1998; Moser et McLachlan, 2001).

Abraham et coll. (1994) ont étudié l'absorption de différents congénères de PCDF, PCDD et BPC (BPC 138, 153 et 180) chez un bébé nourri au lait maternel et chez un autre nourri au lait de formule. Des suivis sur les quantités de BPC contenus dans le lait ingéré par les bébés et les quantités de BPC excrétées dans leurs selles ont été réalisés lorsque les bébés étaient âgés d'un mois et de cinq mois. Lors de ces deux suivis, la différence entre les quantités ingérées et excrétées de chaque congénère de BPC démontre que, chez le bébé nourri au lait maternel, plus de 98 % des quantités ingérées ont été absorbées. Les concentrations de BPC dans les selles du bébé nourri au lait de formule étaient en-dessous de la limite de détection, ce qui suggère que la faible quantité de BPC contenue dans le lait de formule ait aussi été absorbée. L'importante fraction d'absorption des BPC chez le bébé nourri au sein est appuyée par l'étude de Dahl et coll. (1995) où les quantités de 56 congénères ont été mesurées dans le lait de quatre mères et dans les fèces de leur bébé. À partir des collectes réalisées à différentes périodes de l'allaitement (1, 2, 3 et 6 mois), Dahl et coll. (1995) ont calculé des fractions d'absorption

moyennes variant de 0,9 à 1 pour les congénères contenant quatre à huit chlores et de 0,63 à 0,98 pour les congénères avec seulement trois chlores.

Moser et McLachlan (2001) ont étudié l'absorption et l'élimination de certains contaminants organiques à caractère lipophile chez cinq adultes. Ces volontaires ont d'abord ingéré, pendant six jours consécutifs, un œuf de poule dont le contenu en organochlorés avait été mesuré. Le bilan massique entre les quantités totales de BPC ingérées et celles mesurées dans les fèces montre que la plupart des volontaires ont excrété moins de 20 % de la quantité ingérée. Considérant que ce 20 % est le résultat de la somme de BPC non absorbés et de BPC éliminés par transfert « sang-tube digestif » durant cette même journée, il en résulte que la fraction d'absorption lors de cette diète riche en BPC est plus de 80 %. Pendant les six jours qui ont suivi cette exposition, ces mêmes volontaires ont ingéré des repas exempts de poissons et de produits animaux, limitant ainsi l'exposition alimentaire aux BPC. À partir de cette dernière exposition, qui est faible, il n'est toutefois pas possible de déterminer une valeur de fraction d'absorption orale. Dans ce cas, les quantités de BPC mesurées dans les selles étaient bien supérieures à celles consommées, ce qui indique uniquement que les quantités éliminées de la circulation systémique par transfert « sang-tube digestif » étaient plus importantes que celles non absorbées. Ceci démontre ainsi que cette élimination directe peut être non négligeable par rapport aux BPC non absorbés par voie digestive.

6.1.2 Par le système respiratoire

Les molécules de BPC retrouvées dans l'air ambiant sont présentes majoritairement sous forme de vapeur bien qu'une faible proportion se retrouve adsorbée à la surface de particules aéroportées. Environ 99 % des molécules de BPC totaux mesurées dans l'air sont présentes sous forme de vapeur (Finizio et coll., 1997; Simcik et coll., 1998; Kaupp et McLachlan, 1999). Les congénères retrouvés en plus grande proportion sont les plus volatils (*i.e.*, ceux ayant les poids moléculaires les plus faibles). En fait, les congénères avec deux et trois chlores représentent plus de 50 % du total de BPC mesurés dans l'air ambiant (Simcik et coll., 1998; Mandalakis et Stephanou, 2002). Les congénères possédant le plus grand nombre de chlores, en plus d'être en concentrations beaucoup plus faibles dans l'air, se retrouvent en plus grande proportion adsorbés aux particules aériennes. Par exemple, des mesures effectuées à Chicago en 1994 montrent que seulement 0,5 % à 5 % des congénères di- ou tri-chloro mesurés dans l'air sont adsorbés aux particules aériennes comparativement à 4,1 % – 48,9 % pour les congénères avec six chlores et plus (Simcik et coll., 1998). Il faut toutefois noter que les nombreuses sources d'erreur lors des mesures amènent une grande incertitude quant à la distinction entre les molécules de BPC sous forme de vapeur et celles adsorbées à la surface de particules (Simcik et coll., 1998; Mandalakis et Stephanou, 2002).

À notre connaissance, il n'existe pas d'études publiées permettant d'estimer directement la fraction d'absorption des BPC inhalés par l'humain. Cependant, à partir de la physiologie du système respiratoire, il est possible d'inférer sur la capacité de ce système à absorber les molécules sous forme vapeur et celles adsorbées aux particules aériennes. Puisque que le volume courant inhalé par l'humain adulte est environ de 500 mL et que le volume mort est de 150 mL, au plus 70 % de l'air inhalé atteint la région alvéolaire (West, 1995); on peut alors supposer que la même proportion des BPC inhalés sous forme de vapeur est absorbée. En effet, étant donné leur caractère peu hydrosoluble, les molécules de BPC sous forme vapeur n'adhèrent pas à la muqueuse des voies respiratoires supérieures de sorte qu'elles doivent atteindre la région alvéolaire pour être absorbées.

Quant à la fraction d'absorption des rares molécules de BPC se retrouvant dans l'air sous forme liée à des particules, elle peut être estimée à partir du modèle de l'International Commission on Radiological Protection (ICRP, 1994). Ce modèle permet de simuler la déposition, l'absorption et l'élimination des particules aériennes dans le système respiratoire. Les résultats de ces simulations dépendent des caractéristiques de la fonction pulmonaire (p. ex., le débit et le volume respiratoire) ainsi que des particules aériennes (p. ex., le diamètre aérodynamique). Ce modèle a notamment été utilisé pour estimer les fractions de déposition des particules aériennes dans chaque région du système respiratoire selon deux milieux d'exposition : milieu environnemental et milieu du travail. Le Tableau 6-1 résume les résultats de ces estimations.

Tableau 6-1 Pourcentages des particules aériennes inspirées qui sont déposées dans chaque région du système respiratoire, tels que simulés par le modèle de l'ICRP (1994)

| Régions du système respiratoire | % des particules aériennes déposées | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| | Milieu environnemental ^a | Milieu de travail ^b |
| Nez | 14,2 | 33,9 |
| Passages postérieurs du nez, larynx, pharynx et bouche | 17,9 | 39,9 |
| Trachée et bronches | 1,1 | 1,8 |
| Bronchioles et bronchioles terminales | 2,1 | 1,1 |
| Bronchioles respiratoires et alvéoles | 11,9 | 5,3 |
| Total | 47,3 | 82,0 |

^a Pour un individu qui respire par le nez à un taux d'inhalation de 0,78 m³/heure dans un milieu où il y a des particules ayant une densité de 3,0 g/cm³ et dont les moyennes géométriques des diamètres aéro- et thermodynamique respectivement sont égales à 1,0 et 0,69 µm.

^b Pour un individu qui respire par le nez à un taux d'inhalation de 1,2 m³/heure dans un milieu où il y a des particules ayant une densité de 3,0 g/cm³ et dont les moyennes géométriques des diamètres aéro- et thermodynamique sont respectivement égales à 5,0 et 3,5 µm.

Les résultats présentés ci-haut démontrent que lors d'une exposition environnementale, seulement 47,3 % des particules inspirées demeurent en contact avec les membranes épithéliales du système respiratoire; l'autre proportion est immédiatement expirée. Ce n'est qu'une partie des molécules de BPC adsorbées aux particules déposées dans chaque région qui sera éventuellement absorbée dans la circulation systémique. En particulier, les particules retenues dans la région extra-thoracique (excluant le nez) sont évacuées tellement rapidement par le biais du mucus qu'elles n'ont quasiment pas le temps d'être absorbées ou de libérer les molécules de BPC adsorbées; la demi-vie d'élimination de ces particules est de l'ordre de 15 minutes (ICRP, 1994). Par ailleurs, la quasi-totalité des molécules de BPC liées aux particules déposées dans les régions inférieures du système respiratoire (de la trachée aux alvéoles) sont absorbées. Pour ce qui est des particules déposées dans le nez qui sont évacuées en se mouchant, en éternuant et en reniflant, il existe une grande variabilité inter- individuelle et intra-individuelle dans leur demi-vie d'élimination. Celle-ci peut varier de 10 minutes à 17 heures.

6.1.3 Par la peau

Aucune étude expérimentale chez l'humain ne permet de déterminer les valeurs probables de la fraction d'absorption des BPC par la peau. Bien qu'il est connu que la peau des animaux absorbe plus aisément que l'humain les substances chimiques, dû en partie à leur grande pilosité (Kao et coll., 1988), un survol des études expérimentales chez les animaux de laboratoire a semblé ici pertinent.

Wester et coll. (1983) ont appliqué sur la peau de singes Rhésus et de cochons d'Inde de l'Aroclor 1242 ou de l'Aroclor 1254 marqués au carbone 14. Chez les cochons d'Inde, 33 % et 56 % des quantités appliquées d'Aroclor 1242 et 1254, respectivement, ont éventuellement atteint la circulation systémique. Chez les singes Rhésus, la fraction d'absorption cutanée de l'Aroclor 1242 variait de 15 % à 34 %. Les valeurs rapportées par Wester et coll. (1983) sont appuyées par l'étude expérimentale de Qiao et Riviere (2001) où 300 µg de [¹⁴C]-BPC 77 dissous dans l'acétone a été appliqué sur la peau de trois porcs. Ces auteurs rapportent que 16 % à 30 % de la dose administrée a atteint la circulation sanguine.

Puisque près de 99 % des BPC qui contaminent l'environnement se retrouvent aujourd'hui dans le sol et les sédiments (Erickson, 2001), les molécules de BPC auxquelles les individus sont exposés par la peau sont principalement adsorbées à des poussières de sol. Cette source de contamination via le sol diminue considérablement leur potentiel d'absorption cutanée comparé à un contact direct avec un Aroclor ou un mélange à base d'acétone ou d'éthanol. À notre connaissance, il n'existe aucune recherche publiée jusqu'à ce jour qui a analysé l'absorption cutanée des BPC adsorbés à des particules. Par contre, des données sur l'absorption de la 2,3,7,8-TCDD, molécule fortement lipophile et similaire aux molécules de BPC, peuvent servir d'indicateur pour l'absorption des BPC. Une fraction d'absorption cutanée de 0,01 a été mesurée pour la 2,3,7,8-TCDD adsorbée à des poussières de sol en contact avec la peau de rats pendant 24 heures (Shu et coll., 1988) comparativement à une fraction d'absorption de 0,53 dans une autre étude, toujours chez les rats, dans laquelle la 2,3,7,8-TCDD était dissoute dans l'éthanol (Poïger et Schlatter, 1980). Dans l'étude de Shu et coll. (1988), suite à une exposition aux poussières pendant quatre heures au lieu de 24 heures, la fraction d'absorption mesurée de la 2,3,7,8-TCDD était 60 % plus faible, soit de 0,006. Ces résultats suggèrent que chez l'humain l'absorption de BPC contenus dans les poussières de sol est très faible.

Les quantités de contaminants absorbés par la peau humaine dépendent du temps de contact (Kissel et Fenske, 2000). Ce temps se définit comme étant la période écoulée entre le dépôt des particules et le moment où la peau est exempte de celles-ci. Il est évident que si l'individu nettoie rapidement la surface de la peau sur laquelle le contaminant a été déposé, une faible portion de la quantité déposée traversera alors l'épiderme. Conséquemment, le médium avec lequel l'humain est en contact (BPC liquide ou adhérent aux poussières), le temps de contact et les différences inter-espèces confirment que, lors d'une exposition environnementale chez l'humain, les fractions d'absorption par la peau des BPC sont beaucoup plus faibles que les valeurs rapportées chez l'animal.

6.2 DISTRIBUTION

La majorité des molécules de BPC ayant atteint la circulation systémique se lient rapidement aux lipoprotéines plasmatiques pour être transportées vers les autres lipides de l'organisme (Carrier, 1991). Puisque la vitesse de distribution des BPC absorbés, principalement gouvernée par le débit sanguin des tissus adipeux, est beaucoup plus rapide (en moins de 24 heures) que leur vitesse d'élimination hors de l'organisme (demi-vie de plusieurs mois à plusieurs années, selon les congénères), une dose de BPC absorbée aujourd'hui se distribue rapidement, et presque entièrement, dans les lipides de l'organisme pour être complètement éliminée des années plus tard. Ceci explique pourquoi, dans la population générale, la dose journalière absorbée ne modifie pas significativement la charge totale déjà accumulée dans les lipides du corps depuis la naissance; cet apport quotidien devient en fait rapidement négligeable par rapport à cette charge corporelle accumulée.

Les concentrations en BPC dans les lipides plasmatiques sont à peu près égales à celles des lipides des tissus adipeux (Brown et Lawton, 1984). Ryan et coll. (1985) et Patterson et coll. (1988) avaient observé que les concentrations de PCDD et PCDF dans les lipides des tissus adipeux, des muscles, de la peau et du plasma étaient presque égales chez un même individu.

Par ailleurs, la concentration en BPC ajustée aux lipides du lait maternel est souvent supérieure à celle ajustée aux lipides du plasma chez une même mère. Les données de la littérature indiquent des différences de 20 % à 100 % entre les deux matrices (Muckle et coll., 2001; Vreugdenhil et coll., 2002; Schantz et coll., 2003). À partir de la synthèse des données provenant de cinq études épidémiologiques portant sur l'association entre l'exposition aux BPC et le développement mental et moteur des enfants, Longnecker et coll. (2003) ont calculé qu'en moyenne, la concentration dans le lait maternel ajustée par le gras était 1,34 fois plus élevée que celle mesurée dans les lipides plasmatiques de la mère. Cette différence trouve peut-être son explication dans le fait que le lait maternel est très rapidement synthétisé et que, conséquemment, les BPC absorbés à chaque repas par la mère auraient une plus grande influence sur la concentration dans le lait que sur celle des lipides déjà présents dans l'organisme et en équilibre avec la charge corporelle acquise. Par ailleurs, la barrière placentaire semble bloquer une partie des BPC puisque les lipides plasmatiques du cordon ombilical présentent des concentrations en BPC totaux inférieures à celles mesurées dans les lipides du plasma maternel. Selon les données collectées par Muckle et coll. (2001), Dallaire et coll. (2002, 2003), Bulter Walker et coll. (2003) et Hamel et coll. (2003), la concentration lipidique en BPC chez le fœtus serait en moyenne 1,63 inférieure à celle observée chez la mère.

Puisque la concentration en BPC dans les lipides plasmatiques est quasi équivalente à celle des autres lipides de l'organisme, il est possible d'estimer la charge corporelle en BPC d'une personne. Il suffit de multiplier sa concentration de BPC dans les lipides plasmatiques par sa masse lipidique puis diviser ce résultat par la fraction de la charge corporelle de BPC qui se retrouvent dans les lipides du corps (f_{lip}). Les quantités moyennes de la masse lipidique en fonction de l'âge des Canadiens et Canadiennes sont présentées en Annexe 5 alors que la fraction f_{lip} est estimée à partir des études décrites ci-dessous.

Wolff et coll. (1982a) ont mesuré les concentrations de 28 congénères de BPC dans des échantillons de plasma et de tissus adipeux collectés en 1976 chez des travailleurs d'une manufacture de condensateurs. Une forte corrélation a été observée entre les concentrations mesurées dans ces deux matrices biologiques de sorte que les ratios de ces concentrations ont pu être calculés par régression

linéaire. Le ratio moyen entre la concentration de BPC totaux dans les tissus adipeux et celle dans le plasma a été estimé à 190:1 (v/v). Puisque le plasma est composé à environ 94 % d'eau et 0,74 % de lipides (ICRP, 1975), ces résultats montrent la forte liposolubilité des BPC. De ces données, il peut être déduit que la presque totalité des BPC dans l'organisme se situe aux niveaux des lipides. Certains auteurs ont rapporté que la totalité des BPC dans le plasma se retrouvent dans les lipides plasmatiques (Dewailly, 1998). Carrier (1991) avait d'ailleurs démontré chez un sujet ayant souffert de la maladie de Yu-Cheng après avoir absorbé accidentellement des doses élevées de BPC et PCDD en ingérant de l'huile de riz contaminée que la majorité des BPC corporels se retrouvaient dans les lipides contenus dans les tissus adipeux, le foie, les muscles et le cœur. Chez cette personne décédée de cause inconnue, des prélèvements de tous ces tissus et organes avaient été effectués lors de l'autopsie pour en analyser les concentrations en BPC et PCDD.

6.3 BIOTRANSFORMATION

Les BPC sont biotransformés principalement au niveau du foie par les monooxygénases à fonctions multiples dépendantes des cytochromes P-450. La structure chimique de chaque congénère de BPC détermine le groupe de cytochromes qui sera principalement impliqué dans le processus de biotransformation (Brown, 1994). Notamment, les congénères agissant sur le récepteur Ah seront principalement métabolisés par les CYP-1A alors que les CYP-2B sont surtout impliqués dans le métabolisme des congénères possédant au moins trois atomes de chlores en position ortho.

De manière générale, les congénères peuvent subir l'action des cytochromes P-450 en formant un époxyde sur le noyau aryle. Les positions des chlores influencent la facilité du congénère à former cet arène oxydé. En effet, pour un même nombre de chlores, les congénères sans chlore en position méta et para forment plus facilement un époxyde à ces deux positions (Lotti, 2003). Les molécules époxydes peuvent ensuite être biotransformées en métabolites hydroxylés (OH-BPC) ou, par l'acide mercapturique, en métabolites méthylsulfonyle (MeSO₂-BPC) (Guvenius et coll., 2002). Toutefois, certains congénères de BPC peuvent être directement hydroxylés en OH-BPC. Les métabolites OH-BPC peuvent également être conjugués à l'acide glucuronique ou aux sulfates avant d'être excrétés hors de l'organisme (Lotti, 2003). Ci-dessous sont présentées des études où les niveaux de ces métabolites ont été mesurés dans l'organisme humain.

Sandau et coll. (2000) ont mesuré les concentrations plasmatiques de BPC et de OH-BPC chez des populations autochtones et non autochtones du Québec. Les ratios moyens des concentrations des métabolites sur celles des substances mères sont de 0,11 chez les autochtones et de 0,33 chez les non autochtones. En moyenne, ce sont les métabolites 4-OH-BPC 107/109, 4'-OH-BPC 187 et 4-OH-BPC 146 qui ont été retrouvés en plus fortes concentrations. Le 4-OH-BPC 107/109 était dominant chez les Inuits alors que le 4'-OH-BPC 187 était dominant chez les non autochtones du Sud du Québec. Les différences observées entre les deux ethnies pourraient s'expliquer par des différences de polymorphismes génétiques dans la capacité de biotransformation des BPC mais aussi par une distribution différente des congénères de BPC au Sud et au Nord du Québec. Cette dernière explication s'appuie sur les faits que, d'une part, le 4-OH-BPC 107/109 est le métabolite de molécules telles que les BPC 105 et 118 ayant respectivement cinq et six chlores alors que le 4'-OH-BPC 187 est le métabolite de molécules plus chlorées telles que les BPC 183 et 187.

Guvenius et coll. (2002) ont analysé des échantillons de foie et de tissus adipeux collectés lors des biopsies chez cinq Suédois décédés en 1994. Les contaminants mesurés étaient 17 congénères de BPC, 14 de OH-BPC et 24 de MeSO₂-BPC. Dans chaque échantillon, les concentrations de la somme des congénères de OH-BPC étaient du même ordre de grandeur que celles des congénères de MeSO₂-BPC. Dans le foie, les ratios entre les métabolites mesurés et les BPC totaux étaient de 0,03 à 0,26 tandis que, dans les tissus adipeux, ils étaient seulement de 0,003 à 0,008. Le ratio plus élevé dans le foie est certainement dû au fait que, d'une part, les métabolites sont formés dans cet organe et, d'autre part, la forme hydroxyle est moins liposoluble. Les métabolites hydroxylés les plus importants dans les deux matrices biologiques étaient le 3'-OH-BPC 138 et le 4'-OH-BPC 130.

Bergman et coll. (1994) ont analysé des congénères de BPC et leurs métabolites hydroxylés dans six échantillons sanguins collectés dans un centre hospitalier en Suède. La concentration plasmatique de la somme des 56 congénères OH-BPC potentiellement formés chez l'humain était environ 10 % de la concentration du BPC 153. Le plus abondant des métabolites hydroxylés mesuré dans les échantillons était le 4-OH-BPC 187, suivi du 4-OH-BPC 107/109, résultat similaire à ceux observés par Sandau et coll. (2000) chez les non autochtones du Sud du Québec.

Dans ces trois études, il faut souligner que la proportion des métabolites mesurés sur le total des métabolites variait grandement entre les individus. De plus, par les proportions relativement élevées qui ont été observées dans ces études, il peut être déduit que ce ne sont pas seulement les BPC eux-mêmes qui s'éliminent lentement mais également leurs métabolites sous forme hydroxylée ou méthylsulfonyle.

6.4 EXCRÉTION

Les BPC sont éliminés de l'organisme principalement sous forme de métabolites plus hydrosolubles. Les métabolites OH-BPC sont excrétés du corps par les voies biliaire et urinaire soit sous forme libre, soit conjugués à l'acide glucuronique ou aux sulfates (Lotti, 2003). Tel que mentionné dans la section 6.1.1, une partie de la charge corporelle en BPC est également éliminée dans les fèces sous forme inchangée (Schlummer et coll., 1998; Moser et McLachlan, 2001) par transfert direct du sang vers l'intestin à travers la membrane intestinale. De plus, chez les mères allaitantes, une proportion importante de leur charge corporelle en BPC totaux peut être transférée au bébé durant l'allaitement. Par exemple, Rogan et coll. (1986a) ont observé une diminution de 57 % entre les médianes des concentrations de BPC totaux mesurées dans des échantillons de lait maternel collectés juste après l'accouchement et ceux collectés après 18 mois d'allaitement.

6.5 VITESSE D'ÉLIMINATION DES BPC

6.5.1 Déterminants de la vitesse d'élimination

Contrairement à la croyance populaire qui veut que la lente élimination des BPC hors de l'organisme humain soit la conséquence de leur forte liposolubilité, c'est en réalité leur biotransformation extrêmement lente et le passage limité de BPC liés aux lipides plasmatiques à travers la membrane intestinale qui gouvernent cette élimination. Comme toutes les molécules liposolubles, les BPC se diffusent dans les lipides de l'organisme et un équilibre s'établit entre ces lipides et l'eau du corps avec un taux de partage qui est fonction de leur affinité pour les deux milieux, soit au moins 200 fois plus élevée pour les lipides que pour l'eau. Toutefois, plusieurs autres molécules ayant une affinité pour les lipides semblable à celle des BPC (p. ex., les organophosphorés, la plupart des hydrocarbures aliphatiques, des médicaments liposolubles) présentent des demi-vies variant de quelques heures à tout au plus 30 heures alors que, pour les congénères de BPC persistants, les demi-vies sont de l'ordre d'années. Contrairement aux BPC, le métabolisme de ces autres molécules est rapide.

Le taux d'élimination de la charge corporelle (k_{elim}) d'une substance toxique exprime la fraction de la charge corporelle de cette substance éliminée par unité de temps soit sous sa forme inchangée, soit par biotransformation en formant des métabolites ou soit sous ces deux formes. Lorsque ce taux d'élimination est constant, il s'exprime en fonction de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2elim}$) par la relation

suivante : $\left(k_{elim} = \frac{\ln 2}{t_{1/2elim}} \right)$. Ainsi, l'utilisation du terme demi-vie d'élimination implique que cette

élimination est en tout temps proportionnelle à la charge corporelle et ce, quelle que soit la valeur de cette charge. Autrement dit, avec un taux constant, la substance s'élimine de façon linéaire. Toute élimination non linéaire ne peut être exprimée en termes de taux constant d'élimination ou de demi-vie; elle s'exprime plutôt à l'aide d'une fonction de saturation ou d'induction d'une réaction enzymatique non linéaire ou encore à l'aide d'une fonction décrivant une charge tissulaire qui varierait de façon non proportionnelle à la charge corporelle. En général, à faibles charges corporelles, ces dernières fonctions peuvent être approximées par une relation linéaire sans trop induire d'erreur sur le comportement de la cinétique.

Dans le cas des BPC, certains congénères ont un potentiel inducteur enzymatique (Wolff et Toniolo, 1995). À forte charge corporelle, la vitesse d'élimination des BPC totaux serait probablement plus rapide tandis qu'à faible charge corporelle, elle serait relativement plus lente. Par ailleurs, d'autres contaminants subissant l'action des mêmes enzymes de biotransformation que les BPC peuvent aussi induire le métabolisme de ces derniers. Ce phénomène a été documenté chez des patients qui ont souffert de la maladie de Yusho après avoir consommé du riz fortement contaminé par des BPC et des PCDF à la fin des années 1960 (Brown et coll., 1989). Une induction des enzymes de la famille CYP-1A, causée par la charge corporelle élevée en PCDF, a vraisemblablement provoqué une augmentation de la vitesse de biotransformation des molécules de BPC, en particulier pour les congénères mono-ortho qui ont été éliminés jusqu'à sept fois plus rapidement chez ces patients que chez des travailleurs de l'industrie manipulant ou produisant des BPC (Brown et coll., 1989).

Dans le contexte de l'exposition environnementale actuelle, les niveaux de BPC et autres contaminants potentiellement inducteurs d'enzymes sont en général inférieurs à ceux observés chez ces travailleurs. D'ailleurs, même à l'époque où les travailleurs dans les manufactures de condensateurs et de

transformateurs étaient exposés aux BPC à des niveaux beaucoup plus importants que ceux observés dans l'environnement général, le taux d'élimination des BPC totaux apparaissait, en tout temps, proportionnel à leur charge corporelle (Yakushiji et coll., 1984). Il faut également considéré que les travailleurs étaient beaucoup moins exposés aux PCDF/PCDD totaux que les sujets qui ont souffert de la maladie de Yusho. En effet, les concentrations sanguines de PCDF chez 69 travailleurs d'une manufacture de condensateurs étaient toutes sous de la limite de détection de 0,01 ppb alors que celles mesurées chez des patients de Yusho variaient de 0,02 à 0,1 ppb un an après leur ingestion (Kunita et coll., 1984). Chez les personnes exposées aux BPC aujourd'hui, les données de la littérature indiquent que la charge corporelle en PCDF/PCDD totaux est au moins 300 fois inférieures à celle des personnes ayant souffert de la maladie de Yusho (Carrier et coll., 1995).

Dans toutes les études publiées sur le sujet, la vitesse d'élimination de la charge corporelle en BPC, et donc la demi-vie d'élimination, a été estimée à partir de variations dans les concentrations sanguines de divers congénères de BPC sur des intervalles de temps donnés (en termes d'années) après la cessation d'une exposition professionnelle ou suivant une intoxication alimentaire. Cette façon de faire peut toutefois être source d'erreur importante pour estimer le taux réel de l'élimination de la charge corporelle en BPC si on ne tient pas compte des variations possibles de certains paramètres anatomiques. La demi-vie calculée sera égale à la demi-vie réelle seulement si la masse lipidique demeure constante durant cette période et si l'organe d'élimination principal (le foie) n'est pas altéré. En effet, une personne qui a perdu du poids, et conséquemment une partie de sa masse lipidique, présenterait une concentration en BPC dans lipides plus élevée qu'avant sa perte de poids (Høyer et coll., 2000a). Ceci s'explique par le fait que sa charge corporelle en BPC est distribuée dans un plus faible volume lipidique. Le calcul d'une demi-vie d'élimination chez cette personne surestimerait la demi-vie réelle d'élimination durant cette période. De façon inverse, un gain en poids résulterait à une sous-estimation. Plusieurs auteurs rapportent des cas où les concentrations à la fin de la période sont plus élevées qu'au début et ce, sans que ces individus soient exposés significativement durant la période entre les prélèvements. Lorsque les études visaient à déterminer les demi-vies d'élimination moyennes des congénères de BPC dans la population étudiée, ces cas étaient inclus dans l'analyse statistique. Malheureusement, rares sont les chercheurs qui ont contrôlé le changement de poids lors du calcul des taux d'élimination et, en ce sens, les données de la littérature sont imprégnées d'incertitudes inhérentes à ce phénomène.

Les conclusions apportées sur la vitesse d'élimination chez les individus dont le poids a varié sont appuyées par l'analyse de Høyer et coll. (2000a). Suite à deux collectes de sang effectuées chez 500 Danoises (une collecte en 1976 et l'autre en 1981 – 1983), ces auteurs ont évalué la relation entre la perte de poids chez ces femmes et le changement temporel des concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques. Chez les femmes ayant perdu suffisamment de poids entre les deux collectes pour passer du 4^e quartile au 1^{er} quartile du poids, la diminution des concentrations de BPC totaux mesurées d'une collecte à l'autre était significativement moindre que chez les autres femmes ($p < 0,001$). Inversement, la diminution des concentrations était significativement plus élevée chez les femmes ayant gagné beaucoup de poids entre deux collectes.

6.5.2 Vitesse d'élimination de l'ensemble des congénères de BPC

Yakushiji et coll. (1984) ont estimé le taux d'élimination des BPC totaux dans le sang de 29 travailleuses ayant manipulé jusqu'en 1972 des produits à base de BPC (Kanechlor 500 et 300 avec 43 % et 55 % de chlore, respectivement). Au total, 65 échantillons ont été prélevés pendant la période de 1975 à 1979. La moyenne des demi-vies d'élimination des BPC totaux calculées pour chaque femme était de 7,1 ans avec un écart-type de 2,4 ans. Puisque trois années se sont écoulées entre les dernières manipulations des Kanechlors et les premières mesures sanguines, les congénères les moins persistants, soit ceux ayant le moins de chlores, ont alors eu le temps d'être éliminés presque totalement et, conséquemment, contribuent peu au calcul des demi-vies de l'ensemble des congénères. De plus, étant donné qu'au moment des prélèvements, les concentrations de BPC mesurées dans cette cohorte étaient de 10 à 100 fois plus élevées que celles observées dans la population générale, la charge corporelle attribuable à une exposition environnementale durant ces trois années était négligeable par rapport celle résultant de leur exposition professionnelle. Ainsi, ces apports environnementaux n'ont pu induire de biais significatifs dans l'estimation des taux d'élimination réels de ces personnes. Cependant, Yakushiji et coll. (1984) n'ont pas tenu compte du changement de poids chez ces femmes.

Yakushiji et coll. (1984) ont également calculé la demi-vie d'élimination des BPC à partir des concentrations mesurées dans des échantillons sanguins collectés pendant la période de 1975 à 1979 chez enfants de 29 travailleuses âgés de 1 à 18 ans. La demi-vie moyenne calculée était au moins deux fois plus faible que celle des mères, soit de 2,8 ans. Ce résultat est un artéfact qui s'explique principalement par la dilution des BPC dans le corps lors de la prise de poids des enfants avec les années.

Dallaire et coll. (2003) ont par ailleurs évalué l'évolution des concentrations en BPC totaux dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical collectés, entre 1994 et 2001, lors de 200 naissances chez les Inuits du Nunavik (région de la baie d'Hudson). Les moyennes géométriques des concentrations des BPC totaux mesurés chez ces femmes à l'accouchement diminuaient annuellement de 8,5 % (IC95 % = 3,7 % – 13,1 %). Ceci correspondrait à une demi-vie d'élimination moyenne de 7,8 ans. Une demi-vie du même ordre de grandeur, soit de 6,6 ans, a été rapportée dans une étude portant sur l'évolution, entre 1993 et 2000, des concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques de 390 nouveau-nés de la Basse Côte-Nord du Saint-Laurent (Dallaire et coll., 2002). Dans cette étude, une réduction annuelle de 10,0 % (IC95 % = 7,8 % – 12,7 %) des moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux a été observée. Les valeurs moyennes de demi-vies d'élimination rapportées par Dallaire et coll. (2002, 2003) sont probablement représentatives de la demi-vie d'élimination du groupe de congénères ayant cinq et six atomes de chlore puisque ce groupe constitue environ 65 % des congénères de BPC mesurés dans les échantillons collectés (Muckle et coll., 2001). Toutefois, lors des calculs, ces auteurs n'ont pas considéré les BPC accumulés dans l'organisme suite aux apports alimentaires répétés en BPC pendant les périodes à l'étude, le changement de poids et l'élimination des BPC par l'allaitement chez les multipares. En tenant compte de l'apport venant de l'alimentation courante dans le calcul de la demi-vie, les estimations auraient été plus courtes. Par contre, si l'effet de l'allaitement chez les multipares durant cette période avait été contrôlé, plus longue aurait été la demi-vie d'élimination des BPC totaux résultant de la biotransformation et du transfert, sous forme inchangée, du sang vers l'intestin.

6.5.3 Vitesse d'élimination des congénères de BPC selon le nombre d'atomes de chlore et leur position

Les études réalisées auprès de personnes hautement exposées ont montré qu'il existe un lien entre la vitesse d'élimination des BPC et le nombre d'atomes de chlore et leur position sur le noyau biphényle. En général, la persistance des molécules dans l'environnement et dans l'organisme des êtres vivants augmente avec le nombre d'atomes de chlore. De plus, tel que mentionné à la section 6.3, des congénères avec le même nombre d'atomes de chlore ne se biotransforment pas nécessairement à la même vitesse; dû à leur facilité à former une molécule époxyde, les congénères qui ne possèdent pas de substitution chlorée en position méta et para s'éliminent plus rapidement que ceux qui en possèdent. Ainsi, suite à une forte exposition aux BPC, la diminution observée dans les concentrations sanguines de BPC totaux – ajustées ou non pour le contenu en lipides – dans les premières années qui suivent la fin d'une exposition est principalement le reflet de l'élimination des congénères les moins persistants. Ceci a été bien illustré par Brown et Lawton (2001) à partir de mesures sanguines effectuées entre 1976 et 1988 chez 118 travailleurs ayant manipulé les Aroclors 1254, 1242 et 1016 jusqu'en 1977 dans une manufacture de condensateurs. Cette étude de surveillance biologique aux BPC a été décrite pour la première fois par Lawton et coll. (1985). Brown et Lawton (2001) ont calculé, au cours de trois périodes (1976–1979, 1979–1983 et 1983–1988), les taux d'élimination moyens de l'ensemble des congénères de BPC contenant moins de cinq chlores et ceux de l'ensemble des congénères contenant cinq chlores et plus. Les résultats de cette analyse sont présentés au **Tableau 6-2**. De ces résultats, deux observations méritent d'être soulignées : *i*) pour les mêmes périodes, le taux d'élimination des congénères avec moins de cinq chlores est toujours plus rapide que celui des congénères ayant plus de cinq chlores et *ii*) pour les deux groupes, au fur et à mesure que le temps post-exposition s'écoulait, le taux d'élimination diminuait. Cette dernière observation suggère *a priori* une élimination non linéaire mais, en réalité, les congénères moins persistants de chacun des groupes ont été éliminés plus rapidement avec leur demi-vie respective et, avec le temps, seuls les plus persistants demeurent présents en concentrations élevées.

Tableau 6-2 Taux et demi-vies d'élimination moyens des BPC dans le sang de travailleurs exposés aux Aroclors 1016, 1242, 1254, observés par Brown et Lawton (2001)

| | Taux d'élimination | | | Demi-vies d'élimination | | |
|---------------------------|------------------------|-----------|-----------|-------------------------|-----------|-----------|
| | (année ⁻¹) | | | (année) | | |
| | 1976-1979 | 1979-1983 | 1983-1988 | 1976-1979 | 1979-1983 | 1983-1988 |
| 5 chlores et moins | 0,43 | 0,22 | 0,07 | 1,61 | 3,15 | 9,90 |
| 5 chlores et plus | 0,10 | 0,12 | 0,03 | 6,93 | 5,77 | 23,10 |

Note : Les deux groupes de congénères ont été séparés lors de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse sur colonne remplie; le temps de rétention du *p*-DDE a été utilisé comme référence pour séparer ces deux groupes de congénères.

Puisqu'après l'arrêt de l'utilisation des BPC, soit entre 1977 et 1988, les travailleurs de l'étude de Brown et Lawton (2001), comme tous les individus de la population générale, continuaient à être exposés de façon répétée à de faibles doses de BPC principalement via la nourriture, il est fort possible que les taux d'élimination estimés soient faussement sous-estimés, surtout pour les taux calculés à partir des données de 1983-1988. En effet, après 1983, les charges corporelles en BPC chez les travailleurs avaient possiblement rejoint celles observées dans la population générale. Dans ce contexte, le taux d'élimination mesuré était vraisemblablement plus faible que le taux réel puisque que l'apport journalier répété commençait à contribuer de façon non négligeable à la charge corporelle en BPC.

La persistance des congénères avec le plus d'atomes de chlore a également été mise en évidence par Brown (1994). Ce chercheur a estimé, à partir de données de différentes études, la vitesse à laquelle les cytochromes de la famille CYP-1A et ceux de la famille CYP-2B métabolisaient chacun des 146 congénères de BPC ciblés. Pour les congénères les plus persistants, les taux d'élimination ont été estimés à partir des concentrations de certains congénères dans les échantillons sanguins collectés en 1976, 1979 et 1983 chez un sous-groupe de 38 travailleurs appartenant à l'étude de Lawton et coll. (1985). Dans cette dernière étude, étant donné que les concentrations des BPC totaux ont été quantifiées par chromatographie en phase gazeuse sur colonne remplie, les congénères spécifiques n'ont pu être identifiés. Brown (1994) a donc utilisé l'information d'une étude antérieure (Brown, 1989) dans laquelle certains congénères spécifiques avaient été identifiés par la comparaison entre les chromatogrammes originaux de chacun des 38 travailleurs et ceux obtenus par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire pour des échantillons sanguins collectés en 1981 chez un sous-groupe de ces travailleurs et chez d'autres travailleurs exposés à l'Aroclor 1254. À partir de ces derniers chromatogrammes, les concentrations de certains congénères ont pu être déterminées pour les 38 travailleurs.

Par ailleurs, Brown (1994) a estimé la vitesse de biotransformation de certains congénères à partir de données tirées d'expériences *in vitro* effectuées sur l'activité enzymatique des foies de rats, d'expériences *in vivo* chez des souris et des poissons exposés aux BPC et à partir de données de patients de Taiwan qui ont souffert de la maladie Yu-Cheng. Finalement, les taux d'élimination de 43 congénères ont été estimés à partir d'une approche dite « structure-activity relationships » (SAR).

Le Tableau 6-3 présente les taux et les demi-vies de biotransformation, en fonction des classes de cytochromes impliqués, pour les congénères de BPC le plus souvent mesurés dans les matrices biologiques (voir Tableau 4-6) et pour les congénères regroupés selon leur nombre de chlores. Ces estimations, déterminées par Brown (1994), montrent un très grand écart dans les vitesses de biotransformation en fonction de la structure chimique des congénères et ce, même pour les congénères ayant le même nombre de chlores.

Les données qui ont permis à Brown (1994) d'effectuer les estimations sur les taux d'élimination semblent être des sources d'importantes incertitudes. En effet, les extrapolations « *in vitro* – *in vivo* », les extrapolations inter-espèces et celle « malades Yu-Cheng – population générale » ainsi que la méthode d'identification des congénères réalisée par Brown et coll. (1989) et la méthode SAR ont probablement induit des zones d'incertitudes sur les vitesses d'élimination des congénères de BPC dans l'organisme humain. Il faut d'ailleurs noter que certaines demi-vies obtenues par cet auteur sont incohérentes avec les observations effectuées à partir des concentrations sanguines en BPC totaux

chez des travailleurs à différents temps suivant une exposition professionnelle. Des demi-vies moyennes aussi élevées que 43 ans, 69 ans et 231 ans indiquées pour les congénères 170, 156 et 180 ou aussi basse que 0,98 an pour le congénère 118 ne sont pas le reflet des vitesses d'élimination des BPC totaux rapportées par Brown et Lawton (2001) et par Yakushiji et coll. (1984). En plus des incertitudes reliées aux données de Brown (1994), des biais ont dû être occasionnés par la présence du mécanisme d'élimination des BPC par transfert direct du sang vers l'intestin à travers la membrane intestinale.

Tableau 6-3 Taux et demi-vies de biotransformation selon les classes de cytochromes impliqués (i.e., classe CYP-1A et classe CYP-2B) rapportés par Brown (1994)

| No d'identification ^a / nombre de chlores | Taux de Biotransformation (année ⁻¹) | | Demi-vie biotransformation (année) ^b | | Demi-vie totale (année) ^c |
|---|--|--------|---|--------|--------------------------------------|
| | CYP-1A | CYP-2B | CYP-1A | CYP-2B | |
| 28 / 3 Cl | 10,0 | 0,48 | 0,07 | 1,4 | 0,07 |
| 74 / 4 Cl | 0,5 | 0,21 | 1,39 | 3,3 | 0,98 |
| 99 / 5 Cl | 0,0 | 0,2 | - | 3,5 | 3,5 |
| 118 / 5 Cl | 0,6 | 0,11 | 1,15 | 6,3 | 0,98 |
| 138 / 6 Cl | 0,0 | 0,08 | - | 18,6 | 18,6 |
| 153 / 6 Cl | 0,0 | 0,046 | - | 15,0 | 15,0 |
| 156 / 6 Cl | 0,0 | 0,01 | - | 69,3 | 69,3 |
| 170 / 7 Cl | 0,0 | 0,016 | - | 43,3 | 43,3 |
| 180 / 7 Cl | 0,0 | 0,003 | - | 231,0 | 231,0 |
| 183 / 7 Cl | 0,0 | 0,11 | - | 6,3 | 6,3 |
| 187 / 7 Cl | 0,0 | 0,03 | - | 23,1 | 23,1 |
| 1 – 15 ^d / 1-2 Cl | 472,0 | 69,7 | 0,04 | 0,15 | 0,03 |
| 16 – 81 ^e / 3-4 Cl | 27,8 | 13,4 | 0,11 | 0,43 | 0,09 |
| 82 – 169 ^f / 5-6 Cl | 0,8 | 3,1 | 1,04 | 5,68 | 4,88 |
| 170 – 209 ^g / ≥ 7 Cl | 0,0 | 0,3 | - | 32,44 | 32,44 |

^a Numéro d'identification selon la classification de Ballschmiter et Zell (1980).

^b Les valeurs ont été obtenues en divisant 0,693 par le taux de biotransformation correspondant.

^c Les valeurs ont été obtenues en divisant 0,693 par la somme des taux de biotransformation.

^d Moyenne obtenue à partir des 11 congénères avec un et deux chlores.

^e Moyenne obtenue à partir des 45 congénères avec trois et quatre chlores.

^f Moyenne obtenue à partir des 55 congénères avec cinq et six chlores.

^g Moyenne obtenue à partir des 33 congénères avec sept chlores et plus.

6.5.4 Taux d'élimination par transfert direct du sang vers l'intestin à travers la membrane intestinale

Tel que mentionné dans la section 6.1.1, une partie de la charge corporelle en BPC est également éliminée dans les fèces sous forme inchangée (Schlummer et coll., 1998; Moser et McLachlan, 2001) par transfert direct du sang vers l'intestin à travers la membrane intestinale. Le taux d'élimination des BPC par cette voie n'a pas été clairement défini dans la littérature. Cependant, Aylward et coll. (2005) ont calculé qu'en moyenne, chez l'humain, le taux d'élimination de la 2,3,7,8-TCDD dans les fèces sous forme inchangée était en moyenne de $0,03 \text{ année}^{-1}$. Puisque les BPC ont un poids moléculaire similaire et, comme la 2,3,7,8-TCDD, se lient aux lipoprotéines plasmatiques, il est plausible que leur taux d'élimination via cette voie soit du même ordre de grandeur. Considérant que ce taux d'élimination s'additionne à celui résultant de la biotransformation, le taux d'élimination global de chaque molécule ne peut être inférieur au taux le plus rapide des deux mécanismes.

6.6 MODÈLE CINÉTIQUE

Cette section vise à adapter le modèle cinétique de Carrier (1991) sur la base des connaissances qui ont été énoncées aux sections 6.1 à 6.5. Ce modèle considère la variation moyenne de poids corporel et de la masse lipidique des Canadiens et Canadiennes en fonction de l'âge et du sexe, de la naissance jusqu'à l'âge de 80 ans.

Pour étudier la cinétique des BPC totaux chez les Canadiens et Canadiennes de tout âge, il faudrait idéalement considérer des variations, au cours des années, des contributions relatives de chaque congénère auquel cette population était et sera exposée. Toutefois, compte tenu des limites et incertitudes sur les données publiées, autant celles reliées à l'environnement que celles provenant d'études chez l'humain, il serait difficile d'atteindre cet idéal. Pour développer un modèle cinétique, qui se veut à la fois simple et robuste, les 209 congénères de BPC ont été regroupés en quatre classes en fonction du nombre de chlores qu'ils contiennent : *i*) les BPC mono- et di-chlorés; *ii*) les BPC tri- et tétra-chlorés; *iii*) les BPC penta- et hexa-chlorés; *iv*) les congénères ayant sept chlores et plus.

6.6.1 Modèle conceptuel et fonctionnel

La Figure 6-1 montre la représentation schématique du modèle cinétique. Les BPC dans l'organisme humain sont représentés par un seul compartiment qui contient l'ensemble des congénères. À cause de leur forte liposolubilité, la charge corporelle totale en BPC totaux ($Q_{\text{BPC}}(t)$) est présente presque entièrement dans les lipides des tissus et organes de l'organisme (majoritairement, les tissus adipeux) alors qu'une très faible proportion se trouve dans la masse corporelle maigre (*i.e.*, masse exempt de lipides). En tout temps, cette charge totale est égale à la somme des charges des quatre groupes de congénères ($Q_{\text{BPC}}^i(t)$) pour lesquels un taux moyen d'élimination leur a été assigné. De plus, le transfert d'une partie de la charge corporelle en BPC de la mère au nourrisson lors de l'allaitement est considéré dans le modèle par l'introduction d'un taux d'élimination des BPC totaux par cette voie (k_{lait}).

Dans le modèle cinétique, il n'est pas nécessaire de tenir compte des vitesses auxquelles les molécules de BPC sont absorbées ou distribuées car leur vitesse d'élimination est environ 10 000 fois plus lente que la vitesse d'absorption et de distribution. Dans ces conditions, on pourrait facilement démontrer mathématiquement que les taux d'absorption et de distribution n'ont aucune influence sur la cinétique des molécules de BPC absorbées.

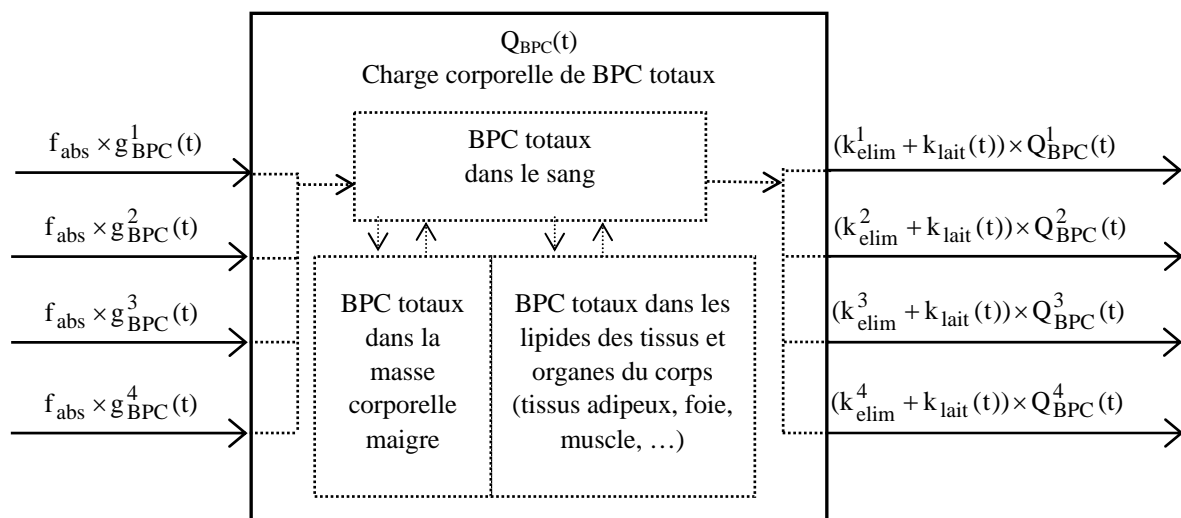


Figure 6-1 Modèle cinétique des BPC totaux dans l'organisme humain (voir définitions des variables et paramètres au Tableau 6-4)

Tableau 6-4 Symboles des variables et des paramètres du modèle cinétique des BPC totaux

| Symboles | Description |
|---------------------------------|--|
| Variables du modèle | |
| T | Âge de la personne exposée (jour) |
| $g_{\text{oral}}^i(t)$ | Dose d'exposition journalière des congénères de BPC du groupe i par voie digestive en fonction de l'âge ($\mu\text{g}/\text{jour}$) |
| $g_{\text{resp}}^i(t)$ | Dose d'exposition journalière des congénères de BPC du groupe i par voie respiratoire en fonction de l'âge ($\mu\text{g}/\text{jour}$) |
| $g_{\text{peau}}^i(t)$ | Dose d'exposition journalière des congénères de BPC du groupe i par la peau en fonction de l'âge ($\mu\text{g}/\text{jour}$) |
| $g_{\text{BPC}}^i(t)$ | Dose d'exposition journalière des congénères de BPC du groupe i par les trois sites d'entrée (oral, pulmonaire et cutané) en fonction de l'âge ($\mu\text{g}/\text{jour}$) |
| $Q_{\text{BPC}}^i(t)$ | Charge corporelle des congénères de BPC du groupe i en fonction de l'âge (μg) |
| $Q_{\text{BPC}}(t)$ | Charge corporelle de BPC totaux en fonction de l'âge (μg) |
| $C_{\text{BPC-lipides}}(t)$ | Concentration de BPC totaux dans les lipides en fonction de l'âge ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) |
| $C_{\text{BPC-lipides}}^i(t)$ | Concentration de BPC totaux du groupe i dans les lipides en fonction de l'âge ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) |
| $Q_{\text{lait}}(t^*)$ | Taux de lait consommé quotidiennement en fonction de l'âge t^* du nourrisson (L de lait /jour) |
| $k_{\text{lait}}(t)$ | Taux de transfert des BPC totaux au nourrisson par le lait maternel en fonction de l'âge de la mère (jour^{-1}) |
| Paramètres du modèle | |
| $f_{\text{abs_oral}}$ | Fraction d'absorption orale des BPC totaux |
| $f_{\text{abs_resp}}$ | Fraction d'absorption pulmonaire des BPC totaux |
| $f_{\text{abs_peau}}$ | Fraction d'absorption cutanée des BPC totaux |
| f_{abs} | Fraction d'absorption des BPC totaux par l'ensemble des voies d'absorption |
| k_{elim}^i | Taux d'élimination des congénères de BPC du groupe i par biotransformation et par excrétion sous forme inchangée dans les fèces (jour^{-1}) |
| $t_{1/2}^i$ | Demi-vie d'élimination des congénères de BPC du groupe i par biotransformation et par excrétion sous forme inchangée dans les fèces (jour) |
| f_{lip} | Fraction de la charge corporelle de BPC totaux retrouvés dans les lipides de l'organisme humain |
| $T_{\text{mère}}$ | Âge de la mère au début de la période d'allaitement (jour) |
| T_{lait} | Durée de la période d'allaitement (jour) |
| $f_{\text{lip_lait}}$ | Fraction de gras dans le lait maternel (kg de lipides/kg de lait) |
| D_{lait} | Densité du lait maternel (kg de lait/L de lait) |
| Variables physiologiques | |
| $\text{Lip}(t)$ | Pourcentage de lipides dans l'organisme humain en fonction l'âge (kg de lipides/kg de poids corporel) |
| $\text{PC}(t)$ | Poids corporel en fonction l'âge (kg de poids corporel) |

Le modèle cinétique se traduit par l'équation différentielle suivante :

Équation 1 :

$$\frac{dQ_{\text{BPC}}(t)}{dt} = \sum_i^{1,2,3,4} [f_{\text{abs_oral}} \cdot g_{\text{oral}}^i(t) + f_{\text{abs_resp}} \cdot g_{\text{resp}}^i(t) + f_{\text{abs_peau}} \cdot g_{\text{peau}}^i(t)] - \sum_i^{1,2,3,4} (k_{\text{elim}}^i + k_{\text{lait}}^i) \cdot Q_{\text{BPC}}^i(t)$$

La solution mathématique de cette équation permet de prédire l'évolution temporelle de la charge corporelle de chaque groupe de congénères ($Q_{\text{BPC}}^i(t)$) et des BPC totaux ($Q_{\text{BPC}}(t)$) chez un sujet en fonction du temps et ce, pour n'importe quel scénario d'exposition variable dans le temps. Il est en effet possible de faire varier dans le temps les doses quotidiennes d'exposition des quatre groupes de BPC pour toutes les voies d'entrée.

Les doses d'exposition journalières ($g_{\text{oral}}^i(t)$, $g_{\text{resp}}^i(t)$ et $g_{\text{peau}}^i(t)$) sont déterminées à partir des niveaux de contamination en BPC dans les différents médias combinés aux taux de contact avec ces médias ainsi qu'à partir de la contribution relative de chaque groupe de congénères dans chaque médias au moment de l'exposition (voir Chapitre 8). La charge corporelle de BPC à la naissance (i.e., $Q_{\text{BPC}}(0)$) est calculée en multipliant la concentration de BPC totaux dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical par la quantité de lipides estimée à la naissance et divisée par f_{lip} .

Comme déjà mentionné, la concentration de BPC dans les lipides d'un sujet dépend de la proportion de la charge corporelle contenue dans les lipides et de la quantité totale de lipides dans l'organisme humain. Le profil temporel de cette concentration lipidique de BPC est intégré au modèle en remplaçant $Q_{\text{BPC}}(t)$ de l'Équation 1 par la fonction suivante :

$$\text{Équation 2 : } Q_{\text{BPC}}(t) = \frac{C_{\text{BPC-lipides}}(t) \cdot \text{PC}(t) \cdot \text{Lip}(t)}{f_{\text{lip}}}$$

La substitution de l'Équation 2 dans l'Équation 1 permet d'exprimer l'équation différentielle en fonction de la concentration de BPC dans les lipides (voir Équation 3). Il faut remarquer que cette équation tient compte de la variation temporelle du volume des lipides dans l'organisme (i.e., $\frac{d(\text{PC}(t) \cdot \text{Lip}(t))}{dt}$).

$$\text{Équation 3 : } \frac{dC_{\text{BPC}}(t)}{dt} = \left[\frac{f_{\text{lip}}}{\text{PC}(t) \cdot \text{Lip}(t)} \sum_i^{1,2,3,4} [f_{\text{abs_oral}} \cdot g_{\text{oral}}^i(t) + f_{\text{abs_resp}} \cdot g_{\text{resp}}^i(t) + f_{\text{abs_peau}} \cdot g_{\text{peau}}^i(t)] + \right. \\ \left. - \sum_i^{1,2,3,4} (k_{\text{elim}}^i + k_{\text{lait}}^i) \cdot C_{\text{BPC}}^i(t) - \frac{C_{\text{BPC}}(t)}{\text{PC}(t) \cdot \text{Lip}(t)} \cdot \frac{d(\text{PC}(t) \cdot \text{Lip}(t))}{dt} \right]$$

Par ailleurs, le taux d'élimination des BPC par le lait maternel lors de la période d'allaitement se traduit par l'équation suivante :

$$\text{Équation 4 : } k_{\text{lait}}(t) = \begin{cases} \frac{Q_{\text{lait}}(t - T_{\text{mère}}) \cdot f_{\text{lait}} \cdot D_{\text{lait}} \cdot f_{\text{lip}}}{\text{Lip}(t) \cdot \text{PC}(t)} & \text{si } T_{\text{mère}} \leq t \leq T_{\text{mère}} + T_{\text{lait}} \\ 0 & \text{si } t < T_{\text{mère}} \text{ et } t > T_{\text{mère}} + T_{\text{lait}} \end{cases}$$

6.6.2 Détermination des valeurs paramétriques du modèle cinétique

Dans cette section, les valeurs des paramètres du modèle sont établies sur la base des données de la littérature présentées dans les sections précédentes. Les valeurs paramétriques retenues représentent les valeurs moyennes observées dans l'ensemble des études analysées.

1. Fraction d'absorption orale ($f_{\text{abs_oral}}$)

La revue de la littérature montre que les molécules de BPC traversent facilement les parois du tube digestif pour rejoindre la circulation systémique. Cependant, les nourrissons de moins de six mois semblent absorber les molécules de BPC en plus grande proportion que les individus de six mois et plus (Abraham et coll., 1994; Dahl et coll., 1995). Une fraction d'absorption orale de 0,9 a été assignée pour les nourrissons et une fraction de 0,8 a été retenue pour les autres groupes d'âge (voir section 6.1.1). En général, le degré d'absorption pour différents congénères rapporté dans la littérature varie très peu pour les congénères les plus persistants.

2. Fraction d'absorption par voie respiratoire ($f_{\text{abs_resp}}$)

Seule l'exposition aux BPC sous forme de vapeur a été considérée puisque les données de la littérature indiquent qu'environ 99 % des BPC dans l'air ambiant se retrouvent sous cette forme (voir section 6.1.2). Une fraction d'absorption de 0,7 des BPC gazeux a alors été considérée en fonction de la physiologie du système respiratoire et du caractère peu hydrosoluble des BPC.

3. Fraction d'absorption cutanée ($f_{\text{abs_peau}}$)

Puisque, de nos jours, l'exposition aux BPC par voie cutanée se fait principalement par le contact avec des poussières de sol contaminé, la fraction d'absorption retenue pour les simulations est celle observée par Shu et coll. (1988) chez des rats exposés pendant quatre heures à des poussières de sol contaminées à la 2,3,7,8-TCDD, soit une fraction d'absorption de 0.006 (voir section 6.1.3). Étant donné que la peau humaine est moins perméable aux contaminants que celle des rats, l'application de cette fraction d'absorption chez l'humain ne peut que surestimer les quantités absorbées. Pour qu'un humain absorbe par voie cutanée une dose significative de BPC liés à des poussières de sol, il faudrait que les poussières de sol baignent dans un mélange liquide de BPC, situation qui est aujourd'hui totalement irréaliste.

4. Fraction de la charge corporelle de BPC retrouvée dans les lipides de l'organisme humain (f_{lip})

Les données de la littérature ainsi que le caractère très lipophile des BPC indiquent que la presque totalité des BPC accumulés dans l'organisme humain se situent dans les lipides des tissus et organes (voir section 6.2). Pour considérer la faible quantité de BPC retrouvée dans l'eau et dans les tissus maigres constitués de 2 % de lipides essentiels (*i.e.*, constituants des cellules) (ICRP, 2002), la fraction de la charge corporelle de BPC distribuée dans les lipides de l'organisme humain (f_{lip}) a été posée égale à 0,98.

5. Demi-vie d'élimination pour les quatre groupes de congénères de BPC ($t_{1/2}$)

Les taux d'élimination, sur lesquels se basent les demi-vies établies dans cette section, correspondent à la somme du taux de biotransformation des BPC au niveau du foie et du taux d'élimination par transfert direct du sang vers le tube digestif. Une demi-vie d'élimination pour chacun des groupes étudiés (*i.e.*, les BPC mono- et di-chlorés, les BPC tri- et tétra-chlorés, les BPC penta- et hexa-chlorés et les congénères ayant sept chlores et plus) est établie sur la base des études résumées à la section 6.5. Les congénères ayant quatre atomes de chlore et moins sont rapidement éliminés de l'organisme humain. Bien qu'ils soient encore bien présents dans l'air ambiant, ils ne sont pas souvent mesurés dans les matrices biologiques des humains. Une demi-vie de 0,25 an a été retenue pour le groupe de congénères avec un ou deux chlores alors qu'une demi-vie de 2,5 ans a été attribuée pour le groupe de congénères avec trois et quatre chlores. Ces valeurs sont en accord avec les différentes phases d'élimination rapportées par Lawton et Brown (2001) pour les congénères ayant cinq chlores et moins.

Les congénères ayant cinq ou six atomes de chlore sont ceux qui, actuellement, contribuent le plus à la charge totale en BPC chez les humains. Pour ce groupe de congénères, une demi-vie de 7 ans a été retenue. Cette valeur corrobore avec les résultats des études de Yakushiji et coll. (1984) et de Dallaire et coll. (2002, 2003). Finalement, la demi-vie d'élimination du groupe de congénères avec sept chlores et plus est basée sur la vitesse moyenne à laquelle les substances lipophiles peuvent être excrétées dans les fèces sous forme inchangée, étant donné que les vitesses de biotransformation estimées par Brown (1994) sont vraisemblablement trop longues pour représenter leur vitesse d'élimination totale. Une demi-vie moyenne de 23 ans a donc été établie pour ce dernier groupe en se basant sur les résultats observés avec la 2,3,7,8-TCDD (Aylward et coll., 2005).

6. Taux d'élimination des BPC totaux par le lait maternel ($k_{\text{lait}}(t)$)

Le taux d'élimination des BPC totaux chez les mères allaitantes dépend du taux d'ingestion de lait maternel par le nourrisson ($Q_{\text{lait}}(t)$). Puisque ce taux dépend, entre autres, du sexe, de l'âge et du poids du nourrisson, une équation a été définie à partir d'une interpolation sur les quantités de lait maternel consommées quotidiennement au cours d'une première année de vie (voir Annexe 6). La valeur de $k_{\text{lait}}(t)$ dépend également de la fraction de gras dans le lait (f_{lait}) et de la densité du lait maternel (D_{lait}). Bien que la fraction de gras varie aussi en fonction de l'âge du nourrisson (Arcus-Arth et coll., 2005), une seule valeur a été attribuée, soit 0,03 qui est la valeur moyenne observée par Hoover (1999). Quant à la densité du lait maternel, elle est égale à 1,03 kg/L (FAO, 1998).

7. Poids corporel et pourcentage de lipides en fonction de l'âge ($PC(t)$ et $Lip(t)$)

Le poids corporel moyen ($PC(t)$) et le pourcentage de lipides dans l'organisme humain ($Lip(t)$) ont été déterminés à partir du Manuel de nutrition clinique publié en 1987 par la Corporation professionnelle des diététistes du Québec (Daignault-Gélinas et coll., 1987) ainsi qu'à partir de livres de pédiatrie. Les valeurs moyennes en fonction de l'âge et du sexe pour ces deux paramètres physiologiques sont présentées à l'Annexe 5. Cette dépendance temporelle permet donc d'estimer les charges de BPC dans les matrices biologiques d'un homme ou d'une femme exposés aux BPC de la naissance jusqu'à l'âge de 80 ans.

La valeur de chacun des paramètres du modèle est identifiée au Tableau 6-5.

Tableau 6-5 Valeurs des paramètres du modèle cinétique

| Paramètres | Valeurs |
|---------------------------------|----------------------|
| $f_{\text{abs_oral}}$ | 0,9 (0 à 6 mois) |
| | 0,8 (6 mois et plus) |
| $f_{\text{abs_resp}}$ | 0,7 |
| $f_{\text{abs_peau}}$ | 0,006 |
| f_{lip} | 0,98 |
| f_{lait} | 0,03 |
| D_{lait} | 1,03 kg/L |
| $t_{1/2}^i$ | |
| Congénères avec 1 – 2 Cl | 0,5 an |
| Congénères avec 3 – 4 Cl | 2,5 ans |
| Congénères avec 5 – 6 Cl | 7 ans |
| Congénères avec 7 Cl et plus | 23 ans |

7 SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE BPC MESURÉS DANS LES MATRICES BIOLOGIQUES DES CANADIENS ET CANADIENNES

Les mesures de BPC dans les matrices biologiques sont largement utilisées dans les études épidémiologiques comme indicateurs de l'exposition passée. En effet, tel qu'indiqué à la section 6.2 sur la distribution, ils sont le reflet de la charge corporelle contenue dans l'organisme au moment de la mesure, et donc le résultat de l'accumulation des doses absorbées depuis la naissance selon une cinétique propre aux BPC.

Une revue de la littérature a permis d'établir le portrait des niveaux de BPC dans le plasma et le lait maternel collectés chez des Canadiens et Canadiennes. Un résumé détaillé de chaque étude retenue dans cette revue est présenté en Annexe 1. De plus, dans cette annexe sont présentées sous forme de tableaux des mesures de statistiques descriptives sur des concentrations de BPC totaux ou de certains congénères qui ont été rapportées dans ces études. Ce qui suit est une synthèse de ces études regroupées selon les matrices biologiques analysées : les niveaux de BPC dans le plasma, ajustés ou non aux lipides, et les niveaux de BPC dans le lait maternel.

7.1 NIVEAUX DE BPC DANS LES LIPIDES PLASMATIQUES

Cette section présente la synthèse des niveaux de biomarqueurs d'exposition aux BPC mesurés dans des échantillons sanguins de Canadiens et Canadiennes. Afin de faciliter la comparaison de ces niveaux rapportés dans les différentes études résumées en Annexe 1, l'ensemble des données a été uniformisé. En effet, bien que plusieurs congénères de BPC soient quantifiés dans les échantillons sanguins, il existe des différences d'une étude à l'autre quant aux congénères mesurés et à la façon d'exprimer les mesures sanguines.

D'un côté, les auteurs rapportent : *i*) les concentrations des congénères les plus persistants (p. ex., BPC 138, 153 et 180); *ii*) les concentrations de la somme totale des BPC mesurés; *iii*) les concentrations de l'Aroclor 1260. D'un autre côté, certains auteurs ajustent les concentrations de BPC sur la base des quantités de lipides plasmatiques alors que d'autres rapportent simplement les concentrations par unité de volume plasmatique.

Dans la majorité des études ayant évalué les niveaux biologiques de BPC chez les Canadiens et Canadiennes, les analyses de laboratoire ont été effectuées au Centre de Toxicologie du Québec (CTQ) qui mesure les 14 congénères de BPC suivants : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. Seulement Longnecker et coll. (2000a), Ayotte et coll. (1997) et Fitzgerald et coll. (1999, 2004) ont mesuré, avec la même méthode analytique, un nombre plus élevé de congénères.

Ayotte et coll. (1997) ont mesuré tous les congénères mentionnés ci-haut, sauf les congénères 128 et 183, ainsi que les huit congénères suivants : 47, 66, 74, 110, 114, 157, 185, 194. Longnecker et coll. (2000a) ont mesuré 33 congénères mais seulement quatre des congénères non mesurés par le CTQ ont été détectés dans plus de 10 % des échantillons (*i.e.*, BPC 66, 74, 114 et 203). Il faut préciser que dans ces deux dernières études, la somme des concentrations moyennes des congénères n'ayant pas été mesurée par le CTQ représente au plus 9 % de la concentration moyenne des BPC totaux de ces

études. Il est donc probable que l'erreur relative entre la somme des 14 congénères mesurés par le CTQ et la somme des BPC totaux mesurés dans ces deux dernières études soit négligeable. Fitzgerald et coll. (1999, 2004) ont, quant à eux, mesuré 68 congénères qui ne sont pas énumérés. Étant donné le nombre important de congénères mesurés dans cette étude, on s'attend à ce que les concentrations rapportées par ces auteurs soient représentatives des concentrations de l'ensemble des congénères de BPC mesurables dans les matrices biologiques.

Dans le présent rapport, des mesures centrales des concentrations de BPC rapportées dans toutes les études de surveillance biologique ainsi que des mesures concernant la distribution de ces concentrations ont été synthétisées aux Tableaux 7-1, 7-2 et 7-3. Ces mesures sont exprimées, dans un premier temps, de manière à représenter la somme des congénères mesurés par le CTQ et, dans un deuxième temps, l'ensemble des congénères de BPC mesurables dans les matrices biologiques. Ces derniers ont été définis à partir de Newsome et coll. (1995) qui ont mesuré 40 congénères de BPC dans le lait maternel (voir section Méthodologie). Par ailleurs, les concentrations ont été standardisées pour représenter les quantités contenues dans les lipides plasmatiques.

Dans les études où seules les concentrations de l'Aroclor 1260 ou du BPC 153 ont été fournies, des facteurs d'allocation ont été appliqués aux données. Ces facteurs sont établis à partir des études rapportant de façon concomitante les concentrations de l'Aroclor 1260 ou du BPC 153 ainsi que celles de la somme des BPC mesurés. La contribution relative du congénère 153 représente en moyenne 28 % des BPC totaux (Lebel et coll., 1998; Dewailly et coll., 1999; Longnecker et coll., 2000a, Muckle et coll., 2001; Demers et coll., 2002, Bilrha et coll., 2003; Butler Walker et coll., 2003). Par ailleurs, les concentrations de l'Aroclor 1260 sont en moyenne 2,5 fois plus élevées que la concentration des BPC totaux (Dewailly et coll., 1999; Butler Walker et coll., 2003).

La conversion des concentrations exprimées par unité de volume plasmatique en concentrations ajustées pour le contenu en lipides dans le plasma est effectuée à partir des concentrations de lipides totaux mesurées dans le plasma. Dans l'étude de Bulter Walker et coll. (2003), les quantités totales de lipides (cholestérol total, cholestérol libre, triglycéride et phospholipide) ont été mesurées dans chaque échantillon sanguin. Les quantités moyennes de lipides dans le plasma des mères ainsi que dans le plasma du cordon ombilical de leur enfant ont été déterminées pour quatre groupes de femmes : Caucasienne, Dene/Métis, Inuit et autres. Aucune différence significative n'a été observée en fonction de l'origine de la mère. Les moyennes arithmétiques pondérées des concentrations de lipides étaient de 9,3 g/L de plasma chez les mères et de 2,8 g/L de plasma des cordons ombilicaux. Dans la seule étude où les concentrations plasmatiques ont été exprimées en µg/L de plasma et déterminées chez des hommes, soit l'étude de Fitzgerald et coll. (1999), une concentration lipidique de 7,35 g/L de plasma a été utilisée. Il s'agit de la moyenne proposée par l'ICRP (1975) pour un adulte. Il faut toutefois préciser que les niveaux de lipides dans le plasma sont sujets à de grandes variations intra- et inter-individuelles causées, entre autres, par l'exercice physique, l'alimentation et la constitution génétique; la concentration lipidique dans le plasma peut varier entre 4,5 et 12,6 g/L (ICRP, 1975).

L'analyse des Tableaux 7-1, 7-2 et 7-3 démontre que ces concentrations ont tendance à diminuer légèrement dans le temps. Cette diminution a été mise en évidence par Dallaire et coll. (2002, 2003). Ces auteurs ont analysé les concentrations annuelles moyennes de BPC totaux dans le plasma du cordon ombilical de nouveau-nés d'une même population entre les années 1993 et 2000. Les concentrations moyennes mesurées en 2000 sont environ la moitié de celles mesurées en 1993. Cette

importante diminution est aussi observée chez les femmes habitant plus au sud du Québec; les concentrations moyennes de BPC totaux étaient de 46,1 µg/kg de lipides plasmatiques dans des échantillons collectés entre 2000 et 2002 (Hamel et coll., 2003) alors que dans des échantillons collectés entre 1994 et 1997, les concentrations moyennes variaient de 119,3 à 207,2 µg/kg de lipides (Lebel et coll., 1998; Demers et coll., 2002). Considérant une demi-vie moyenne d'élimination des BPC totaux de l'ordre de sept ans, cette diminution laisse supposer que les apports entre les deux périodes de collectes étaient faibles par rapport aux quantités de BPC déjà présentes dans l'organisme.

La comparaison entre le Tableau 7-1 et le Tableau 7-2 montre qu'à l'exception de la communauté Dene/Métis dans l'étude de Bulter Walker et coll. (2003), les autochtones présentent généralement des niveaux plus élevés de BPC dans les lipides plasmatiques que le reste de la population générale canadienne. La différence s'explique principalement par leurs habitudes alimentaires et non pas par les niveaux de pollution environnementale par l'air, l'eau et le sol. En effet, chez les individus habitant une même grande région, d'importantes différences dans les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques ont été observées entre les autochtones et non autochtones (Dewailly et coll., 1999; Butler Walker et coll., 2003) mais également entre les nouveau-nés dont les mères étaient de grandes consommatrices de poissons et ceux dont les mères en consommaient peu (Lagueux et coll., 1999; Belles-Isles et coll., 2002; Bilrha et coll., 2003). De plus, dans les populations non autochtones qui consomment de grandes quantités de poissons, les niveaux biologiques observés sont souvent comparables à ceux des autochtones (Lagueux et coll., 1999).

Tableau 7-1 Concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques des Canadiens et Canadiennes non autochtones ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques)

| Régions | Années de collecte | Particularités | Concentrations de BPC totaux ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | | Études |
|--|--------------------|---|--|-------------------------------------|-------------------------------|
| | | | Somme de 14 congénères ^a | Somme de 40 congénères ^b | |
| Région du Sud-Ouest du Québec | 2000-2002 | Parturientes | 46 ^{c,i,l} | 71 ^c | Hamel et coll. (2003) |
| | | | (38 – 54) ^f | (59 – 83) ^f | |
| Ville de Sept-Îles | 1997 | Hommes et femmes | 266 ^c | 410 ^c | Dewailly et coll. (1999) |
| | | | (188 – 258) ^g | (289 – 397) ^g | |
| Ville de Québec | 1994-1997 | Femmes avec cancer du sein | 207 ^j | 310 ^j | Demers et coll. (2002) |
| | | Femmes sans cancer du sein | 193 ^j | 297 ^j | |
| Grande région de Montréal | 1995 | Forts consommateurs de poissons | 308 ^{e,k} | 474 ^e | Kosatsky et coll. (1999a) |
| | | Faibles consommateurs de poissons | 188 ^{e,k} | 289 ^e | |
| | | Originaires du Bangladesh | (888) ^h | (1 366) ^h | Kosatsky et coll. (1999b) |
| | | Originaires du Vietnam | 464 ^{e,k} | 714 ^e | |
| Ville de Québec | 1995 | Femmes avec endométriose | (1 404) ^h | (2 160) ^h | Lebel et coll. (1998) |
| | | Femmes sans endométriose | 236 ^{e,k} | 363 ^e | |
| Territoire du Nord-Ouest | 1994-1999 | Parturientes caucasiennes | 124 ^d | 190 ^d | Bulter Walker et coll. (2003) |
| | | | (113 – 135) ^g | (174 – 207) ^g | |
| | | Parturientes autres nationalités | 119 ^d | 184 ^d | |
| | | | (109 – 131) ^g | (168 – 201) ^g | |
| Régions des villes de Toronto et de Montréal | 1994 | Hommes et femmes | 75 ^{c,l} | 116 ^c | Longnecker et coll. (2000a) |
| | | | (252) ^h | (387) ^m | |
| Région des Grands Lacs, Ontario | 1992 | Femmes faibles consommatrices de poissons | (68 – 82) ^f | (105 – 127) ^f | Kearney et coll. (1999) |
| | | | 71 ^{c,l} | 109 ^c | |
| | | Femmes fortes consommatrices de poissons | (163) ^h | (251) ^m | |
| | | | (44 – 98) ^f | (68 – 151) ^f | |
| Ville de Québec et de Montréal | 1992 | Hommes et femmes | 263 ^{e,m} | 405 ^e | Ayotte et coll. (1997) |
| | | | (342) ^h | (527) ^h | |
| | | | 170 ^{e,k} | 262 ^e | |
| | | | (510) ^h | (785) ^h | |
| Région des Grands Lacs, Ontario | 1992 | Femmes faibles consommateurs de poissons | 186 ^{e,k} | 286 ^e | Kearney et coll. (1999) |
| | | | (972) ^h | (1 495) ^h | |
| | | Hommes forts consommateurs de poissons | 177 ^{e,k} | 272 ^e | |
| | | | (594) ^h | (913) ^h | |
| Ville de Québec et de Montréal | 1992 | Hommes et femmes | 245 ^{e,k} | 378 ^e | Ayotte et coll. (1997) |
| | | | (1 025) ^h | (1577) ^h | |
| Ville de Québec et de Montréal | 1992 | Hommes et femmes | 134 ^{c,m} | 206 ^c | Ayotte et coll. (1997) |
| | | | (184) ^h | (283) ^h | |

Note : Les auteurs n'ont pas rapporté les mêmes mesures de statistiques descriptives (voir Tableau synthèse I et Tableau synthèse III).

^a Ces valeurs sont exprimées en termes des 14 congénères mesurés par le CTQ, soit les BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187.

^b Ces valeurs sont exprimées en termes des 40 congénères mesurés par Newsome et coll. (1995) en considérant que les 14 congénères mesurés par le CTQ représentent 65 % des BPC totaux.

^c Moyenne arithmétique

^d Moyenne géométrique

^e Médiane

^f Intervalle de confiance à 95 % calculé en considérant la moyenne arithmétique $\pm (2 \times \text{erreur-type})$

^g Intervalle de confiance à 95 % rapporté par les auteurs

^h Valeur maximale

ⁱ Ces auteurs rapportent les concentrations du BPC 153. La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que le BPC 153 représente 28,0 % des BPC totaux (Lebel et coll., 1998; Dewailly et coll., 1999; Longnecker et coll., 2000a; Muckle et coll., 2001; Demers et coll., 2002; Birha et coll., 2003; Butler Walker et coll., 2003).

^j La somme des moyennes arithmétiques de chaque congénère mesuré.

^k Ces auteurs rapportent les concentrations de l'Aroclor 1260. La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la concentration de l'Aroclor 1260 est 2,5 fois plus élevée que la concentration des BPC totaux (Dewailly et coll., 1999; Bulter Walker et coll., 2003).

^l La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la concentration des lipides totaux dans le plasma est de 9,3 g/L (Bulter Walker et coll., 2003).

^m Ayotte et coll. (1997) et Longnecker et coll. (2003) ont mesuré respectivement 20 et 33 congénères de BPC. La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la somme des congénères mesurés dans ces études était équivalente à la somme des 14 congénères mesurés par le CTQ.

Tableau 7-2 Concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques des autochtones au Canada ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques)

| Régions | Années de collecte | Particularités | Concentrations de BPC totaux ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | | Études |
|---|----------------------|--|--|-------------------------------------|-------------------------------|
| | | | Somme de 14 congénères ^a | Somme de 40 congénères ^b | |
| Nunavik | 1995-2001 | Parturientes Inuits | 397 ^c | 611 ^c | Muckle et coll. (2001) |
| | | | (1 951) ^d | (3002) ^d | |
| | | | (198 – 489) ^e | (305 – 753) ^e | |
| Nunavik | 1996-2001 | Bébés Inuits de 6 mois | 264 ^{c,h} | 405 ^c | Ayotte et coll. (2003) |
| | | | (208 – 347) ^f | (319 – 534) ^f | |
| | | | (3 175) ^d | (4884) ^d | |
| Région de la Côte-Nord du Saint-Laurent | 1997 | Hommes et femmes Montagnais Uashat et Maliotenam | 620 ^c | 955 ^c | Dewailly et coll. (1999) |
| | | | (188 – 430) ^f | (289 – 662) ^f | |
| | | | (3 064) ^d | (4 714) ^d | |
| Territoire du Nord-Ouest | 1994-1999 | Parturientes Inuits | 270 ^{c,i} | 415 ^c | Butler Walker et coll. (2003) |
| | | | (224 – 316) ^g | (344 – 487) ^g | |
| | | Parturientes Dene/Métis | 85 ^{c,i} | 131 ^c | |
| | | | (68 – 102) ^g | (105 – 156) ^g | |
| Réserve Akwesasne | 1992-1995 | Femmes Mohawk enceintes | 126 ^{c,i,k} | 194 ^c | Fitzgerald et coll. (2004) |
| | | | (545) ^d | (839) ^d | |
| | | Hommes Mohawk | 433 ^{c,j,k} | 667 ^c | Fitzgerald et coll. (1999) |
| | (2 803) ^d | (4 313) ^d | | | |
| Nunavik (Baies d'Hudson et d'Ungava) | 1992 | Hommes et femmes Inuits | 4 080 ^{c,l} | 6 277 ^c | Ayotte et coll. (1997) |
| | | | (9870) ^d | (15 185) ^d | |

Note : Les auteurs n'ont pas rapporté les mêmes mesures de statistiques descriptives (voir Tableau synthèse I et Tableau synthèse III).

^a Ces valeurs sont exprimées en termes des 14 congénères mesurés par le CTQ, soit les BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187.

^b Ces valeurs sont exprimées en termes des 40 congénères mesurés par Newsome et coll. (1995) en supposant que les 14 congénères mesurés par le CTQ représentent 65 % des BPC totaux.

^c Moyenne arithmétique

^d Valeur maximale

^e Interquartile

^f Intervalle de confiance à 95 % rapporté par les auteurs

^g Intervalle de confiance à 95 % calculé en considérant la moyenne arithmétique \pm (2 \times erreur-type)

^h Ces auteurs rapportent les concentrations du BPC 153. La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que le BPC 153 représente 28,0 % des BPC totaux (Lebel et coll., 1998; Dewailly et coll., 1999; Longnecker et coll., 2000a; Muckle et coll., 2001; Demers et coll., 2002; Bilrha et coll., 2003; Butler Walker et coll., 2003).

ⁱ La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la concentration des lipides totaux dans le plasma chez les femmes enceintes est de 9,3 g/L (Butler Walker et coll., 2003).

^j La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la concentration des lipides totaux dans le plasma est de 7,35 g/L (ICRP, 1975).

^k Fitzgerald et coll. (1999, 2004) ont mesuré respectivement 68 congénères de BPC. La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la somme des congénères mesurés dans ces études était équivalente à la somme des 40 congénères mesurés par Newsome et coll. (1995).

^l Ayotte et coll. (1997) ont mesuré respectivement 20 congénères de BPC. La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la somme des congénères mesurés dans ces études était équivalente à la somme des 14 congénères mesurés par le CTQ.

Tableau 7-3 Concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical chez les nouveau-nés du Canada ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques)

| Régions | Années de collecte | Particularités | Concentrations de BPC totaux ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | | Études |
|---|--------------------|---|--|--|------------------------------|
| | | | Somme de 14 congénères ^a | Somme de 40 congénères ^b | |
| Région du grand Montréal | 2000-2002 | Mères ayant accouché à l'hôpital de Valleyfield | 26 ^{c,i,j} | 39,2 ^c | Hamel et coll. (2003) |
| Nunavik | 1995-2001 | Mère Inuits | 279,9 ^c (180 – 436) ^e 1 420 ^f | 431 ^c (277 – 671) ^e 2185 ^f | Muckle et coll. (2001) |
| Nunavik | 1994 | Mères Inuits | 350 ^c | 539 ^c | Dallaire et coll. (2003) |
| | 1995 | | 290 ^c | 446 ^c | |
| | 1996 | | 340 ^c | 523 ^c | |
| | 1997 | | 325 ^c | 500 ^c | |
| | 1998 | | 185 ^c | 285 ^c | |
| | 1999 | | 270 ^c | 415 ^c | |
| | 2000 | | 200 ^c | 308 ^c | |
| Basse Côte-Nord du Saint-Laurent | 1993 | Mères caucasiennes et autochtones | 345 ^c (302 – 395) ^g | 531 ^c (465 – 608) ^g | Dallaire et coll. (2002) |
| | 1994 | | 253 ^c (221 – 289) ^g | 389 ^c (340 – 445) ^g | |
| | 1995 | | 244 ^c (216 – 274) ^g | 375 ^c (332 – 422) ^g | |
| | 1996 | | 223 ^c (196 – 253) ^g | 342 ^c (302 – 389) ^g | |
| | 1997 | | 189 ^c (162 – 219) ^g | 291 ^c (249 – 337) ^g | |
| | 2000 | | 154 ^c (134 – 175) ^g | 237 ^c (206 – 269) ^g | |
| | | | | | |
| Région du Nord-est du Québec | 1997-1998 | Mères de la Moyenne et Basse Côte-Nord | 197 ^c (155 – 250) ^g | 303 ^c (238 – 385) ^g | Birha et coll. (2003) |
| | | Mères de Sept-Îles et Port Cartier | 80 ^c (75 – 86) ^g | 123 ^c (115 – 132) ^g | |
| Région du Nord-est du Québec | 1995-1997 | Mères de la Moyenne et Basse Côte-Nord | 207 ^{c,i} (157 – 271) ^g 1 043 ^f | 319 ^c (242 – 417) ^g 1 605 ^f | Belles-Isles et coll. (2002) |
| | | Mères de Sept-Îles et Port Cartier | 64 ^{c,i} (57 – 79) ^g | 99 ^c (88 – 122) ^g | |
| | | | 514 ^f | 791 ^f | |

Tableau 7-3 Concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical chez les nouveau-nés du Canada ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques) (suite)

| Régions | Années de collecte | Particularités | Concentrations de BPC totaux ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | | Études |
|------------------------------|--------------------|--|--|--|-------------------------------|
| | | | Somme de 14 congénères ^a | Somme de 40 congénères ^b | |
| Région du Nord-est du Québec | 1995-1996 | Mères Inuits du Nunavik | 429 ^{d,i} | 659 ^d | Lagueux et coll. (1999) |
| | | Mères de la Moyenne et Basse Côte-Nord | 446 ^{d,i} | 687 ^d | |
| | | Mères de Sept-Îles et Port Cartier | 86 ^{d,i} | 132 ^d | |
| Territoire du Nord-Ouest | 1994-1999 | Mères Inuits | 179 ^{c,i,j} (222 – 365) ^h 4 974 ^f | 275 ^c (342 – 562) ^h 7 652 ^f | Bulter Walker et coll. (2003) |
| | | Mères Dene/Métis | 38 ^{c,i,j} (53 – 75) ^h 344 ^f | 59 ^c (82 – 115) ^h 529 ^f | |
| | | Mères caucasiennes | 51 ^{c,i,j} (57 – 70) ^h 242 ^f | 79 ^c (88 – 108) ^h 372 ^f | |
| | | Mères d'autres nationalités | 51 ^{c,i,j} (43 – 85) ^h 179 ^f | 79 ^c (66 – 131) ^h 275 ^f | |
| | | | 67,6 ^{c,i,j} (65 – 71) ^g 561 ^f | 104 ^c (100 – 109) ^g 863 ^f | |
| | | | | | |
| Région de la ville de Québec | 1993-1995 | Mères caucasiennes | | | Rhainds et coll. (1999) |

Note : Les auteurs n'ont pas rapporté les mêmes mesures de statistiques descriptives (voir Tableau synthèse II et Tableau synthèse IV).

^a Ces concentrations sont exprimées en termes de la somme des 14 congénères mesurés par le CTQ, soit les BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187.

^b Ces valeurs correspondent aux 40 congénères mesurés par Newsome et coll. (1995) en supposant que les 14 congénères mesurés par le CTQ représentent 65 % des BPC totaux.

^c Moyenne géométrique.

^d Moyenne arithmétique.

^e Interquartile.

^f Valeur maximale.

^g Intervalle de confiance à 95 % rapporté par les auteurs.

^h Intervalle de confiance à 95 % calculé en considérant la moyenne arithmétique $\pm (2 \times \text{erreur-type})$.

ⁱ Ces auteurs rapportent les concentrations du BPC 153. La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que le BPC 153 représente 28,0 % des BPC totaux (Lebel et coll., 1998; Dewailly et coll., 1999; Longnecker et coll., 2000a; Muckle et coll., 2001; Demers et coll., 2002; Bilrha et coll., 2003; Butler Walker et coll., 2003).

^j La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la concentration des lipides totaux dans le plasma du cordon ombilical est de 2,8 g/L (Bulter Walker et coll., 2003).

7.2 NIVEAUX DE BPC DANS LE LAIT MATERNEL

Cette section compare les six études résumées en Annexe 1 ayant évalué l'exposition aux BPC chez des nourrissons via le lait maternel. Les données ont encore une fois été uniformisées pour faciliter cette comparaison. Notamment, dans l'étude de Newsome et coll. (1995), les concentrations de BPC totaux ont été exprimées par unité de volume de lait entier alors que les autres études rapportent les concentrations en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de gras dans le lait. Les concentrations rapportées par ces auteurs ont donc été uniformisées en considérant que le lait maternel est constitué de 3 % de matières grasses, tel que suggéré par Hoover (1999). Par ailleurs, puisque dans les six études comparées, le nombre de congénères évalués diffère, il a été vérifié que la somme des BPC totaux est comparable d'une étude à l'autre. En effet, environ 14 congénères ont été mesurés par le CTQ dans le lait maternel collecté par Dewailly et coll. (1991), Dewailly (1991) et Muckle et coll. (2001), 40 congénères dans le lait maternel collecté par Newsome et Ryan (1999) et Newsome et coll. (1995) et, finalement, 68 congénères ont été mesurés dans le lait maternel collecté par Fitzgerald et coll. (1998). Les données de Newsome et coll. (1995) montrent que les congénères mesurés par le CTQ contribueraient à environ 65 % de la concentration moyenne des 40 congénères mesurés dans Newsome et Ryan (1999) et Newsome et coll. (1995). Bien que les concentrations de chaque congénère mesuré par Fitzgerald et coll. (1998) ne soient pas présentées en détail, on s'attend à ce que les congénères mesurés par le CTQ représentent aussi 65 % de la somme des 68 congénères mesurés par ces auteurs. Ainsi, afin de comparer les concentrations de BPC totaux dans le lait maternel rapportées dans les différentes études et de comparer ces concentrations avec les valeurs plasmatiques présentées aux tableaux ci-dessus, un facteur de conversion de 0,65 a été appliqué aux valeurs rapportées par Newsome et coll. (1995), Fitzgerald et coll. (1998) et Newsome et Ryan (1999).

Le Tableau 7-4 présente la synthèse des mesures de statistiques descriptives des concentrations de BPC totaux dans le gras de lait maternel de Canadiennes exprimées en termes des 14 congénères mesurés par le CTQ, d'une part, et en termes des 40 congénères mesurés par Newsome et coll. (1995), d'autre part. Étant donné que les niveaux observés dans le gras de lait maternel sont le reflet des charges corporelles en BPC, les mêmes observations que précédemment avec les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques sont faites, c'est-à-dire : *i*) il y a une diminution des concentrations de BPC dans le temps et *ii*) les concentrations sont plus élevées chez les mères consommant beaucoup de poissons. Toutefois, bien qu'il existe un équilibre entre les niveaux de BPC dans les différents lipides biologiques, les concentrations dans le gras de lait maternel sont supérieures aux concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques de la mère. Cette observation a pu être faite à partir des données de l'étude de Muckle et coll. (2001) sur les concentrations de BPC totaux dans le plasma et dans le lait des mères.

Étant donné qu'il existe un équilibre entre les concentrations de BPC dans différents lipides de l'organisme, les mesures dans le gras de lait maternel peuvent aussi être utilisées comme indicateur des niveaux de BPC dans les lipides de l'organisme, tels que les lipides plasmatiques. En particulier, dans la revue de la littérature effectuée, Newsome et coll. (1995) sont les seuls auteurs à avoir évalué les niveaux de BPC dans les lipides biologiques de populations des provinces du Canada autres que l'Ontario et le Québec. De l'étude de Newsome et coll. (1995), il apparaît, d'une part, que les habitants des provinces de l'Ouest et du Centre présentaient en 1992 des niveaux de biomarqueurs significativement plus faibles que les habitants des autres provinces et, d'autre part, que les niveaux de biomarqueurs des habitants des provinces de l'Est étaient similaires qu'à ceux des Québécois.

Tableau 7-4 Concentrations de BPC totaux dans le lait maternel de Canadiennes (µg/kg de gras)

| Régions | Années de collecte | Particularités | Concentrations de BPC totaux (µg/kg de gras) | | Études |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------------------|--|--|----------------------------|
| | | | Selon 14 congénères ^a | Selon 40 congénères ^b | |
| Nunavik | 1995-2001 | Mères Inuits | 475 ^c (254 – 579) ^f (1 916) ^g | 730 ^c (391 – 891) ^f (2 948) ^g | Muckle et coll. (2001) |
| Territoires du Nord-Ouest | 1996-1997 | Mères du Keewatin | 161 ^{c,j} | 247 ^c | Newsome et Ryan (1999) |
| Provinces de l'Ouest | | | 122 ^{d,i,j} | 188 ^d | |
| Provinces centrales | | | 101 ^{d,i,j} | 155 ^d | |
| Province de l'Ontario | 1992 | Mères de la population générale | 150 ^{d,i,j} | 231 ^d | Newsome et coll. (1995) |
| Province du Québec | | | 168 ^{d,i,j} | 258 ^d | |
| Provinces de l'Est | | | 144 ^{d,i,j} | 221 ^d | |
| Réserve Akwesasne | 1986-1989 | | 391 ^{e,j} | 602 ^e | Fitzgerald et coll. (1998) |
| | 1990 | Mères Mohawk | 229 ^{e,j} | 352 ^e | |
| | 1991-1992 | | 165 ^{e,j} | 254 ^e | |
| Province du Québec | 1988-1990 | Mères de la population générale | 520 ^c (500 – 540) ^h (1 880) ^g | 800 ^c (769 – 831) ^h (2 892) ^g | Dewailly (1991) |
| Ville de Saint-Basile-le-Grand | 1988-1990 | Mères de la population générale | 214 ^c (398) ^g | 330 ^c (612) ^g | Dewailly et coll. (1991) |
| Province du Québec | | | 188 ^c (429) ^g | 289 ^c (660) ^g | |

Note : Les auteurs n'ont pas rapporté les mêmes mesures de statistiques descriptives (voir Tableau synthèse V).

^a Ces valeurs sont exprimées en termes des 14 congénères mesurés par le CTQ, soit les BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187.

^b Ces valeurs sont exprimées en termes des 40 congénères mesurés par Newsome et coll. (1995) en supposant que les 14 congénères mesurés par le CTQ représentent 65 % des BPC totaux.

^c Moyenne arithmétique

^d Médiane

^e Moyenne géométrique

^f Interquartile

^g Valeur maximale

^h Intervalle de confiance à 95 % rapporté par les auteurs

ⁱ La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que le lait maternel est constitué de 3 % de gras (Hoover, 1999).

^j Newsome et coll. (1995), Fitzgerald et coll. (1998) et Newsome et Ryan (1999) ont mesuré respectivement 40, 68 et 40 congénères de BPC. La valeur rapportée dans le tableau a été calculée en considérant que la somme des 14 congénères mesurée par le CTQ représente 65 % des BPC totaux mesurés par ces auteurs.

8 CONTAMINATION ENVIRONNEMENTALE ET ESTIMATION DES APPORTS QUOTIDIENS EN BPC DES CANADIENS ET CANADIENNES

L'objectif principal poursuivi dans ce chapitre est d'estimer les apports journaliers des congénères de BPC chez les Canadiens et Canadiennes qui serviront à évaluer les charges corporelles accumulées depuis le début de la commercialisation des produits à base de BPC (voir [Chapitre 9](#)). Encore aujourd'hui à travers le monde, l'air, l'eau, le sol ainsi que la nourriture sont affectés à des niveaux variables par la pollution environnementale des BPC rejetés dans le passé. Le comportement des congénères de BPC dans ces médias est un phénomène complexe sommairement expliqué dans ce chapitre. Par la suite, une synthèse des études réalisées au Canada est présentée afin d'évaluer le degré de contamination dans ces divers médias et ainsi estimer les apports journaliers en BPC totaux des Canadiens et Canadiennes nés après 1940. Étant donné que la structure chimique des congénères absorbés par l'humain à un moment donné a un effet sur sa charge corporelle future, la distribution des congénères de BPC contribuant à ces apports est également étudiée et est pris en compte dans l'analyse du Chapitre 9.

8.1 COMPORTEMENTS DES BPC DANS L'ENVIRONNEMENT

En général, dans l'environnement comme dans l'organisme humain, plus les BPC possèdent d'atomes de chlores, plus ils ont tendance à persister longtemps. Leur vitesse de dégradation est dépendante de leur structure chimique et du milieu dans lequel ils se retrouvent. Par exemple, les demi-vies d'élimination estimées dans l'air ambiant sont environ de 10 jours pour les congénères mono-chlorés, comparés à 1,5 ans pour les hepta-chlorés (IPCS, 1993). Dans l'air et l'eau, l'hydroxylation des BPC par photolyse est le principal processus de transformation des BPC. Dans le sol, la dégradation est principalement produite par des micro-organismes; les congénères les moins chlorés subissent une dégradation aérobie alors qu'une biodégradation anaérobie constitue le mécanisme le plus probable d'élimination des congénères les plus chlorés (Carrier, 1986). Une biodégradation anaérobie est beaucoup plus lente qu'en aérobie, d'où la persistance des congénères les plus chlorés. Par ce processus de biodégradation, les atomes de chlores sont enlevés un à un par les bactéries, produisant ainsi, avec le temps, des molécules de moins en moins chlorées. Conséquemment, les congénères contenant peu d'atomes de chlores seront probablement les derniers à disparaître de la planète.

Ce sont les propriétés physico-chimiques de chaque congénère qui déterminent leur susceptibilité à se retrouver et à s'accumuler dans chaque média (*i.e.*, air, eau, sol, nourriture). Étant donné que les congénères avec le moins de chlores sont plus solubles dans l'eau et plus volatils dans l'air, leur contribution relative dans ces deux milieux s'avère bien supérieure à celle des autres congénères. Dans une étude de surveillance des niveaux de pollution des eaux de la rivière Saint-Maurice au Québec (Berryman et coll., 2002), les congénères avec trois et quatre chlores représentaient environ 35 % et 30 % des BPC totaux tandis que ceux avec sept chlores et plus constituaient moins de 3 % des BPC totaux. De même, les congénères avec quatre chlores et moins contribuaient, en moyenne, à 81 % de la somme des 47 congénères mesurés dans des échantillons de particules aériennes collectés en 1998 dans deux villes du Chili (Mandalakis et Stephanou, 2002). D'un autre côté, les congénères avec une chloration plus élevée sont principalement déposés sur les sédiments ou sur le sol pour y être adsorbés.

D'ailleurs, les congénères avec le plus de chlores se lient tellement fortement aux particules de sol et aux sédiments qu'ils pénètrent très lentement en profondeur (Chou et Griffin, 1986). Cette contamination du sol est source de contamination des légumes racines dont le transfert du sol aux plantes se fait par mécanisme d'adsorption à la surface. Iwata et coll. (1974) ont mesuré que près 97 % de l'AR-1254 contenu dans une carotte se situait sur la pelure.

Vu la complexité du comportement des BPC dans l'environnement, il n'est pas étonnant que la distribution des congénères diffère en fonction du type d'aliments. L'exposition alimentaire aux congénères faiblement chlorés est principalement due à l'ingestion de légumes alors que la consommation de poissons, de produits laitiers et de viandes est responsable de l'exposition aux congénères plus chlorés (Duarte-Davidson et Jones, 1994).

8.2 CONTAMINATION AUX BPC TOTAUX MESURÉS DANS LES DIFFÉRENTS MÉDIAS ET APPORTS JOURNALIERS DES CANADIENS ET CANADIENNES EN BPC TOTAUX

L'évaluation de l'exposition moyenne quotidienne aux BPC totaux passe nécessairement par la connaissance de la contamination dans les différents médias et du taux de contact des individus avec ces médias. Par exemple, pour estimer l'exposition quotidienne par l'alimentation, il suffit de multiplier la quantité de chaque aliment ingéré en moyenne par jour sur une base annuelle par la concentration moyenne en BPC mesurée dans cet aliment et faire l'addition pour tous les aliments consommés. Ci-dessous sont passées en revue les études portant sur la contamination de chacun des médias suivies des estimations sur les apports en BPC totaux chez les Canadiens et Canadiennes.

8.2.1 Alimentation

8.2.1.1 Contamination en BPC totaux dans la nourriture

Une analyse exhaustive de la littérature scientifique a d'abord été effectuée afin de connaître les concentrations de BPC dans les aliments achetés au Canada dans les années 1980 et 1990.

1. Davies (1988)

Davies (1988) a acheté des aliments frais le 14 août 1985 dans quatre différents marchés alimentaires de la ville de Toronto. Ces aliments, tous produits en Ontario, ont été regroupés en cinq « composites » : *i*) viandes/œufs, *ii*) légumes racines, *iii*) fruits frais, *iv*) légumes à feuilles et autres et *v*) lait de vache. Étant donné que les supermarchés ne vendaient pas de poissons pêchés en Ontario, cet aliment, souvent le plus contaminé, n'a pas été intégré dans les analyses. Des « composites » de chaque groupe d'aliments ont été préparés en sélectionnant au hasard 100 grammes de chaque aliment acheté dans chaque magasin. Différents contaminants environnementaux, dont les BPC, ont ensuite été mesurés dans ces « composites ». Un mélange d'Aroclor 1242, 1254 et 1260 a été utilisé pour la quantification des BPC totaux par une méthode dont la limite de détection était de 0,1 µg/kg de nourriture.

Des quantités détectables de BPC totaux ont été mesurées dans les « composites » de fruits frais (0,7 µg/kg), de lait de vache (0,1 µg/kg) et de viandes/œufs (0,3 µg/kg). Ensuite, l'apport en BPC totaux consommés provenant des aliments contenus dans chaque composite a été calculé lors d'une enquête sur les quantités de nourriture que les Canadiens et Canadiennes achètent hebdomadairement. Davies (1988) a obtenu un apport annuel en BPC de 11,9 µg, de 2,36 µg et de 18 µg par la consommation respective de fruits, de lait de vache et de viandes/œufs. Ces estimations correspondent, selon les auteurs, à une consommation totale de 89,3 ng de BPC par jour, soit de 1,276 ng/kg pc/j en considérant un poids corporel de 70 kg.

2. Mes et coll. (1991)

Mes et coll. (1991) ont acheté des aliments dans différents supermarchés de grandes villes canadiennes. Ces achats ont été faits à Halifax, Vancouver et Toronto en saison estivale de 1986, 1987 et 1988, respectivement. Des aliments ont aussi été achetés lors des saisons hivernales de 1987 à Winnipeg et de 1988 à Montréal. Avant d'être analysés en laboratoire, les aliments ont été préparés pour consommation (p. ex., les œufs ont été cuits). Au total, il y avait 155 échantillons et les concentrations des 36 congénères suivants ont été déterminées : 28, 33, 37, 41, 44, 49, 52, 60, 66, 74, 87, 90/101, 99, 105, 110, 114, 118, 138, 141, 151, 153, 156, 157, 170/190, 180, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 194, 201, 203, 206 et 209. Les limites de détection pour chaque congénère variaient entre 3 et 32 ng/kg. Une moyenne géométrique des concentrations de chaque congénère mesurée dans les différentes catégories d'aliments achetés dans l'ensemble des cinq villes est rapportée; ces moyennes sont calculées en considérant uniquement les échantillons montrant des niveaux détectables du congénère.

Les niveaux de BPC totaux les plus élevés ont été mesurés dans le poisson frais dont la concentration moyenne était de 31,9 µg/kg. Les poissons en canne (saumon, sardine et thon dans l'huile) et les poissons de mer avaient aussi des moyennes relativement élevées, respectivement de 9,9 et 4,6 µg/kg. Le beurre, le fromage frais et le fromage à tartiner présentaient, quant à eux, des concentrations moyennes de BPC totaux respectivement égales à 3, 1,7 et 1,3 µg/kg tandis que les autres catégories d'aliments analysés montraient des valeurs non décelables (< 1 µg/kg).

Dans les aliments du groupe « viandes et volailles », les congénères 49, 99, 118, 138, 153 et 180 étaient généralement présents en plus fortes concentrations. Par exemple, ils représentent à eux seuls environ 50 % des BPC totaux mesurés dans le steak de bœuf, les abats et le porc frais. De plus, les congénères tri-chlorés ou tétra-chlorés contribuaient considérablement au total des BPC mesurés dans ce groupe; pour chaque aliment analysé, plus de 40 % de la somme de tous les congénères mesurés possédaient trois ou quatre chlores. De la même façon, dans les produits laitiers riches en gras (beurre, crème, fromage), les congénères avec peu d'atomes de chlores, dont les six congénères cités ci-haut, montraient les concentrations moyennes les plus élevées. Par exemple, les congénères 33 et 37 représentaient 50 % des BPC totaux mesurés dans les échantillons de crème alors que les congénères 33, 41 et 44 représentaient près de 40 % des BPC totaux dans le fromage à tartiner.

Dans chaque type de poissons analysé (poisson de mer, d'eau douce et en canne), des congénères contenant quatre et six atomes de chlores (90/101, 110, 138, 153) et le congénère 180 à sept atomes de chlores présentaient toujours les concentrations les plus élevées. En omettant le congénère 180, l'ensemble des congénères avec sept chlores et plus contribuait seulement de 7 % à 14 % des BPC

totaux mesurés dans ces échantillons. Par ailleurs, les isomères tri-chlorés et tétra-chlorés mesurés représentaient, quant à eux, approximativement le tiers des BPC totaux mesurés dans les poissons.

Mes et coll. (1991) ont estimé, par la suite, les apports quotidiens des congénères détectables dans plus de 60 % des échantillons de nourriture. Ces apports ont été estimés à partir des concentrations moyennes de BPC ainsi que des quantités de chaque aliment consommé quotidiennement par les Canadiens et Canadiennes adultes. Ces quantités moyennes ont été tirées d'une enquête sur l'alimentation totale de la population canadienne réalisée entre 1969 et 1978 (Conacher et coll., 1989). Des apports de 31,8, 37,7 et 38,9 ng/jour ont été estimés pour les congénères 118, 138 et 153 alors que pour les congénères 28, 74 et 105, les apports étaient respectivement de 6,1, 6,0, 8,8 ng/jour. L'apport alimentaire résultant de la somme de ces six congénères est de 1,85 ng/kg pc/jour, en considérant un poids corporel de 70 kg.

3. Mes et coll. (1989)

Mes et coll. (1989) ont rapporté les moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux dans les aliments achetés à Ottawa entre septembre 1985 et janvier 1986 et à Halifax en 1986. La même démarche rapportée dans Mes et coll. (1991) a été utilisée. La concentration moyenne de BPC totaux pour l'ensemble des aliments, mais également pour chaque catégorie d'aliments, est présentée. Les concentrations moyennes des BPC totaux et des congénères spécifiques sont environ les mêmes que celles rapportées dans l'étude de Mes et coll. (1991).

4. Newsome et coll. (1998)

Newsome et coll. (1998) ont acheté des aliments à Vancouver, Winnipeg, Toronto, Montréal, Halifax et Ottawa entre 1992 et 1996. Dans ces aliments, les concentrations mesurées sont les 36 congénères mesurés dans Mes et coll. (1991) et les congénères 40, 129 et 136. De la même façon que Mes et coll. (1991), les aliments nécessitant une cuisson ont été préparés pour consommation avant d'effectuer des mesures de BPC. Newsome et coll. (1998) ont rapporté, d'une part, les moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux mesurées dans chaque catégorie d'aliments achetés dans les différentes villes et, d'autre part, les moyennes géométriques des concentrations de chaque congénère dans les diverses catégories d'aliments achetés dans l'ensemble des six villes.

Dans les produits laitiers, les cinq congénères présentant les concentrations moyennes les plus élevées étaient, par ordre d'importance, les congénères 118, 110, 153, 138 et 99 alors que, dans les viandes et les poissons, il s'agissait respectivement des congénères 153, 138, 110, 28 et 118 et des congénères 153, 138, 110, 118 et 180. Ces cinq derniers congénères représentaient environ 50 % des BPC totaux mesurés dans les échantillons de poissons vendus dans les supermarchés. Les aliments montrant les niveaux de contamination aux BPC les plus élevés étaient le poisson d'eau douce, le poisson de mer, le beurre et le poisson en conserve dont les concentrations moyennes étaient respectivement de 12,2 µg/kg, 4,2 µg/kg, 3,4 µg/kg et 3,0 µg/kg.

Newsome et coll. (1998) ont comparé leurs résultats avec ceux de Mes et coll. (1991). Selon eux, il n'y a pas de différence apparente entre les concentrations de BPC totaux mesurées dans les aliments achetés en 1992 – 1996 (Newsome et coll., 1998) et ceux achetés en 1986 – 1988 (Mes et coll., 1991), sauf pour le poisson et la margarine. En effet, la concentration moyenne de BPC totaux dans les poissons achetés dans les supermarchés était près de trois fois moins élevée en 1992 – 1996 qu'en

1986 – 1988 alors qu'étonnamment, dans la margarine, elle avait doublé. Par ailleurs, en comparant les concentrations de chaque congénère dans les aliments de ces deux études, il semble y avoir une diminution entre les périodes 1986 – 1988 et 1992 – 1996 dans la contribution relative des isomères tri-chloro et tétra-chloro. Par exemple, la contribution relative de ces isomères a diminué de plus de 10 % dans l'agneau, les crustacés, le bifteck de bœuf et le poulet. Dans la crème et le porc frais, elle a diminué de la moitié. Dans les poissons de mer, d'eau douce, en canne et dans les crustacés, les contributions relatives des isomères avec trois ou quatre chlores sont passées d'environ 33 % dans chacun de ces quatre types d'aliments (Mes et coll., 1991) à, respectivement, 19,1 %, 17,5 %, 31,2 % et 12,0 % (Newsome et coll., 1998).

Il faut souligner que les 14 congénères mesurés par le CTQ dans les échantillons de sang (*i.e.*, 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187), dont les niveaux en BPC sont présentés au Chapitre 7, représentaient seulement 53,6 %, 56,0 %, 59,8 % et 50,6 % des quantités totales des 39 congénères de BPC mesurés respectivement dans les produits laitiers, les viandes, les poissons et les repas « fast food » de l'étude de Newsome et coll. (1998).

5. Santé Canada (2005a)

Santé Canada (2005a) ont rapporté les concentrations moyennes de BPC totaux mesurées dans diverses catégories d'aliments achetés dans des supermarchés de grandes villes canadiennes entre 1992 et 2002. Les données de Newsome et coll. (1998) sur les concentrations de BPC totaux provenant des aliments achetés entre 1992 et 1996 à Vancouver, Winnipeg, Toronto, Montréal, Halifax et Ottawa sont notamment rapportées. À cette liste, s'ajoutent les concentrations de BPC totaux dans des aliments achetés en 1998 à Whitehorse, en 2000 à Ottawa, en 2001 à St-John's et en 2002 à Vancouver.

La comparaison entre les concentrations mesurées dans les aliments achetés en 1995 et 2002 à Vancouver ainsi que dans les aliments achetés en 1995 et 2000 à Ottawa montre que, pour la plupart des catégories d'aliments, les niveaux de contamination dans une même ville tendent à diminuer avec les années. En effet, à Vancouver, les concentrations mesurées dans les aliments achetés en 2002 étaient en moyenne quatre fois moins élevées qu'en 1995 alors qu'à Ottawa, les aliments achetés en 2000 étaient en moyenne trois fois moins contaminés que ceux achetés en 1995. Étonnamment, les concentrations mesurées dans les aliments achetés à Toronto montrent une tendance inverse : les aliments achetés en 1992 étaient généralement moins contaminés que ceux achetés en 1996.

Les comparaisons des concentrations de BPC totaux mesurées dans les aliments de différentes villes indiquent qu'il existe aussi une variation en fonction de la ville dans laquelle l'aliment est acheté et ce, même en contrôlant l'année des achats. Pour la plupart des aliments achetés en 1995 à Ottawa, les niveaux de contamination en BPC totaux étaient plus importants que ceux des aliments achetés dans les cinq autres villes de l'étude de Newsome et coll. (1998). En fait, les concentrations de BPC totaux dans les aliments achetés à Ottawa étaient en moyenne de 1,3 à 7,5 fois plus élevées que celles mesurées dans les aliments des autres villes. De plus, les aliments de Whitehorse, achetés en 1998, étaient généralement moins contaminés que les aliments des autres villes. Les produits laitiers présentaient notamment des concentrations beaucoup plus faibles dans les aliments de Whitehorse que dans ceux des autres villes. Par exemple, les concentrations en BPC totaux dans le fromage cottage et le lait 2 % étaient plus de 200 fois plus faibles.

8.2.1.2 Apports alimentaires en BPC totaux chez la population canadienne non autochtone

À partir des concentrations dans les aliments, Santé Canada (2005b) a estimé les quantités de BPC totaux consommées quotidiennement par l'alimentation en fonction de l'âge et du sexe des individus.

Les différences rapportées ci-haut se reflètent évidemment dans les estimations des apports alimentaires en BPC totaux. Par exemple, l'apport moyen pour tous les groupes d'âge, estimé à partir de l'échantillonnage de 1995 à Ottawa, est 3,2 fois supérieur à celui estimé à partir de l'année 2000 (7,28 versus 2,29 ng/kg pc/jour). Les taux de consommation des aliments contaminés des Canadiens et Canadiennes ont aussi un impact sur ces estimations. Par exemple, même si les concentrations de BPC de la plupart des aliments collectés à Whitehorse étaient moins élevées que celles des aliments collectés en 2002 à Vancouver, l'apport moyen pour tous les groupes d'âge estimé en se basant sur les achats de Vancouver 2002 (2,14 ng/kg pc/jour) est moins élevé que celui estimé sur la base des achats de Whitehorse 1998 (3,22 ng/kg pc/jour). Ces apports moyens ont été estimés en additionnant les niveaux de 39 congénères de BPC. Il faut se rappeler qu'en additionnant la contribution de six congénères (28, 74, 105, 118, 138 et 153), Mes et coll. (1991) estimaient un apport de 1,85 ng/kg pc/jour. Sachant que ces six congénères représentent de 10 % à 34 % des BPC totaux mesurés dans les produits laitiers et les viandes achetés par Mes et coll. (1991), l'apport estimé en BPC totaux pour les adultes se situerait entre 5,4 et 18,3 ng/kg pc/jour.

À titre indicatif, le Tableau 8-1 présente les apports alimentaires en BPC totaux chez des adultes âgés de 20 à 64 ans tels qu'estimés par Santé Canada (2005b) sur la base des aliments achetés dans les différentes villes à divers moments. L'histogramme présenté à la Figure 8-1 illustre clairement la diminution temporelle des apports en BPC totaux par l'alimentation dans la population générale canadienne durant la décennie de 1992 à 2002.

Tableau 8-1 Apports alimentaires en BPC totaux (ng/kg de poids corporel/jour) des Canadiens et Canadiennes âgés entre 20 à 64 ans, sur la base des concentrations de BPC totaux mesurées dans des aliments achetés de 1992 à 2002 dans différentes villes du Canada (Santé Canada, 2005b)

| Ville et année d'achats des aliments | Apports alimentaires en BPC totaux (ng/kg de poids corporel/jour) | | | |
|--------------------------------------|---|-----------|-----------|-----------|
| | Hommes | | Femmes | |
| | 20-39 ans | 40-64 ans | 20-39 ans | 40-64 ans |
| Toronto, 1992 | 8,23 | 6,00 | 5,80 | 5,52 |
| Montréal, 1993 | 6,73 | 5,05 | 5,16 | 4,58 |
| Winnipeg, 1994 | 5,24 | 3,73 | 3,80 | 3,74 |
| Halifax, 1994 | 8,76 | 6,15 | 7,43 | 5,57 |
| Toronto, 1996 | 7,17 | 5,21 | 5,49 | 4,09 |
| Ottawa, 1995 | 9,36 | 6,74 | 6,80 | 5,81 |
| Vancouver, 1995 | 4,60 | 3,30 | 3,31 | 2,67 |
| Whitehorse, 1998 | 4,32 | 3,09 | 3,08 | 2,93 |
| Ottawa, 2000 | 2,99 | 2,08 | 2,10 | 1,82 |
| St John's, 2001 | 3,21 | 2,18 | 2,28 | 1,91 |
| Vancouver, 2002 | 2,67 | 1,87 | 1,87 | 1,95 |

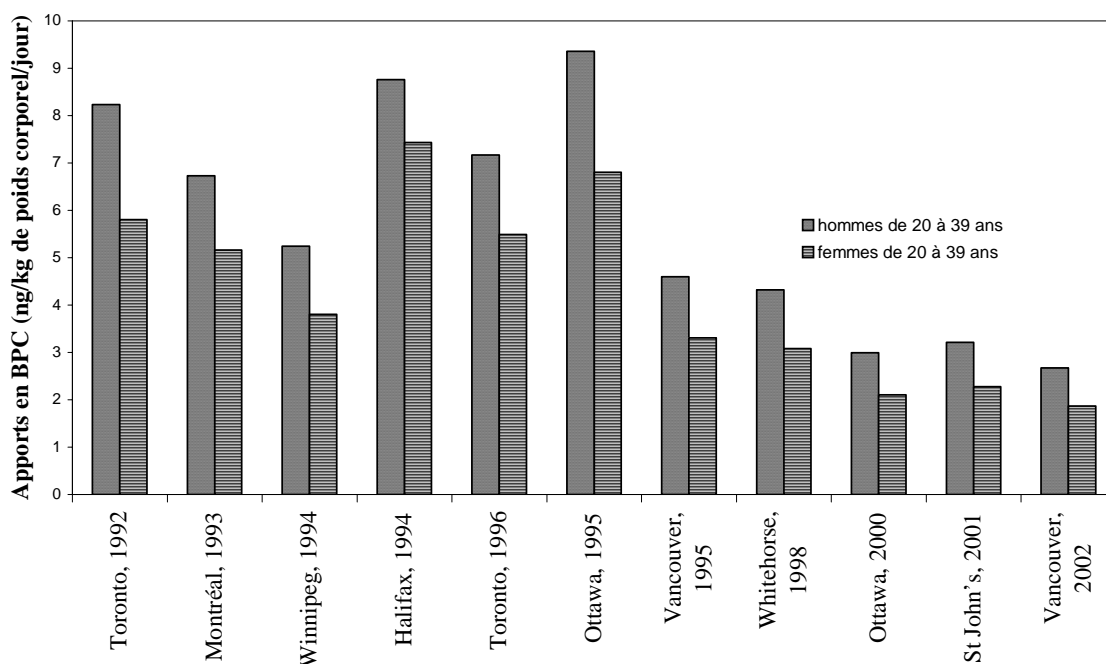


Figure 8-1 Apports alimentaires en BPC totaux (ng/kg de poids corporel/jour) des Canadiens et Canadiennes âgés de 20 à 39 ans, sur la base des concentrations de BPC totaux mesurées dans des aliments achetés de 1992 à 2002 dans différentes villes du Canada (Santé Canada, 2005b)

La Figure 8-2 illustre les profils temporels des apports alimentaires en BPC totaux par unité de poids corporel estimés chez des Canadiennes en fonction de leur âge. Deux profils sont présentés : le premier représente les apports alimentaires en BPC totaux estimés par Santé Canada (2005b) à partir de concentrations de BPC mesurées dans des aliments achetés à Vancouver en 2002 et le second, les apports estimés à partir des concentrations mesurées dans les aliments achetés à Ottawa en 1995. Il s'agit en fait des apports moyens minimums et maximums estimés par Santé Canada (2005b) à partir d'aliments achetés dans différentes villes depuis 1992 (voir). Chez les individus de sexe masculin, les prédictions des apports quotidiens de BPC suivent la même tendance que celles obtenues pour le sexe féminin; toutefois, comme l'indique la, les apports quotidiens par unité de poids corporel chez les individus de sexe masculin à tous les âges sont légèrement supérieurs. Pour les deux sexes, l'enfance représente la période d'exposition la plus importante relativement à leur poids corporel. Ceci s'explique par le fait que les enfants, en pleine croissance, ingèrent par unité de poids corporel jusqu'à trois fois les quantités de nourriture ingérées par les adultes (Daignault-Gélinas et coll., 1987). Sur la base de l'échantillonnage d'Ottawa en 1995, les quantités maximales sont atteintes à l'âge de 2,5 ans avec un apport estimé à 22,4 ng/kg pc/jour autant chez les filles que chez les garçons.

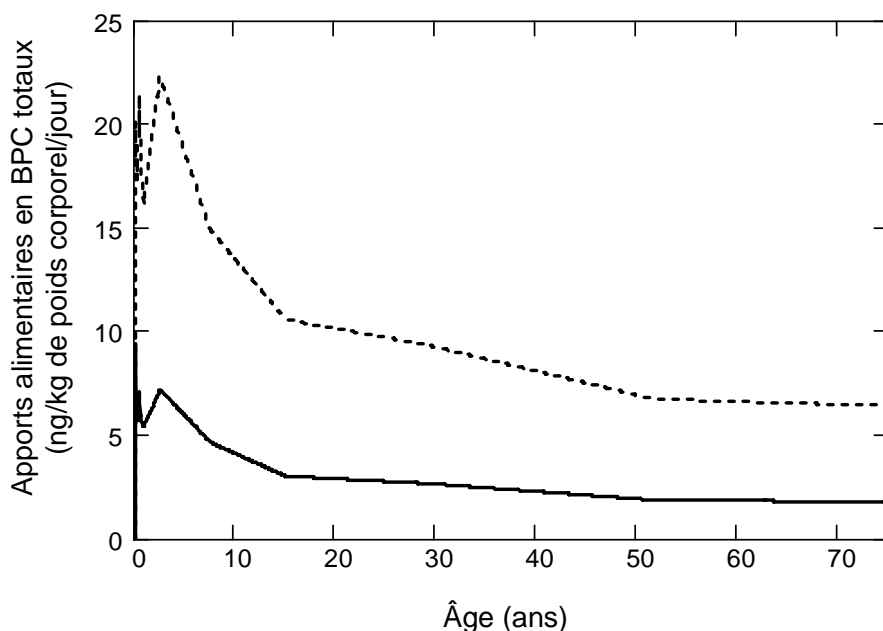


Figure 8-2 Apports alimentaires en BPC totaux par unité de poids corporel (ng/kg poids corporel/jour) estimés par Santé Canada chez des Canadiennes âgées de 0 à 75 ans en 1995 (- - -) et en 2002 (—), sur la base des concentrations de BPC totaux mesurées dans des aliments achetés en 1995 à Ottawa et en 2002 à Vancouver (Santé Canada, 2005b)

8.2.1.3 Apports alimentaires en BPC totaux chez des populations d'autochtones

L'alimentation des autochtones du Canada provient, encore aujourd'hui, principalement de la pêche et la chasse (Blanchet et coll., 2000). Ces populations ont généralement un apport en organochlorés et mercure plus important que le reste de la population canadienne. Une section distincte est donc consacrée sur les estimations des apports en BPC pour cette population cible.

1. Kuhnlein et coll. (1995)

Kuhnlein et coll. (1995) ont mené une enquête entre 1987 et 1990 pour déterminer l'exposition aux organochlorés chez des femmes autochtones de trois communautés au Canada : deux communautés de Sahtú Dene/Métis dans la région ouest de l'Arctique et une communauté Inuit dans la région est de l'Île de Baffin. Des entretiens à différentes périodes de l'année ont été tenus avec des femmes autochtones dans le but d'établir leur consommation d'aliments dans les 24 dernières heures, c'est-à-dire pour connaître les divers types d'aliments consommés avec leur quantité respective. Chez les 247 femmes sélectionnées pour cette enquête, un total de 676 entretiens a été réalisé; 74 % des femmes avaient rapporté avoir consommé des plats traditionnels pouvant être potentiellement contaminés aux organochlorés. Ces plats traditionnels ont par la suite été analysés en laboratoire. Dans cette étude, 51 congénères de BPC ont été quantifiés dans des échantillons de 85 et 63 espèces traditionnellement consommées par les femmes Inuits et les femmes Sahtú Dene/Métis, respectivement.

Ces auteurs présentent l'estimation des apports quotidiens en BPC totaux exprimés en $\mu\text{g}/\text{jour}$ en fonction de l'âge des femmes. Le tableau ci-dessous rapporte les résultats de ces estimations en considérant un poids corporel moyen de 60 kg pour toutes les classes d'âge.

Tableau 8-2 Apports alimentaires en BPC totaux (ng/kg de poids corporel/jour) chez des femmes autochtones de trois communautés dans la région de l'Arctique du Canada (Kuhnlein et coll., 1995)

| Communauté (région) | Apport quotidien en BPC totaux (ng/kg de poids corporel/jour) | | |
|---|--|-----------|----------|
| | 20-40 ans | 41-60 ans | > 60 ans |
| Inuit (Île de Baffin) | 743,3 | 805,0 | 883,3 |
| Sahtú Dene/Métis^a (ouest de l'Arctique) | 49,3 | 97,3 | 70,0 |

^a Ce résultat est basé sur deux communautés.

L'important écart entre les apports quotidiens en BPC estimés de ces deux régions s'explique par des différences dans les espèces que chaque communauté consomme. Les autochtones de la communauté Inuit consomment des quantités considérables de mammifères marins alors que les aliments traditionnels des autochtones Sahtú Dene/Métis sont principalement des espèces terrestres et des poissons d'eau douce. Plus précisément, les trois espèces qui contribuaient le plus à l'exposition des Inuits de cette étude sont le morse (gras), le narval (peau et gras) et le phoque annelé (chair). Les concentrations de BPC mesurées dans les deux premières espèces sont respectivement de 337,13 et 64,93 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ de chair. Chez les deux communautés Sahtú Dene/Métis, la viande de caribou, la chair

de poisson blanc et la viande d'une espèce non mentionnée contribuaient majoritairement à l'exposition aux BPC chez ces femmes; les concentrations de ces deux dernières espèces étaient respectivement de 5,88 et 3,17 µg/100 g de chair.

2. Chan et coll. (1997)

Chan et coll. (1997) ont estimé les doses quotidiennes de contaminants environnementaux chez des Inuits habitant l'Île de Baffin à partir de leurs habitudes alimentaires, documentées entre juillet 1987 et juin 1988, et des concentrations de contaminants mesurées dans les espèces traditionnellement consommées. Durant l'année de cette enquête, 179 autochtones, hommes et femmes, ont participé à au plus six entretiens. Par ailleurs, les teneurs en contaminants environnementaux de 90 échantillons de plats traditionnellement consommés chez les Inuits ont été déterminées; les concentrations en BPC totaux sont celles rapportées dans l'étude de Kuhnlein et coll. (1995).

À partir des données collectées, les auteurs ont estimé des apports quotidiens en BPC totaux en utilisant trois différentes méthodes d'estimation. Une première méthode a consisté à calculer les apports à partir de la consommation d'aliments des dernières 24 heures avant l'entrevue, consommation établie sur la base de 702 entretiens réalisés avec les autochtones, et des concentrations moyennes mesurées dans les plats consommés durant la période de l'étude. Une deuxième méthode a consisté à calculer pour chaque individu, un apport moyen annuel et des apports saisonniers en BPC totaux à partir des apports estimés par la première méthode. Finalement, une distribution probabiliste d'apports en BPC totaux a été déterminée à l'aide de simulations de Monte Carlo en considérant les quantités moyennes ingérées quotidiennement de chaque espèce et la distribution probabiliste des niveaux de contaminants dans les espèces consommées. Cette dernière distribution a été générée en considérant les données d'une autre étude qui montre que les concentrations de contaminants environnementaux dans les espèces animales sont distribuées log-normalement. Le tableau ci-dessous présente les résultats de ces trois méthodes de calculs. Bien que la première méthode ait conduit à des valeurs médianes plus faibles que les deux autres, la différence entre les apports moyens n'était pas significative.

Tableau 8-3 Apports alimentaires en BPC totaux (µg/kg de poids corporel/jour) chez des hommes et des femmes Inuit habitant l'île de Baffin (Chan et coll., 1997)

| Méthodes d'estimation | Apport quotidien en BPC totaux (µg/kg de poids corporel/jour) | | | | | |
|---|---|----------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Hommes | | | Femmes | | |
| | Moyenne ±écart-type | 50 ^e centile | 95 ^e centile | Moyenne ±écart-type | 50 ^e centile | 95 ^e centile |
| Apport estimé en fonction de la consommation des 24 dernières heures | 0,85±1,82 | 0,3 | 3,6 | 0,62±1,60 | 0,17 | 2,4 |
| Apport estimé à partir de la consommation annuelle moyenne | 0,85±0,74 | 0,6 | 2,5 | 0,62±0,61 | 0,47 | 1,6 |
| Apport estimé à partir de simulations de Monte Carlo^a | 0,84±0,94 | 0,6 | 2,4 | 0,62±0,82 | 0,40 | 1,8 |

^a Les concentrations en BPC totaux dans les espèces consommées sont les seuls paramètres avec une distribution.

3. Chan (1998)

Chan (1998) a effectué une revue de la littérature sur les niveaux de contaminants environnementaux dans la plupart des aliments traditionnellement consommés par les communautés autochtones de la région de l'Arctique (Yukon, Mackenzie, Keewatin, Île de Baffin et Nunavik). À partir de plus de 20 000 données rapportées dans la littérature scientifique, dans les rapports publiés et non publiés du gouvernement, ou obtenues dans son laboratoire, cet auteur a calculé les moyennes arithmétiques et les écarts-types des concentrations de BPC totaux mesurées entre 1986 et 1996 chez des mammifères terrestres et marins, chez des poissons et des oiseaux ainsi que chez des végétaux comestibles. Les espèces sélectionnées dans cette revue représentaient 69 % des 117 espèces consommées par les communautés autochtones de l'Arctique.

Les niveaux de BPC totaux les plus élevés ont été mesurés dans le gras des mammifères marins; la concentration moyenne de 554 échantillons était de 1,90 mg/kg. Les oiseaux montraient également des concentrations moyennes de BPC totaux relativement élevées, soit de 0,290 mg/kg. Les concentrations moyennes dans la chair de mammifères marins et de poissons étaient respectivement de 0,080 et 0,052 mg/kg. Finalement, les concentrations moyennes obtenues dans les autres catégories d'aliments étaient de 0,01 mg/kg et moins. À partir de ces concentrations de BPC totaux et des données sur les habitudes alimentaires estimées dans des études antérieures, Chan (1998) a ré-estimé les apports quotidiens en BPC totaux chez les femmes autochtones de l'étude de Kuhnlein et coll. (1995). L'apport en BPC totaux estimé chez les femmes de la communauté Dene/Métis était de 6,0 µg/jour et celui de la communauté Inuit était de 76 µg/jour; en considérant un poids corporel de 60 kg. Ces apports correspondent respectivement à 100 ng/kg pc/jour et 1 266,7 ng/kg pc/jour. Les apports estimés par Chan (1998) sont légèrement plus élevés que ceux établis par Kuhnlein et coll. (1995).

8.2.2 Air

8.2.2.1 Contamination de l'air en BPC totaux

En 1991, un important projet de surveillance environnementale dans la région des Grands Lacs a été réalisé par Environnement Canada, le Ministère de l'environnement en Ontario et par le U.S. EPA's Great Lakes National Program Office. Une quinzaine de stations d'échantillonnage d'air ambiant ont été installées à proximité des lacs de cette région. À tous les 12 jours, les concentrations de plusieurs contaminants environnementaux, dont 56 congénères de BPC, ont été mesurées dans l'air échantillonné sur une période de 24 heures.

Hillery et coll. (1997) présentent un histogramme de chaque concentration annuelle entre 1992 et 1995 pour trois stations d'échantillonnage en territoire américain : à Eagle Harbor près du Lac Supérieur, à Sleeping Bear Dunes près du Lac Michigan et à Sturgeon Point près du Lac Érié. À cette dernière station, les concentrations de BPC totaux étaient significativement plus élevées qu'aux autres stations, c'est-à-dire des niveaux de 0,33, 0,37, 0,24 et 0,30 ng/m³ pour les années 1992, 1993, 1994 et 1995, respectivement. Durant cette période, les concentrations annuelles de BPC totaux dans l'air ambiant variaient entre 0,088 et 0,12 ng/m³ près du Lac Supérieur et entre 0,089 et 0,24 ng/m³ à proximité du Lac Michigan, alors qu'en 2000, les concentrations avaient peu changé. Au début des années 1980, les concentrations mesurées dans ces deux dernières stations étaient de cinq à dix fois supérieures à celles mesurées dans les années 1990 (Buehler et coll., 2002). Par ailleurs, entre 1993 et 1998, les

concentrations ambiantes de BPC mesurées près des Lacs Huron et Ontario, sur le territoire canadien, étaient similaires à celles mesurées à proximité du Lac Michigan et du Lac Supérieur (Buehler et Hites, 2003).

Entre 1987 et 1993, des échantillonnages d'air ambiant ont aussi été réalisés à deux endroits dans la ville de Windsor en Ontario. Les concentrations moyennes à chaque site étaient de 0,34 ng/m³ et de 0,43 ng/m³ et les concentrations maximales de 0,99 et 3,30 ng/m³ (OMEE, 1994a).

Fitzgerald et coll. (2004) ont par ailleurs évalué les concentrations ambiantes de BPC dans les environs de la réserve Akwesasne. De décembre 1993 à novembre 1994, deux stations d'échantillonnage d'air ambiant ont été installées à proximité des usines de General Motors, de Reynolds Metals et de Domtar paper mill. Pour chacune des stations, douze échantillons d'air collecté pendant 28 jours consécutifs ont été analysés et 99 congénères de BPC ont été évalués. À la station positionnée la plus près de l'usine de General Motors, les concentrations moyennes de BPC dans l'air échantillonné pendant trois mois consécutifs variaient entre 1 et 10,8 ng/m³ alors qu'à l'autre station, les concentrations se situaient entre 0,7 et 2,3 ng/m³. Les concentrations durant la période estivale (juin – août) étaient de quatre à dix fois plus élevées qu'en période hivernale (décembre – février). Cette augmentation avec la température a aussi été observée dans la région des Grands Lacs (Hillery et coll., 1997).

Il existe une grande variabilité spatiale quant aux concentrations rapportées ci-haut. En particulier, l'air de la région industrielle près de la réserve Akwesasne est beaucoup plus contaminé aux BPC que les autres régions. À titre de comparaison, il est intéressant de noter que l'OMS (WHO, 1993) a rapporté des concentrations de BPC totaux dans l'air ambiant échantillonné à la fin des années 1970 de 10 à 100 fois moins élevées dans les Territoires du Nord-Ouest (*i.e.*, 0,002 à 0,07 ng/m³) que dans la réserve Akwesasne. Les concentrations ambiantes de BPC observées dans les Territoires du Nord-Ouest étaient aussi inférieures à celles mesurées en 2000 dans la région des Grands Lacs.

8.2.2.2 Apports en BPC totaux par inhalation

À partir des concentrations de BPC dans l'air et des taux d'inhalation, des apports moyens en BPC totaux ont été estimés pour différentes classes d'âge (voir Tableau 8-4). Un intervalle de valeurs possibles a été déterminé pour : *i*) des habitants d'une zone industrialisée et *ii*) des individus habitant une zone moins polluée (rurale et urbaine).

Les taux d'inhalation moyens proposés par Richardson (1997) pour chaque groupe d'âge ont été utilisés pour estimer les taux de contact de l'air avec le système respiratoire. Ces taux sont présentés au Tableau 8-4. Un taux d'inhalation de 15,8 m³/jour a été utilisé pour l'adulte, ce qui est appuyé par les données de Sedivec et coll. (1981) sur les taux d'inhalation de cinq volontaires exposés au méthanol pendant huit heures. Lors de cette expérience, les taux d'inhalation mesurés variaient de 12,1 à 19,9 m³/jour selon l'individu et la moyenne pour l'ensemble des individus était de 15,6 m³/jour.

Tableau 8-4 Taux moyens d'inhalation (m³/jour) et apports en BPC totaux par l'air ambiant (ng/jour) en fonction de différentes classes d'âge et zones habitées

| Classes d'âge | Taux d'inhalation (m ³ /jour) | Apports en BPC totaux par l'air ambiant (ng/jour) | |
|-----------------------|--|---|--|
| | | Zone industrialisée ^a | Zones urbaines ou rurales ^b |
| 0 à 6 mois | 2,1 | 1,5 – 22,7 | 0,2 – 0,9 |
| 6 mois à 4 ans | 9,3 | 6,5 – 100,4 | 0,7 – 4,0 |
| 5 à 11 ans | 14,5 | 10,2 – 156,6 | 1,2 – 6,2 |
| 12 à 19 ans | 15,8 | 11,1 – 170,6 | 1,3 – 6,8 |
| 20 ans et plus | 15,8 | 11,1 – 170,6 | 1,3 – 6,8 |

^a Les concentrations de BPC dans l'air ambiant mesurées dans une zone à proximité des usines de General Motors, de Reynolds Metals et de Domtar paper mill variaient de 0,7 à 10,8 ng/m³ de décembre 1993 à novembre 1994.

^b Les concentrations de BPC dans l'air ambiant variaient de 0,08 à 0,43 ng/m³.

8.2.3 Sol

8.2.3.1 Contamination des sols en BPC totaux

Fitzgerald et coll. (2004) ont collecté 117 échantillons de sol dans la réserve Akwesasne. Le volume de sol prélevé pour chaque échantillon correspondait à une surface de 1 m² avec une profondeur de 2 à 4 cm. Cent neuf congénères ont été mesurés dans chaque échantillon par une méthode dont la limite de détection était de 0,2 µg/kg. La moyenne des concentrations de BPC totaux dans les échantillons était de 62,02 µg/kg; l'écart-type était de 12,84 µg/kg et la valeur maximale de 886 µg/kg. Au début des années 1990, Alcock et coll. (1993) ont calculé une concentration moyenne semblable à partir d'échantillons de sol de surface (5 cm) prélevés dans 39 sites de différentes zones du Nord-Ouest de l'Angleterre. Les échantillons les plus contaminés dont la concentration maximale était de 200 µg/kg provenaient de zones industrielles situées dans les villes anglaises de Manchester et Liverpool.

L'OMEE (1994b) ont par ailleurs rapporté les concentrations de BPC totaux dans une trentaine d'échantillons de sol prélevés dans des zones urbaines et rurales près de la ville de Windsor en Ontario. Tous ces échantillons présentaient des niveaux de contamination aux BPC sous la limite de détection de 20 µg/kg. L'OMEE (1994c) ont de plus rapporté les concentrations de BPC dans 60 et 101 échantillons de sol prélevés à travers l'Ontario dans des zones urbaines et rurales, respectivement. La concentration moyenne de BPC totaux dans la zone urbaine était de 8,8 µg/kg et, dans la zone rurale, elle était inférieure à la limite de détection qui était alors de 6 µg/kg. Ces concentrations sont comparables à celles mesurées dans le sol de surface (3 cm) collecté en 1985 dans des zones rurales en Écosse où la concentration moyenne était de 8 µg/kg de sol (Badsha et Eduljee, 1986).

8.2.3.2 Apports en BPC totaux par la contamination des sols

À partir des concentrations de BPC totaux dans le sol et des taux de contact avec ce média (voir Tableau 8-5), des apports en BPC provenant de la contamination des sols ont été calculés (voir Tableau 8-6). Il existe trois voies d'entrée pour les contaminants présents dans les sols : par ingestion, par déposition de poussières de sol sur la peau et par inhalation de poussières de sol. Lors du calcul des apports en BPC par l'air ambiant, cette dernière voie a déjà été considérée et n'est donc pas reconsidérée dans la présente section. Les taux d'ingestion de sol utilisés pour estimer les apports sont ceux proposés par Santé Canada (1994) et les quantités de sols déposés quotidiennement sur la peau utilisées sont celles proposées par Sedman (1989) (voir Tableau 8-5). Ce dernier auteur a estimé ces quantités en fonction des surfaces de la peau potentiellement en contact avec le sol (*i.e.*, tête, mains,

cou, avant-bras et pieds) et de la quantité de sol qui adhère à la peau par unité de surface selon l'âge des individus. Il est important de signaler que les taux de contact avec le sol, par la peau ou les voies digestives, sont sujets à d'importantes incertitudes et variabilités inter- et intra-individuelles. Bien sûr, au cours de l'hiver, à cause de la neige qui recouvre le sol, les Canadiens et Canadiennes ne sont pas exposés aux poussières de sol. Ainsi, les apports en BPC présentés au Tableau 8-6 sont une surestimation des apports annuels.

Tableau 8-5 Quantités quotidiennes moyennes de sol (mg/jour) en contact avec le système digestif et la peau pour différentes classes d'âge

| Classes d'âge | Quantité moyenne de sol (mg/jour) en contact avec | |
|-----------------------|--|----------------------|
| | le système digestif ^a | la peau ^b |
| 0 à 6 mois | 20 | 512,5 ^c |
| 6 mois à 4 ans | 80 | 1014,3 |
| 5 à 11 ans | 20 | 754,7 |
| 12 à 19 ans | 20 | 519,3 |
| 20 ans et plus | 20 | 360,0 |

^a Santé Canada (1994)

^b Sedman (1989)

^c n supposant que la surface corporelle des individus de 0 à 6 mois est la moitié de celle des enfants de 1 à 2 ans.

Tableau 8-6 Apports en BPC totaux (ng/jour) par ingestion de sol et par absorption par la peau en contact avec des poussières de sol pour différentes classes d'âge et zones habitées

| Classes d'âge | Apports en BPC totaux par le sol (ng/jour) | | | |
|-----------------------|--|--|----------------------------------|--|
| | Par ingestion | | Par contact avec la peau | |
| | Zone industrialisée ^a | Zones urbaines ou rurales ^b | Zone industrialisée ^a | Zones urbaines ou rurales ^b |
| 0- 6 mois | 1,0 – 1,5 | 0,1 – 0,2 | 25,2 – 38,4 | 3,1 – 5,1 |
| 6 mois à 4 ans | 3,9 – 6,0 | 0,5 – 0,8 | 49,9 – 75,9 | 6,1 – 10,1 |
| 5 à 11 ans | 1,0 – 1,5 | 0,1 – 0,2 | 37,1 – 56,5 | 4,5 – 7,5 |
| 12 à 19 ans | 1,0 – 1,5 | 0,1 – 0,2 | 25,5 – 38,9 | 3,1 – 5,2 |
| 20 ans et plus | 1,0 – 1,5 | 0,1 – 0,2 | 17,7 – 26,9 | 2,2 – 3,6 |

Note : Les concentrations mesurées dans la réserve d'Akwesasne ont été utilisées comme référence pour les zones industrielles et les valeurs mesurées en Ontario ont servi de référence pour les zones urbaines et rurales.

^a Les concentrations de BPC dans le sol variaient de 49,18 à 74,86 µg/kg (i.e., 62,02±12,84 µg/kg).

^b Les concentrations de BPC dans le sol variaient de 6 à 10 µg/kg.

8.2.4 Eau potable

8.2.4.1 Contamination de l'eau en BPC totaux

Étant donné le caractère très peu hydrosoluble des molécules de BPC (voir section 4.5), les concentrations mesurées dans l'eau potable sont très faibles. En effet, sur plus de 4 000 échantillons d'eau desservant la population des Grands Lacs en 1992 – 1994, aucun échantillon ne montrait de niveaux de BPC au-dessus de la limite de détection (20 ng/L) (Santé Canada, 1994). De la même façon, aucun des sept échantillons d'eau potable prélevés dans la ville de Toronto ne présentait des concentrations supérieures à la limite de détection de 0,003 ng/L.

8.2.4.2 Apports en BPC totaux par la consommation d'eau

À partir des concentrations de BPC mesurées dans les échantillons d'eau potable collectés en Ontario et des taux de consommation d'eau dans la population canadienne pour différentes classes d'âge, des apports en BPC totaux par l'eau potable ont été calculés (voir Tableau 8-7). Les taux de consommation journaliers d'eau potable chez les Canadiens et Canadiennes utilisés sont ceux établis par Santé Canada (1994) sur la base des résultats d'une enquête menée de 1977 à 1978 (voir Tableau 8-7). Par ailleurs, selon une enquête québécoise réalisée auprès de 8 475 Québécois âgés de 18 ans et plus, le taux moyen de consommation d'eau des québécois adultes est de 1,5 L/jour (Caron et coll., 2004). Il faut noter que le taux de consommation d'eau rapporté pour la classe d'âge des nourrissons correspond à celui des enfants non allaités; chez les nourrissons allaités, la consommation d'eau est jugée négligeable.

Tableau 8-7 Taux moyens de consommation d'eau (L/jour) et apports en BPC totaux par l'eau potable (ng/jour) pour différentes classes d'âge

| Classes d'âge | Quantité d'eau consommée (L/jour) | Apports en BPC totaux par l'eau potable (ng/jour) ^a |
|-----------------------|-----------------------------------|--|
| 0- 6 mois | 0,75 | 0,0023 – 0,23 |
| 6 mois à 4 ans | 0,8 | 0,0024 – 0,24 |
| 5 à 11 ans | 0,9 | 0,0027 – 0,27 |
| 12 à 19 ans | 1,3 | 0,0039 – 0,39 |
| 20 ans et plus | 1,5 | 0,0045 – 0,45 |

^a Les concentrations de BPC dans l'eau variaient de 0,003 à 0,3 ng/L.

8.3 CONTRIBUTIONS RELATIVES DES DIFFÉRENTS MÉDIAS À LA DOSE DE BPC TOTAUX ABSORBÉE PAR LES CANADIENS ET CANADIENNES

Cette section présente la contribution relative des différents médias (aliments, sol, air et eau) aux doses de BPC absorbées par la population canadienne. Pour ce faire, les quantités journalières de BPC totaux absorbées dans l'organisme de Canadiens et Canadiennes, selon diverses classes d'âges, ont été estimées en multipliant les fractions d'absorption de chaque voie d'entrée (voir Tableau 6-5) par les apports quotidiens en BPC totaux résultant des contacts avec les différents médias (voir section 8.2).

Des intervalles de valeurs prédites pour les doses de BPC quotidiennement absorbées dues aux contacts avec les différents médias sont présentés au Tableau 8-8 pour des zones urbaines ou rurales et au Tableau 8-9 pour de rares zones industrielles au Canada. L'analyse des données de ces tableaux démontre clairement que la principale source d'exposition aux BPC est l'alimentation. Dans les zones rurales et urbaines, la contribution relative des BPC retrouvés dans l'air, le sol et l'eau est négligeable par rapport à l'alimentation, tandis que, dans la zone industrielle à proximité de la réserve Akwesasne, l'apport en provenance de l'air ambiant pourrait être significative. Cependant, étant donné que la majorité des congénères dans l'air ambiant s'élimine rapidement de l'organisme humain, dû à leur faible chloration, l'exposition aux BPC totaux par l'air ambiant ne peut contribuer que très peu à la charge corporelle en BPC totaux.

Tableau 8-8 Estimations des quantités de BPC totaux absorbées (ng/jour) chez les Canadiens et Canadiennes, en zone urbaine ou rurale, par les différents médias (alimentation, air, sol et eau) selon différentes classes d'âge

| Classes d'âge | Quantités de BPC totaux absorbés (ng/jour) | | | | |
|-----------------------|--|------------------|------------------|-------------------|--------------------------|
| | Alimentation ^a | Air ^b | Sol ^c | | Eau potable ^d |
| | | | Ingestion | Dépôt sur la peau | |
| 0 - 6 mois | Non-allaité : 48,0 – 144,7 | 0,14 – 0,63 | 0,09 – 0,18 | 0,019 – 0,031 | 0,002 – 0,207 |
| | Allaité^e : 738,7 – 2954,9 | | | | |
| 6 mois à 4 ans | 78,0 – 242,4 | 0,49 – 2,80 | 0,4 – 0,64 | 0,037 – 0,061 | 0,002 – 0,192 |
| 5 à 11 ans | 95,4 – 307,4 | 0,84 – 4,34 | 0,08 – 0,16 | 0,027 – 0,045 | 0,002 – 0,216 |
| 12 à 19 ans | 128,0 – 442,9 | 0,91 – 4,76 | 0,08 – 0,16 | 0,019 – 0,031 | 0,003 – 0,312 |
| 20 ans et plus | 108,4 – 385,5 | 0,91 – 4,76 | 0,08 – 0,16 | 0,013 – 0,022 | 0,004 – 0,360 |

Note : Les fractions d'absorption pour chaque voie d'entrée sont celles présentées au Tableau 6-5.

^a Sauf les quantités absorbées par le lait maternel, ces quantités sont basées sur les apports alimentaires en BPC totaux chez les Canadiens et Canadiennes proposés par Santé Canada (2005b) à partir de l'échantillonnage d'Ottawa en 1995 et de Vancouver en 2002.

^b Voir les apports au Tableau 8-4.

^c Voir les apports au Tableau 8-6.

^d Voir les apports au Tableau 8-7.

^e En posant que la concentration de BPC totaux dans le lait maternel varie entre 50 et 200 µg/kg de gras et que le lait est constitué de 3 % de gras (Hoover, 1999) (voir Annexe 6 pour les quantités de lait maternel consommé en fonction de l'âge du nourrisson).

Tableau 8-9 Estimations des quantités de BPC totaux absorbées (ng/jour) par l'air et le sol chez les Canadiens et Canadiennes, en zone industrielle, selon différentes classes d'âge

| Classes d'âge | Quantités de BPC totaux absorbées (ng/jour) | | |
|-----------------------|---|------------------|-------------------|
| | Air ^a | Sol ^b | |
| | | Ingestion | Dépôt sur la peau |
| 0- 6 mois | 1,05-15,89 | 0,90-1,35 | 0,15-0,23 |
| 6 mois à 4 ans | 4,55-70,28 | 3,12-4,80 | 0,30-0,46 |
| 5 à 11 ans | 7,14-109,62 | 0,80-1,20 | 0,22-0,34 |
| 12 à 19 ans | 7,77-119,42 | 0,80-1,20 | 0,15-0,23 |
| 20 ans et plus | 7,77-119,42 | 0,80-1,20 | 0,11-0,16 |

Note : Les fractions d'absorption pour chaque voie d'entrée sont celles présentées au Tableau 6-5.

^a Voir les apports au Tableau 8-4.

^b Voir les apports au Tableau 8-6.

8.4 APPORTS EN BPC TOTAUX DES CANADIENS ET CANADIENNES DE 1940 À AUJOURD'HUI

La section précédente montre que pour la majorité des Canadiens et Canadiennes, les sources d'exposition aux BPC autres que l'alimentation sont généralement négligeables. De ce fait, la variation temporelle dans les apports totaux en BPC depuis 1940 peut être estimée sur la base des apports provenant uniquement de l'alimentation. Toutefois, il peut y avoir des exceptions où l'air ambiant contribue de façon significative aux apports, comme ce qui a été estimé pour la population habitant près des usines de General Motors, Reynolds Metals et Domtar paper mill, zone où l'air est anormalement pollué.

Les seules données publiées sur la contamination des BPC dans l'alimentation des Canadiens et Canadiennes couvrent la période de 1985 à aujourd'hui (Mes et coll., 1991, Santé Canada, 2005b). En effet, l'apport journalier moyen en BPC totaux de 10 ng/kg pc/jour estimé par Mes et coll. (1991) permet de représenter les apports chez un Canadien adulte pour la période d'exposition de 1985 à 1990. De plus, les apports estimés par Santé Canada (2005b) à partir de l'échantillonnage alimentaire d'Ottawa 1995, ajustés en fonction de l'âge et du sexe, peuvent être utilisés pour établir les niveaux d'exposition de BPC de 1990 à 2000 et ceux établis par l'échantillonnage de Vancouver en 2002, pour les années ultérieures à 2000 (voir Figure 8-2).

Pour estimer les apports couvrant la période 1940 à 1984, il faut faire appel à des données non canadiennes. Pour les années d'exposition de 1971 à 1985, des données américaines peuvent être utilisées pour estimer les apports en BPC totaux pour la population canadienne. Fensterheim (1993) a rapporté les apports moyens en BPC totaux chez les Américains estimés pour les années de 1971 à 1987; ces apports ont été estimés par le Food and Drug Administration (FDA) à partir de concentrations en BPC totaux mesurées dans des aliments achetés aux États-Unis. À titre indicatif, en 1971, l'apport moyen était environ de 100 ng/kg pc/jour comparativement à 18,5 ng/kg pc/jour en 1980. Comme Mes et coll. (1991), aucun ajustement sur les apports n'a été effectué pour considérer la

variation des besoins énergétiques en fonction de l'âge et du sexe; il est donc posé que ces apports sont représentatifs de l'exposition passée aux BPC chez les adultes de sexe masculin.

Pour les années d'exposition antérieures à 1971, les apports chez les adultes peuvent être estimés sur la base des données relatives aux quantités de BPC rejetées dans l'environnement (voir Figure 4-1), en supposant que les apports sont proportionnels aux quantités rejetées annuellement. Cette approche s'appuie sur le fait qu'il existe un équilibre entre les niveaux de contamination dans tous les médias (aliments, air, sol, eau) et les quantités auxquelles l'humain est exposé. Effectivement, le profil temporel des émissions environnementales de BPC et celui des apports en BPC estimés par la FDA se suivent. Dans les deux cas, leurs quantités maximales ont été atteintes au début des années 1970 et une diminution rapide de ces quantités est observée par la suite.

Le résultat de la synthèse des apports en BPC estimés chez l'adulte de sexe masculin par Santé Canada (2005b), en supposant un homme de 20 à 34 ans, par Mes et coll. (1991) et par FDA (Fensterheim, 1993) et ceux estimés sur la base des quantités de BPC rejetées dans l'environnement de 1940 et 1970 est présenté à la Figure 8-3. Il faut mentionner qu'il est possible d'ajuster les apports en BPC totaux établis pour les années 1940 à 1990 en fonction de l'âge et du sexe de l'individu à partir des besoins énergétiques moyens établis par des diététistes (Daignault-Gélinas et coll., 1987). Pour ce qui est des années d'exposition après 1990, la variation des apports en fonction de ces deux paramètres avait déjà été considérée dans les estimations de Santé Canada (2005b) (voir Figure 8-2).

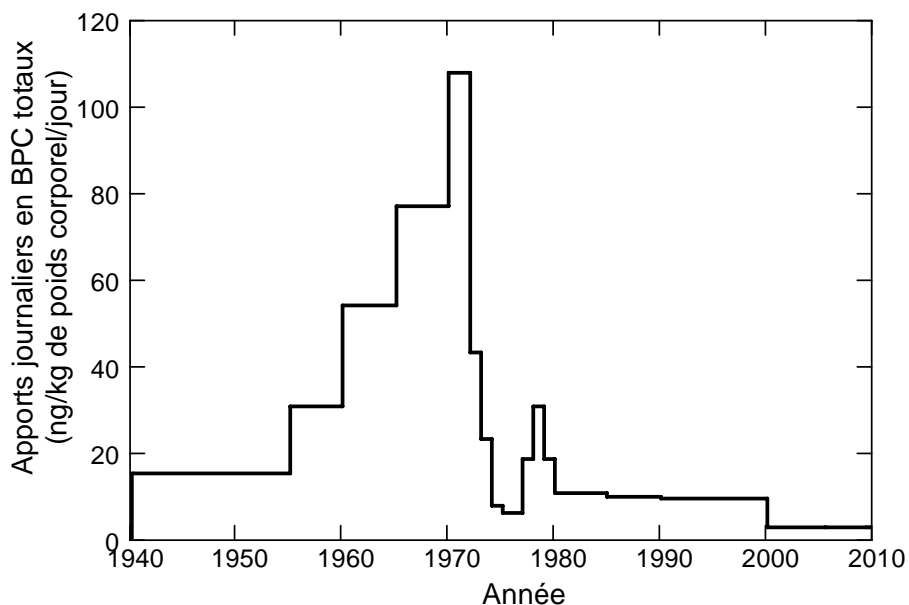


Figure 8-3 Estimations des apports journaliers en BPC totaux de 1940 à 2010 (ng/kg poids corporel/jour) chez des Canadiens adultes.

Cette figure montre qu'aujourd'hui, les apports en BPC des Canadiens sont 50 fois inférieures à la DJA intérimaire de 130 ng/kg pc/jour en vigueur actuellement au Canada et que, même durant les années 1970, période d'exposition aux BPC la plus critique, les quantités absorbées étaient plus faibles que cette valeur seuil.

8.5 DISTRIBUTION DES GROUPES DE CONGÉNÈRES DE BPC CONTRIBUANT AUX APPORTS EN BPC TOTAUX DE 1940 À AUJOURD'HUI

La distribution des congénères de BPC qui contaminent notre environnement s'est modifiée depuis le début de leur commercialisation. Cette variation s'explique principalement par les deux phénomènes suivants : *i*) chaque congénère de BPC a une capacité différente à se biodégrader dans chacun des milieux environnementaux (*i.e.*, eau, air, sol) et *ii*) les congénères de BPC rejetés dans l'environnement ont varié en fonction des produits commerciaux utilisés à travers les années.

Puisque la vitesse d'élimination des BPC chez l'humain diffère d'un congénère à l'autre, pour simuler, avec une bonne valeur prédictive, leur cinétique chez les Canadiens et Canadiennes de tous âges encore vivants aujourd'hui, il faut tenir compte de la contribution relative, dans les apports en BPC totaux, des congénères auxquels ils ont été exposés depuis leur naissance. Au Chapitre 6, pour les fins de la simulation de cette cinétique, il a été proposé de regrouper l'ensemble des congénères en quatre groupes : *i*) les BPC mono- et di-chlorés, *ii*) les BPC tri- et tétra-chlorés, *iii*) les BPC penta- et hexa-chlorés et *iv*) les congénères ayant sept chlores et plus. Ainsi, dans la présente section, le profil temporel des contributions relatives dans la population canadienne à ces quatre groupes de congénères est établi depuis 1940 jusqu'à aujourd'hui.

La comparaison des quantités de BPC absorbées quotidiennement par contact avec chaque média, telle que rapportée à la section 8.3, indique que l'alimentation est la source principale d'exposition aux BPC totaux chez les Canadiens et Canadiennes. Cette conclusion a aussi été obtenue dans une étude du Royaume-Uni dans laquelle il est estimé que seulement 3,5 % de l'apport total en BPC proviendraient de l'eau et l'air alors que la nourriture à elle seule représenterait le reste de cet apport (Duarte-Davidson et Jones, 1994). Ainsi, pour représenter l'exposition canadienne aux BPC depuis les années 1980 jusqu'à aujourd'hui, les contributions relatives des quatre groupes de congénères ont été déterminées sur la base des concentrations de congénères spécifiques mesurées dans les différents aliments analysés entre 1986 et 1996 par Mes et coll. (1991) et par Newsome et coll. (1998) (voir section 8.2.1.1). Selon les estimations de Newsome et coll. (1998), les principaux aliments responsables de l'exposition des Canadiens et Canadiennes aux BPC sont les viandes et les produits laitiers, représentant respectivement 40,4 % et 26,3 % de leur apport alimentaire moyen. De ce fait, les contributions relatives des quatre groupes de congénères sont basées sur les mesures des congénères de BPC effectuées uniquement dans ces aliments (voir Tableau 8-10).

Tableau 8-10 Contributions relatives moyennes (%) des congénères de BPC avec 3 – 4 chlores, 5 – 6 chlores et avec 7 chlores et plus calculées à partir des concentrations mesurées dans les produits laitiers et les viandes analysés par Mes et coll. (1991) et Newsome et coll. (1998)

| Groupe de congénères | Contributions relatives moyennes (%) | |
|--------------------------------|--------------------------------------|---------|
| | mesurées dans les | |
| | Produits laitiers | Viandes |
| | Mes et coll. (1991) | |
| 3 et 4 chlores ^a | 47,9 | 51,6 |
| 5 et 6 chlores ^b | 39,1 | 33,8 |
| 7 chlores et plus ^c | 13,0 | 14,6 |
| | Newsome et coll. (1998) | |
| 3 et 4 chlores ^a | 31,9 | 37,4 |
| 5 et 6 chlores ^b | 59,9 | 48,8 |
| 7 chlores et plus ^c | 8,2 | 13,9 |

^a Ce groupe de congénères représente les BPC 28, 33, 37, 41, 44, 49, 52, 60, 66 et 74 ainsi que le BPC 40 dans l'étude de Newsome et coll. (1998).

^b Ce groupe de congénères représente les BPC 87, 90/101, 99, 105, 110, 114, 118, 128, 137, 138, 141, 151, 153, 156 et 157 ainsi que les BPC 129 et 136 dans l'étude de Newsome et coll. (1998).

^c Ce groupe de congénères représente les BPC 170/190, 180, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 194, 201, 203, 206 et 209.

Les données de Mes et coll. (1991) ont été utilisées pour établir les contributions relatives pour la période d'exposition s'écoulant de 1980 à 1990 et celles de Newsome et coll. (1998) pour la période de 1990 à 2000 (voir Tableau 8-11). Pour les congénères ayant un ou deux atomes de chlore et n'ayant pas été quantifiés dans ces études, une contribution relative de 1 % à 4 % a été arbitrairement attribuée à ce groupe le moins chloré sur la base du comportement de ces congénères dans l'environnement et des produits commerciaux en BPC rejetés dans le passé.

Quant à la distribution des congénères contribuant aux apports en BPC totaux chez les Canadiens et Canadiennes exposés entre les années 1940 à 1980, elle ne peut être établie directement. En effet, avant 1980, la méthode d'analyse, soit par chromatographie en phase gazeuse sur colonne remplie, ne permettait pas d'identifier les différents congénères de BPC dans les échantillons analysés. C'est pourquoi l'ordre de grandeur de ces contributions n'a pu être estimé à partir de mesures spécifiques mais a été plutôt estimé en se référant aux données historiques des produits commerciaux à base de BPC vendus au cours des ans.

Les produits de BPC servaient principalement de fluide diélectrique dans les condensateurs et transformateurs, soit plus de 70 % des BPC utilisés (Erickson, 2001). Puisqu'un pourcentage élevé de chloration dans les produits commerciaux augmentait l'efficacité, au début de leur commercialisation, les produits les plus chlorés étaient utilisés en plus grande quantité. De 1963 à 1970, les principaux produits utilisés en Amérique du Nord étaient, par ordre d'importance, l'AR-1260, l'AR-1254 et l'AR-1242 (Nisbet et Sarofilm, 1972). Ce sont d'abord ces produits qui ont contaminé l'environnement canadien. Sur la base de la distribution des isomères contenus dans ces produits (voir Tableau 4-6), il est très plausible que, jusqu'en 1970, la population canadienne ait surtout été exposée, par son environnement, à des mélanges de BPC contenant quatre chlores et plus alors que les autres congénères étaient présents à l'état de trace.

La découverte de la présence de BPC dans les tissus humains par le chimiste Soren Jensen en 1966 et la survenue de l'incident de Yusho en 1968 (voir Chapitre 4) ont sonné les premiers cris d'alarme concernant la persistance et la toxicité des BPC hautement chlorés. Par la suite, dès le début de la décennie 1970, les gouvernements ont réagi en établissant des règlements qui visaient à contrôler les rejets environnementaux des BPC utilisés dans les applications fermées (transformateurs et condensateurs électriques, équipements mécaniques) et à interdire leur utilisation future dans des applications ouvertes (colles, plastiques, peinture, etc.) dont le risque de contamination environnementale était plus élevé. L'industrie productrice de BPC a également réagi en produisant des mélanges moins chlorés dont, en 1971, l'AR-1016 qui comporte des congénères avec seulement quatre chlores et moins. Suite à ces interventions, une réduction significative des émissions de BPC dans l'environnement a été observée (voir Figure 4-1). De plus, une apparition de congénères moins chlorés a été remarquée dans l'environnement, attribuable à la fois à la commercialisation des produits moins chlorés et à la biodégradation des congénères hautement chlorés qui étaient déjà présents dans l'environnement. Toutefois, la plus grande capacité des congénères hautement chlorés à s'accumuler dans l'organisme des mammifères et des poissons explique pourquoi, encore aujourd'hui, leur contribution relative est importante dans les aliments.

Cet historique des BPC a donc permis d'estimer la distribution des quatre groupes de congénères à l'étude contribuant aux apports en BPC totaux chez les Canadiens et Canadiennes exposés entre les années 1940 à 1980. Cette distribution est présentée au Tableau 8-11 dans lequel est ajoutée la distribution pour les années 1980 – 2000 obtenue à partir des moyennes des contributions relatives présentées au Tableau 8-10. Pour les années ultérieures à 2000, la distribution établie pour la période de 1990 à 2000 est retenue. En réalité, compte tenu de la persistance élevée de l'ensemble des congénères BPC présents aujourd'hui dans notre environnement, on s'attend à une dégradation très lente de ces congénères en congénères de moins en moins chlorés.

Tableau 8-11 Contributions relatives (%) des congénères de BPC avec 1 – 2 chlores, 3 – 4 chlores, 5 – 6 chlores et avec 7 chlores et plus retenues pour les simulations du modèle cinétique

| Groupe de congénères | Contributions relatives (%) selon différentes périodes d'exposition | | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 1940 – 1965 ^a | 1965 – 1970 ^a | 1970 – 1980 ^a | 1980 – 1990 ^b | 1990 – 2000 ^c |
| 1 et 2 chlores | 5 | 5 | 8 | 4 | 1 |
| 3 et 4 chlores | 20 | 35 | 55 | 48 | 35 |
| 5 et 6 chlores | 45 | 40 | 30 | 36 | 52 |
| 7 chlores et plus | 30 | 20 | 7 | 12 | 12 |

^a Les estimations sont basées sur les produits commerciaux de BPC rejetés dans l'environnement pendant les périodes d'exposition et sur les taux d'élimination des congénères dans l'environnement.

^b Les estimations sont basées sur les concentrations moyennes de 36 congénères spécifiques mesurées dans les produits laitiers et les viandes achetés entre 1986 et 1988 (Mes et coll., 1991).

^c Les estimations sont basées sur les concentrations moyennes de 39 congénères spécifiques mesurées dans les produits laitiers et les viandes achetés entre 1992 et 1996 (Newsome et coll., 1998).

9 PRÉDICTIONS DES CONCENTRATIONS DE BPC TOTAUX DANS DIVERSES MATRICES BIOLOGIQUES CHEZ LES CANADIENS ET CANADIENNES

Ce chapitre présente une analyse de la variation temporelle depuis la naissance de la charge corporelle en BPC totaux, exprimée en concentrations dans le sang et les lipides, des Canadiens et Canadiennes encore vivants aujourd'hui. Cette analyse a été réalisée à l'aide de simulations effectuées avec le modèle cinétique développé au Chapitre 6 pour lesquelles les apports journaliers lors de l'exposition passée, actuelle et future sont présentés à la section 8.4. Toutes les simulations tiennent compte du sexe et de l'âge ainsi que de la variation du poids et de la masse lipidique au cours de la vie. Les concentrations en BPC totaux prédites par ces simulations ont été validées en les comparant avec les données rapportées au Chapitre 7 sur les mesures de BPC réalisées dans des échantillons de matrices biologiques prélevés chez des Canadiens et Canadiennes lors des dernières années.

Ce chapitre est divisé en trois sections. La première section porte sur l'analyse de l'évolution temporelle des niveaux de biomarqueurs dans la population non autochtone. Dans la seconde, le même type d'analyse est réalisé pour des populations d'autochtones. La dernière section présente des simulations des charges corporelles que les Canadiens et Canadiennes atteindraient s'ils étaient exposés à niveau moyen équivalent à dose journalière admissible (DJA) intérimaire pour les BPC au Canada.

Les valeurs paramétriques utilisées dans le modèle sont celles identifiées au Tableau 6-5. Pour chaque période d'exposition, les données d'entrées intègrent à la fois les apports journaliers en BPC totaux et la distribution des groupes de congénères présents dans l'alimentation à cette période (voir Tableau 8-11). Les apports en BPC totaux chez un adulte de sexe masculin, qui sont présentés à la Figure 8-3 en fonction des années d'exposition, ont été pondérés lors des simulations afin de considérer les besoins énergétiques variables selon l'âge et le sexe. De plus, dans ce qui suit, toutes mesures biologiques utilisées dans les comparaisons sont celles exprimées en termes de concentrations dans les lipides plasmatiques des 40 congénères de BPC mesurés par Newsome et coll. (1995) (voir Tableaux 7-1 et 7-2), ce qui permet de comparer les résultats des simulations avec les mesures de biomarqueurs des Canadiens et Canadiennes.

9.1 ESTIMATION DES NIVEAUX DE BIOMARQUEURS DES BPC TOTAUX CHEZ LA POPULATION CANADIENNE NON AUTOCHTONE

Les estimations des niveaux de biomarqueurs des BPC présentées dans cette section ont d'abord été séparées en fonction du sexe des individus. La simulation des concentrations lipidiques de BPC chez un homme dans la section 9.1.1 a permis de valider le modèle en comparant les concentrations de BPC totaux simulées avec celles mesurées dans les lipides plasmatiques de faibles consommateurs de poissons. Cette validation a aussi été réalisée à la section 9.1.2.1 avec des simulations pour les individus féminins. Dans la section 9.1.2.2, des simulations ont été exécutées pour estimer les niveaux biologiques de BPC futurs chez un individu féminin né en 2000; une analyse semblable aurait bien pu être faite à partir de simulations effectuées pour un individu masculin. Finalement, la section 9.1.2.3 présente l'effet de l'allaitement sur les concentrations lipidiques d'une mère allaitante.

9.1.1 Estimations de l'évolution temporelle des niveaux de BPC dans les lipides d'un homme non autochtone

La Figure 9-1 présente le résultat de l'évolution des concentrations de BPC totaux dans les lipides simulée pour un homme né en 1950. Dans cette simulation, la concentration initiale a été arbitrairement posée égale à 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. Étant donné que, pour une même année de naissance, il existe une variabilité inter-individuelle sur cette valeur, il est important d'étudier l'impact de sa variation sur le résultat des simulations. Des simulations ont alors été réalisées pour une étendue de concentrations de BPC totaux initiales variant de 100 à 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. Avec ces deux extrêmes, les concentrations simulées en BPC totaux dans les lipides variaient de 6 % à l'âge de dix ans et moins de 1 % dès l'âge de 20 ans, indiquant donc un impact faible.

Les résultats de la simulation présentée à la Figure 9-1 ont été comparés aux concentrations rapportées par Kearney et coll. (1999) et par Kosatsky et coll. (1999a). Les hommes de ces deux études étaient en moyenne âgés de 45 ans lors des collectes sanguines réalisées respectivement en 1992 et en 1995 chez de faibles consommateurs de poissons. Les concentrations moyennes en BPC totaux observées étaient de 272,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques dans l'étude de Kearney et coll. (1999) et de 289,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatique dans l'étude de Kosatsky et coll. (1999a) (voir Tableau 7-1), en comparaison à 335,5 et 300,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides simulées pour les années 1992 et 1995. Par ailleurs, montre qu'en 2025, les concentrations de BPC estimées se rapprocheront du niveau estimé en 1950, période du début de la commercialisation des produits à base de BPC en Amérique du Nord.

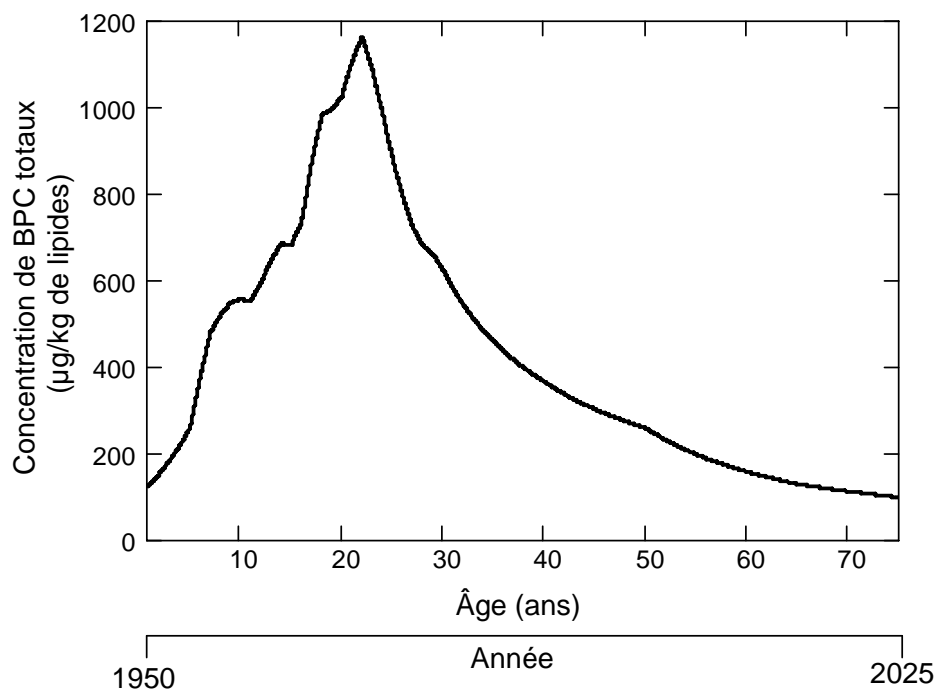


Figure 9-1 Profil temporel des concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) chez un homme né en 1950. Les apports journaliers en BPC totaux sont ceux présentés à la Figure 8-3.

9.1.2 Estimations des niveaux de BPC dans les lipides d'individus féminins non autochtones

9.1.2.1 Estimations de l'évolution temporelle des niveaux de BPC dans les lipides des femmes en fonction des années de naissance

Cette section présente le résultat de simulations de l'évolution temporelle des niveaux de BPC dans les lipides au cours de la vie de femmes nées entre 1950 à 1980 (voir Tableau 9-1). Aucune période d'allaitement chez ces femmes n'a été considérée dans les simulations, autant par un apport via le lait maternel au début de la vie que, une fois adulte, par le transfert dans le lait maternel lors d'une période d'allaitement. Pour toutes les simulations, la concentration initiale a également été posée égale à 500 µg/kg de lipides. Toutefois, entre 1970 et 1990, la valeur moyenne de la concentration initiale a dû considérablement varier. D'ailleurs, le Tableau 7-3 rapporte qu'au cours de la décennie 1990, les concentrations en BPC dans les lipides du cordon ombilical de nouveau-nés non autochtones variaient de 40 à 686 µg/kg de lipides. Dans les années 1970, alors que les niveaux d'exposition aux BPC atteignaient leur summum, ces concentrations devaient donc être supérieures à 500 µg/kg lipides. Cependant, ayant démontré à la section précédente que l'influence de la variation de la concentration initiale sur les prédictions du modèle devient rapidement négligeable, la valeur de 500 µg/kg lipides à la naissance est utilisée pour toutes les années de naissance considérées dans les simulations, soit de 1950 à 1980.

Tableau 9-1 Prédictions des concentrations de BPC totaux dans les lipides (µg/kg de lipides) chez des femmes nées à différentes années de 1940 à 1980. Les apports journaliers en BPC totaux sont ceux présentés à la Figure 8-3.

| Années de naissance | Concentrations de BPC totaux attendues au cours de la vie des femmes suivant l'année de naissance (µg/kg de lipides) | | | | | | |
|---------------------|--|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Années | | | | | | |
| | 1970 | 1980 | 1985 | 1990 | 1995 | 2000 | 2005 |
| 1940 | 507 (30 ans) | 338 (40 ans) | 253 (45 ans) | 206 (50 ans) | 168 (55 ans) | 147 (60 ans) | 118 (65 ans) |
| 1945 | 539 (25 ans) | 358 (35 ans) | 267 (40 ans) | 213 (45 ans) | 173 (50 ans) | 148 (55 ans) | 119 (60 ans) |
| 1950 | 575 (20 ans) | 366 (30 ans) | 277 (35 ans) | 219 (40 ans) | 177 (45 ans) | 150 (50 ans) | 116 (55 ans) |
| 1955 | 766 (15 ans) | 361 (25 ans) | 268 (30 ans) | 216 (35 ans) | 174 (40 ans) | 147 (45 ans) | 113 (50 ans) |
| 1960 | 843 (10 ans) | 323 (20 ans) | 230 (25 ans) | 185 (30 ans) | 153 (35 ans) | 131 (40 ans) | 98 (45 ans) |
| 1965 | 905 (5 ans) | 316 (15 ans) | 173 (20 ans) | 138 (25 ans) | 118 (30 ans) | 106 (35 ans) | 77 (40 ans) |
| 1970 | 500 naissance | 226 (10 ans) | 143 (15 ans) | 97 (20 ans) | 85 (25 ans) | 81 (30 ans) | 59 (35 ans) |
| 1975 | - | 221 (5 ans) | 131 (10 ans) | 108 (15 ans) | 76 (20 ans) | 74 (25 ans) | 53 (30 ans) |
| 1980 | - | 500 naissance | 147 (5 ans) | 113 (10 ans) | 90 (15 ans) | 71 (20 ans) | 49 (25 ans) |

Note : Aucune période d'allaitement n'a été considérée dans ces simulations.

Les concentrations obtenues avec les simulations du Tableau 9-1 se rapprochent des concentrations moyennes de BPC totaux mesurées dans les lipides plasmatiques de Canadiennes non autochtones qui ont participé aux études de surveillance biologique réalisées durant la période de 1990 à 2000 (voir Tableau 7-1). Pour comparer les simulations du modèle et les valeurs rapportées dans ces études, il faut tenir compte à la fois de l'année de naissance moyenne des femmes de la cohorte et de l'année de collecte des échantillons sanguins. L'information regroupée au Tableau 9-2 permet de faciliter cette comparaison; ce tableau présente, d'une part, les concentrations moyennes en BPC totaux dans les lipides plasmatiques rapportées par les auteurs et, d'autre part, un intervalle de concentrations simulées en fonction des années de naissance et de collecte correspondant à chaque étude.

Tableau 9-2 Comparaison entre les concentrations BPC totaux dans les lipides simulées par le modèle et celles rapportées dans la littérature chez des femmes non autochtones

| Études | Années de naissance ^a | Collectes des prélèvements sanguins | | | Concentrations en BPC totaux prédites l'année de la collecte ^c |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|--|---|
| | | Années de collecte | Âge moyen (années) | Concentrations en BPC totaux mesurées ^b | |
| Lebel et coll. (1998) | 1962 | 1995 | 33 | 190,0/183,5 ^d | 138 |
| Kearney et coll. (1999) | 1947 | 1992 | 45 | 262,2/286,3 ^e | 197 |
| Demers et coll. (2002) | 1941 – 1944 | 1994 -1997 | 53 | 309,5/296,9 ^f | 161 – 175 |
| Bulter Walker et coll. (2003) | 1963 – 1968 | 1994-1999 | 31 | 115,8/109,2 | 90 – 135 |
| Hamel et coll. (2003) | 1973 – 1975 | 2000- 2002 | 27 | 70,9 | 74 – 75 |

^a Les années de naissance ont été estimées à partir des années de collecte et de l'âge moyen.

^b Les concentrations mesurées sont les concentrations moyennes exprimées en termes des 40 congénères de Newsome et coll. (1995) (voir Tableau 7-1).

^c Les concentrations prédites correspondantes aux années de collecte en tenant compte de l'année de naissance.

^d La première valeur provient de femmes avec endométriose et la seconde valeur, de femmes sans endométriose.

^e La première valeur provient de femmes consommant peu poissons et la seconde valeur, de femmes en consommant beaucoup.

^f La première valeur provient de femmes avec cancer du sein et la seconde valeur, de femmes sans cancer du sein.

^g La première valeur provient de femmes caucasiennes et la seconde valeur, de femmes d'autres nationalités.

Les concentrations moyennes en BPC totaux observées dans les études de Hamel et coll. (2003) et de Bulter Walker et coll. (2003) sont très près des concentrations prédites. Par ailleurs, les concentrations moyennes obtenues dans les études de Lebel et coll. (1998), Kearney et coll. (1999) et Demers et coll. (2002) sont légèrement supérieures aux concentrations prédites par le modèle, soit 50 à 140 µg/kg de lipides de plus. Les différences les plus importantes sont retrouvées pour l'étude de Demers et coll. (2002) portant sur des femmes étaient âgées en moyenne de 53 ans lors de la collecte sanguine effectuée entre 1994 et 1999; ces auteurs ont obtenu des concentrations moyennes en BPC totaux de 309,5 et 296,9 µg/kg de lipides alors que les concentrations prédites pour ces femmes varient de 161 à 175 µg/kg de lipides.

Les différences observées entre les résultats des simulations et les mesures réelles demeurent toutefois faibles. Il existe en fait plusieurs facteurs qui peuvent être la cause de ces différences. Il y a, entre autres, la variation régionale au Canada des habitudes de consommation alimentaire ainsi que les difficultés à établir avec précision les apports en BPC dans le passé et la distribution des congénères y contribuant. La standardisation des concentrations sanguines des congénères de BPC mesurés dans

diverses études, telle que présentée au Chapitre 7, peut également induire une certaine erreur. Finalement, il existe de l'incertitude dans la détermination des demi-vies des groupes de congénères utilisées dans le modèle pour les simulations.

9.1.2.2 Estimation de l'évolution temporelle des niveaux de BPC dans diverses matrices biologiques chez des individus féminins nées en 2000

La Figure 9-2 présente les prédictions du modèle sur des profils temporels, de la naissance à l'âge de 30 ans, des concentrations futures de BPC totaux dans les lipides d'individus féminins nés en 2000. Trois simulations sont présentées à la Figure 9-2 : la première présente le cas d'un sujet allaité au lait maternisé alors que les deux autres représentent des sujets allaités au lait maternel pendant une période de six mois et d'un an. Pour ces simulations, la concentration de BPC totaux dans les lipides à la naissance a été considérée égale à 123 µg/kg de lipides. Cette valeur correspond à la concentration moyenne dans les lipides du plasma ombilical rapportée par Bilrha et coll. (2003), chez des bébés nés en 1997 – 1998 à Sept-Îles ou à Port Cartier, exprimée sur la base des 40 congénères de Newsome et coll. (1995) (voir Tableau 7-3). Il faut mentionner que les concentrations simulées dans le temps auraient été légèrement supérieures si les simulations avaient été effectuées pour un individu masculin, étant donné sa masse lipidique plus faible pour un poids corporel donné.

Pour la simulation d'une exposition par l'allaitement chez le nourrisson, l'apport en BPC a été estimé en considérant une concentration de BPC totaux dans le lait maternel de 267 µg/kg de gras. Cette dernière valeur a été obtenue en multipliant la concentration dans le sang ombilical considérée à la naissance (*i.e.*, 123 µg/kg de lipides) par un facteur d'allocation de 2,18. Ce facteur est en fait le ratio moyen entre les concentrations en BPC totaux dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical et celles mesurées dans le gras du lait maternel (voir section 6.2). Cette concentration ainsi calculée est près des moyennes rapportées par Newsome et coll. (1995) dans des échantillons de lait maternel collectés en 1992 chez des femmes recrutées à travers le Canada. Les apports journaliers en BPC totaux par le lait ont été obtenus en multipliant la concentration du lait par les quantités de lait maternel consommées quotidiennement, telles que décrites en Annexe 6, tout en en considérant que le lait maternel était constitué de 3 % de matière grasse (Hoover, 1999).

Pour la simulation de l'exposition après la période de l'allaitement ou après l'accouchement pour l'individu non allaité, les apports alimentaires en BPC totaux utilisés sont ceux dérivés de l'échantillonnage à Vancouver en 2002 (Santé Canada, 2005b). D'ailleurs, puisque la pollution environnementale en BPC tend à diminuer depuis leur bannissement (Fensterheim, 1993), il est fort probable que les quantités futures de BPC dans les aliments des Canadiens et Canadiennes continueront à diminuer lentement. Ainsi, les apports utilisés pour ces simulations sont possiblement une surestimation des apports futurs dans la population canadienne.

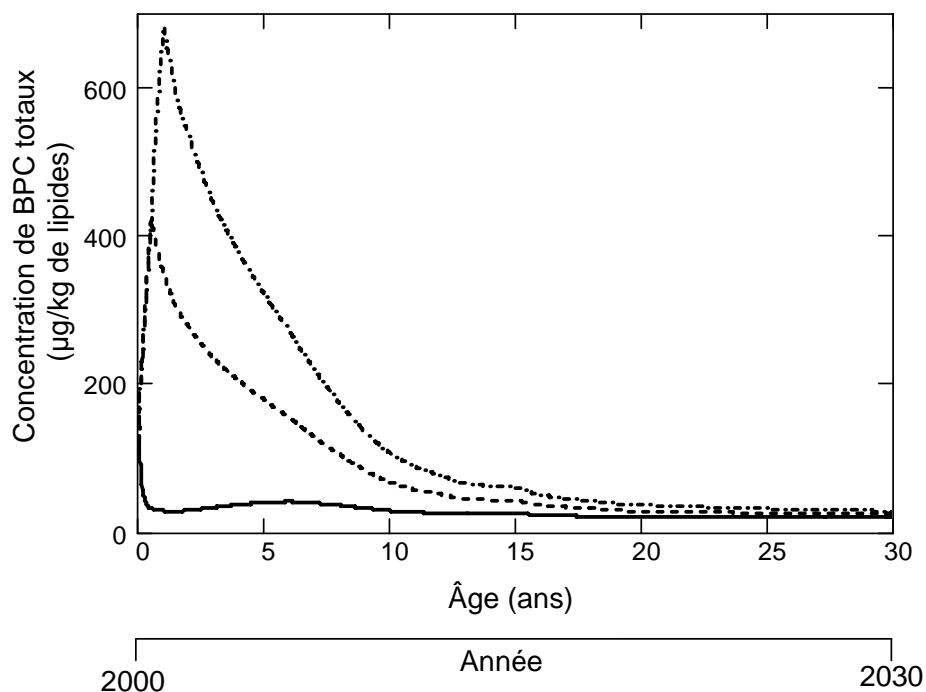


Figure 9-2 Profils temporels des concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) chez des individus féminins nés en 2000 : allaité au lait maternisé (—), allaité au lait maternel pendant six mois (----) et allaité pendant un an (-·-·-). La concentration en BPC totaux dans le lait maternel est de $267 \mu\text{g}/\text{kg}$ de gras et les apports en BPC totaux après la période d'allaitement sont ceux estimés sur la base des concentrations mesurées dans les aliments à Vancouver en 2002 (Santé Canada, 2005b).

Les résultats illustrés à la Figure 9-2 montrent que la consommation du lait maternel durant les premiers mois de vie affecte la charge corporelle en BPC totaux pendant quelques années (jusqu'à l'adolescence). À la fin de la période d'allaitement, où les concentrations atteignent leur maximum, la concentration de BPC totaux chez les nourrissons allaités pendant six mois est estimée à $423,9 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides et, pour ceux allaités pendant un an, elle est estimée à $681,2 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. En revanche, les concentrations de BPC totaux chez le nourrisson alimenté au lait maternisé ne font que diminuer pendant sa première année de vie pour atteindre un niveau de $29,2 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. Après l'âge de 20 ans, les profils temporels des concentrations en BPC des trois sujets se rejoignent et demeurent pratiquement identiques par la suite.

La Figure 9-2 illustre bien, par ailleurs, l'impact de l'augmentation de la masse lipidique sur le calcul de la demi-vie d'élimination, tel qu'expliqué à la section 6.5.1. En effet, la concentration de BPC totaux simulée à la fin de la période d'allaitement d'une durée d'un an est le double de celle simulée à l'âge de 4,5 ans, ce qui suggère une demi-vie de 3,5 ans, même si le sujet continue à absorber de faibles doses quotidiennes de BPC après la période d'allaitement. Ce résultat corrobore avec la demi-vie calculée par Yakushiji et coll. (1984) de 2,8 ans chez des enfants âgés de 1 à 18 ans. Toutefois, lorsque la demi-vie des BPC totaux utilisé dans le modèle est calculée en fonction des demi-vies de

chaque groupe de congénères et de leur contribution relative à la charge corporelle en BPC totaux, la demi-vie d'élimination moyenne est de l'ordre de 8 ans. Cet artefact est attribuable à la prise rapide de poids de l'enfant pendant les premières années de vie, causant une dilution rapide de la forte charge en BPC accumulée dans l'organisme durant la période d'allaitement maternel.

Les résultats des simulations de la Figure 9-2 sont également présentés au Tableau 9-3 en exprimant cette fois les concentrations de BPC totaux en trois unités de mesure différentes ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma et $\mu\text{g}/\text{L}$ de sang). D'abord, les concentrations ajustées pour le contenu en lipides plasmatiques ont été transformées en concentrations exprimées sur la base du volume plasmatique. Cette transformation a été effectuée en supposant qu'un litre de plasma est constitué de 7,35 g de lipides; ce niveau moyen de lipides plasmatiques suggéré par l'ICRP (1975) est similaire à celui observé chez des femmes ayant participé à une étude épidémiologique sur le cancer du sein (Wolff et coll., 2000). Deuxièmement, les concentrations sont exprimées sur la base du volume sanguin en considérant que le plasma représente 55 % du volume sanguin total (McGeown, 2003) et que 90 % des molécules de BPC dans le sang se retrouvent liées aux lipides plasmatiques. Cette dernière donnée découle d'observations effectuées par Wolff (1985) à partir d'échantillons sanguins collectés chez des individus non exposés professionnellement aux BPC. Il faut préciser que ces facteurs de conversion des concentrations exprimées par unité de volume plasmatique ou sanguin sont applicables aux deux sexes, à l'exception des femmes enceintes ou celles qui ont récemment accouché. En effet, chez ces dernières, les concentrations de lipides dans le plasma sont en moyenne de 9,3 g de lipides/L de plasma, comme le rapportent Bulker Walker et coll. (2003), comparativement à 7,35 g de lipides/L dans d'autres conditions. Les transformations appliquées au Tableau 9-3 ont été établies pour permettre la comparaison entre les niveaux sanguins de BPC totaux exprimées sous différentes unités de mesure dans les études portant sur l'association entre l'exposition aux BPC et l'apparition d'effets toxiques (voir Chapitre 11).

Tableau 9-3 Prédictions des concentrations de BPC totaux dans le sang, ajustées au contenu lipidique ou exprimées par unité de volume, attendues dans le futur chez un individu féminin né en 2000, de sa naissance à l'âge de 70 ans. Les apports en BPC totaux après l'allaitement sont ceux estimés à partir de l'échantillonnage de Vancouver 2002 (Santé Canada, 2005b).

| Âges | Concentrations de BPC totaux | | | | | |
|---------------|------------------------------|--|--|-----------------------------|---|--|
| | $\mu\text{g/kg}$ de lipides | Allaitées ^a $\mu\text{g/L}$ de plasma ^{b,d} | $\mu\text{g/L}$ de sang ^{c,d} | $\mu\text{g/kg}$ de lipides | Non allaitées $\mu\text{g/L}$ de plasma ^{b,d} | $\mu\text{g/L}$ de sang ^{c,d} |
| 0 mois | 123 | 0,90 | 0,55 | 123 | 0,90 | 0,55 |
| 6 mois | 424 | 3,12 | 1,90 | 32 | 0,24 | 0,14 |
| 1 an | 348 | 2,56 | 1,57 | 29 | 0,21 | 0,13 |
| 2 ans | 277 | 2,03 | 1,24 | 30 | 0,22 | 0,13 |
| 5 ans | 179 | 1,31 | 0,80 | 40 | 0,30 | 0,18 |
| 7 ans | 129 | 0,95 | 0,58 | 40 | 0,29 | 0,18 |
| 10 ans | 68 | 0,50 | 0,30 | 29 | 0,21 | 0,13 |
| 15 ans | 43 | 0,32 | 0,19 | 26 | 0,19 | 0,12 |
| 20 ans | 29 | 0,21 | 0,13 | 20 | 0,15 | 0,09 |
| 25 ans | 26 | 0,19 | 0,12 | 20 | 0,15 | 0,09 |
| 30 ans | 25 | 0,18 | 0,11 | 21 | 0,15 | 0,09 |
| 40 ans | 22 | 0,16 | 0,10 | 20 | 0,15 | 0,09 |
| 50 ans | 21 | 0,16 | 0,10 | 20 | 0,15 | 0,09 |
| 60 ans | 21 | 0,15 | 0,09 | 20 | 0,15 | 0,09 |
| 70 ans | 19 | 0,14 | 0,09 | 18 | 0,13 | 0,08 |

^a De la naissance au sixième mois, il a été considéré que l'individu allaité était exposé par le lait maternel à une concentration de BPC totaux de 267 $\mu\text{g/kg}$ de gras et que le lait était constitué de 3 % de matière grasse (Hoover, 1999). Voir Annexe 6 pour les quantités de lait maternel consommé quotidiennement en fonction de l'âge du nourrisson).

^b En posant que la concentration des lipides totaux dans le plasma est de 7,35 g/L (ICRP, 1995).

^c En posant que 90 % des molécules de BPC dans le sang se retrouvent au niveau des lipides plasmatiques (Wolff, 1985) et que le plasma représente 55 % du volume sanguin total (McGeown, 2003).

^d Ces valeurs sont valables pour un individu féminin qui n'est pas enceinte.

Au Chapitre 7, il a été mis en évidence que les concentrations en BPC mesurées dans les matrices biologiques des Canadiennes, et en particulier dans le lait maternel, avaient diminué avec les années. Des simulations ont donc été effectuées pour étudier l'influence de cette variation sur le profil temporel des concentrations de BPC totaux attendues dans le futur chez un individu féminin né en 2000 en fonction de la durée d'allaitement et des concentrations de BPC dans le lait maternel (voir Tableau 9-4). Les scénarios simulés sont ceux d'un sujet allaité pendant six mois à des concentrations variant de 0 à 400 µg/kg de lipides dans le lait et pour lequel les apports alimentaires en BPC pour le restant de sa vie sont toujours ceux estimés sur la base de l'échantillonnage de Vancouver 2002 (Santé Canada, 2005b). Pour ces simulations, la relation entre la concentration de BPC totaux dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical et la concentration dans le lait de la mère est considérée : la concentration en BPC à la naissance est obtenue en divisant la concentration en BPC dans le lait maternel par le facteur d'allocation de 2,18. Les concentrations présentées au Tableau 9-4 montrent qu'avec la diminution constante des BPC dans le lait maternel au cours des années, allaiter son bébé actuellement ou dans le futur résulterait en une charge corporelle en BPC moins élevée que dans le passé, particulièrement durant l'enfance et l'adolescence.

Tableau 9-4 Prédications des concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) attendues dans le futur chez des individus féminins nés en 2000 et allaités pendant six mois, de leur naissance à l'âge de 70 ans. Les concentrations en BPC dans le lait maternel (C_{lait}) variaient de 50 à 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de gras et les apports en BPC totaux après l'allaitement sont ceux estimés à partir de l'échantillonnage de Vancouver 2002 (Santé Canada, 2005b).

| Âges | Concentrations de BPC totaux ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | | | | |
|---------------|---|--|---|---|---|
| | aucun allaitement | $C_{\text{lait}}= 50$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de gras | $C_{\text{lait}}= 100$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de gras | $C_{\text{lait}}= 200$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de gras | $C_{\text{lait}}= 400$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de gras |
| 0 mois | 123 | 23 | 46 | 92 | 183 |
| 6 mois | 32 | 79 | 158 | 316 | 631 |
| 1 an | 29 | 67 | 131 | 260 | 516 |
| 2 ans | 30 | 59 | 109 | 208 | 407 |
| 5 ans | 40 | 57 | 85 | 140 | 251 |
| 7 ans | 40 | 50 | 68 | 104 | 176 |
| 10 ans | 29 | 34 | 41 | 57 | 88 |
| 15 ans | 26 | 28 | 31 | 38 | 52 |
| 20 ans | 20 | 21 | 23 | 26 | 33 |
| 25 ans | 20 | 21 | 22 | 24 | 29 |
| 30 ans | 21 | 21 | 22 | 23 | 27 |
| 40 ans | 20 | 20 | 21 | 22 | 24 |
| 50 ans | 20 | 20 | 20 | 21 | 22 |
| 60 ans | 20 | 20 | 20 | 21 | 21 |
| 70 ans | 18 | 18 | 19 | 19 | 19 |

Note : Le lait était constitué de 3 % de matière grasse (Hoover, 1999). Voir Annexe 6 pour les quantités de lait maternel consommées en fonction de l'âge du nourrisson.

9.1.2.3 Effet de l'allaitement sur les niveaux de biomarqueurs des BPC chez les mères allaitantes

Il est bien démontré par des mesures biologiques rapportées dans la littérature que le transfert des BPC du sang au lait maternel favorise l'élimination de ces substances hors de l'organisme des mères. Dans la présente section, l'influence de l'allaitement sur les concentrations de BPC totaux dans les lipides d'une femme ayant eu un ou plusieurs enfants est analysée à l'aide de simulations. La Figure 9-3 illustre l'impact de la durée de l'allaitement sur l'évolution des concentrations lipidiques de BPC totaux au cours de la vie d'une femme née en 1975 et mère d'un enfant né en 2005 alors que l'impact du nombre de périodes d'allaitement est présenté à la Figure 9-4 mais cette fois-ci chez une femme née en 1960.

Dans la Figure 9-39-1 chez la, chez la femme qui allaite son bébé pendant six mois, sa concentration en BPC dans ses lipides chute à la fin de l'allaitement à 78 % de sa valeur après l'accouchement alors que, chez celle qui allaite pendant une période d'un an, elle chute à 61 % de sa valeur initiale. Les résultats de ces simulations sont comparables aux ratios rapportés par Rogan et coll. (1986a), soit 82 % et 72 % de la valeur initiale, respectivement.

La Figure 9-3 illustre les résultats des simulations chez des femmes nées en 1960 qui ont allaité pendant six mois un enfant (à 25 ans), deux enfants (à 25 et 27 ans) et, finalement, trois enfants (à 25, 27 et 29 ans). Selon les simulations, la femme qui a eu trois périodes d'allaitement aurait, à l'âge de 30 ans, une concentration de 94 µg/kg de lipides, en comparaison à 135 et à 114 µg/kg de lipides chez des femmes qui n'auraient allaité qu'une ou deux fois, respectivement. De plus, cette figure combinée à la Figure 9-3 démontre que les périodes d'allaitement chez les mères peuvent avoir des répercussions pendant des années sur leurs niveaux biologiques de BPC, soit environ 20 ans.

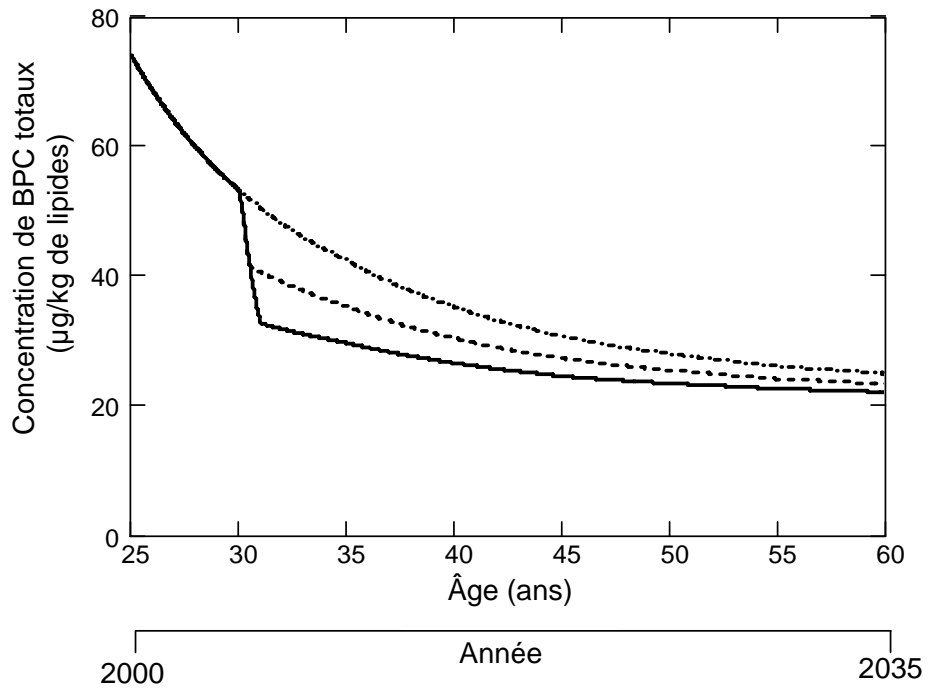


Figure 9-3 Profils temporels des concentrations en BPC totaux ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) chez des femmes nées en 1975 et mères d'un enfant né en 2005. L'enfant n'a pas été allaité, (-·-·-) allaité pendant 6 mois (----) et allaité pendant un an (—). Les apports journaliers en BPC totaux sont ceux présentés à la Figure 8-3.

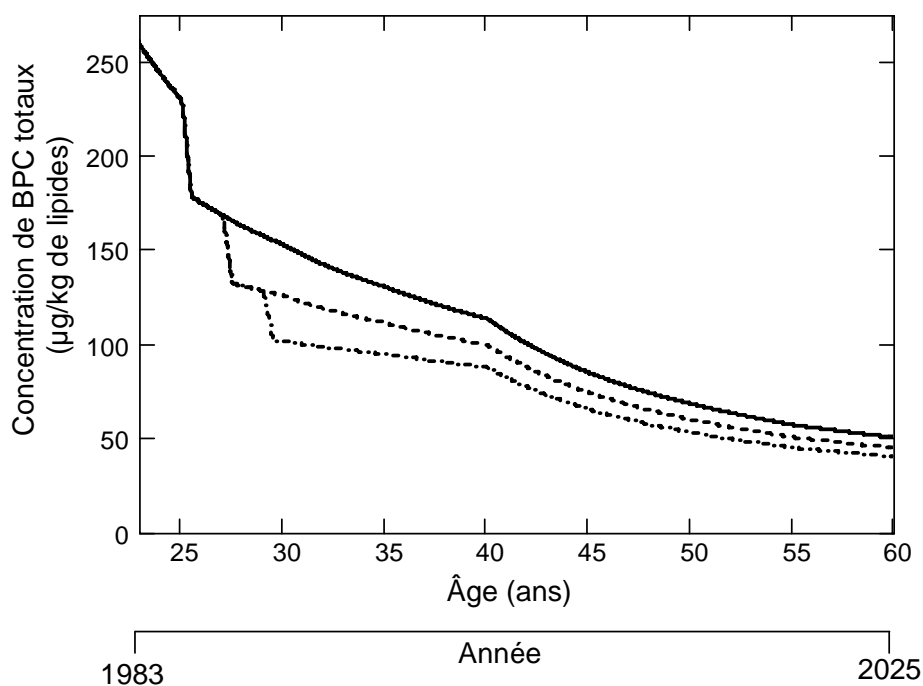


Figure 9-4 Profils temporels des concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) chez des femmes nées en 1960, ayant allaité pendant 6 mois un enfant né en 1985 (—), deux enfants nés en 1985 et 1987 (----) et trois enfants nés en 1985, 1987 et 1989 (-·-·-). Les apports journaliers en BPC totaux sont ceux présentés à la Figure 8-3.

9.2 ESTIMATION DES NIVEAUX DE BPC DANS LES LIPIDES CHEZ DES POPULATIONS D'AUTOCHTONES

Dans la section 9.1, les simulations du modèle, réalisées sur la base des scénarios d'exposition aux BPC établis pour la population canadienne non autochtone, ont été validées à partir de mesures biologiques rapportées dans la littérature. Par contre, chez les autochtones, il est plus difficile de reproduire les conditions d'exposition réelles qui permettraient de simuler les niveaux de BPC mesurés chez ces populations, surtout après 1992 où une chute drastique des concentrations mesurées par plusieurs chercheurs est observée.

La principale raison de cette diminution s'explique par ce qui suit. Déjà, au cours de la décennie 1980 et au début de 1990, les responsables de la santé publique avaient constaté que certains aliments consommés par les autochtones vivant dans les régions nordiques du Québec étaient hautement contaminés en mercure et en organochlorés tels que les BPC. Ceci les a conduits à faire des recommandations pour réduire les risques pour la santé de ces populations. Les femmes en âge de procréer ont été particulièrement visées par ces recommandations afin de prévenir des effets embryotoxiques et foeto-toxiques sur le bébé en développement. Ces interventions ont ainsi permis de modifier considérablement certaines habitudes alimentaires faisant parties de leurs traditions, dont celle de mâcher de la peau de béluga chez les Inuits. Ce changement d'habitudes se reflète par l'importante diminution entre les niveaux de BPC mesurés par Ayotte et coll. (1997) dans des échantillons sanguins

collectés en 1992 chez des hommes et des femmes Inuits âgés de 18 ans à plus de 65 ans et les niveaux mesurés par Muckle et coll. (2001) et par Bulter Walker et coll. (2003) dans des échantillons sanguins collectés entre 1994 et 2001 chez des parturientes Inuits d'âge moyen de 25 ans (voir Tableau 7-2). En effet, Ayotte et coll. (1997) ont rapporté que la concentration moyenne de BPC totaux était égale à 6 277 µg/kg de lipides avec une étendue de 1 246 à 15 185 µg/kg de lipides tandis que Muckle et coll. (2001) et Bulter Walker et coll. (2003) ont rapporté respectivement des concentrations moyennes de 611,2 µg/kg de lipides (étendue = 109,7 – 3 002,0) et 415,2 µg/kg de lipides (étendue = 29,8 – 3 702,2). Ces derniers niveaux de BPC indiquent que les interventions de la santé publique ont effectivement porté fruits pour la majorité.

Le modèle cinétique a été utilisé pour simuler les concentrations en BPC totaux dans les lipides de femmes nées entre 1940 et 1975, en utilisant les apports estimés par Kuhnlein et coll. (1995) à partir de questionnaires alimentaires distribués entre 1987 – 1990 à des femmes Inuits de 20 à 40 ans et de concentrations en BPC mesurées dans les aliments (voir Tableau 8-2). Dans les simulations, les apports couvrant la période de la naissance à l'âge adulte ont été établis en ajustant ces apports de façon à tenir compte de la variation du poids corporel en fonction de l'âge et de la variation des besoins énergétiques moyens au cours de leur vie (Daignault-Gélinas et coll., 1987). Différents scénarios d'allaitement ont été considérés dans ces simulations : *i*) une seule période d'allaitement à 25 ans, *ii*) deux périodes à 22 ans et 25 ans et *iii*) aucune période. Chaque période d'allaitement simulée est d'une durée d'un an, puisqu'il s'agit de la durée médiane d'allaitement chez les femmes Inuits durant ces années (Ayotte et coll., 1996).

Pour permettre la comparaison avec les données d'Ayotte et coll. (1997), le Tableau 9-5 présente les résultats des simulations pour les concentrations en BPC totaux dans les lipides correspondant à l'année 1992. Selon l'année de naissance, les concentrations simulées varient de 6 734 à 7 667 µg/kg de lipides chez les femmes qui n'ont jamais allaité alors que, chez celles qui ont allaités une ou deux fois, les minimums simulés sont respectivement de 4 697 et 3 780 µg/kg de lipides. Ces valeurs se situent à l'intérieur de l'étendue rapportée par Ayotte et coll. (1997). Conséquemment, sur la base des apports moyens établis par Kuhnlein et coll. (1995), le modèle cinétique est en mesure de bien prédire les niveaux de BPC dans les matrices biologiques d'Inuits collectées en 1992. En revanche, les prédictions du modèle présentées au Tableau 9-5 sont bien supérieures aux concentrations rapportées par Muckle et coll. (2001) et par Bulter Walker et coll. (2003), indiquant que les apports moyens chez ces parturientes auraient diminué d'un facteur d'environ dix suite aux recommandations de la santé publique.

Tableau 9-5 Prédictions des concentrations de BPC totaux dans les lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) pour l'année 1992 chez des femmes Inuits nées à différentes années de 1940 à 1975

| Années de naissance | Âge en 1992 | Concentrations de BPC totaux ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | | |
|---------------------|-------------|--|-------------------------------------|---|
| | | Concentrations de BPC totaux attendues en 1992 | | |
| | | Sans avoir allaité | En allaitant pendant un an à 25 ans | En allaitant pendant un an à 22 ans et 25 ans |
| 1940 | 52 ans | 7 667 | 6 876 | 6 447 |
| 1945 | 47 ans | 7 655 | 6 755 | 6 245 |
| 1950 | 42 ans | 7 493 | 6 560 | 6 010 |
| 1955 | 37 ans | 7 290 | 6 275 | 5 713 |
| 1960 | 32 ans | 6 984 | 5 861 | 5 040 |
| 1965 | 27 ans | 6 734 | 4 697 | 3 780 |
| 1970 | 22 ans | 6 771 | - | - |
| 1975 | 17 ans | 7 610 | - | - |

Note : Le profil temporel des apports journaliers a été établi à partir de l'apport journalier chez la femme de 20 à 40 ans estimé par Kuhnlein et coll. (1995) qui a été ajusté en fonction du poids corporel et des besoins énergétiques selon l'âge (Daigneault-Gélinas et coll., 1987).

En plus d'estimer les apports en BPC totaux des femmes Inuits, Kuhnlein et coll. (1995) en avaient également estimés, de 1987 – 1990, chez des femmes des communautés Sahtú Dene/Métis (voir Tableau 8-2). Des simulations ont été réalisées en prenant l'apport journalier qu'ils ont estimé pour les femmes âgées de 20 à 40 ans, toujours en ajustant en fonction du poids corporel et des besoins énergétiques au cours de leur vie. Il n'a pas été jugé nécessaire de représenter en détails les profils temporels des concentrations simulées. Il faut toutefois mentionner que les concentrations simulées pour l'année 1999 sont de 478 μg BPC/kg de lipides pour une femme qui n'avait jamais allaité et de 394 μg BPC/kg de lipides pour une femme qui a allaité un enfant durant un an à l'âge de 22 ans. Entre 1994 et 1999, Bulter Walker et coll. (2003) avaient mesuré les concentrations en BPC totaux dans les lipides plasmatiques de parturientes Sahtú Dene/Métis. Ils avaient obtenu une moyenne de 130,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides avec une étendue de 29,8 à 944,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. Les valeurs simulées tombent dans cette étendue mais, de toute évidence, une forte proportion de ces femmes avait des apports moins élevés que ceux estimés en moyenne par Kuhnlein et coll. (1995).

9.3 COMPARAISON ENTRE LES NIVEAUX DE BIOMARQUEURS DE BPC MESURÉS ET CEUX ATTENDUS CHEZ DES INDIVIDUS EXPOSÉS À LA DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA) INTÉRIMAIRE DE SANTÉ CANADA

Les doses journalières admissibles (DJA) des substances potentiellement toxiques sont établies par les organismes qui ont le mandat de protéger la santé des populations tels que l'OMS et Santé Canada. Ces DJA ont pour but de s'assurer qu'en-dessous de cette dose, le risque d'effets sur la santé est négligeable. Une DJA pour une substance toxique donnée est établie en tenant compte de l'ensemble des données animales et humaines sur la relation « concentrations – effets toxiques » ou « concentrations tissulaires – effets toxiques » pour arriver à déterminer une dose sans effet toxique chez l'humain (NOAEL). Chez l'humain, comme chez les autres mammifères, les effets toxiques des BPC surviennent au-delà de l'atteinte d'une certaine charge corporelle accumulée et conséquemment au-delà d'une concentration sanguine ou tissulaire qu'il en résulte. Jusqu'ici, dans ce chapitre, les concentrations en BPC dans les lipides des Canadiens encore vivants aujourd'hui ont été analysées ainsi que celles attendues dans le futur. Il est donc important de comparer ces concentrations avec celles simulées pour une exposition à vie à la DJA.

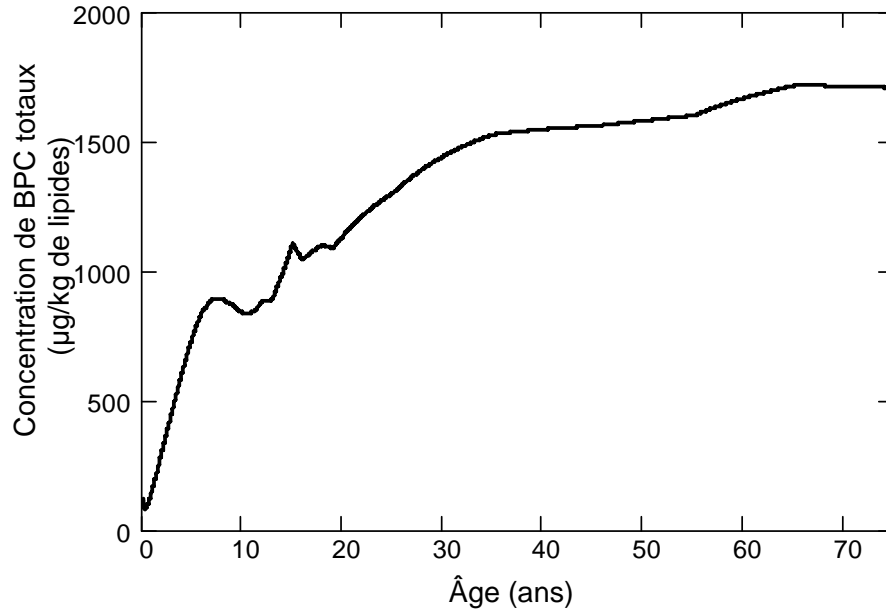
À cette fin, les profils temporels des BPC totaux chez un individu masculin et féminin exposés quotidiennement à vie à la DJA intérimaire de 0,13 µg BPC/kg pc/jour au Canada ont été simulés pour différentes années de naissance. À titre d'exemple, les résultats des simulations obtenues pour un sujet né en 2000 sont présentés à la Figure 9-5. Dans cette figure, il ressort que les concentrations moyennes en BPC totaux dans les lipides sont plus faibles chez la femme que chez l'homme. Cette différence s'explique par une proportion de la masse lipidique sur le poids corporel plus élevée en moyenne chez la femme que chez l'homme et ce, quel que soit l'âge (voir Annexe 5). En effet, puisque les BPC se distribuent presque entièrement dans les lipides, un même apport en BPC totaux par kg de poids corporel résulte à une concentration dans les lipides plus faible chez la femme.

La comparaison des concentrations simulées avec celles mesurées ces dernières années chez les Canadiens et Canadiennes non autochtones (voir Chapitre 7) montrent clairement que la population canadienne n'était pas dans le passé et n'est pas actuellement exposée à des niveaux supérieurs à la DJA intérimaire. Les niveaux de BPC moyens dans les lipides plasmatiques les plus élevés observés chez les non autochtones étaient ceux mesurés chez les neuf pêcheurs canadiens originaires du Bangladesh qui présentaient une concentration moyenne en BPC totaux de 713,8 µg/kg de lipides plasmatiques (voir Tableau 7-1) alors que chez un homme exposé depuis la naissance à la DJA, les niveaux seraient plus de 1500 µg BPC/kg lipides.

Chez les populations Inuits (voir Tableau 7-2), les concentrations rapportées par Ayotte et coll. (1997) pour l'exposition antérieure à 1992 variaient de 1 246 à 15 185 µg/kg de lipides. Ainsi, chez plusieurs sujets à cette époque, la concentration atteinte était largement supérieure à celles simulées avec la DJA intérimaire pour un adulte de sexe masculin. Après 1992, pour les raisons déjà énoncées plus haut, les concentrations moyennes observées dans toutes les études réalisées chez les autochtones, autant dans les communautés Inuits que celles des Sahtú Dene/Métis, montrent des niveaux inférieurs à ceux attendus à l'âge adulte pour une exposition quotidienne à vie à la DJA intérimaire. Toutefois, chez les Inuits, quelques femmes présentaient des niveaux biologiques au-dessus des niveaux correspondant à cette DJA.

Au cours des années 1990 à 2000, les concentrations de BPC totaux mesurées chez les Canadiens et Canadiennes non autochtones étaient environ 100 fois moins élevées que celles simulées avec un apport correspondant à la DJA intérimaire. Il y a tout lieu de croire que ces niveaux mesurés tendront à diminuer dans le futur.

(A)



(B)

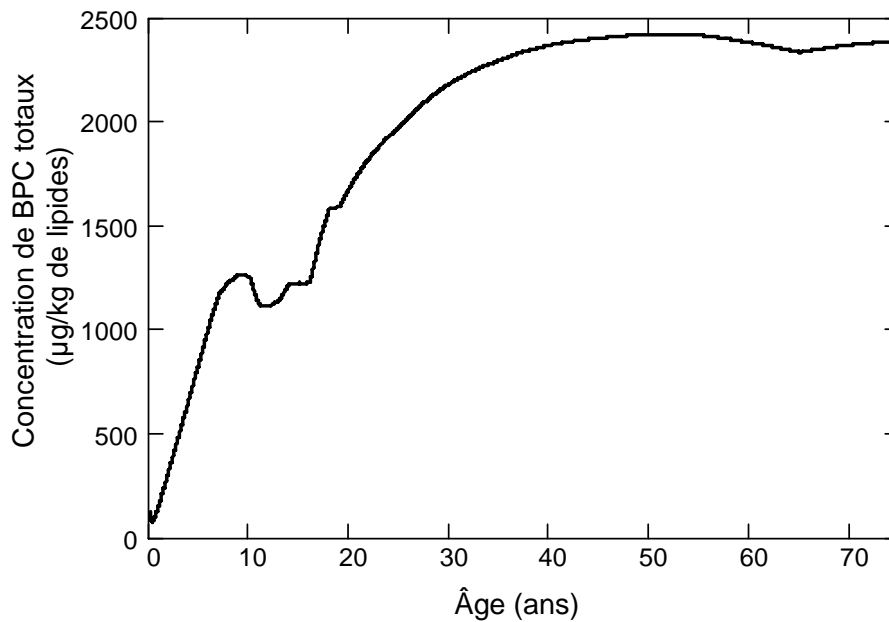


Figure 9-5 Profils temporels de concentrations de BPC totaux dans les lipides (µg/kg lipides) correspondant à une dose absorbée quotidienne équivalente à la DJA intérimaire de 0,13 µg/kg de pc/jour chez un individu féminin (A) et masculin (B) né en 2000

10 SYNTHÈSE DES ÉTUDES PORTANT SUR LES EFFETS TOXIQUES ET CANCÉROGÈNES ASSOCIÉS À L'EXPOSITION AUX BPC

Cette section présente une synthèse plutôt descriptive des études ayant tenté d'établir un lien entre l'exposition aux BPC et des effets sur la santé humaine. Les effets sur le développement mental et moteur de l'enfant, sur la reproduction, sur les systèmes neurologique, endocrinien et immunitaire et sur le métabolisme ont été évalués de façon subséquente de même que les effets cancérogènes. Tel que précisé dans la méthodologie, une recherche exhaustive de la littérature publiée depuis 1997 a été effectuée. Toutefois, les données antérieures ont été considérées par la synthèse des revues de la littérature et, également, par la synthèse des articles clés cités dans ces revues. L'ensemble de ces données a été synthétisée sous forme de tableaux en Annexe 2.

10.1 EFFETS DES BPC SUR LE DÉVELOPPEMENT MENTAL ET MOTEUR DE L'ENFANT

10.1.1 Étude réalisée au Canada

10.1.1.1 *Després et coll. (2005)*

Després et coll. (2005) ont examiné, dans une étude longitudinale prospective, les effets de l'exposition prénatale et postnatale au mercure (Hg), aux BPC, aux pesticides organochlorés et au plomb (Pb) sur les fonctions neurologiques et motrices, évaluées par des tests quantitatifs, chez des enfants Inuits du Nunavik (Canada) à l'âge préscolaire. Les auteurs ont voulu discriminer les effets de chacune des expositions (pré- et postnatale) et évaluer un éventuel effet bénéfique de nutriments présents dans le poisson tels que le sélénium (Se) et les acides gras polyinsaturés (n-3 PUFA).

Cette étude fait partie d'un programme de surveillance biologique à partir de mesures dans le sang du cordon ombilical dans la région du Nunavik au nord du Québec (Canada). Les femmes ayant participé à cette première phase, initiée entre 1993-1996 au moment de la naissance de leur enfant, ont été invitées à participer à la présente étude. Pour faire partie de l'étude, la mère biologique devait être la personne qui s'occupe de l'enfant et ce dernier devait être âgé de quatre à six ans, né à terme avec un poids d'au moins 2500 g, sans troubles neurologiques ou du développement et ne devait pas être atteint d'une maladie chronique connue. Au total, une population de 110 enfants a été recrutée dont l'âge moyen (moyenne géométrique \pm SD) était de $5,4 \pm 0,4$ ans (étendue = 4,8 – 6,2) avec une proportion de garçon de 44,6 %.

L'exposition prénatale a été évaluée par les concentrations de Hg, de BPC, de pesticides organochlorés et du Pb dans le plasma du cordon ombilical. L'exposition postnatale aux BPC et au Pb a été évaluée dans le plasma des enfants au moment de l'évaluation; dans cet intervalle, l'exposition postnatale au Hg a été estimée dans les cheveux. Par ailleurs, l'exposition aux BPC a été estimée par la somme des concentrations de 14 congénères de BPC (BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) (Σ BPC); l'exposition aux pesticides organochlorés a été évaluée par la concentration de 11 pesticides et de leurs métabolites dont le DDE, HCB et le mirex. Les concentrations moyennes (moyenne géométrique \pm SD) de la Σ BPC dans le plasma du cordon ombilical et dans le plasma des

enfants étaient de $330,3 \pm 267,6 \mu\text{g/L}$ et de $271,4 \pm 567,6 \mu\text{g/L}$, respectivement. Cette concentration pour le Hg et pour le Pb étaient de $15,9 \pm 18,4 \mu\text{g/L}$ (étendue = 1,8 – 104 $\mu\text{g/L}$) et de $41 \pm 37 \mu\text{g/L}$ (étendue = 8,0 – 271 $\mu\text{g/L}$), respectivement.

La collecte des données a été réalisée entre janvier 2000 et octobre 2002. L'évaluation des fonctions neurologiques a été effectuée selon des procédures standardisées, celle de la motricité grossière étant composée de dix tâches. Pour les fonctions motrices spécifiques, des tests quantitatifs ont été utilisés. Ces derniers ont permis de détecter des signes sub-cliniques se rapportant à des troubles du mouvement. Comme ces tests ont été conçus à l'origine pour évaluer la personne adulte, ils ont été adaptés à l'enfant en y incluant des renforcements visuels et auditifs. Les fonctions suivantes ont ainsi été évaluées : i) le tremblement postural des mains, ii) le temps de réaction, iii) le balancement oscillatoire postural et iv) les mouvements rapides à la fois alternatifs et v) dirigés.

L'association entre l'exposition aux BPC, évaluée avec le BPC 153, ainsi que l'exposition au Hg, Pb et aux pesticides organochlorés a été étudiée par des analyses de régression linéaire multiple, tenant compte de facteurs de confusion potentiels. Les fonctions motrices grossières de même que l'examen neurologique n'ont pas été affectés par l'exposition prénatale ni par l'exposition postnatale, que ce soit aux BPC, au Hg, au Pb ou aux pesticides polychlorés. Cependant, les auteurs ont observé des associations significatives entre la concentration plasmatique courante du Pb chez les enfants et des changements dans les fonctions de la motricité fine. La concentration plasmatique courante du BPC 153 a aussi été associée de manière significative avec l'élan transversal de balancement. Toutefois, cette association disparaissait lorsque le seul BPC « dioxin-like » mesuré, le BPC 118, de même que le DDE ont été inclus dans l'analyse de régression multiple. Després et coll. (2005) ont reconnu que leurs données n'ont pas permis d'identifier clairement des associations négatives avec les fonctions neurologiques ou motrices. Les auteurs n'ont pu non plus mettre en évidence des effets bénéfiques potentiels qui seraient attribuables aux n-3 PUFA et au sélénium. Quant au Hg sanguin courant, Després et coll. (2005) ont observé une relation positive significative entre cette concentration et l'amplitude du tremblement, ce qui corroborerait un effet déjà rapporté chez les adultes.

10.1.2 Études réalisées aux États-Unis

10.1.2.1 Études réalisées chez les enfants de la Caroline du Nord (Rogan et coll., 1986b, 1991; Gladen et coll., 1998)

Entre 1978 et 1982, 880 femmes enceintes proches du terme de leur grossesse ont été recrutées dans trois cliniques médicales situées à Raleigh-Durham. L'objectif de l'enregistrement de cette cohorte était de réaliser une étude prospective sur les effets des BPC environnementaux sur le développement mental et moteur des enfants de la Caroline du Nord. Au total, 930 enfants ont été enregistrés à la naissance et 700 d'entre eux ont été suivis jusqu'à l'âge de cinq ans. Cette cohorte présentait des caractéristiques socio-économiques qu'il est pertinent de rapporter. En effet, les mères étaient en majorité de race blanche et détenaient un niveau d'éducation relativement élevé. Plus de la moitié possédait un niveau d'étude collégial et 41 % étaient des professionnelles. Par ailleurs, 88 % des enfants étaient allaités au moment de l'enregistrement de la cohorte.

Les BPC totaux ont été mesurés dans le plasma sanguin du cordon ombilical, dans le placenta et dans le plasma sanguin maternel à la naissance de l'enfant et à six semaines après la naissance. Des échantillons de lait ont aussi été collectés à l'accouchement ainsi que six semaines, trois mois, six

mois et 12 mois après la naissance de l'enfant lorsque l'allaitement le permettait. Les BPC totaux ont été analysés par GC sur colonne remplie; plusieurs auteurs ont reconnu que la méthode analytique utilisée surestimait d'un facteur de deux l'exposition aux BPC.

Cette cohorte a été décrite plus récemment par Korrick (2001) et par Schantz et coll. (2003). Pour estimer l'exposition prénatale aux BPC chez les enfants, comme les concentrations des BPC dans la majorité des échantillons du cordon ombilical et du placenta étaient en-dessous de la limite de détection, la moyenne des concentrations de tous les échantillons de sang maternel et de lait maternel disponibles à l'accouchement a été utilisée. Cette moyenne a été exprimée en une concentration estimée de BPC totaux dans le lait maternel à la naissance. Le coefficient de corrélation entre cette moyenne et celle obtenue dans le lait maternel à naissance était de 0,86. La concentration médiane dans le sérum du cordon était inférieure à 4,0 µg/L; elle était de 9,0 µg/L de sérum maternel ($\approx 0,97$ mg/kg de lipides plasmatiques) et de 1,8 mg/kg de lipides dans le lait maternel à la naissance. La concentration médiane estimée à partir des concentrations dans le sérum maternel et le lait maternel à la naissance était de 1,7 mg/kg de lipides. La concentration estimée de BPC totaux dans le lait maternel à la naissance a été catégorisée en huit groupes : *i*) 0 – 0,99 mg/kg de lipides (n = 49) ; *ii*) 1,00 – 1,49 mg/kg de lipides (n = 241) ; *iii*) 1,50 – 1,99 mg/kg de lipides (n = 276) ; *iv*) 2,00 – 2,49 mg/kg de lipides (n = 151) ; *v*) 2,50– 2,99 mg/kg de lipides (n = 66) ; *vi*) 3,00 – 3,49 mg/kg de lipides (n = 34) ; *vii*) 3,50 – 3,99 mg/kg de lipides (n = 20) ; *viii*) $\geq 4,00$ mg/kg de lipides (n = 29). Pour les enfants allaités, l'exposition postnatale a été estimée par le produit de la concentration des BPC dans le lait à la naissance, la durée de l'allaitement et la quantité du lait bue par l'enfant. La proportion de lipides dans le lait maternel a été fixée à 2,5 % et les auteurs avaient considéré qu'une quantité de lait de 700 g était absorbée par jour par l'enfant.

Pour l'estimation de l'effet de l'exposition aux BPC sur le développement de l'enfant, Rogan et coll. (1986b) ont considéré le poids à la naissance, la circonférence crânienne et l'ictère néonatal. Ces auteurs ont aussi considéré le score obtenu au test « Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale » (NBAS), un test évaluant le comportement et les réflexes à la naissance. Gladen et coll. (1988) de même que Rogan et Gladen (1991) ont pour leur part considéré le test évaluant le développement mental et moteur de l'enfant en bas âge, le « Bayley Scales of Infant Development » (BSID) communément appelé le « Bayley », qui mesure le développement mental par le « Mental Development Index » (MDI) et le développement psychomoteur par le « Psychomotor Developmental Index » (PDI). Gladen et coll. (1988) ainsi que Rogan et Gladen (1991) ont appliqué ce test aux enfants à l'âge de six et de 12 mois puis de 18 et 24 mois, respectivement. Gladen et Rogan (1991) ont quant à eux utilisé le test « McCarthy Children Abilities » (« McCarthy ») lorsque les enfants de cette cohorte avaient atteint trois, quatre et cinq ans. Ce test est en effet approprié pour la mesure de la fonction cognitive et motrice des enfants entre l'âge de 2,5 et de 8,5 ans. Les enfants ont ainsi été examinés à la naissance et à intervalle de six mois jusqu'à l'âge de deux ans, puis à intervalle de un an jusqu'à l'âge de cinq ans. Des facteurs de confusion potentiels ont été contrôlés comme la variable socio-démographique et l'allaitement.

Rogan et coll. (1986b) ont d'abord rapporté que, dans l'analyse de régressions multiples, l'exposition aux BPC n'a pas été associée au poids à la naissance ou à la circonférence crânienne ni à l'évolution du poids pendant la première année de vie de l'enfant. Cependant, une association significative a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC et de plus faibles scores au test « NBAS » (évalué sur trois semaines) pour à la fois le tonus musculaire et les réflexes. En revanche, la comparaison des

enfants des différentes catégories d'exposition a mis en évidence que l'impact de cette exposition n'a pu être observé que chez les enfants du 95^e centile, soit pour une concentration de BPC dans le lait maternel supérieure ou égale à 3,5 mg/kg de lipides ($\geq 3,5$ à 4 mg/kg de lipides). Le pourcentage des enfants présentant une diminution du tonus musculaire (hypotonie), un ralentissement des réflexes (hyporéflexie) ou une diminution de la réactivité était en effet significativement plus élevé dans cette catégorie d'exposition. Toutefois, une tendance significative a été observée entre l'augmentation de l'exposition prénatale au DDE et une hyporéflexie sans qu'un seuil pour cette exposition ne puisse être clairement défini.

Certains chercheurs ont signalé que le test « NBAS » doit être appliqué dans les trois premiers jours après la naissance. Puisque, pour des raisons logistiques, Rogan et coll. (1986b) n'y sont pas parvenus, ils ont considéré la relation entre l'exposition prénatale et le score au « NBAS » chez le groupe d'enfant ayant eu le test dans un intervalle de trois jours après la naissance. Une association significative a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC et de plus faibles scores au test « NBAS » (évalué sur trois premiers jours de vie) pour les réflexes mais pas pour le tonus musculaire. Rogan et coll. (1986b) ont attribué ce résultat plutôt à un manque de puissance puisque l'effectif était diminué de moitié.

Dans l'étude menée par Gladen et coll. (1988), l'exposition prénatale aux BPC a été associée à une diminution du score au test « Bayley » à six et à 12 mois mais uniquement pour le PDI. Pour une augmentation de l'exposition prénatale aux BPC de 1 ppm, une diminution de score a été estimée à 0,96 et à 1,34 point à l'âge de six et de 12 mois, respectivement. Aucune association avec le score MDI n'a été attribuée à l'exposition prénatale aux BPC. Cependant, une tendance significative a été observée entre l'augmentation de l'exposition prénatale au DDE et celle du score MDI à l'âge de six mois. Cette tendance disparaissait par ailleurs à l'âge de 12 mois. L'exposition postnatale aux BPC et/ou au DDE n'a quant à elle pas été associée au score du PDI ou MDI à six ou à 12 mois.

Gladen et coll. (1988) ont reconnu que les différences observées ne sont pas détectables sur le plan clinique. Toutefois, étant donné que les BPC sont des contaminants persistants dans l'environnement, les auteurs ont rapporté qu'une faible variation de la médiane représente un intérêt pour la santé publique. Il est à noter que, pour le groupe le moins exposé (*i.e.*, 0,0 – 0,9 mg/kg de lipides), les scores du PDI à six et à 12 mois étaient de $118,0 \pm 2,2$ et de $113,6 \pm 2,1$ points, respectivement, et ils étaient de $110,9 \pm 3,6$ et de $105,2 \pm 4,8$ points pour le groupe le plus exposé (*i.e.*, > 4,0 mg/kg de lipides). Même si elles sont significatives, il apparaît important de s'interroger sur la signification fonctionnelle de telles variations (environ 2,2 %).

Rogan et Gladen (1991) ont, pour leur part, observé que l'exposition prénatale aux BPC a été associée à une diminution du score au test « Bayley » à 18 et à 24 mois. Toutefois, cette association n'était pas significative à l'âge de 18 mois mais, à l'âge de 24 mois, les enfants du 95^e centile (*i.e.*, > 3,5 mg/kg de lipides) avaient un score plus faible de huit points par rapport aux enfants les moins exposés (*i.e.*, 0 – 9 mg/kg de lipides) ($p < 0,05$). Concernant le score MDI, aucune relation avec l'exposition prénatale aux BPC n'a été mise en évidence. Quant à l'exposition postnatale aux BPC, Rogan et Gladen (1991) ont rapporté qu'aucune association n'a été observée entre cette exposition et le test « Bayley » que ce soit à l'âge de 18 ou de 24 mois.

Gladen et Rogan (1991), comme cela a été mentionné précédemment, ont utilisé le test « McCarthy » pour évaluer les effets de l'exposition aux BPC sur le développement de l'enfant. Dans cette étude, les auteurs n'ont pu faire le suivi que pour 83 % des enfants de la cohorte originale. Toutefois, alors que l'exposition aux BPC n'était pas significativement différente entre la cohorte originale et le groupe à l'étude. Toutefois, le groupe d'enfants ayant été évalué avec le test « Mc Carthy » à l'âge de trois, quatre et cinq ans présentaient un score au MDI, mais pas au PDI, significativement plus élevé à l'âge de 18 et de 24 mois (sept points) que le reste de la cohorte. L'analyse de covariance n'a montré aucune association significative entre l'exposition pré- ou postnatale aux BPC et le score au test « McCarthy » à l'âge de trois, quatre et cinq ans ($p \leq 0,10$). Gladen et Rogan (1991) ont reconnu que les déficits du développement mental et moteur obtenus dans cette cohorte avant l'âge de deux ans et attribués à l'exposition prénatale aux BPC ne persistaient pas à l'âge préscolaire.

Il est à noter qu'en résumé, dans cette cohorte, deux associations ont été mises en évidence avec l'exposition prénatale aux BPC : une diminution de la performance neuromusculaire que ce soit de la réactivité, des réflexes ou du tonus à la naissance, et une diminution de la performance psychomotrice (« PDI »). Ces associations n'ont cependant été mises en évidence que pour les enfants du 95^e centile. De plus, l'effet attribué aux BPC sur le score « PDI » a été observé à l'âge de six, 12 et 24 mois; à l'âge de 18 mois, l'association avec ce score n'était pas en effet significative. Après l'âge de deux ans, la mesure par l'échelle d'évaluation de la capacité motrice (du test « McCarthy ») n'a montré aucun résultat significatif. Par ailleurs, alors que la croissance et la fonction cognitive n'ont montré aucune association avec l'exposition prénatale aux BPC, les scores au test « NBAS » ont été reliés à la fois à l'exposition aux BPC et à celle du DDE (Rogan et coll., 1986b).

10.1.2.2 Études réalisées chez les enfants au Michigan (Fein et coll., 1984; Jacobson et Jacobson 1996, 2001, 2002, 2003)

Fein et coll. (1984) et Jacobson et Jacobson (1996, 2001, 2002 et 2003) dans cinq études longitudinales réalisées sur une cohorte de 313 enfants formée entre 1980 et 1981, ont évalué l'effet d'une exposition prénatale et postnatale aux BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant. C'est dans l'étude menée par Fein et coll. (1984) que l'effet de l'exposition aux BPC sur le poids à la naissance a été évalué chez les enfants de la cohorte du Michigan. Dans l'étude publiée en 1996, les détails sur l'effet des BPC chez les enfants âgés de 11 ans ont été obtenus. Par ailleurs, dans l'étude publiée en 2001, les auteurs reprennent l'ensemble des éléments sur les effets des BPC chez les enfants à la naissance, à l'âge de sept mois, de quatre ans et 11 ans qui ont fait l'objet d'études antérieures. L'étude publiée en 2002 reprend les différents éléments mais en évaluant autrement l'exposition prénatale et en stratifiant l'exposition postnatale selon la durée de l'allaitement. L'ensemble de ces données est repris dans l'étude publiée en 2003.

Les trois quarts de cette cohorte de 313 enfants étaient des enfants nés de mères qui avaient consommé en moyenne, durant les six années précédentes, 11,8 kg de poissons considérés hautement contaminés en BPC. Pour le dernier quart, 50 % des mères avaient rapporté ne pas avoir consommé de poisson du Lac Michigan et l'autre 50 %, n'ayant mangé aucun poisson. Pour évaluer l'exposition aux BPC, des échantillons de sérum maternel, de lait maternel et de sérum ombilical ont été prélevés. Cependant, avec les méthodes analytiques disponibles au début des années 1980 (GC sur colonne remplie), les BPC n'étaient détectables que dans les deux tiers des échantillons de sérum ombilical. Dans cette cohorte, la concentration moyenne (\pm SD) des BPC dans le sérum ombilical était de $2,6 \pm 2,0$ $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,0 – 12,3 $\mu\text{g/L}$) et elle était de $5,7 \pm 3,7$ $\mu\text{g/L}$ dans le sérum maternel (étendue = 0,2 –

23,1 µg/L). Dans le lait maternel, la concentration moyenne (\pm SD) était de $23,4 \pm 12,7$ µg/L de lait (étendue = 2,3 – 68,4 µg/L) ou encore $859,3 \pm 388,2$ µg/kg de lipides. Les concentrations moyennes (\pm SD) de BPC dans le sérum des enfants à l'âge de quatre et 11 ans étaient de $2,3 \pm 3,2$ µg/L (étendue = 0,0 – 19,4 µg/L) et de $0,6 \pm 1,4$ µg/L (étendue = 0,0 – 11,7 µg/L), respectivement.

Dans Fein et coll. (1984), l'analyse statistique pour l'évaluation de la relation entre les BPC et le poids à la naissance a consisté en une analyse de covariance, tenant compte de facteurs de confusion potentiels. L'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC, évaluée par la consommation de poissons, a été associée significativement à un plus faible poids à la naissance ($p < 0,05$), à une plus faible circonférence crânienne ($p < 0,01$) et à une réduction de l'âge gestationnel ($p < 0,01$). Les auteurs ont par la suite dichotomisé l'exposition prénatale aux BPC selon la limite de détection de ces contaminants dans le sérum du cordon ombilical (3,0 µg/L). Une association significative entre cette exposition et les trois paramètres d'effets a ainsi été obtenue. Le groupe exposé (*i.e.*, $\geq 3,0$ µg/L) présentait en moyenne un poids à la naissance, une circonférence crânienne et un âge gestationnel significativement plus faibles que le groupe non exposé (*i.e.*, $< 3,0$ µg/L) ($p < 0,05$; $p < 0,001$ et $p < 0,05$, respectivement). Les différences entre les enfants du groupe exposé par rapport au groupe de référence étaient estimées à 160 grammes pour le poids à la naissance, à 0,7 cm pour la circonférence crânienne et à 8,8 jours pour l'âge gestationnel. La différence entre le groupe exposé et le groupe non exposé pour la circonférence crânienne en relation avec l'exposition aux BPC persistait après contrôle du poids à la naissance et de l'âge gestationnel. Il est à noter que le poids à la naissance moyen obtenu dans les deux groupes d'exposition était normal.

Dans les différentes études de Jacobson et Jacobson (1996, 2001, 2002, 2003), pour estimer l'exposition prénatale, une concentration « composite » a été définie; celle-ci a été obtenue par un ajustement statistique à partir des mesures dans les trois matrices biologiques. Ce « composite » a été exprimé en mg BPC totaux/kg de lipides dans le lait maternel et sa concentration moyenne (\pm SD) estimée pour l'ensemble de la cohorte était de $943 \pm 1\,239$ µg/kg de lipides de lait. L'exposition postnatale a quant à elle été estimée chez les enfants de quatre et 11 ans à partir, d'une part, des concentrations dans le sérum (en µg/L) des enfants et, d'autre part, par le produit de la concentration des BPC dans le lait et du nombre de semaines d'allaitement chez les enfants qui avaient été allaités.

Dans l'étude de 1996, la cohorte totale a été stratifiée en cinq groupes. Le premier groupe était composé d'enfants dont la valeur du « composite » était supérieure à 1,25 mg/kg de lipides dans le lait et les quatre autres groupes considérés peu ou pas exposés étaient ceux ayant : *i*) moins de 0,50 mg/kg de lipides de lait, *ii*) 0,50 – 0,74 mg/kg de lipides de lait, *iii*) 0,75 – 0,99 mg/kg de lipides de lait et *iv*) 1,00 – 1,24 mg/kg de lipides de lait, respectivement.

Les tests ayant servi à l'évaluation du développement mental et moteur à l'âge de 11 ans étaient : *i*) le « Wechsler Intelligence Scales for Children-Revised » (WISC-R) pour l'estimation du quotient intellectuel (QI) des enfants, la compréhension verbale, l'organisation perceptuelle et la capacité à la concentration ; *ii*) le « Wide Range Achievement Test-Revised » (WRAT-R) pour le niveau en orthographe et en calcul ; *iii*) le « Woodcock Reading Mastery Tests-Revised » (WRMT-R) pour la compréhension de la lecture à la fois de mots et de textes. Les scores aux différents tests ont été normalisés avec une moyenne (\pm SD) de 100 ± 15 . Pour le QI, lorsque le score obtenu était d'au moins un SD inférieur à la moyenne dans la population générale, les auteurs considéraient la performance comme étant faible. Une régression multiple a été employée pour analyser la relation « exposition –

effet » après contrôle de variables de confusion potentielle suivie, dans le cas d'une corrélation positive significative, d'une estimation du risque relatif.

L'effet de l'exposition prénatale a été évalué en examinant le score aux différents tests chez les enfants du groupe le plus fortement exposé (concentration composite $\geq 1,25$ mg/kg de lipides de lait) par rapport à l'ensemble des autres groupes ($< 1,25$ mg/kg de lipides). Après le contrôle des variables de confusion potentielles, à l'âge de 11 ans, les enfants du groupe le plus fortement exposé durant la période prénatale avaient trois fois plus de risque ($p < 0,001$) d'avoir un QI, une compréhension verbale ainsi qu'une capacité à la concentration plus faibles et deux fois plus de risques d'avoir un retard de deux ans pour la compréhension des mots à la lecture ($p = 0,03$) que les enfants de l'ensemble des autres groupes au même âge. En revanche, aucune corrélation n'a été observée entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et, d'une part, les scores de l'organisation perceptuelle et de la lecture de textes (évaluée par le « WISC-R » et le « WRMT-R » respectivement) et, d'autre part, les scores du « WRAT-R » autant pour le niveau en orthographe que celui en calcul. Par ailleurs, bien que chez la majorité des 313 enfants de la cohorte, l'exposition aux BPC par l'allaitement ait été plus importante que l'exposition intra-utérine, aucun effet relié à l'exposition postnatale aux BPC n'a été observé.

Jacobson et Jacobson (1996) ont conclu que pendant la vie intra-utérine, l'exposition aux BPC à des concentrations légèrement plus élevées que celles de la population générale peut avoir un impact à long terme sur le fonctionnement intellectuel des enfants.

Dans l'étude de 2001, en plus du « WISC-R », du « WRAT-R » et du « WRMT-R » utilisés pour les enfants à l'âge de 11 ans, Jacobson et Jacobson ont appliqué les tests suivants : *i*) le test « NBAS » à la naissance; *ii*) le test « Fagan Test of Infant Intelligence » (FTII) à sept mois, un test prédictif du QI pour les enfants; *iii*) le test « McCarthy » à quatre ans. Pour ce dernier, Jacobson et Jacobson (2001) ont considéré l'Index Cognitif Général (CGI) et les échelles d'évaluation : *i*) verbale, *ii*) perceptuelle et de performance, *iii*) quantitative, *iv*) de mémoriation et *v*) de la motricité. Une diminution des scores obtenus à ces tests était considérée indiquer un développement amoindri.

Jacobson et Jacobson (2001) ont d'abord rapporté que les enfants nés de mères qui consommaient le plus de poissons avaient tendance à obtenir des scores plus faibles au test « NBAS » à la naissance. En revanche, aucune association n'a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC, évaluée dans le cordon ombilical, et le test « NBAS ». En deuxième lieu, ils ont évalué l'association entre les niveaux de BPC dans le sérum ombilical (0,2 – 1,1; 1,2 – 2,2; 2,3 – 3,5; 3,6 – 7,9 $\mu\text{g/L}$) et le score du test FTII à l'âge de sept mois. Une corrélation négative significative a été observée ($p < 0,01$). En troisième lieu, ils ont évalué la relation entre les niveaux de « composite » à la naissance (concentration composite $\geq 1,25$ mg/kg de lipides du lait versus $< 1,25$ mg/kg de lipides, tels qu'établis dans l'étude de 1996) et les scores au test « McCarthy » à l'âge de quatre ans ainsi qu'aux tests « WISC-R », « WRAT-R » et « WRMT-R » à l'âge de 11 ans. Pour le test « McCarthy », une corrélation significative a été observée entre l'augmentation de l'exposition aux BPC et, d'une part, l'Index Cognitif Général (CGI) et, d'autre part, les échelles verbale, quantitative et de mémorisation ($p < 0,05$). En revanche, aucune corrélation n'a été observée entre cette exposition et l'échelle perceptuelle et de performance ou l'échelle motrice. Concernant les tests appliqués à l'âge de 11 ans, les résultats obtenus dans Jacobson et Jacobson (1996) ont été réitérés. D'autre part, même si chez les enfants allaités pendant un an, la concentration des BPC dans le sérum à quatre et 11 ans était largement supérieure à celle des enfants

non allaités (6,8 versus 0,3 µg/L à quatre ans et 2,3 versus 0,4 µg/L à 11 ans), aucune différence d'effets n'a pu être observée entre ces deux groupes. Il a été démontré que ces différences de concentration étaient attribuables à l'exposition postnatale. En effet, chez les enfants âgés de quatre ans, les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques étaient semblables à celles observées chez la mère alors qu'à la naissance, les concentrations dans les lipides plasmatiques du cordon étaient deux fois plus faibles.

Jacobson et Jacobson (2001) ont expliqué ces résultats par le fait que le fœtus pourrait être plus susceptible à l'exposition aux BPC et/ou que l'allaitement protégerait l'enfant. Selon les auteurs, les enfants allaités seraient protégés des effets des BPC du fait que la formation de la barrière hémato-encéphalique se produit pendant la période périnatale ou encore que l'allaitement augmenterait la capacité de métaboliser les substances.

Dans Jacobson et Jacobson (2002), l'association entre les niveaux de BPC dans le sérum ombilical (< 3,6 µg/L et ≥ 3,6 µg/L) et le score au test FTII à l'âge de sept mois a mis en évidence le fait que les enfants du groupe le plus exposé (plus de 3,6 µg/L de BPC), contrairement aux enfants de l'autre groupe, ne montraient aucune préférence apparente pour une nouvelle image par rapport à une autre image lors du test FTII. Ceci signifiait que la mémoire d'identification était affectée. Toutefois, les auteurs ont reconnu qu'aucun signe clinique ne semblait différencier les uns par rapport aux autres. Les enfants du groupe le plus exposé montraient également une fonction intellectuelle plus faible que les enfants de l'autre groupe, après avoir contrôlé pour une large gamme de variables de confusion potentielle. Les déficits portaient sur une mémoire d'identification plus faible pendant la petite enfance, des scores inférieurs pour le test QI à l'âge préscolaire, une compréhension orale et écrite plus faible à 11 ans. Bien que des enfants nourris au sein aient été exposés après la naissance à des niveaux élevés de BPC par le lait maternel, aucun effet néfaste n'a été attribué à l'exposition postnatale.

Jacobson et Jacobson (2002) ont aussi comparé les scores, d'une part, au test « McCarthy » à l'âge de quatre ans et, d'autre part, les scores des tests « WISC-R », « WRAT-R » et « WRMT-R » à l'âge de 11 ans entre les enfants qui ont été allaités six semaines ou plus avec ceux du même âge, allaités moins de six semaines. Des scores significativement plus faibles ont été obtenus chez les enfants allaités durant moins de six semaines pour certaines échelles évaluées par les tests « McCarthy », « WISC-R », « WRAT-R » et « WRMT-R ». Pour ce groupe d'enfants, une corrélation significative a été obtenue entre l'augmentation de l'exposition aux BPC et de plus faibles scores au test « McCarthy » pour les échelles verbale et de mémorisation. Les scores du QI, de la compréhension verbale et de la capacité à la concentration, obtenus avec le « WISC-R », étaient aussi significativement plus faibles chez les enfants allaités moins de six semaines par rapport à ceux allaités plus longtemps. La même observation a été obtenue pour les scores de la performance en arithmétique et en orthographe obtenus avec le « WRAT-R » et pour le score de la compréhension des mots obtenu avec le « WRMT-R ». Cependant, selon Jacobson et Jacobson (2002), l'atténuation de cet effet observé chez les enfants allaités pourrait être expliquée par la présence de certains aliments tels que les Oméga 3 dans le lait maternel. Une autre hypothèse soulevée par les auteurs serait que l'environnement familial et les stimulations intellectuelles que peuvent fournir certaines mères qui allaitent leurs enfants auraient un effet protecteur. En effet, après contrôle de l'environnement familial chez les enfants à 11 ans, il n'y avait plus de différences associées à l'allaitement. Les auteurs ont rapporté que l'association entre l'exposition aux BPC et les scores plus faibles obtenus aux tests « WISC-R », « WRAT-R » pour la

performance en arithmétique et le « WRMT-R » pour la compréhension des mots des enfants non allaités seraient principalement attribuables au manque de stimulations intellectuelles parentales.

Dans l'étude Jacobson et Jacobson (2003), les auteurs ont évalué la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et la performance aux tests neuropsychologiques chez des enfants âgés de quatre et de 11 ans. Les enfants ont été évalués chez eux selon leur âge à l'aide de cinq tests. Chez les enfants âgés de quatre et de 11 ans, l'examineur a estimé l'attention soutenue par le « Continuous Performance Test » (CPT) et la mémoire de travail (la mémoire à court terme) par le « Sternberg Memory Paradigm ». Chez les enfants âgés de 11 ans, l'attention ciblée a été évaluée par le « Digit Cancellation » et la fonction exécutive par le « Wisconsin Card Sorting Test » (version manuelle) de même que par le « Stroop Color-Word Test ». Une régression multiple a été employée pour analyser la relation « exposition – effet » avec les différents tests, tout en contrôlant des variables de confusion potentielle.

Dans l'ensemble, l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC n'a pas été corrélée à de plus faibles scores au test « CPT » que ce soit chez les enfants âgés de quatre ou de 11 ans. Cependant, pour les deux groupes d'âge, l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC a été associée significativement ($p < 0,05$) à un score de réponses correctes plus faible au « Sternberg Memory Paradigm » sans qu'une variation significative du temps de réaction ne soit mise en évidence. Chez les enfants âgés de 11 ans, alors qu'aucune relation n'a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC et la fonction exécutive évaluée par le « Wisconsin Card Sorting Test » et par le « Stroop Color-Word Test », de plus faibles score au « Digit Cancellation » pour l'attention ciblée a été attribuée à cette exposition.

Lorsque Jacobson et Jacobson (2003) ont fait une stratification selon l'allaitement, les enfants allaités pendant une durée inférieure à six semaines se sont avérés plus vulnérables que les enfants allaités pendant six semaines ou plus. En effet, chez les premiers, une corrélation statistiquement significative a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC et une mémoire de travail (« Sternberg Memory Paradigm ») plus faible à l'âge de quatre et 11 ans et, d'autre part, un plus faible score au « Wisconsin Card Sorting Test », au « Digit Cancellation » et au « CPT » à 11 ans. Cependant chez les seconds, soit les enfants allaités six semaines et plus, ces associations n'ont pu être mises en évidence.

Les auteurs ont rapporté que ces résultats étaient conformes à ceux obtenus dans d'autres études. Selon eux, il n'est pas clair si cet effet positif de l'allaitement soit dû à des éléments contenus dans le lait maternel ou à une certaine stimulation intellectuelle souvent fournie par la mère au moment de l'allaitement.

Il est à noter que l'exposition aux BPC décrite dans cette cohorte est des plus élevée et les effets observés ne semblent pas affecter cliniquement le développement des enfants. Certaines limites reliées à l'analyse statistique pourraient aussi être soulevées. En effet, d'une part, le sous-groupe d'enfants évalué n'a pas été choisi aléatoirement dans la cohorte de départ et, d'autre part, l'évaluation de l'exposition par une moyenne statistique, « le composite », pourrait avoir introduit des biais. Il ne faut pas oublier que le poisson en général et celui provenant du Lac Michigan en particulier, comprend d'autres contaminants que les BPC, notamment des dioxines et des furannes pouvant affecter le développement des enfants. De même, aucune indication n'est fournie quant à la valeur prédictive des différents tests. Il n'est pas connu si ces variations sont contenues dans l'étendue de la distribution

normale de ces paramètres dans la population. Les auteurs ont reconnu que pour le test « FTII », les enfants montrant des scores plus faibles n'étaient pas cliniquement distincts des autres. Il est par ailleurs difficile d'évaluer l'impact d'un retard de compréhension verbale de 7,5 mois chez un enfant de 11 ans d'autant plus que ce retard n'a pas été observé à quatre ans. Le fait de stratifier la population à l'étude selon la durée de l'allaitement permettrait de comparer ces données avec celles des Pays-Bas. Par ailleurs, Faroom et coll. (2000) ont rapporté qu'une proportion des mères faisant partie de cette cohorte a été exposée au BPB. À notre connaissance, ce facteur n'a pas été contrôlé que dans Jacobson et Jacobson (2002).

10.1.2.3 Étude réalisée chez des enfants au Nord des États-Unis (Weisskopf et coll., 2005)

Weisskopf et coll. (2005) ont réalisé une étude longitudinale prospective dans une population du Nord des États-Unis qui était consommatrice de poissons. Les auteurs voulaient savoir si le niveau des BPC et du DDE dans les poissons provenant de la pêche sportive dans les Grands Lacs avait une influence sur le poids à la naissance des enfants nés de mères qui consommaient ces poissons. Pour répondre à cette question les auteurs ont examiné la relation entre la consommation de poissons, d'une part, la concentration sérique des BPC et du DDE des mères, d'autre part, et le poids à la naissance de la progéniture.

Deux populations ont été considérées selon leurs consommations de poissons. La première était composée des ménages des capitaines de bateaux de pêche sportive, appelée la cohorte des capitaines. La seconde était formée de sujets de référence appariés de façon aléatoire dans la population générale. La condition d'inclusion était la détention de l'acte de naissance de l'enfant avec une justification de son poids à la naissance. Un enfant né avec un poids inférieur à 2 500 g était considéré de petit poids. Dans la mesure de l'exposition par la consommation de poissons, Weisskopf et coll. (2005) ont tenu compte, d'une part, du fait que les BPC ont été bannis depuis 1977 aux États-Unis et, d'autre part, du fait que l'exposition des enfants aux BPC était fonction du nombre de repas de poissons consommés par les mères l'année qui avait précédé leur accouchement. Les auteurs ont donc d'abord subdivisé l'échantillon en trois sous-groupes selon trois périodes de naissance : *i*) 1970-1977, *ii*) 1978-1984 et *iii*) 1985-1993 et ensuite, selon la consommation de poissons de la mère : *i*) aucun repas, *ii*) 1-116 repas et *iii*) 117 repas ou plus. Ceci a donné un total de neuf groupes.

Par ailleurs, des prélèvements sanguins ont été faits entre 1994 et 1995 chez un sous-groupe de 143 femmes dont 119 étaient de la cohorte des capitaines. La concentration moyenne (géométrique) des BPC dans le sérum était de 1,76 µg/L (médiane = 1,49 µg/L; étendue = 0,46 – 12,08 µg/L) dans la cohorte des capitaines alors qu'elle était de 0,85 µg/L (médiane = 0,81 µg/L; étendue = 0,53 – 1,66 µg/L) dans le groupe de référence. Pour le DDE, la concentration sérique moyenne (géométrique) était de 2,03 µg/L (médiane = 2,20; étendue = 0,25 – 10,0 µg/L) dans la cohorte des capitaines et de 1,00 µg/L (médiane = 1,05 µg/L; étendue = 0,13 – 5,70 µg/L) dans le groupe de référence. Les différences de concentration de BPC et de DDE observés entre la cohorte des capitaines et les contrôles étaient significatives ($p < 0,0001$ pour les BPC et $p < 0,0002$ pour le DDE). Aussi, une corrélation relativement élevée a été observée entre les concentrations sériques de BPC et du DDE ($r = 0,52$).

Lorsque les auteurs ont comparé le poids des enfants à la naissance entre le groupe dont les mères consommaient le plus de poissons (117 repas et plus) et celui dont les mères n'en consommaient pas du tout (aucun repas), sur les trois périodes considérées, le rapport des côtes ou « odds ratio » (OR) était de 4,9 (IC95 % = 1,0 – 24,5) pour les enfants nés entre 1970 et 1977, de 0,2 (IC95 % = 0,02 –

2,4) pour les enfants nés entre 1978 et 1984 et de 0,3 (IC95 % = 0,03 – 2,6) pour les enfants nés entre 1985 et 1993.

Les auteurs ont conclu en l'absence d'association statistiquement significative démontrée entre une consommation plus élevée de poissons des Grands Lacs chez les mères et un plus faible poids à la naissance de leurs nouveau-nés. De même, aucune corrélation significative n'a été observée entre le niveau des BPC dans le sérum de chaque mère et le poids à la naissance de son enfant. En revanche, l'augmentation de la concentration sérique maternelle pour le DDE a été associée significativement à un plus faible poids à la naissance de l'enfant. Les auteurs ont suggéré que l'effet bénéfique de la consommation de poissons contrecarre l'effet potentiellement négatif des BPC contenus dans ces poissons.

Ces auteurs ont effectué des mesures biologiques de BPC en plus d'avoir estimé la consommation de poissons. Néanmoins, l'intervalle entre le prélèvement sanguin et la naissance était en moyenne de $10,4 \pm 6,7$ ans chez les mères de la cohorte des capitaines et de $6,0 \pm 5,4$ ans chez les mères du groupe de référence. Ceci pourrait sous-estimer l'exposition prénatale réelle. La vraie dose de BPC sans effet observé sur le poids à la naissance des enfants, qui est dépendante de tous les contaminants qui leur sont corrélés, pourrait se situer au-dessus des valeurs indiquées dans la présente étude. Par ailleurs, étant donné la corrélation élevée entre le DDE et les BPC, il est difficile de comprendre que le DDE ait été associé seul à une diminution du poids à la naissance. Le fait d'avoir considéré les mères non-fumeuses comme étant celles qui ont fumé moins de cinq jours par semaine pendant leur grossesse peut avoir introduit une confusion; le tabagisme chez la femme enceinte est un facteur de risque connu pour une réduction du poids à la naissance de l'enfant.

10.1.2.4 Études réalisées chez les enfants de la cohorte du CPP (Daniels et coll., 2003; Gray et coll., 2005)

Daniels et coll. (2003) de même que Gray et coll. (2005) ont mené leur étude respective dans une cohorte d'enfants suivie dans le cadre d'un « Projet de Collaboration Périnatale ». Daniels et coll. (2003) ont évalué la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et le score au test « Bayley » des enfants à l'âge de huit mois. Gray et coll. (2005) ont, quant à eux, étudié la relation de cette exposition avec le développement mental et moteur de l'enfant à l'âge de sept ans.

Les enfants étaient nés de mères qui avaient été enregistrées dans le « Projet de Collaboration Périnatal » (CPP) entre 1959 et 1966 dans 12 centres hospitaliers à travers les États-Unis. Cette cohorte avait été formée pour assurer le suivi de la croissance et du développement neurologique de 55 000 enfants. Des échantillons de sang maternel ont été prélevés pendant toute la grossesse à intervalles de huit semaines, ainsi qu'à l'accouchement et six semaines après l'accouchement. Étant donné que les échantillons de plasma maternel prélevés au troisième trimestre de grossesse étaient disponibles pour la majorité des femmes, ils ont été choisis comme matrice biologique pour l'évaluation de l'exposition prénatale aux BPC. Les mesures par GC avec détection par capture d'électron ont été réalisées entre 1997 et 1999. Au total, 11 congénères BPC ont été quantifiés (les BPC 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 et 203). L'exposition prénatale aux BPC a été estimée par la mesure de la somme des 11 congénères (Σ BPC) dans le plasma maternel au dernier trimestre de la grossesse. La concentration plasmatique médiane de la Σ BPC, pour tout le groupe, était de 2,7 $\mu\text{g/L}$ de plasma (IC95 % = 1,8 – 3,7 $\mu\text{g/L}$). L'exposition aux BPC a été répartie en

interquartiles selon 5 groupes : *i*) 0 – 1,24 µg/L, *ii*) 1,25 – 2,49 µg/L, *iii*) 2,50 – 3,74 µg/L, *iv*) 3,75 – 4,99 µg/L et *v*) 5,00 – 16,50 µg/L.

Daniels et coll. (2003) ont considéré, pour évaluer le développement psychomoteur des enfants âgés de huit mois, les scores obtenus aux tests « Bayley » dans son volet moteur par le PDI et mental par le MDI. Les critères d'inclusion des enfants à l'étude de Daniels et coll. (2003) ont été : *i*) une naissance non jumélaire, *ii*) une disponibilité de 3 mL de plasma maternel au troisième trimestre de grossesse et *iii*) avoir complété le test « Bayley » à l'âge de huit mois. Au total, sur les 43 628 enfants éligibles, 1 065 ont ainsi été sélectionnés aléatoirement. À ces derniers, 194 enfants, choisis aléatoirement parmi un groupe d'enfants ayant obtenu un score au test « Bayley » à l'âge de huit mois inférieur d'au moins un écart-type par rapport à la moyenne, ont été recrutés. La population à l'étude comportait ainsi 1 207 enfants.

De façon générale, après ajustement en fonction des différents facteurs de confusion potentiels, les auteurs n'ont pas observé de corrélation significative ($p < 0,05$) entre l'exposition prénatale aux BPC et les scores au MDI ou au PDI des enfants. Les résultats étaient similaires lorsque les auteurs n'ont considéré que les enfants non allaités (85 % du total des enfants). Par contre, lorsque les auteurs ont stratifié en fonction des différents centres, une association négative significative a émergé entre la concentration des BPC et, d'une part, le score MDI en Nouvelle Orléans ($p = 0,04$; $n = 75$) et, d'autre part, le score PDI à Baltimore ($p = 0,02$; $n = 89$), à Richmond ($p = 0,03$; $n = 69$) et en Providence ($p = 0,01$; $n = 87$). Les raisons de cette variation n'ont pu être élucidées par les auteurs. Néanmoins, Daniels et coll. (2003) n'ont pas pu attribuer ces différences aux variations dans la mesure du développement mental et moteur de l'enfant ni à l'analyse des BPC, puisque celles-ci ont été normalisées à travers les différents centres.

Il est à noter que les associations observées dans les différentes villes ne peuvent s'expliquer sur la base de la variation des concentrations des BPC chez ces populations car la stratification selon la concentration dans le sérum maternel aurait montré les mêmes corrélations. Des caractéristiques, autres que les concentrations des BPC non contrôlées dans cette étude, pourraient être une explication plausible.

Dans Gray et coll. (2005), l'exposition prénatale aux BPC, évaluée dans des échantillons congelés de sérum maternel prélevé au troisième trimestre, a été réalisée entre 1997-1999 chez 732 femmes choisies au hasard. De plus, ces évaluations ont été conduites dans un groupe de 162 femmes, choisies aléatoirement, dont les enfants présentaient un score QI plus faible ou plus élevé que la moyenne de l'équivalent d'au moins un écart type. Les effets de l'exposition aux BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant ont été étudiés avec sept des onze critères du test « WISC ». Ces derniers ont été subdivisés en deux échelles, celles évaluant, d'une part, le quotient intellectuel et, d'autre part, la performance. Le score final au test était basé sur celui obtenu pour chaque critère et il a été ajusté à l'âge de l'enfant. Par ailleurs, le test « WRAT » a aussi été utilisé, ce qui a permis d'évaluer le niveau des enfants à la fois en orthographe, en lecture et en arithmétique.

L'association de l'exposition aux BPC avec le QI a été examinée par un modèle d'analyse multivariée, tenant compte de facteurs de confusion potentiels. Parmi les 894 enfants évalués, 49 % étaient de race blanche, 47 % de race noire et 4 % étaient de race différente aux deux groupes précédents. Toutefois, la stratification selon l'ethnie n'a montré aucune différence entre les groupes. L'analyse statistique a

plutôt montré une association positive entre l'exposition aux BPC et les scores au test « WISC » et, par conséquent, cette exposition n'a pas été corrélée à un plus faible QI. Les enfants appartenant à la catégorie d'exposition la plus élevée ($\geq 5 \mu\text{g/L}$ de plasma) ont en effet obtenu un score QI moyen (\pm SD) de $97,6 \pm 1,2$, alors que ce score était de $93,2 \pm 1,8$ dans le groupe d'enfants les moins exposés ($< 1,25 \mu\text{g/L}$). Les analyses réalisées avec le « WRAT » ont abouti aux mêmes conclusions et aucun effet sur les scores obtenus à ce test n'a été attribué à l'exposition prénatale aux BPC aux niveaux décrits.

10.1.2.5 Études réalisées dans l'Oswego (États-Unis en bordure du Lac Ontario) (Stewart et coll., 2000, 2003a; Darvill et coll., 2000)

Stewart et coll. (2000, 2003a) et Darvill et coll. (2000) ont étudié l'impact de l'exposition aux BPC sur le développement d'une cohorte d'enfants vivant dans l'Oswego, aux abords du Lac Ontario. Stewart et coll. (2000) ont étudié la relation entre la concentration des BPC dans des échantillons de sang du cordon ombilical et la performance au test « Neonatal Behavioral Assessment Scale » (« NBAS ») chez les nouveau-nés ($n = 292$) dont les mères avaient consommé régulièrement une quantité importante de poissons contaminés pêchés dans le Lac Ontario. Darvill et coll. (2000) ont, pour leur part, réalisé une étude longitudinale prospective pour évaluer l'association entre l'exposition pré et postnatale aux BPC et les scores obtenus pour le « Fagan Test of Infant Intelligence » (« FTII ») chez des enfants âgés de six mois ($n = 230$) et de 12 mois ($n = 219$) dans l'Oswego. Par la suite, l'équipe de Stewart et coll. (2003a) ont étudié la relation entre ces mêmes concentrations et la performance de ces enfants au test « McCarthy » à l'âge de 38 et 54 mois ($n = 212$).

Dans les trois études, les données ont été collectées chez des enfants nés entre 1991 et 1994 de mères qui avaient ($n = 141$) ou non ($n = 152$) consommé des poissons contaminés du Lac Ontario durant leur vie (au moins 40 livres en équivalents BPC). L'exposition aux organochlorés, BPC, DDE, HCB et mirex, a été évaluée à partir de l'analyse d'échantillons de sang du cordon ombilical; l'exposition au mercure a également été évaluée à partir d'échantillons de cheveux des mères.

Dans l'étude de Stewart et coll. (2000), pour évaluer l'exposition aux BPC dans la cohorte de l'Oswego, les auteurs ont utilisé les congénères de BPC fortement chlorés (les BPC hepta -, octa-, et nona-chlorés) comme indice de l'exposition aux BPC. Le choix des congénères a été basé sur des travaux antérieurs qui avaient démontré que les poissons du Lac Ontario possédaient plus de congénères de BPC fortement chlorés (les BPC hepta -, octa -, et nona-chlorés) que les saumons de l'Océan Pacifique et que ces derniers congénères étaient fortement corrélés avec les concentrations de BPC totaux dans le lait maternel. Ainsi, quatre groupes ont été formés selon les niveaux d'exposition aux congénères de BPC hepta -, octa -, et nona-chlorés dans les lipides du sang ombilical : *i*) « Non détectables » ($0 \mu\text{g/kg}$ de lipides), *ii*) « Bas » (0 à $23,3 \mu\text{g/kg}$ de lipides), *iii*) « Moyen » ($23,3$ à $132,7 \mu\text{g/kg}$ de lipides) et *iv*) « Élevé » (supérieure à $132,7 \mu\text{g/kg}$ de lipides).

Stewart et coll. (2000) ont alors évalué, par des analyses de tendance linéaire, la performance au test « NBAS » 12-24 heures et 25-48 heures après la naissance entre les différents groupes d'exposition. Aucune différence entre les groupes d'exposition n'a été observée de 12 à 24 heures après la naissance mais des résultats significatifs ont émergé 25 à 48 heures après la naissance. En effet, après contrôle de facteurs de confusion potentiels, une association linéaire significative ($p < 0,05$) a été observée entre des concentrations de BPC hepta -, octa -, et nona-chlorés plus élevées et des scores plus faibles pour l'habituation et la réponse autonome du test « NBAS » de 25 à 48 heures après la naissance. En

plus, une exposition prénatale plus élevée à ces congénères a été associée à des réflexes anormaux mais cette association n'était pas significative. Toujours pour le « NBAS » de 25 à 48 heures après la naissance, une association linéaire significative ($p < 0,001$) a été observée entre la consommation de poissons du Lac Ontario et une augmentation des réflexes anormaux, d'une part, et des plus faibles scores pour l'habituation et la réponse autonome, d'autre part. Aucune association significative n'a par ailleurs été observée entre les concentrations de DDE, HCB, mirex et même le mercure dans le cheveu maternel et la performance au test « NBAS ».

Les auteurs ont rapporté que les changements comportementaux associés à la consommation de poissons du Lac Ontario dans des études antérieures pourraient être attribuables aux congénères de BPC hautement chlorés. Selon eux, à cause de leur longue persistance dans l'environnement, les congénères hautement chlorés devraient être ceux utilisés dans le futur dans les études cherchant à établir un lien entre l'exposition aux BPC et une altération des fonctions neurologiques et comportementales.

Dans l'étude de Darvill et coll. (2000), l'exposition prénatale a été évaluée à partir des concentrations de BPC totaux ou de BPC fortement chlorés (les BPC hepta -, octa -, et nona-chlorés) dans le sang du cordon ombilical, exprimée par poids humide. Les sujets à la naissance ont ensuite été classés en quatre groupes selon les niveaux de BPC totaux : 1^{er} quartile (0 – 0,17 µg/L), 2^e quartile (0,18 – 0,52 µg/L), 3^e quartile (0,52 – 1,10 µg/L) et 4^e quartile (> 1,10 µg/L). Quatre groupes ont aussi été formés selon les niveaux de BPC fortement chlorés : « Non détectable », « Bas » (0 – 0,02 µg/L), « Moyen » (0,02 – 0,09 µg/L) et « Élevé » (> 0,09 µg/L). L'exposition postnatale a aussi été évaluée à partir des concentrations de BPC totaux dans le lait maternel ajustées ou non pour le contenu en lipides.

Des analyses de tendance linéaire entre la concentration de BPC dans le sang ombilical (exprimée par poids humide) et la performance au test « FTII » ont ensuite été réalisées. Une association négative significative ($p < 0,05$) a été observée entre la concentration des BPC totaux dans le sang ombilical et le score au « FTII » à l'âge de six et 12 mois. Étonnamment, lorsque les auteurs ont examiné l'association entre la concentration des congénères hepta -, octa -, nonachlorés et les scores au test FTII, les mêmes observations ont pu être faites pour les enfants à l'âge de 12 mois mais pas à l'âge de 6 mois. Par ailleurs, aucune association significative n'a été observée entre l'exposition postnatale aux BPC et les scores au test « FTII ». De la même façon, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre la concentration du DDE dans le sang ombilical ou la concentration du MeHg dans les cheveux des mères et les scores obtenus au test « FTII ».

Dans leur analyse, Darvill et coll. (2000) ont signalé que les études dans la cohorte d'enfants de l'Oswego sont les premières à avoir tenté de reproduire et d'étendre les études menées antérieurement par Jacobson et Jacobson dans une cohorte d'enfants de mères ayant consommé des poissons contaminés du Lac Michigan. L'intérêt d'une telle initiative est de pouvoir comparer les études. Darvill et coll. (2000) ont mentionné que leur étude, tout comme celle du Michigan, a mis en évidence des différences significatives dans les scores au test « FTII » (qui évalue l'intérêt que porte l'enfant à une nouvelle image) en fonction de l'augmentation des niveaux de BPC ombilicaux.

Par ailleurs, les auteurs ont discuté que, dans des études précédentes dans la cohorte de l'Oswego (Lonky et coll., 1996) tout comme dans celle du Michigan, le test « NBAS » a été appliqué à la naissance et une association avec la consommation maternelle de poissons a été mise en évidence.

Cependant, aucune association significative n'avait été observée avec les concentrations de BPC totaux dans le sang ombilical. À partir des résultats de la présente étude, Darvill et coll. (2000) ont conclu que les congénères de BPC hepta-, octa-, et nonachlorés seraient des indicateurs plus sensibles de l'exposition prénatale que les BPC totaux. Darvill et coll. (2000) ont reconnu aussi qu'au Michigan comme dans l'Oswego, la performance au test « NBAS » effectué à la naissance n'était pas reliée à celle obtenue par la suite au test FTII fait à l'âge de 6 à 7 mois.

Dans une autre étude auprès de la cohorte d'enfants de l'Oswego, Stewart et coll. (2003a) ont tenté d'élucider certaines interrogations soulevées dans des études antérieures. Selon eux, les études épidémiologiques qui avaient noté des associations statistiquement significatives entre l'exposition prénatale aux BPC et certains déficits subtils du développement cognitif de l'enfant à l'âge préscolaire, ne permettaient pas de conclure à une relation causale du phénomène observé. L'objectif de cette étude longitudinale prospective était donc de fournir des données additionnelles pouvant amener à résoudre cette question.

Pour ce faire, les auteurs ont appliqué le test « McCarthy » à des enfants provenant de la cohorte originale constituée de 293 enfants. Ce test a été appliqué à 193 enfants à l'âge de 38 mois et à 197 enfants à l'âge de 54 mois. Les enfants ont été classés en quatre groupes d'exposition selon les concentrations de BPC hepta-, octa-, et nona-chlorés dans le sang ombilical : *i*) « Non détectables » (0 µg/kg de poids humide); *ii*) « Bas » (0 à 0,02 µg/kg de poids humide); *iii*) « Moyen » (0,02 à 0,09 µg/kg de poids humide); *iv*) « Élevé » (supérieur à 0,09 µg/kg de poids humide).

Après avoir contrôlé pour différents facteurs de confusion incluant les concentrations de mercure, les analyses de tendance linéaire ont montré une association significative entre l'augmentation des concentrations de BPC et la diminution de la performance au test « McCarthy » ($p < 0,05$) à 38 mois. Par contraste avec les observations faites à 38 mois, aucune association n'a été observée entre les concentrations de BPC dans les lipides du sang ombilical et le score au test « McCarthy » appliqué à l'âge de 54 mois. Aucune association à 54 mois n'a par ailleurs été observée entre le MeHg dans les cheveux de la mère et ce dernier test. L'inspection de la trajectoire relative du score au test « McCarthy » a indiqué que les enfants plus exposés rattrapaient les enfants moins exposés vers 54 mois.

Dans leur discussion, Stewart et coll. (2003a) ont suggéré qu'un rétablissement fonctionnel puisse se produire, même si leurs observations corroborent partiellement les résultats obtenus par Jacobson et coll. (1990). Les auteurs ont toutefois mentionné qu'aucune association n'avait été observée entre la consommation de poissons rapportée par les participants et les scores obtenus au test « McCarthy » dans l'Oswego à l'âge de 38 mois. Stewart et coll. (2003a) ont attribué cela au fait que la consommation de poissons chez les mères dans cette cohorte était limitée à la période de pêche.

En résumé, dans la cohorte de l'Oswego, comme Stewart et coll. (2000) l'ont rapporté, le « NBAS » à la naissance a été associé positivement aux concentrations de BPC hepta-, octa- et nona-chlorés dans le sang ombilical. Dans la cohorte du Michigan (Jacobson et Jacobson 2001), une association avait également été observée entre la consommation de poissons et le score au « NBAS ». Cette comparaison a été validée par le fait que ces congénères ont été fortement corrélés avec la consommation de poissons. Cependant, dans l'étude de Stewart et coll. (2000), le test « NBAS » n'a été associé à l'exposition prénatale aux BPC que lorsque celui-ci avait eu lieu entre 25 et 48 heures.

Lorsque le test a été effectué entre 12 et 24 heures, aucune association n'a été observée. Ceci montre une inconstance dans ces résultats.

Dans l'étude de Darvill et coll. (2000), une association significative entre l'exposition prénatale aux BPC totaux, évaluée par la mesure dans le sang ombilical, et un plus faible score au test « FTII » à l'âge de six mois a été observée. Dans la cohorte du Michigan, les mêmes observations ont été faites à sept mois (Jacobson et Jacobson, 2001). Darvill et coll. (2000) ont cependant observé que cette association n'était pas significative lorsque l'exposition était évaluée à partir des congénères hepta-, octa- et nona-chlorés plutôt qu'à partir des BPC totaux. Stewart et coll. (2000) ont pourtant montré que les congénères hautement chlorés et les BPC totaux étaient fortement corrélés; a priori, les mêmes tendances dans les résultats devraient donc être observées.

Dans Stewart et coll. (2003a), l'exposition prénatale aux BPC a été significativement associée à une diminution du score au test « McCarthy » à 38 mois mais pas à 54 mois. Dans l'étude de Jacobson et Jacobson (2002), une corrélation négative significative a été observée entre ces deux variables à l'âge de 48 mois. Cependant, ce sont les échelles de la performance verbale, quantitative et de la mémoire qui ont été associées à l'exposition prénatale aux BPC dans Jacobson et Jacobson (2002), alors que dans Stewart et coll. (2003a), c'est pour le CGI, les échelles de la performance perceptive et quantitative que des associations significatives ont été observées. Ces observations montrent une certaine inconstance dans les résultats des différents tests évaluant l'évolution de la fonction intellectuelle des enfants avec l'âge.

10.1.3 Études réalisées dans les Îles Faroe

10.1.3.1 Steuerwald et coll. (2000)

Steuerwald et coll. (2000), dans une étude de cohorte, ont évalué l'effet de l'exposition de la femme enceinte aux contaminants contenus dans le poisson sur la fonction neurologique du nouveau-né en période néonatale.

Entre 1994 et 1995, durant 12 mois, une cohorte de 182 nouveau-nés, nés à terme, a été générée à l'hôpital national situé à Thorshavn, aux Îles Faroe. Ce choix géographique a été motivé, d'une part, par le fait que le tiers de la population des Îles Faroe habite la région et, d'autre part, par le fait que les auteurs s'attendaient à ce que l'exposition au mercure y varie beaucoup. L'exposition prénatale au mercure a été évaluée dans les cheveux de la mère mais aussi dans le sang et le sérum ombilicaux. L'exposition prénatale aux BPC et au DDE a été mesurée dans le plasma maternel, prélevé lors de la dernière visite médicale à 34 semaines de grossesse de même que dans le lait maternel, prélevé en période périnatale. La concentration moyenne du mercure était de 20,1 µg/L (étendue = 1,90 – 102 µg/L) dans le sang du cordon ombilical, de 2,54 µg/L (étendue = 0,70 – 8,74 µg/L) dans le sérum ombilical et de 4,08 µg/g (étendue = 0,36 – 16,3 µg/g) dans les cheveux. L'exposition prénatale aux BPC totaux, exprimée par le double de la somme des concentrations des congénères BPC 138, 153 et 180 (Σ BPC), était en moyenne de 1 120 µg/kg de lipides (étendue = 40 – 18 400 µg/kg de lipides) dans le sérum maternel et de 1 520 µg/kg de lipides (étendue = 70 – 18 500 µg/kg de lipides) dans le lait maternel. Pour le p,p'-DDE, la concentration moyenne dans le sérum maternel était de 720 µg/kg de lipides (étendue = 180 – 8 000 µg/kg de lipides) et de 87 µg/g de lipides (étendue = 50 – 13 700 µg/kg de lipides) dans le lait maternel. La Σ BPC dans le sérum maternel était corrélée avec la

concentration du mercure à la fois dans les cheveux et dans le sang du cordon ombilical ($r = 0,53$ et $r = 0,43$, respectivement).

Approximativement deux semaines après l'accouchement, le test « Prechtl neurological exam » a été appliqué aux nouveau-nés afin d'évaluer leurs tonus musculaires ainsi que leurs réflexes. Parallèlement, les hormones TSH, T3 et T4 (sous forme totales et libres) ont été mesurées dans le plasma maternel et dans le plasma du cordon ombilical. L'analyse de régression a montré que l'augmentation de l'exposition prénatale au mercure, évaluée dans le sang ombilical, était corrélée négativement avec les scores obtenus au test « Prechtl neurological exam » ($r = -0,2$; $p = 0,03$). Ainsi, lorsque la concentration du mercure était dix fois plus élevée, le score à ce test diminuait de moitié. Cependant, lorsque l'exposition au mercure a été estimée dans les cheveux, aucune association n'a été observée. Un score au « Prechtl neurological exam » diminué de moitié a aussi été attribué à une réduction de l'âge gestationnel de trois semaines. De même, aucune association significative entre l'exposition aux BPC ou au DDE et les scores au test « Prechtl neurological exam » n'a été obtenue. De plus, les taux des hormones TSH, T3 et T4 à la fois sous forme libres et sous formes liées n'ont montré aucune association significative avec l'exposition prénatale aux différents contaminants.

10.1.3.2 Grandjean et coll. (2001)

Grandjean et coll. (2001), dans une étude longitudinale prospective, ont évalué l'effet de l'exposition prénatale aux BPC et au méthylmercure sur le développement neuropsychologique d'enfants à l'âge de sept ans. L'exposition prénatale aux BPC a été évaluée par les concentrations dans les tissus du cordon ombilical de 435 enfants d'une cohorte des Îles Féroé, formée entre 1986 et 1987. Dans le but de valider les résultats obtenus pour les tissus ombilicaux, une analyse de 50 échantillons de sang ombilical a été réalisée. Cette dernière a montré une bonne corrélation entre la concentration de BPC dans les lipides tissulaires ($\mu\text{g}/\text{kg}$) et la concentration dans le sang total ombilical ajustée pour le contenu en lipides (mg/kg de lipides dans le sang total) ($r = 0,90$). La concentration médiane de la somme des BPC (BPC 118, 138, 153, 170 et 180) obtenue dans les tissus du cordon ombilical était de $1,02 \text{ mg}/\text{kg}$ de lipides (étendue de l'interquartile = $0,53 - 1,71 \text{ mg}/\text{kg}$ de lipides).

Pour l'évaluation des effets sur le développement, des tests neuropsychologiques ont été effectués : *i*) le « Neurobehavioral Evaluation System » (« NES2 ») qui évalue la coordination motrice (« NES2 Finger Tapping Test ») et/ou visuelle (« NES2 Hand-Eye Coordination Test ») ainsi que l'attention (« NES2 Continuous Performance Test »), *ii*) le « Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised » (« WISC-R »), *iii*) le « Bender Visual Motor Gestalt Test » qui évalue la mémoire visuelle spatiale, *iv*) le « California Verbal Learning Test » pour enfants (« CVLT ») qui comprend deux volets évaluant la mémoire à court et à long terme et *v*) le « Boston Naming Test » qui évalue la connaissance linguistique de l'enfant. Par ailleurs, des tests neurophysiologiques et sensoriels ont aussi été effectués. Les facteurs de confusion potentiels qui ont été contrôlés sont : la concentration du mercure dans les tissus ombilicaux, l'âge et le sexe de l'enfant, les scores à différents tests neuropsychologiques réalisés chez la mère, l'éducation ainsi que la profession des parents et le moyen de garde de l'enfant.

Les auteurs ont évalué la relation entre l'augmentation de la concentration des BPC dans les tissus du cordon ombilical, exprimée sur une base de poids humide ou ajustée pour le contenu en lipides, et la performance aux différents tests à l'âge de sept ans. Parmi les résultats des tests neuropsychologiques réalisés, l'augmentation de la concentration des BPC dans les tissus du cordon ombilical exprimée sur une base du poids humide a été associée à une plus faible performance au test « Boston Naming » sans

repère ($p = 0,09$; $n = 393$) et avec repère ($p = 0,03$; $n = 392$) et au temps de réaction mesuré avec le test « NES2 Continuous Performance Test » ($p = 0,03$; $n = 420$); aucune association significative n'a cependant été observée avec les autres échelles de ces mêmes tests ni avec le « Bender Visual Motor Gestalt Test », le « CVLT » et le « WISC-R » ($p > 0,05$). Lorsque l'association entre l'augmentation de la concentration des BPC dans le tissu ombilical, ajustée pour le contenu en lipides, et la performance aux différents tests était plutôt considérée, aucune association significative n'a été observée. L'exposition concomitante au mercure apparaissait comme un facteur de confusion. En effet, une association a été observée entre les concentrations de BPC dans les tissus ombilicaux, exprimées sur la base du poids humide, et les concentrations de mercure dans le sang du cordon ombilical ($r = 0,42$). Cette association diminuait lorsque les concentrations de BPC tissulaires ajustées pour le contenu en lipides étaient plutôt considérées. Par ailleurs, après ajustement pour la concentration de mercure, l'association entre les concentrations de BPC, exprimées sur une base de poids humide, et la performance aux tests neuropsychologiques était substantiellement réduite et devenait non significative ($p > 0,05$). Les auteurs ont conclu que les limites de cette étude à attribuer un effet neuropsychologique aux BPC dans cette cohorte seraient attribuables à l'exposition simultanée au méthylmercure.

Il faut tout d'abord préciser qu'une association significative a été observée seulement avec les concentrations des BPC dans les tissus du cordon ombilical exprimées sur une base de poids humide, et ce dans deux tests sur 17. En plus, les deux associations statistiquement significatives pouvaient non seulement être attribuables aux concentrations de mercure mais, en plus, elles disparaissaient lorsque les auteurs ont plutôt considéré les concentrations de BPC tissulaires ajustées pour le contenu en lipides. La corrélation élevée observée entre les concentrations des BPC exprimées en termes de poids humide dans le cordon ombilical et celles du mercure représenterait une explication à ces variations. Il devient donc discutable d'attribuer les associations observées aux concentrations tissulaires de BPC exprimées sur la base du poids humide seulement. Par ailleurs, cette population est des plus exposées au mercure et ce contaminant apparaît être le principal facteur impliqué dans les altérations du développement observées dans la cohorte des Îles Faroe bien que des associations négatives aient été attribuées à l'exposition aux BPC (Kimbrough et Krouskas, 2003).

10.1.4 Études réalisées aux Pays-Bas

10.1.4.1 *Huisman et coll. (1995a, b), Koopman-Esseboom et coll. (1996), Lanting et coll. (1998a, b), Patandin et coll. (1998, 1999), Vreugdenhil et coll. (2002a, 2004a)*

Huisman et coll. (1995 a, b), Koopman-Esseboom et coll. (1996), Lanting et coll. (1998a, b), Patandin et coll. (1998, 1999) de même que Vreugdenhil et coll. (2002a, 2004a) ont étudié l'impact de l'exposition aux BPC, aux PCDD et PCDF sur le développement de la cohorte d'enfants des Pays-Bas.

Huisman et coll. (1995 a et b) ont analysé la relation entre l'exposition pré- et postnatale aux BPC et aux dioxines et furannes sur la condition neurologique des enfants à la naissance et à l'âge de 18 mois, respectivement. Lanting et coll. (1998a et b) ont analysé cette relation chez ces enfants à l'âge de 42 mois. Toujours en relation avec cette exposition, Patandin et coll. (1998) ont analysé le poids à la naissance et Koopman-Esseboom et coll. (1996) les scores au test « Bayley » appliqué aux enfants de cette cohorte à l'âge de trois, sept et 18 mois. Patandin et coll. (1999) ont, pour leur part, évalué les effets possibles d'exposition à ces contaminants sur la fonction cognitive des enfants à l'âge de 42 mois avec les tests « Kaufman Assessment Battery for Children » (« K-ABC ») et « Reynell Language

Developmental Scales » (« RDLS »). En dernier lieu, Vreugdenhil et coll. (2002a, 2004a) ont étudié la relation entre l'exposition aux BPC et respectivement, les scores obtenus au test « McCarthy » à l'âge de sept ans (84 mois) et de divers tests à l'âge de neuf ans (« SRTT », « TOL », « AVLTL », « Complex Figure Test »).

Au total, 418 paires de mère-enfant caucasiennes ont été recrutées entre 1990 et 1992. La population à l'étude était composée d'un groupe de citadins (Rotterdam) et d'un groupe rural (Groningen) en proportions égales. Les sujets considérés exposés étaient les enfants allaités pendant plus de six semaines (BF) et les sujets de référence étaient les enfants nourris au lait maternisé durant sept mois (FF). Ce lait maternisé provenait d'un même lot de fabrication dans lequel les BPC et les dioxines n'étaient pas détectables.

Les critères d'inclusion ont été : une grossesse et un accouchement sans problème, une mère primipare ou au plus enceinte de son deuxième enfant et un enfant né à terme (37 – 42 semaines) sans anomalie congénitale. La population à l'étude devait aussi être de race blanche et la disponibilité d'un échantillon sanguin de la mère datant du dernier trimestre de grossesse et d'un échantillon de sang du cordon ombilical était aussi nécessaire. Sur 211 enfants résidant la région rurale de Groningen, 104 étaient allaités et 107 étaient nourris au lait de formule. Pour les 207 enfants citadins de Rotterdam, ce nombre était de 105 et de 102 pour les enfants allaités et non allaités, respectivement. La comparaison des participants de Groningen et de Rotterdam n'a pas montré de différence en ce qui concerne l'âge maternel, le poids, le tabagisme chez la mère autant que chez son partenaire, le sexe, le score au test de APGAR à la naissance et celui de l'évaluation obstétrique (« obstetrical optimality scores »). Toutefois, le niveau d'éducation des mères et de leur partenaire, tout comme d'ailleurs celui de la consommation d'alcool, était plus élevé à Groningen qu'à Rotterdam. L'âge gestationnel était significativement plus élevé à Groningen qu'à Rotterdam ($40,6 \pm 1,1$ semaines vs $40,1 \pm 1,2$ semaines) mais cette différence a été considérée trop faible pour comporter une signification biologique. Toutefois, dans les études de Koopman-Esseboom et coll. (1996) de même que dans celle de Patandin et coll. (1998), la population à l'étude était composée du groupe d'enfants de Rotterdam seulement, soit de 207 enfants.

L'exposition prénatale des enfants a été estimée par les concentrations des BPC dans le plasma du cordon ombilical et le plasma maternel au dernier mois de grossesse (exprimées sur la base du poids humide). Pour le groupe allaité, l'exposition prénatale a été en plus estimée par la concentration des BPC dans le lait maternel deux semaines après l'accouchement, ajustée au contenu en lipides. L'exposition postnatale des enfants a été estimée par le produit de la concentration des BPC dans le lait et de l'estimation de la quantité de lait bue par le bébé en fonction de l'âge et du nombre de semaines d'allaitement. La concentration de la somme de quatre congénères de BPC, les BPC 118, 138, 153, 180 (Σ BPC), a été obtenue dans les différentes matrices biologiques. Les concentrations de 17 congénères de PCDD, PCDF, des BPC « dioxin-like » (BPC 77, 126 et 169), 23 congénères BPC non planaires dont trois BPC mono-ortho- (105, 118 et 156), deux BPC di-orthosubstitués (170, 180) et 18 autres congénères (BPC 28, 52, 66, 70, 99, 101, 128, 137, 138, 141, 151, 153, 177, 183, 187, 194, 195 et 202) ont été déterminées seulement dans le lait maternel puisque les volumes sanguins nécessaires à leur dosage étaient importants. Les concentrations médianes de la Σ BPC dans le plasma maternel et dans le plasma du cordon ombilical étaient de $2,05 \mu\text{g/L}$ ($n = 415$) et de $0,38 \mu\text{g/L}$ ($n = 373$), respectivement. Les concentrations obtenues pour le cinquième et le 95^e centile étaient de $1,00$ et de $3,81 \mu\text{g/L}$, respectivement, dans le plasma maternel et de $0,18$ et de $0,86 \mu\text{g/L}$, respectivement,

dans le plasma du cordon ombilical. La concentration des trois congénères de BPC coplanaires, exprimée en équivalent toxique, était de 16,05 ng TEQ/kg de lipides (n = 194) et celle des dioxines et furannes était de 30,19 ng TEQ/kg de lipides (n = 176).

Huisman et coll. (1995a) ont évalué les effets d'une exposition périnatale aux BPC, aux PCDD et PCDF sur la performance neurologique des nouveau-nés de la cohorte des Pays-Bas. Les effets des différents composés sur les aptitudes neurologiques du nouveau-né ont été analysés avec le « Prechtl neurological examination » entre le dixième et le 21 jour après la naissance. Ce test comportait deux échelles, la première évaluant les réflexes et la seconde le tonus postural. L'analyse statistique a consisté en une régression logistique avec comme variable dépendante, le score obtenu au test « Prechtl neurological examination ». Après ajustement pour des facteurs de confusion potentiels, les résultats ont été rapportés en termes de « odds ratio » (OR) associés au double de la concentration des BPC ou dioxines. Aucune relation significative n'a été obtenue entre la concentration des BPC dans le plasma maternel ou dans le plasma ombilical et les scores au test « Prechtl neurological examination » que ce soit pour l'échelle des réflexes ou celle du tonus postural. Concernant l'exposition postnatale, un plus faible tonus musculaire a été attribué à une augmentation de la concentration des BPC coplanaires dans le lait maternel (OR = 1,64; IC 95 % = 1,03 – 2,63). Cependant, aucune association n'a été obtenue entre l'exposition postnatale à ces congénères et l'échelle évaluant les réflexes chez le nouveau-né. Par ailleurs, après ajustement selon le centre (Groningen vs Rotterdam) et la concentration de Σ BPC dans le plasma du cordon ombilical, un score plus faible au test « Prechtl neurological examination » et une prévalence plus élevée d'hypotonie ont été observés chez les enfants exposés à 540 μ g de Σ BPC /kg de lipides ou plus par l'allaitement. Dans ce groupe d'exposition, le OR était de 3,4 (IC = 1,6 – 7,1), ce qui correspond à une augmentation de la prévalence de non optimalité de 50 à 75 %.

Huisman et coll. (1995a) ont conclu que leurs résultats corroboraient en partie ceux obtenus dans la cohorte de la Caroline du Nord par Rogan et coll. (1986b). Ces derniers avaient en effet observé, chez les enfants les plus exposés, une association significative entre l'exposition prénatale aux BPC et un plus faible tonus et une incidence plus élevée de réflexes anormaux.

Il est à noter que, concernant l'association observée entre l'exposition postnatale aux BPC coplanaires et le score au test pour l'échelle du tonus postural, la limite inférieure de l'intervalle de confiance était proche de la valeur 1 (*i.e.*, OR = 1,64; IC 95 % = 1,03 – 2,63). Pour ce qui est du seuil de 540 μ g de Σ BPC /kg de lipides de lait, il apparaît, à la lecture de cet article, que cette concentration serait un indicateur de tous les contaminants corrélés à la Σ BPC, notamment les dioxines et furannes. Le OR obtenu pour le TEQ des dioxines était de 3,12 (IC = 1,36 – 7,18); $p < 0,01$) alors que pour le TEQ des BPC coplanaires, le OR était de 1,67 (IC 95 % = 0,97 – 2,87).

Quant à Huisman et coll. (1995b), ils ont évalué la relation entre l'exposition pré- et postnatale, par l'allaitement, aux BPC et la condition neurologique des enfants de la cohorte des Pays-Bas à l'âge de 18 mois. L'évaluation neurologique consistait en un examen adapté à l'âge de l'enfant. L'accent était mis sur les habiletés motrices de l'enfant, telles que s'agripper, s'asseoir, marcher à quatre pattes ou debout. Une liste comportant 57 points a été employée et le score maximal était de 57. L'analyse statistique a consisté en une régression linéaire multiple tenant compte de facteurs de confusion potentiels. La variable dépendante était composée à la fois du score final obtenu et de l'habileté du groupe (allaité/non allaité) à l'âge de 18 mois.

Sur les 418 enfants dans la présente étude, 408 présentaient une condition neurologique « normale », neuf enfants montraient une légère altération et un enfant était diagnostiqué comme ayant une condition neurologique anormale. Dans le groupe « normal », le score moyen était de 48 (étendue = 34 – 55) alors que dans le groupe classé « légèrement anormal » et « anormal », ce score était en moyenne de 42 (étendue = 38 – 45). Huisman et coll. (1995b) ont observé une interaction entre l'exposition prénatale évaluée par la concentration de la Σ BPC dans le cordon ombilical et le tabagisme du père. En effet, dans le cas d'une faible exposition aux BPC, le score obtenu pour la condition neurologique des enfants à l'âge de 18 mois dont le père n'était pas tabagique était plus élevé que celui des enfants dont le père était tabagique. Cette différence entre les deux groupes d'enfants disparaissait lorsque la concentration plasmatique ombilicale de la Σ BPC était élevée. Cependant, aucun effet sur la condition neurologique n'a été attribué à l'exposition postnatale par l'allaitement, que ce soit aux BPC ou aux dioxines. Les auteurs ont même observé une habilité plus grande chez les enfants allaités comparés aux enfants nourris au lait de formule. Il est à noter que cette étude ne met pas en évidence une relation significative claire entre l'exposition prénatale aux BPC et les scores obtenus à l'examen neurologique. Il est aussi important de souligner que les effets attribuables à l'exposition postnatale dans l'étude précédente (Huisman et coll., 1995a) sur les scores au test « Prechtl neurological examination » en période néonatale n'ont plus été remarqués.

Dans leur étude, Koopman-Esseboom et coll. (1996) ont évalué la relation entre l'exposition pré- et postnatale, par l'allaitement, aux BPC et aux dioxines avec le développement mental et moteur des enfants de la cohorte des Pays-Bas âgés de trois, sept et 18 mois. Comme il a été mentionné précédemment, dans cette étude, ce sont les enfants de Rotterdam qui ont été évalués et ainsi, 207 paires de mère-enfant ont été recrutées à titre volontaire, dont 105 enfants étaient allaités et 102 étaient nourris au lait de formule.

Koopman-Esseboom et coll. (1996) ont aussi tenu compte de la durée d'allaitement. Cette dernière a été subdivisée en trois catégories (Bas, Moyen et Élevé) selon l'âge des enfants et le nombre de semaines d'allaitement. Ainsi, pour les enfants âgés de trois mois, le niveau « Bas » était composé d'enfants non allaités, le niveau « Moyen », d'enfants allaités entre six et 10 semaines et le niveau « Élevé », d'enfants allaités entre 11 et 12 semaines. Pour les enfants âgés de sept et 18 mois, le niveau « Bas » était composé d'enfants non allaités, le niveau « Moyen », d'enfants allaités entre six et 16 semaines et le niveau « Élevé », d'enfants allaités plus de 16 semaines. La concentration moyenne (\pm SD) de la Σ BPC était de $2,2 \pm 1,0$ $\mu\text{g/L}$ dans le plasma maternel et de $0,5 \pm 0,3$ $\mu\text{g/L}$ dans le plasma du cordon ombilical. À l'âge de trois mois, le produit de la concentration de BPC-dioxine (mesurée en ng TEQ/kg de lipides) avec le nombre de semaines d'allaitement a été estimé à : *i*) 168 – 617 pour le « Niveau bas »; *ii*) 618 – 810 pour le « Niveau moyen »; *iii*) 811 – 1 860 pour le « Niveau élevé ». À l'âge de sept et 18 mois, ces valeurs se situaient entre 168 – 769, 770 – 1 289 et entre 1 290 – 4 340 pour les « Niveau bas », « Niveau moyen » et « Niveau élevé », respectivement.

Les effets d'une exposition pré- et postnatale aux BPC et aux dioxines sur le développement de l'enfant ont été examinés avec le test « Bayley » à l'âge de trois, sept, et 18 mois (moyenne = 100, SD = 15). Cette évaluation a été menée en utilisant une analyse de régression multiple, tenant compte de facteurs de confusion potentiels, dans laquelle l'exposition pré- et postnatale ont été d'abord considérées séparément puis combinées en une seule variable. Parallèlement, Koopman-Esseboom et coll. (1996) ont aussi examiné l'effet de ces expositions sur le niveau des hormones thyroïdiennes dans

le plasma maternel, le plasma du cordon ombilical et dans le plasma des enfants à l'âge de deux semaines, trois mois et 18 mois.

À l'âge de trois mois, l'exposition aux BPC, évaluée par les concentrations dans le plasma maternel, a été associée à un plus faible score PDI. En effet, lorsque la concentration était multipliée par deux, Koopman-Esseboom et coll. (1996) ont observé un score PDI affaibli de trois points ($p = 0,02$). La même observation a été faite lorsque les auteurs ont considéré l'exposition pré- et postnatale en une seule variable. En revanche, aucune relation significative n'a été observée entre le score PDI à l'âge de trois mois et l'exposition prénatale évaluée par les concentrations dans le plasma maternel lorsque celle-ci a été considérée conjointement au total TEQ BPC-dioxine. L'exposition prénatale estimée dans le cordon ombilical de même que la durée d'allaitement n'ont montré aucun effet significatif sur les scores obtenus pour le MDI à l'âge de trois mois.

À l'âge de sept mois, aucune association négative significative n'a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC et le score PDI. Toutefois, les enfants allaités ont obtenu un score sensiblement plus élevé au PDI comparés enfants nourris au lait de formule. Néanmoins, lorsque Koopman-Esseboom et coll. (1996) ont considéré l'exposition postnatale aux BPC-dioxines, cette dernière a été reliée à un score PDI plus faible pour les enfants allaités les plus exposées (> 756 pg TEQ total BPC-dioxines) soit une diminution de 10 points pour le niveau moyen et de 8 points pour le niveau élevé. Ces scores devenaient comparables à ceux obtenus chez les enfants nourris au lait de formule. Les enfants allaités ont aussi obtenu de meilleurs scores au MDI à l'âge de sept mois. Par ailleurs, aucune variation significative du score MDI à l'âge de trois et sept mois n'a été attribuée à l'exposition périnatale aux BPC et aux dioxines.

À l'âge de 18 mois, le score PDI comme le score MDI n'ont été reliés ni à l'exposition périnatale aux BPC et aux dioxines ni à la durée d'allaitement. Koopman-Esseboom et coll. (1996) ont, par ailleurs, observé que le score PDI à l'âge de trois mois était positivement relié à l'âge gestationnel et, à l'âge de sept mois, il était négativement relié au niveau de parité élevé ($p = 0,0001$). Quant au score MDI, une amélioration significative a été reliée au score du « HOME » ($p < 0,0001$) et à un niveau d'éducation maternel élevé ($p = 0,01$). Par ailleurs, aucune relation entre l'exposition aux BPC et aux dioxines n'a été reliée à une variation des niveaux des hormones thyroïdiennes.

Dans leur discussion, Koopman-Esseboom et coll. (1996) ont noté des divergences entre les résultats obtenus dans leur étude et ceux obtenus dans la cohorte de la Caroline du Nord. Les auteurs ont reconnu que la variation de la mesure d'exposition ne facilite pas cette tâche. Ils ont assumé toutefois que l'exposition aux BPC aux Pays-Bas serait aussi élevée que celle observée aux États-Unis.

Il est à noter que l'affaiblissement du score PDI à sept mois attribué aux BPC-dioxines dans le lait maternel demeurerait dans l'intervalle considéré normal puisque supérieur à la moyenne des scores obtenus à ce test, soit 100. De plus, il est attendu, dans le cas d'une telle relation, que les enfants du niveau d'exposition « Élevé » aient un score plus faible que ceux du niveau d'exposition « Moyen », ce qui n'est pas le cas. De ce fait, aucune relation « concentration-réponse » n'a été mise en évidence. Concernant les résultats pour le PDI à l'âge de trois mois, même si on ne peut apprécier un affaiblissement de score d'une valeur de trois points, les scores aux tests n'ayant pas été fournis, cette différence demeure faible relativement au score maximal.

Lanting et coll. (1998a) ont, pour leur part, évalué l'effet de l'exposition pré- et postnatale aux BPC sur la condition neurologique d'enfants de la cohorte des Pays-Bas à l'âge de 42 mois. Lanting et coll. (1995a) ont évalué l'exposition aux BPC non seulement par la mesure des concentrations de congénères de BPC, de dioxines et furannes dans le plasma maternel, le plasma du cordon ombilical et dans le lait maternel, mais aussi par les concentrations des BPC 118, 138, 153 et 180 dans le plasma des enfants à l'âge de 42 mois (n = 299). Dans le lait maternel, les concentrations des congénères mono-ortho- et di-ortho-chlorés ont aussi été obtenues (les BPC 105, 118, 156 et les BPC 170 et 180, respectivement).

La condition neurologique des enfants à l'âge de 42 mois a été évaluée avec le « Townen/Hempel », un test qui permet une appréciation qualitative de la fonction cérébrale. Il s'agit d'une technique adaptée à l'âge de 42 mois qui met l'accent sur l'observation de la fonction motrice, la préhension, la position debout et assise la marche notamment celle à quatre pattes dans une situation de champs libre. Une liste de 56 critères a été utilisée avec un score maximal de 56 points pour le test. L'habilité motrice est apparu comme un indicateur de l'intégrité de la fonction cérébrale. L'analyse statistique a consisté en une régression linéaire multiple tenant compte de facteurs de confusion potentiels avec comme variables dépendantes, le score obtenu par l'enfant à l'examen neurologique de même que son habilité motrice. Un résultat était considéré statistiquement significatif lorsque $p \leq 0,05$.

Au total, 394 enfants, soit 94 % de la cohorte originale, ont été examinés à l'âge de 42 mois. Les résultats de l'examen furent les suivants : *i*) une condition neurologique « légèrement anormale » pour 12 enfants (3%), *ii*) la présence de symptômes d'une hémiplégié bilatérale pour un enfant et *iii*) une condition neurologique « normale » pour 381 enfants, soit 97 %. Aucune différence de scores n'a été attribuée à l'exposition pré- ou postnatale aux BPC ou aux dioxines et furannes; les scores moyens obtenus à l'examen neurologique étaient de 43, 52 et 55 pour le cinquième, 50^e et 95^e centile, respectivement. De même, dans l'étude de Lanting et coll. (1998b), aucune relation n'a été mise en évidence entre l'exposition postnatale aux BPC et aux dioxines et furannes par l'allaitement sur la condition neurologique des enfants de la cohorte des Pays-Bas à l'âge de 42 mois. Les enfants ont été considérés allaités lorsque la durée d'allaitement avait été de six semaines ou plus. Au total, 200 enfants avaient été allaités et 194 avaient été nourris au lait de formule. La comparaison des scores obtenus aux examens neurologiques a montré que les enfants allaités présentaient des scores significativement plus élevés que les enfants nourris au lait de formule, ce qui représente une meilleure performance de ces enfants. Lanting et coll. (1998b) avaient obtenu des scores significativement différents entre le centre de Groningen et de Rotterdam, mais les auteurs ont attribué cela à la différence des personnes ayant réalisé l'examen neurologique dans les deux centres.

Lanting et coll. (1998a) ont trouvé que les résultats de leur étude corroboraient ceux obtenus dans la cohorte de la Caroline du Nord, par Gladen et coll. (1988) et Rogan et Gladen (1991). Ces derniers avaient en effet observé des déficits chez les enfants vers l'âge de deux ans qui n'étaient plus observés lorsque ceux-ci atteignaient l'âge de trois, quatre ou cinq ans. Toutefois, Lanting et coll. (1998a) ont reconnu que les données de la présente étude ne validaient pas celles obtenues dans la cohorte du Michigan pour le test « McCarthy ». Ces auteurs attribueraient cette différence au fait que ce test représente une mesure quantitative des habilités de l'enfant alors que l'examen neurologique est une mesure qualitative de la fonction cérébrale. Il est à noter qu'en présence d'un déficit d'origine fonctionnelle, les évaluations quantitative et qualitative devraient corroborer.

Patandin et coll. (1998), dans une étude prospective, ont analysé la relation entre l'exposition pré- et postnatale aux BPC et aux dioxines et le poids à la naissance ainsi que le taux de croissance entre la naissance et l'âge de 42 mois chez des enfants faisant partie de la cohorte des Pays-Bas. Plus précisément, le taux de croissance a été examiné par la taille ainsi que la circonférence crânienne à l'âge de dix jours et à trois, sept, 18, et 42 mois. Dans cette étude comme dans celle de Koopman-Esseboom et coll. (1996), seulement les enfants de Rotterdam ont été évalués et au total 207 enfants, dont 105 étaient nourris au sein et 102 au lait de formule, ont ainsi été évalués.

La mesure de l'exposition intra-utérine aux BPC, a été évaluée par la somme des concentrations de BPC 118, 138, 153 et 180 (Σ BPC) dans les plasmas ombilical et maternel. L'exposition postnatale aux BPC et dioxines a été calculée en multipliant le total TEQ obtenu dans le lait par le nombre de semaines d'allaitement rapporté par les mères. La concentration de Σ BPC dans le plasma maternel était de 2,04 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,59 – 7,35 $\mu\text{g/L}$). Cette concentration était de 0,40 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,08 – 2,08 $\mu\text{g/L}$) dans le plasma ombilical et de 391,5 $\mu\text{g/kg}$ de lipides (étendue = 173,7 – 1226,4 $\mu\text{g/kg}$ de lipides) dans le lait maternel. Dans ce dernier, les équivalents toxiques mesurés étaient de 13,9 ng/kg de lipides (étendue = 3,2 – 44,4 ng/kg de lipides) pour les congénères de BPC mon-ortho-chlorés, de 3,8 ng/kg de lipides (étendue = 1,6 – 26,2 ng/kg de lipides) pour les congénères di-ortho-chlorés, de 14,8 ng/kg de lipides (étendue = 4,4 – 45,7 ng/kg de lipides) pour les BPC coplanaires et de 30,6 ng/kg de lipides (étendue = 11,1 – 76,4 ng/kg de lipides) pour les dioxines, ce qui représente un total TEQ de 64,8 ng/kg de lipides (étendue = 28,0 – 155,0).

L'effet d'une exposition prénatale aux BPC sur le poids à la naissance a été évalué chez l'ensemble des enfants alors que, pour ne pas attribuer à l'exposition prénatale ce qui pourrait être attribuable à l'exposition postnatale, l'effet d'exposition prénatale aux BPC sur la croissance des enfants en bas âge a été étudié chez les enfants non allaités seulement. Par conséquent, les effets d'une exposition postnatale aux BPC et aux dioxines n'ont été évalués que chez les enfants allaités puisque cette exposition est majoritairement attribuable à l'allaitement.

Après transformation logarithmique des concentrations plasmatiques des BPC, Patandin et coll. (1998) ont fait une analyse de régression multiple tenant compte de facteurs de confusion potentiels. Les résultats ont été considérés statistiquement significatif lorsque $p \leq 0,05$. Les niveaux de BPC dans le plasma ombilical et le plasma maternel ont été négativement associés au poids de naissance avec $p = 0,03$ et $p = 0,057$, respectivement. Patandin et coll. (1998) ont en effet rapporté que les enfants du 90^e centile (P_{90}), pour lesquels les concentrations de BPC étaient plus élevées dans le plasma ombilical ($P_{90} = 0,80 \mu\text{g/L}$), pesaient 165 g de moins que les enfants du 10^e centile (P_{10}) ($P_{10} = 0,20 \mu\text{g/L}$). De même, les enfants du 50^e centile (P_{50}) pour lesquels ces concentrations étaient 0,41 $\mu\text{g/L}$ pesaient 86 g de moins que les enfants du 10^e centile. Par ailleurs, l'exposition prénatale aux BPC a été associée à un plus faible taux de croissance (le poids, la taille et la circonférence crânienne) de la naissance à l'âge de trois mois (toutes les valeurs de $p < 0,05$). Toutefois, cette association disparaissait entre trois et 42 mois. De même, aucune relation n'a été observée entre l'exposition postnatale aux BPC et aux dioxines et le taux de croissance chez le groupe nourri au sein.

Patandin et coll. (1998) ont conclu que, bien que le retard de croissance ait été décrit seulement chez les enfants en bas âge nés à terme, un retard de croissance qu'il advient pendant la vie intra-utérine ou après la naissance serait potentiellement nocif au développement de l'enfant. Les auteurs ont attribué la différence entre leurs résultats et ceux obtenus dans la cohorte de la Caroline du Nord à l'exposition

aux BPC qui serait probablement plus élevée aux Pays-Bas. Il est à noter que, même si un plus faible poids a été attribué significativement à l'exposition aux BPC, le poids à la naissance de la population à l'étude demeurait dans un intervalle considéré normal, soit entre 2900 et 3800 grammes. Par conséquent, le risque qu'une variation de poids de 85 à 165 g dans cet intervalle altère le développement de l'enfant apparaît négligeable.

Patandin et coll. (1999) ont pour leur part évalué, dans une étude longitudinale prospective, les effets d'une exposition environnementale aux BPC et aux dioxines sur la fonction cognitive d'enfants de la cohorte des Pays-Bas âgés de 42 mois. Au total, 395 enfants ont été évalués avec le test « K-ABC ». Ce dernier consistait en 11 critères standardisés adaptés aux enfants à l'âge préscolaire (entre 2,5 et 4,5 ans). Les critères peuvent être classés selon deux échelles évaluant le processus mental : une échelle pour le processus séquentiel et une échelle pour le processus simultané. La combinaison de ces deux scores forme celui de l'échelle cognitive. Les trois scores ont été normalisés avec une moyenne (\pm SD) de 100 ± 15 . Par ailleurs, la compréhension verbale a aussi été évaluée, mais seulement chez un sous-groupe de 193 enfants, avec le test « RDLS ». Les effets de l'exposition prénatale et de l'exposition postnatale, estimée par l'allaitement ou par la concentration courante chez les enfants âgés de 42 mois, ont été analysés par une régression linéaire multiple tenant compte de facteurs de confusion potentiels. Les résultats étaient considérés significatifs lorsque $p \leq 0,05$.

L'exposition prénatale, évaluée par la concentration de la Σ BPC dans le plasma maternel, a été associée significativement à de plus faibles scores aux trois échelles du test « K-ABC » pour l'ensemble du groupe (enfants allaités + non allaités). L'analyse de la relation exposition prénatale aux BPC – score « K-ABC » chez les enfants allaités et les enfants non allaités, séparément, a montré que cette association demeurait significative chez les enfants non allaités et disparaissait chez les enfants allaités ($p < 0,01$). Concernant le test « RDLS », alors qu'aucune association n'a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC, évaluée par le plasma maternel, et les scores obtenus, que ce soit pour l'ensemble du groupe (enfants allaités + non allaités) ou chez les enfants allaités, une association significative a émergé entre l'augmentation de cette exposition et de plus faibles scores chez les enfants nourris au lait de formule ($p = 0,03$; $n = 90$). Lorsque l'exposition prénatale a été évaluée par les mesures dans le cordon ombilical, une association significative a été obtenue, d'une part, avec le test « K-ABC » pour le processus simultané dans l'ensemble du groupe (allaités + non allaités) et, d'autre part, à la fois avec le « K-ABC » et le « RDLS » pour le processus simultané et la compréhension verbale, respectivement, chez les enfants non allaités.

Par ailleurs, Patandin et coll. (1999) ont catégorisé l'exposition prénatale estimée par la concentration de BPC dans le plasma maternel selon cinq groupes : *i*) $< 1,5$; *ii*) $1,5 - 1,99$; *iii*) $2,0 - 2,49$; *iv*) $2,5 - 2,99$ et *v*) $\geq 3 \mu\text{g/L}$. Le groupe le plus exposé (*i.e.*, $\geq 3 \mu\text{g/L}$) présentait un score au test « K-ABC » plus faible de quatre points comparé au groupe le moins exposé (*i.e.*, $< 1,5 \mu\text{g/L}$). Cette différence dans les scores a été observée pour les trois échelles d'évaluation. En revanche, aucune association entre l'exposition postnatale par l'allaitement et les scores au test « K-ABC » ou « RDLS » n'a été observée.

Vreugdenhil et coll. (2002a), comme cela a été mentionné précédemment, ont évalué dans une étude longitudinale prospective l'effet d'une exposition environnementale aux BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant de 84 mois (moyenne \pm SD = $6,7 \pm 0,3$ ans). Le développement des

enfants allaités pendant plus de six semaines (BF) a été comparé à celui d'enfants nourris au lait maternisé durant sept mois (FF) (groupe de référence).

Chez les enfants allaités, les concentrations médianes de Σ BPC118, 138, 153, 180 dans le plasma maternel et dans le plasma du cordon ombilical étaient de 2,22 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,73 – 7,35 $\mu\text{g/L}$) et de 0,38 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,08 – 2,08 $\mu\text{g/L}$), respectivement. Chez les enfants non allaités, les valeurs correspondantes étaient de 1,85 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,59 – 5,08 $\mu\text{g/L}$) et de 0,34 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,08 – 1,98). Par ailleurs, pour l'évaluation des effets, le test utilisé était le test « McCarthy » dans ses volets qui concernent à la fois l'indice cognitif général (GCI), la capacité cognitive et l'habileté motrice.

En considérant l'exposition prénatale aux BPC estimée dans le plasma maternel, les auteurs ont comparé les scores au test « McCarthy » obtenus chez les enfants allaités par rapport à ceux obtenus chez les enfants non allaités. Une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été observée pour le score du CGI et de l'échelle de la mémoire. Aucune différence significative n'a par contre été observée entre les deux groupes pour l'échelle de l'habileté motrice. Cependant, dans l'analyse de régressions multiples, l'exposition prénatale aux BPC, après contrôle des différents facteurs de confusion, n'a pas été associée de façon significative ($p < 0,05$) au score GCI, ni à la capacité de mémorisation ou à l'habileté motrice. Effectivement, l'effet de l'exposition prénatale aux BPC sur les scores aux différents tests n'était pas significativement différent pour les groupes d'enfants allaités et non allaités. Néanmoins, l'effet de l'exposition aux BPC sur la capacité de mémorisation était significativement modifié par l'âge de la mère ($p = 0,027$) et le QI maternel ($p = 0,05$). De même, l'effet de l'exposition aux BPC sur l'habileté motrice était aussi significativement modifié par le QI parental ($p = 0,021$) et le « Home Observation for Measurement of the Environment scale » (« HOME ») qui mesure le niveau des stimulations dans l'environnement familial qui peut être déterminant dans le développement de l'enfant. Par ailleurs, aucune association significative n'a été observée entre l'exposition postnatale aux BPC ou aux PCDD et PCDF par la lactation et les scores aux différents tests.

Il est à noter que bien qu'avant ajustement pour les facteurs de confusion dont le « HOME », une différence dans les scores au test « McCarthy » a été observée entre les groupes d'enfants allaités et non allaités; après ajustement pour ces facteurs de confusion, cette différence disparaissait. Ceci est en accord avec le fait que les concentrations de BPC dans le plasma maternel et le plasma du cordon ombilical étaient similaires entre ces deux groupes. En revanche, cette étude fait ressortir les paramètres socio-économiques et culturels pouvant affecter le développement mental et moteur de l'enfant.

Vreugdenhil et coll. (2004a), dans une étude de cohorte prospective, ont cherché à évaluer si une exposition au bruit de fond des BPC et des dioxines était associée à des effets neuropsychologiques chez des enfants à l'âge de neuf ans. Au total 207 paires de mère-enfant de race blanche ont été recrutées dans la cohorte originale. Pour être éligible à cette étude, les enfants devaient avoir fait partie de l'étude de Vreugdenhil et coll. (2002a). Le groupe « exposé » était composé de 105 enfants allaités (BF) pendant au moins six semaines. Le groupe contrôle était formé de 102 enfants nourris exclusivement au lait maternisé (FF) jusqu'à l'âge de sept mois.

Lorsque les enfants ont atteint l'âge de neuf ans (moyenne = $9,2 \pm 0,2$ ans), les auteurs ont invité les 26 enfants les moins exposés et les 26 enfants les plus exposés à participer à la présente étude, en considérant à la fois les enfants allaités et ceux non allaités. Afin d'explorer davantage la différence du degré d'exposition, les auteurs ont également considéré la durée de l'allaitement. Six groupes d'exposition ont donc été formés (à partir des 104 enfants) en considérant soit la concentration de BPC (« élevée » ou « basse »), soit l'allaitement (BF, FF) ou soit la durée de l'allaitement (considérée courte lorsqu'elle était de six à 16 semaines, BF_{court} et longue lorsqu'elle est de 17 semaines ou plus, BF_{long}). Dans le groupe considéré comme montrant des concentrations « basses » de BPC, les diverses concentrations médianes de la Σ BPC étaient : 1,40 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,59 – 1,93 $\mu\text{g/L}$) dans le plasma maternel, 0,29 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,08 – 0,63 $\mu\text{g/L}$) dans le plasma du cordon ombilical et 275,7 $\mu\text{g/kg}$ de lipides (étendue = 173,7 – 566,1 $\mu\text{g/kg}$ de lipides) dans le lait maternel. Dans le groupe d'exposition montrant des concentrations « élevées » de BPC, les concentrations de la Σ BPC étaient de 3,22 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 2,51 – 5,08 $\mu\text{g/L}$) dans le plasma maternel, de 0,56 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,25 – 1,98 $\mu\text{g/L}$) dans le plasma du cordon et de 572,4 $\mu\text{g/kg}$ de lipides (étendue = 333,6 – 804,5 $\mu\text{g/kg}$ de lipides) dans le lait maternel.

L'évaluation de l'état neuropsychologique a été effectuée à l'aveugle à l'hôpital, lors d'une rencontre d'une durée de deux heures avec un psychologue. Cette évaluation comprenait quatre tests : i) le « Rey Complex Figure Test » qui évalue selon deux échelles l'organisation et la mémoire visuelle spatiale; ii) le « SRTT » qui évalue l'attention; iii) le « Auditory-Verbal Learning » qui évalue la mémoire à long et à court terme; iv) le « Tower of London » (« TOL ») qui évalue la fonction exécutive.

Des analyses de régressions multiples pour évaluer les différentes variables neuropsychologiques ont d'abord été effectuées en comparant les enfants selon leurs niveaux d'exposition prénatale aux BPC (« élevé » versus « bas »). Ainsi, pour le « SRTT », ils ont rapporté un temps de réponse significativement plus long ($p = 0,041$) avec une plus grande variation (SD) ($p = 0,002$) chez les enfants les plus exposés aux BPC par rapport aux moins exposés. Ce même type d'observation a été fait pour le TOL puisque les enfants plus exposés ont performé significativement moins bien que les enfants moins exposés ($p = 0,007$). Toujours pour le « TOL » et de la même façon, les auteurs ont rapporté que les enfants allaités au moins 17 semaines (BF_{long}) ont performé significativement moins bien que les enfants non allaités (FF) ($p = 0,015$). Par ailleurs, pour la première tâche du test « Rey Complex Figure Test » (stratégie de copie), lorsque les auteurs ont comparé les enfants allaités six semaines et plus (BF_{court} ou BF_{long}) avec les enfants non allaités (FF), les enfants allaités montraient une performance significativement plus faible ($p = 0,028$ et $0,038$, respectivement). Il faut souligner que la comparaison des enfants selon leurs niveaux d'exposition prénatale aux BPC (« élevé » versus « bas ») n'a montré aucune différence significative dans les scores aux tests « Complex Figure Test » et « CVLT ». De même, les scores obtenus pour le « AVLT » et le « SRTT » n'étaient pas statistiquement différents entre les enfants allaités, qu'ils soient BF_{court} ou BF_{long}, et les enfants non allaités. Pour l'ensemble des tests, Vreugdenhil et coll. (2004a) n'ont mis en évidence aucune différence de performance entre les enfants allaités entre six et 16 semaines et ceux allaités 17 semaines et plus.

Pour les auteurs, ces données fournissent l'évidence d'effets négatifs de l'exposition aux BPC par la lactation sur les scores au « TOL » même si aucun signe clinique n'a été détecté. Selon eux, comme le cortex frontal se développe plus tardivement que le reste du cortex, il pourrait être impliqué dans un mécanisme neurotoxique attribuable à une exposition postnatale via l'allaitement.

Il est à noter qu'aux Pays-Bas, la cohorte a été formée à titre volontaire, ce qui a pu introduire un biais de sélection. Par ailleurs, l'étude menée par Vreugdenhil et coll. (2004a) est la seconde après celle de Walkowiak et coll. (2001) à associer l'allaitement à un effet négatif sur le développement mental et moteur de l'enfant. Par ailleurs, les mères qui n'allaitaient pas recevaient gratuitement du lait maternisé pour nourrir leur enfant. Ceci était fait dans le but de contrôler l'exposition postnatale dans ce groupe. En revanche, cela a pu accentuer la différence socio-économique entre les exposés et les contrôles, d'autant plus que les mères qui allaitaient leur enfant n'ont eu aucune compensation.

Par ailleurs, pour cette cohorte, des données sont disponibles sur le niveau d'exposition aux dioxines et furannes, quoique seulement dans le lait maternel, donc pour les enfants allaités uniquement. De même, dans cette cohorte, même si les concentrations de certains congénères les plus persistants sont disponibles, étant donné la corrélation élevée entre les différents congénères, il demeure difficile voire impossible de relier un effet spécifique à un seul congénère. Ainsi, il apparaît important de considérer les BPC totaux dans l'analyse des risques reliés à leurs effets, tout en considérant que ces effets concernent les BPC totaux et tous les contaminants qui leurs sont corrélés dont les dioxines et furannes.

En somme, dans la cohorte des Pays-Bas, lorsqu'on considère l'analyse de régressions multiples, tout comme dans celle du Michigan (Jacobson et Jacobson, 2002), aucun effet sur les échelles du GCI et des habiletés motrices du test « McCarthy » n'a été observé. Cependant, alors qu'aux Pays-Bas aucun effet n'a été mis en évidence pour l'échelle de la capacité de mémorisation pour ce test, au Michigan, cette échelle était négativement associée à l'exposition prénatale aux BPC (Jacobson et Jacobson, 2001). Il est à noter qu'au Michigan, l'exposition prénatale aux BPC totaux rapportée était de 1,25 mg/kg de lipides dans le lait maternel et aux Pays-Bas, la somme des concentrations des congénères de BPC 118, 138, 153, 180 était de 0,403 mg/kg de lipides de lait, ce qui correspond à $\approx 0,93$ mg/kg de lipides de lait pour le total des BPC, en considérant que ces congénères représentent 43,6 % du total des BPC tel que déterminé par Newsome et coll. (1995). Autrement dit, il y a une incohérence entre ces deux résultats. Par ailleurs, le suivi de la cohorte des Pays-Bas présente aussi certaines incohérences. Par exemple, l'ensemble de la cohorte ne présentait pas, à 4,5 ans, de problèmes de mémorisation associés à l'exposition pré ou postnatale aux BPC, alors que chez ces mêmes enfants, à l'âge de neuf ans, des déficits ont été mis en évidence.

Dans la cohorte des Pays-Bas, le déficit au niveau du développement mental et moteur est faible et n'est pas prédictif de l'avenir des enfants. Différents auteurs ont rapporté que rien ne distinguait cliniquement les enfants dans cette cohorte, sans compter que différents facteurs de confusion peuvent interférer dont le « HOME » et certaines caractéristiques familiales.

10.1.5 Étude réalisée en Allemagne

10.1.5.1 Winneke et coll. (1998) et Walkowiak et coll. (2001)

Winneke et coll. (1998) comme Walkowiak et coll. (2001) ont réalisé une étude longitudinale prospective dans la cohorte allemande. Winneke et coll. (1998) ont évalué la relation entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests « Bayley » et « FTII » chez les enfants de cette cohorte à l'âge de sept mois. Par ailleurs, comme les effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant engendrent beaucoup d'incertitudes, Walkowiak et coll. (2001) se sont donnés comme objectif de vérifier si l'exposition pré- et postnatale aux BPC pouvait effectivement avoir un tel effet et, le cas

échéant, si un environnement familial stimulant pouvait contrecarrer cet effet. Quant à Walkowiak et coll. (2001), ils ont évalué le développement psychologique et mental de la progéniture de la cohorte allemande à l'âge de sept, 18, 30 et 42 mois. Les tests utilisés ont été le « Bayley » à l'âge de sept, 18 et 30 mois et le « Kaufman Assessment Battery for Children » (« K-ABC ») à l'âge de 42 mois. Le niveau et la qualité des stimulations dans l'environnement familial ont aussi été évalués par le « Home Observation for Measurement of the Environment scale » (« HOME ») lors d'une rencontre structurée avec la mère et l'enfant âgé de 18 mois à la résidence familiale.

Entre octobre 1993 et mai 1995, 171 paires de mère et leur enfant ont été recrutées dans trois hôpitaux de Düsseldorf. Les congénères de BPC ont été mesurés dans le sang du cordon ombilical, dans le lait maternel collecté moins de deux semaines après la naissance et dans le sérum de l'enfant à l'âge de 42 mois. L'exposition prénatale a été évaluée à partir de la somme des concentrations de BPC 138, 153 et 180 (Σ BPC) dans le sang ombilical. L'exposition postnatale a été estimée, d'une part, par le produit de la concentration de Σ BPC dans le lait maternel et du nombre de semaines d'allaitement et, d'autre part, par la concentration Σ BPC dans le sérum sanguin de l'enfant à l'âge de 42 mois. Les médianes des concentrations des BPC dans le sang ombilical, dans le lait maternel et dans le sérum de l'enfant étaient de 0,39 $\mu\text{g/L}$, de 404 $\mu\text{g/kg}$ de lipides et de 1,22 $\mu\text{g/L}$, respectivement. La concentration moyenne de Σ BPC, rapportée par Winneke et coll. (1998), était de 0,55 $\mu\text{g/L}$ dans le plasma ombilical et 427 $\mu\text{g/kg}$ de lipides dans le lait maternel. Le niveau de l'exposition des enfants a ensuite été subdivisé en trois groupes selon la durée de l'allaitement : « Niveau haut » pour un allaitement de plus de quatre mois; « Niveau moyen » pour un allaitement d'une durée variant entre deux semaines et quatre mois; « Niveau bas » pour moins de deux semaines. Lorsque Walkowiak et coll. (2001) ont considéré l'exposition aux BPC en fonction de la durée de l'allaitement, les concentrations médianes de BPC dans le sérum à 42 mois étaient de 0,36, 0,68 et 1,37 $\mu\text{g/L}$, respectivement, pour les niveaux d'allaitement « Bas », « Moyen » et « Élevé ».

Dans l'étude menée par Winneke et coll. (1998), une régression multiple linéaire a été réalisée en considérant la Σ BPC comme la variable explicative et les effets sur le développement comme la variable dépendante. Cette analyse a permis la mise en évidence d'une association négative significative entre la concentration de la Σ BPC dans le lait maternel prélevé à deux et à quatre semaines après l'accouchement et les scores obtenus au MDI ($p < 0,05$). Aucune association significative n'a cependant été observée entre cette exposition et les scores au PDI ou au « FTII ». De même, lorsque l'exposition prénatale aux BPC a été évaluée par la mesure dans le cordon ombilical, aucun lien avec les scores aux tests, que ce soit le « Bayley » ou le « FTII » n'a été mis en évidence. Winneke et coll. (1998) ont noté que, pour être en mesure d'intégrer ces observations dans le cadre d'une évaluation du risque, il est nécessaire de considérer à la fois les données ultérieures sur le développement pour cette cohorte de même que pour les autres cohortes européennes affiliées à ce projet.

Walkowiak et coll. (2001) ont pour leur part effectué des analyses régressions multiples pour relier les concentrations de BPC dans le lait maternel et le « HOME » aux scores aux tests « Bayley » et « K-ABC ». Ces auteurs ont observé une association négative entre les concentrations de BPC et les scores aux tests « Bayley » et « K-ABC » aux différents âges tests (7, 18 et 30 mois pour le « Bayley » et 42 mois pour le « K-ABC »). L'association était à la limite de la signification pour le score au test « Bayley » à 7 et à 18 mois et elle était significative pour le test « Bayley » à l'âge de 30 mois et le test « K-ABC » à 42 mois. Pour la période de sept à 30 mois, lorsque la concentration de BPC dans le lait

maternel passait de 173 (5^e centile) à 679 µg/kg de lipides (95^e centile), le score au test « Bayley » pour le PDI diminuait de 9,1 points (IC95 % = -17,2; -1,02) et celui du test « Bayley » pour le MDI diminuait de 8,3 points (IC95 % = -16,5; 0,0). Quant à l'environnement familial, tel qu'évalué par le « HOME », les auteurs ont observé un effet positif sur le développement moteur et mental de l'enfant et cet effet devenait plus prononcé à partir de l'âge de 30 mois. L'impact positif du « HOME » apparaissait par ailleurs plus fort que l'effet négatif de l'exposition aux BPC. Par exemple, à l'âge de 30 mois, l'augmentation du score PDI du test « Bayley » associée à celle du « HOME » était de 17,7 tandis que la diminution du score associée à la concentration de BPC dans le lait maternel était seulement de 9,9 points.

Il apparaît donc qu'un environnement familial stimulant arriverait à contrecarrer les effets négatifs attribuables aux BPC sur le score au test « Bayley ». Par ailleurs, l'exposition postnatale évaluée à la fois par l'allaitement et la concentration sérique des BPC chez l'enfant a été associée significativement ($p = 0,031$ et $p = 0,025$ respectivement) à une diminution du score au test « K-ABC » à l'âge de 42 mois.

Walkowiak et coll. (2001) ont conclu que les effets des BPC sur le développement ne sont pas indubitables, d'autant plus que 90 % de l'exposition aux BPC est d'origine alimentaire par les graisses animales qui contiennent d'autres contaminants que les BPC tels que les dioxines et furannes. Les auteurs ont rapporté qu'un environnement familial favorable pouvait contrecarrer les effets des BPC.

Il est à noter que les résultats de cette étude, concernant l'absence d'association entre l'exposition prénatale aux BPC et les effets sur le développement de la naissance à l'âge de 42 mois (Winneke et coll. 1998), sont en contradiction avec ceux obtenus au Michigan par Jacobson et Jacobson (1996 et 2001). Toutefois, Walkowiak et coll. (2001) n'ont pas exclu que cette exposition puisse avoir un effet après l'âge de 42 mois. Walkowiak et coll. (2001) ont aussi pu mettre en évidence l'environnement familial comme étant un facteur important pouvant influencer le développement de l'enfant. Il faut donc s'interroger sur la pertinence des associations observées entre les BPC et le développement de l'enfant lorsque ce facteur n'est pas contrôlé. Par ailleurs, cette étude est la première à mettre en évidence une association entre l'exposition postnatale aux BPC et le développement de l'enfant; ce résultat est contradictoire avec ceux obtenus dans les cohortes du Michigan et des Pays-Bas.

10.1.6 Étude réalisée en Suède

10.1.6.1 Rylander et coll. (1998)

Rylander et coll. (1998) ont évalué, dans une étude cas-témoin chez des épouses de pêcheurs de la mer Baltique, la relation entre les concentrations en BPC et le risque d'un faible poids à la naissance de leur progéniture. Durant la période 1973 – 1991, 757 épouses de pêcheurs de la Côte Est suédoise ont donné naissance à 1 501 enfants. Les cas étaient composés de 89 mères dont l'enfant avait présenté un poids à la naissance situé entre 1,50 et 2,75 kg. Si la mère avait donné naissance à plus d'un enfant de petit poids, seul le plus âgé était retenu dans cette étude. Au total, 57 cas ont pris part à l'étude. Le groupe contrôle était composé de mères ayant eu un enfant avec un poids à la naissance entre 3,25 et 4,50 kg, sans malformation. À l'origine, chaque cas a été apparié avec deux témoins en tenant compte du sexe, de la parité et de l'année de naissance. Sur les 162 personnes témoins éligibles, 135 témoins ont participé à la présente étude. En Suède, dans le cadre du dépistage de la rubéole chez la femme enceinte, des prélèvements sanguins sont réalisés chez les femmes pendant la grossesse. Par ailleurs,

comme des échantillons sanguins sont aussi systématiquement congelés dans certaines régions, il a été possible d'obtenir des échantillons pour deux cas et 18 contrôles. Rylander et coll. (1998) ont élaboré un modèle tenant compte des analyses réalisées en 1995 et de celles obtenues au moment du dépistage de la rubéole chez les 20 personnes, ce qui leur a permis d'extrapoler, à partir de la concentration de BPC obtenue en 1995, celle de la période de grossesse pour chaque participante. Ce modèle tenait compte aussi des périodes d'allaitement et de la réduction de la concentration des BPC dans les poissons de la mer Baltique.

L'exposition aux BPC a été évaluée par la concentration sérique du congénère BPC 153 dans le plasma maternel. Pour les mesures réalisées en 1995, la concentration plasmatique médiane du BPC 153 était de 190 µg/kg de lipides (étendue = 40 – 780 µg/kg de lipides) chez les cas et de 160 µg/kg de lipides (étendue = 20 – 570 µg/kg de lipides) chez les témoins. La concentration des BPC pendant l'année de la naissance de l'enfant a été estimée par le modèle cinétique en assumant une réduction de la concentration en BPC de 33 % par période d'allaitement et une demi-vie des BPC de cinq ans en dehors de cette période. En considérant la réduction annuelle de la concentration de BPC dans le poisson, Rylander et coll. (1998) ont simulé deux scénarios d'exposition possibles. Des réductions annuelles de 3% et de 5% de la concentration des BPC dans le poisson ont été respectivement envisagées. En considérant cette réduction de 3 %, la concentration médiane plasmatique maternelle pendant l'année de naissance reconstruite à l'aide du modèle était estimée à 300 µg/kg de lipides (étendue = 60 – 1 250 µg/kg de lipides) chez les cas et de 240 µg/kg de lipides (étendue = 30 – 1 020 µg/kg de lipides) chez les témoins. En assumant une réduction annuelle de la concentration des BPC dans le poisson de 5 %, chez les cas, la concentration médiane reconstruite était estimée à 350 µg/kg de lipides (étendue = 70 – 1 670 µg/kg de lipides) et chez les contrôles, elle était estimée à 310 µg/kg de lipides (étendue = 30 – 1 500 µg/kg de lipides).

Dans l'analyse statistique, les concentrations obtenues en 1995 de même que celles estimées avec le modèle cinétique pour l'année de naissance de l'enfant ont été considérées à la fois en termes de variable continue et de variable catégorique. Après ajustement selon des facteurs de confusion potentiels, l'augmentation de la concentration du BPC 153 mesurée dans le plasma maternel en 1995, considérée comme une variable continue, était associée à un plus faible poids à la naissance (OR = 1,18; IC 95 % = 0,86 – 1,63 par augmentation de 100 µg/kg de lipides). Lorsque la variable d'exposition a été considérée comme une variable catégorique, une concentration en BPC supérieure à 200 µg/kg de lipides était associée à un plus faible poids à la naissance (OR = 1,8; IC 95 % = 0,8 – 4,0). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque Rylander et coll. (1998) ont considéré l'estimation de l'exposition prénatale par le modèle cinétique. Le seuil obtenu cette fois était de 300 ou de 400 µg/kg de lipides. En assumant les réductions annuelles de la concentration des BPC à 3 % et à 5 %, le risque (OR) d'avoir un enfant de petit poids était estimé à 2,1 (IC 95 % = 1,0 – 4,7) et à 2,3 (IC 95 % = 0,9 – 5,9), respectivement. Toutefois, l'exposition prénatale aux BPC estimée par modélisation et considérée comme variable continue n'a pas été associée au poids à la naissance.

Rylander et coll. (1998) ont conclu que leur étude montrait qu'une exposition prénatale aux BPC relativement élevée augmenterait le risque d'avoir un enfant de faible poids à la naissance. Il est à noter que tous les OR comprenaient la valeur 1 et, de ce fait, sur la base de ces données, l'hypothèse nulle ne peut être écartée.

10.1.7 Études réalisées en Ukraine

10.1.7.1 Gladen et coll. (2003)

Gladen et coll. (2003), dans une étude transversale, ont évalué la relation entre l'exposition prénatale aux BPC ainsi qu'à neuf pesticides dont le DDE et le HCB et le poids à la naissance. Deux cents mères enceintes ont été recrutées dans une cohorte européenne et devaient avoir une résidence permanente dans l'une des deux villes ukrainiennes : Kyiev (100 femmes) ou Dniprodzerzhinsk (100 femmes). Au total, 50 % des femmes étaient âgées de moins de 30 ans et 50 % avaient plus de 30 ans.

Le poids à la naissance a été obtenu pour 197 nouveau-nés entre novembre 1993 et décembre 1994 et le poids relatif pour chacun a été calculé. Il s'agit du rapport du poids observé sur le poids moyen ajusté au terme de la grossesse. Par ailleurs, les concentrations de sept pesticides (p,p'-DDT, p,p'-DDE, bêta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzène, trans-nonachlore, oxychlorane, heptachlore époxyde) et de onze congénères ou de paires de congénères des BPC (BPC 28, 44, 66, 101/90, 105, 118, 138/160, 153/132, 170/190, 180 et 187) ont été mesurés dans le lait maternel récolté le quatrième ou le cinquième jours après la naissance. Étant donné que les concentrations de BPC dans différents tissus sont hautement corrélées, les concentrations de BPC dans le lait maternel ont été employées comme indice de l'exposition prénatale. La concentration médiane dans le lait obtenue pour les différents congénères était de 14 µg/kg de lipides pour le BPC 28, 11 µg/kg de lipides pour le BPC 44, 24 µg/kg de lipides pour le BPC 66, 23 µg/kg de lipides pour le BPC 101/90, 18 µg/kg de lipides pour le BPC 105, 93 µg/kg de lipides pour le BPC 118, 134 µg/kg de lipides pour les BPC 138/160, 149 µg/kg de lipides pour les BPC 153/132, 72 µg/kg de lipides pour les BPC 170/190, 55 µg/kg de lipides pour le BPC 180 et 12 µg/kg de lipides pour le BPC 187.

Lorsque Gladen et coll. (2003) ont divisé l'échantillon en tertiles en fonction de la concentration des BPC dans le lait maternel, aucune association statistiquement significative ($p < 0,05$) avec le poids relatif à la naissance n'a été mise en évidence après contrôle des facteurs de confusion potentiels. En ce qui concerne les autres contaminants, les auteurs n'ont pas observé d'association évidente avec le poids à la naissance. Ces résultats ont amené Gladen et coll. (2003) à conclure que l'exposition prénatale à ces différents composés chimiques, aux concentrations observées dans cette population, n'affectait pas le poids à la naissance.

Il est à noter qu'encore une fois, des divergences sont observées entre les études. En effet, aux Pays-Bas, Schantz et coll. (2003) ont rapporté dans leur revue qu'une association à la limite de la signification ($p = 0,057$; $n = 203$) a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC et la diminution du poids à la naissance. Une concentration pondérée de BPC totaux de 983 µg/kg de lipides peut être calculée à partir de la concentration moyenne dans le lait maternel de 428,5 µg/kg lipides observée pour la somme des congénères de BPC 118, 138, 153, 180 et en considérant que ces congénères représentent 43,6 % du total des BPC tel que déterminé par Newsome et coll. (1995). Quant à Gladen et coll. (2003), ils n'ont observé aucune association entre l'exposition prénatale aux BPC et la diminution du poids à la naissance alors que la concentration observée pour la somme des congénères de BPC mesurés dans le lait maternel était de 605 µg/kg de lipides. Cette dernière valeur correspond à une concentration pondérée de BPC totaux de 1 009 µg/kg de lipides, en considérant que la somme des BPC mesurés par ces auteurs représente 59,9 % du total des BPC selon Newsome et coll. (1995).

10.1.8 Méta-analyse de Longnecker et coll. (2003)

Dans une étude de type méta-analyse, Longnecker et coll. (2003) avaient pour objectif d'exprimer d'une façon uniforme les niveaux d'exposition aux BPC répertoriés dans dix études portant sur l'effet de l'exposition à de faibles doses de BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant Rogan et coll., 1986b; Jacobson et Jacobson, 1996; Patandin et coll., 1999; Darvill et coll., 2000; Korricks et coll., 2000; Steuerwald et coll., 2000; Muckle et coll., 2001; Walkowiak et coll., 2001; James et coll., 2001; Longnecker et coll., 2001). Les niveaux d'exposition n'étant pas quantifiés de la même manière dans les différentes études, les auteurs avaient observé que l'interprétation des données humaines concernant ce type d'effets demeurait problématique. Longnecker et coll. (2003) ont alors combiné l'ensemble des données originales publiées en se basant, d'une part, sur les analyses réalisées dans les différents laboratoires et, d'autre part, sur des calculs à partir des données publiées. Le principal paramètre de cette comparaison était le niveau médian du congénère de BPC 153 dans le sérum maternel pendant la grossesse puisque ce congénère était prépondérant et hautement corrélé au total des BPC. Lorsque les données du congénère de BPC 153 dans le sérum sanguin chez les mères n'étaient pas disponibles, un facteur de conversion a été utilisé pour convertir la concentration de ce congénère dans le lait en une concentration équivalente dans le plasma maternel. Un facteur de conversion pour les méthodes analytiques utilisées a aussi été appliqué. La concentration médiane du BPC 153 dans les dix études s'est échelonnée de 30 à 450 µg/kg de lipides (Tableau 10-1) et la médiane des dix médianes était 110 µg/kg de lipides.

Les auteurs ont constaté que : *i*) la distribution de l'exposition du congénère BPC 153 dans le plasma maternel se chevauchait sensiblement entre la plupart des études; *ii*) les niveaux d'exposition dans l'étude menée dans les Îles Féroé étaient de trois à quatre fois plus élevés que dans la plupart des autres études; *iii*) les niveaux d'exposition dans les deux plus récentes études des États-Unis représentaient un tiers des niveaux mesurés dans les quatre études américaines réalisées plus tôt ou dans les études hollandaises, allemandes et du Nord du Québec.

Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'en rendant les études plus comparables entre elles sur le plan de l'exposition, les résultats de leur analyse permettront de mieux vérifier la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur le développement neurologique.

Le coefficient de variation pour les dix valeurs médianes était de 88 % et serait dû à une différence entre les différents laboratoires. Lorsque Longnecker et coll. (2003) ont exclu les deux plus récentes études américaines et celle des Îles Féroé, le coefficient de variation est devenu 20 %, ce qui est comparable aux observations faites pour le congénère BPC 153 dans d'autres études.

Tableau 10-1 Comparaison de la concentration plasmatique médiane du congénère BPC 153 dans dix études portant sur les effets des BPC sur le développement neurologique tel que rapporté dans Longnecker et coll. (2003)

| Références | Population à l'étude | Année de la collection des échantillons | Médiane du BPC 153 (µg/kg de lipides plasmatiques) |
|-----------------------------|------------------------------------|---|--|
| Longnecker et coll. (2001) | US (11 villes) | 1959-1965 | 140 |
| James et coll (2002) | US (Californie) | 1964-1967 | 130 |
| Rogan et coll. (1986b) | US (Caroline du Nord) | 1978-1982 | 80 |
| Jacobson et Jacobson (1996) | US (Michigan) | 1980-1981 | 120 |
| Patandin et coll. (1999) | Pays Bas (2 villes) | 1990-1992 | 100 |
| Darvill et coll. (2000) | New York ^a | 1991-1994 | 40 ^a |
| Walkowiak et coll. (2001) | Allemagne | 1993-1995 | 140 |
| Korrick et coll. (2000) | Massachusetts ^a | 1993-1998 | 30 ^a |
| Steuerwald et coll. (2000) | Danemark (Îles Faroe) ^a | 1994-1995 | 450 ^a |
| Muckle et coll. (2001) | Canada (Nord du Québec) | 1995-1998 | 100 |

^a Études exclues.

Longnecker et coll. (2003) ont reconnu que leur travail avait des limites. En effet, comme le BPC 153 est le congénère représentant la fraction des BPC totaux la plus élevée, sa proportion pourrait varier selon les sources d'exposition pour les différentes populations. Cependant, les auteurs ont admis que : si la concentration de la somme des congénères de BPC est responsable de la toxicité et qu'elle est proportionnelle à celle du BPC 153, ce dernier serait une indication utile du niveau d'exposition relatif à travers les études.

10.2 EFFETS DES BPC SUR LA REPRODUCTION

10.2.1 Études réalisées au Canada

10.2.1.1 Lebel et coll. (1998)

Lebel et coll. (1998) ont étudié le potentiel toxique des BPC sur le système reproducteur féminin en comparant les concentrations d'organochlorés mesurées dans les lipides plasmatiques de femmes ayant eu récemment un diagnostic d'endométriose avec celles de femmes ne présentant pas ce diagnostic. Toutes les femmes recrutées en 1994 pour cette étude avaient été convoquées pour passer une laparoscopie dans une clinique d'endocrinologie reproductive et d'infertilité située dans la ville de Québec. Quatre-vingt six femmes avec endométriose et 70 femmes sans endométriose ont participé à cette étude cas-témoins. Les participantes étaient âgées entre 18 et 50 ans. Au total, 14 congénères de BPC (BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187) ont été mesurés par GC sur colonne capillaire par une méthode dont la limite de détection était de 0,02 µg/L de plasma. Par ailleurs, 11 pesticides ont aussi été mesurés dans le plasma sanguin des participantes dont les p,p'-DDT et DDE.

Pour chaque congénère analysé, ces auteurs ne rapportent aucune différence significative entre les concentrations mesurées chez les cas et celles observées chez les témoins ($p > 0,05$). La somme des concentrations moyennes (géométrique) des différents congénères mesurés (Σ BPC) chez les cas était

de 123,5 µg/kg de lipides plasmatiques (IC95 % = 113,3 – 134,7 µg/kg de lipides plasmatiques) et, chez les témoins, cette concentration était de 119,3 µg/kg de lipides plasmatiques (IC95 % = 108,9 – 130,5 µg/kg de lipides plasmatiques). Pour le p,p'-DDE, la concentration moyenne (géométrique) était de 227,7 µg/kg de lipides plasmatiques chez les cas (IC95 % = 199,3 – 259,4 µg/kg de lipides plasmatiques) et de 218,2 µg/kg de lipides plasmatiques chez les témoins (IC95 % = 185,5 – 256,8 µg/kg de lipides plasmatiques). Par conséquent, aucune relation entre l'endométriase et le p,p'-DDE n'a été mise en évidence dans la présente étude. Le même type d'observation a été fait pour les autres pesticides. Lebel et coll. (1998) ont conclu que l'exposition aux BPC ou aux pesticides organochlorés, aux concentrations décrites dans la présente étude, ne représente pas un facteur de risque significatif pour la population générale.

10.2.1.2 Hamel et coll. (2003)

Hamel et coll. (2003) ont évalué la relation entre une exposition maternelle environnementale aux BPC 153, à l'Aroclor 1260, au DDE et au DDT présents au niveau bruit de fond avec les concentrations du calcium (Ca^{2+}) dans le sérum maternel et dans le placenta ainsi que le transfert placentaire du Ca^{2+} vers le syncytiotrophoblaste. Cette recherche a été motivée par le fait que les composés organochlorés sont connus affecter l'homéostasie du Ca^{2+} . Ce dernier est nécessaire au développement et à la croissance du fœtus. Le transfert du Ca^{2+} se fait par l'intermédiaire du syncytiotrophoblaste en empruntant les canaux calciques et en se liant à une protéine liante de Ca^{2+} (CaBP), ce qui lui permet d'atteindre la circulation fœtale.

Trente femmes enceintes ont ainsi été recrutées dans un CLSC de la région du Sud-Ouest du Québec. Le Ca^{2+} ainsi que les différents organochlorés ont été mesurés dans le sérum sanguin des mères, le sérum du cordon ombilical et dans les tissus placentaires au terme de la grossesse. La concentration moyenne (\pm SE) pour l'AR-1260 était de $1,10 \pm 0,11$ µg/L dans le sérum des mères, de $0,18 \pm 0,03$ µg/L dans le sérum du cordon et de $0,04 \pm 0,01$ µg/kg dans le placenta. Pour le BPC 153, la concentration sérique moyenne (\pm SE) était de $0,012 \pm 0,01$ µg/L chez la mère, de $0,02 \pm 0,00$ µg/L dans le sérum ombilical et de $9,47 \pm 3,72$ µg/kg dans les tissus placentaires. Pour le DDE, la concentration moyenne (\pm SE) était de $0,55 \pm 0,05$ µg/L dans le sérum des mères, de $0,18 \pm 0,02$ µg/L dans le sérum du cordon et de $58,56 \pm 5,93$ µg/kg dans le placenta. Pour le DDT, la concentration moyenne (\pm SE) était de $0,038 \pm 0,004$ µg/L dans le sérum des mères, de $0,013 \pm 0,002$ µg/L dans le sérum du cordon et de $0,774 \pm 0,774$ µg/kg dans le placenta. Les concentrations de l'AR-1260, du BPC 153 du DDE et du DDT étaient respectivement 6,1, 6,0, 3,1 et 2,9 fois plus basses dans le sérum du cordon ombilical que dans le sérum de la mère au terme de la grossesse. La concentration du BPC 153, du DDE et de l'AR-1260 étaient significativement corrélées dans les trois compartiments (sérum ombilical, sérum maternel et tissus placentaires). Le DDT, quant à lui, n'était pas corrélé aux autres organochlorés dans la présente étude. Cependant, les concentrations ajustées aux lipides des quatre organochlorés dans le cordon ombilical étaient significativement différentes de celles obtenues dans le plasma maternel ($p < 0,001$).

Dans leur analyse, Hamel et coll. (2003) ont observé une corrélation positive significative entre la concentration du Ca^{2+} dans le sérum maternel et dans le cordon ombilical ($p < 0,001$). Cependant, les concentrations des différents organochlorés n'étaient pas corrélées à celle du Ca^{2+} dans les trois compartiments. Seulement le DDE a montré une corrélation négative significative avec la concentration du Ca^{2+} dans le plasma maternel ($p < 0,05$). Hamel et coll. (2003) ont tout de même observé une tendance vers une corrélation négative entre les concentrations des organochlorés et les

concentrations du Ca^{2+} , en particulier dans le sérum maternel et dans les tissus placentaires. Concernant l'absorption du Ca^{2+} par le syncytiotrophoblaste, sa cinétique ne semblait pas être modulée par la concentration du Ca^{2+} dans le plasma maternel.

Sur la base des résultats obtenus, les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas d'évidence significative quant à un effet de faibles concentrations des organochlorés dans le sérum maternel sur l'absorption du Ca^{2+} par le syncytiotrophoblaste. Seulement le DDE, à des concentrations dans le sérum maternel supérieures à 0,70 $\mu\text{g/L}$, était associé de manière significative à une petite augmentation de l'absorption du Ca^{2+} par le syncytiotrophoblaste.

Hamel et coll. (2003) ont mentionné qu'il est important de noter que la présente étude démontre que la concentration du Ca^{2+} dans le plasma maternel n'influence pas l'absorption de ce dernier par le syncytiotrophoblaste. De ce fait, la modulation de la concentration du Ca^{2+} par les organochlorés aux concentrations observées dans le plasma maternel n'influencerait pas l'absorption du Ca^{2+} par le syncytiotrophoblaste. Il faudrait donc un dommage direct au placenta pour influencer le transfert du Ca^{2+} .

Il est à noter que selon cette étude, le BPC 153 et l'AR-1260 ne modifient pas de manière significative le transfert de Ca^{2+} vers le syncytiotrophoblaste. En effet, seulement le DDE a été bioaccumulé dans le placenta à des niveaux élevés comparativement aux autres contaminants.

10.2.2 Études réalisées aux États-Unis

10.2.2.1 Courval et coll. (1999)

Courval et coll. (1999) ont mené une étude transversale pour évaluer l'effet de la consommation de poissons des Grands Lacs sur le délai à concevoir. Entre 1993 et 1995, les auteurs ont recruté 626 couples mariés, âgés de 17 à 34 ans et résidant dans l'un des dix comtés du Michigan sur un des Grands Lacs. Les critères d'inclusion comprenaient le lieu de résidence et la détention d'une licence de pêche par au moins un des deux partenaires.

La consommation de poissons a été estimée par le produit du nombre de repas de poissons des Grands Lacs consommés pendant les 12 derniers mois et du nombre d'années de consommation depuis 1970. En se basant sur le nombre de repas, la consommation de poissons a été divisée en quatre catégories. Chez les hommes, les quatre niveaux étaient : le « Niveau de référence » pour les individus ne consommant pas du tout de poisson et les « Niveau bas », « Niveau moyen » et « Niveau élevé » pour les individus consommant, respectivement, de 1 – 114, de 115 – 270 et de 271 – 1127 repas de poissons. Chez les femmes, les quatre niveaux étaient : le « Niveau de référence » pour les individus ne consommant pas du tout de poisson et les « Niveau bas », « Niveau moyen » et « Niveau élevé » pour les individus consommant, respectivement, de 1 – 54, de 55 – 138 et de 139 – 1127 repas de poissons.

Les auteurs ont défini le délai à concevoir comme étant une incapacité d'avoir un enfant après 12 mois d'essais. Le pourcentage de cette incapacité était du même ordre chez les hommes (13,3 %) et les femmes (12,9 %). Courval et coll. (1999) ont évalué l'association entre la consommation de poissons et le délai à concevoir par le rapport des côtes, dont le terme anglais est « odds ratio » (OR). Après ajustement en fonction des différents facteurs confondants, pour les hommes les OR obtenus étaient de

1,3 (IC95 % = 0,5 – 3,2) pour le « Niveau bas », de 1,5 (IC95 % = 0,6 – 5,7) pour le « Niveau moyen » et de 2,4 (IC95 % = 1,0 – 5,7) pour le « Niveau élevé ». Les OR demeuraient non significatifs après ajustement en fonction de la consommation de poissons des conjoints. Chez les femmes, après ajustement en fonction des différents facteurs confondants, les OR étaient de 0,9 (IC95 % = 0,4 - 1,8) pour le « Niveau bas », 1,0 (IC95 % = 0,5 – 2,0) pour le « Niveau moyen » et 1,4 (IC95 % = 0,7 – 3,0) pour le « Niveau élevé ». Aucune association significative n'a émergé suite à l'ajustement en fonction de la consommation de poissons des conjoints.

Courval et coll. (1999) ont conclu que ces résultats suggèrent une association modeste, chez les hommes seulement, entre la consommation de poissons des Grands Lacs et le risque de délai à concevoir. Cette conclusion est discutable puisque, chez les hommes tout comme les femmes, les résultats étaient statistiquement non significatifs (*i.e.*, l'intervalle de confiance comprenait la valeur de 1).

Il est à noter que cette étude donne seulement une évidence indirecte de l'absence d'association entre les contaminants environnementaux présents dans le poisson et les effets sur la reproduction. Elle ne permet pas de faire une association entre l'exposition à un contaminant spécifique et les effets sur la reproduction.

10.2.2.2 Gladen et coll. (2000)

Gladen et coll. (2000), dans une étude longitudinale prospective, ont évalué si l'exposition prénatale ou postnatale aux BPC et au DDE pouvait affecter la croissance et le développement pubertaire. Le projet de cette étude a été motivé par des résultats expérimentaux qui avaient démontré que l'exposition périnatale à ces composés pouvait affecter le déroulement de la puberté.

Dans la présente étude, Gladen et coll. (2000) ont fait le suivi de 594 jeunes (316 filles et 278 garçons) enregistrés dans la cohorte de la Caroline du Nord dont les expositions pré et postnatale avaient été précédemment mesurées. Cette cohorte a été revue par Schantz et coll. (2003) ainsi que par Korrick (2001) dans la section consacrée aux effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant. Les BPC ainsi que le DDE avaient été mesurés dans le plasma maternel, le plasma du cordon, le placenta et le lait maternel. Gladen et coll. (2000) ont évalué l'exposition pré et postnatale par « l'indice de l'exposition transplacentaire » et par « l'indice de l'allaitement », respectivement. Le premier indice était une estimation de la charge maternelle des BPC ou du DDE et le second, une estimation de la quantité (en mg) de BPC ou du DDE consommée par l'enfant depuis sa naissance.

La concentration médiane de l'indice transplacentaire des BPC était de 1,7 ppm (mg/kg de lipides) (étendue = 0,5 – 5,5 ppm). Gladen et coll. (2000) ont par la suite catégorisé l'exposition prénatale aux BPC en quartiles : « 1^{er} quartile » de 0 à 1 mg/kg de lipides, « 2^e quartile » de 1 à 2 mg/kg de lipides, « 3^e quartile » de 2 à 3 mg/kg de lipides et « 4^e quartile » de plus de 3 mg/kg de lipides. La médiane de l'indice de l'allaitement des BPC était 5 mg (étendue = 0,2 – 23,1 mg) et a aussi été divisée en quartiles ; le « 1^{er} quartile » regroupait les adolescents qui n'avaient pas été allaités, le « 2^e quartile », le « 3^e quartile » et le « 4^e quartile » ceux dont l'exposition était de 0 à 5 mg, de 5 à 10 mg et de plus de 10 mg, respectivement. Pour le DDE, la concentration médiane de l'indice transplacentaire était de 2,4 ppm (étendue = 0,3 – 23,8 ppm) et la médiane de l'indice de l'allaitement de 6,2 mg (étendue = 0,2 – 96,3 mg). L'indice transplacentaire du DDE ainsi que celui de l'allaitement ont été divisés en cinq groupes. La taille, le poids, l'âge de la ménarche ainsi que les stades du développement pubertaire

ont été obtenus par des questionnaires annuels envoyés à l'adresse résidentielle. Les stades du développement pubertaire ont été décrits par des illustrations facilitant leur définition. La durée de l'étude pouvait s'étaler sur une période allant de un à cinq ans. Toutefois, la taille maternelle et les mensurations paternelles n'étaient pas disponibles.

À partir d'analyses de régressions multiples, ni l'exposition prénatale ni l'exposition postnatale aux BPC n'ont été reliées à un effet sur le développement pubertaire. En effet, les concentrations de BPC tout comme celles de DDE n'ont pas été reliées à une modification des âges auxquels les stades pubertaires devaient être atteints. Cependant, pour l'ensemble du groupe (garçons et filles), le poids à un âge précis présentait un coefficient de variation de 20 % et la taille un coefficient de 5 %. Les jeunes filles de race blanche âgées de 14 ans dont l'exposition prénatale aux BPC était élevée (plus de 3 ppm) pesaient en moyenne 5,4 kilogrammes de plus que les filles les plus faiblement exposées pendant la vie intra-utérine (0 à 1 ppm) ($p = 0,046$). Cette relation n'était, par contre, pas significative pour les jeunes filles de race noire. Par ailleurs, chez les garçons âgés de 14 ans, l'exposition prénatale au DDE, pour le groupe avec une exposition élevée (plus de 4 ppm) comparé à celui dont l'exposition était basse (0 à 1 ppm), a été positivement et pas significativement corrélée à la fois à la taille et au poids ajusté à la taille. Cet accroissement était de 6,3 centimètres pour la taille et de 6,9 kilogrammes pour le poids. Gladen et coll. (2000) ont conclu que l'exposition prénatale à un niveau bruit de fond peut affecter la taille à la puberté.

Il est à noter que la taille maternelle ainsi que les mensurations paternelles n'étaient pas disponibles. Il semble qu'il aurait été important d'en tenir compte lorsque Gladen et coll. (2000) ont évalué la taille et le poids des adolescents. Les BPC n'ont pas été reliés à une modification des âges auxquels les stades pubertaires devaient être atteints.

10.2.2.3 Buck et coll. (2000)

Buck et coll. (2000), dans une étude transversale, ont évalué si la fécondité et le délai dans la conception étaient affectés par la consommation de poissons. Les auteurs ont alors effectué une enquête téléphonique en 1993, auprès de femmes d'une cohorte de pêcheurs de l'État de New York constituée entre 1991 et 1993. Parmi les 1 234 femmes éligibles, 606 ont été retenues pour avoir, d'une part, arrêté la méthode contraceptive utilisée entre 1991 et 1993 pendant au moins 12 mois et, d'autre part, fourni des données de consommation de poissons des deux partenaires.

L'exposition a été évaluée sur la base de la consommation de poissons rapportée par les participants (hommes et femmes). Trois mesures d'exposition ont été considérées : *i*) la durée de la consommation de poissons entre 1955 et 1991; *ii*) la fréquence et le nombre d'espèces de poissons consommés par mois parmi 12 espèces spécifiques au cours de l'année 1991; *iii*) l'indice de BPC. Ce dernier est un indice de l'exposition aux BPC estimé à partir du taux de consommation de poissons contaminés du Lac Ontario et des concentrations de BPC mesurées dans différentes espèces de poissons entre 1955 et 1991. La durée moyenne de consommation des poissons du Lac Ontario était de $2,1 \pm 4,4$ ans chez les femmes et de $5,9 \pm 7,9$ ans chez les hommes. Le nombre de repas moyen était de $0,5 \pm 1,6$ repas par mois pour les femmes et de $1,0 \pm 2,3$ repas par mois pour les hommes. Quant à l'indice de BPC moyen (\pm SD), il était de $3,4 \pm 24,1$ mg pour les femmes et de $19,0 \pm 106,1$ mg pour les hommes. Toujours en considérant ces trois mesures et tout en stratifiant par l'âge, Buck et coll. (2000) ont divisé l'échantillon en quatre groupes en fonction du niveau d'exposition. La durée de consommation de poissons entre 1955 et 1991 a ainsi été subdivisée selon le nombre d'années de consommation : 0 (le

groupe référence), 1 – 2 ans, 3 - 6 ans et plus de 7 ans; la fréquence des repas de poissons a été subdivisée en fonction du nombre de repas de poissons par mois soit : 0 mois (le groupe référence), ≤ 1 mois et > 1 mois; l'indice de BPC a été catégorisé en : *i*) « Niveau de référence » de 0 mg, *ii*) « Niveau bas » de $\leq 1,0$ mg, *iii*) « Niveau modéré » de 1,01 – 7,0 mg et *iv*) « Niveau élevé » de $> 7,0$ mg.

Les effets sur la reproduction ont été estimés par le rapport de fécondité conditionnelle (CFR). Ce dernier est le rapport des probabilités de fécondité durant un cycle menstruel chez les groupes exposés par rapport au groupe de référence. Une valeur moyenne inférieure à 1 indiquait une diminution de la fécondité; elle était considérée non significative lorsque l'intervalle de confiance comprenait la valeur de 1.

Pour les hommes, la fécondité n'était pas significativement associée à la consommation de poissons ou à l'indice de BPC. Par contre, la fécondité maternelle était significativement réduite dans le groupe dont la durée de consommation de poissons variait entre trois et six années, le CFR étant de 0,75 (IC95 % = 0,59 – 0,91). De même, chez les mères qui consommaient plus d'une fois par mois un repas de poissons, le CFR était de 0,73 (IC95 % = 0,54 – 0,98). Cependant, l'indice de BPC n'était pas associé significativement à la fécondité de la femme dans cette population.

Buck et coll. (2000) ont suggéré que la consommation maternelle mais pas la consommation paternelle de poissons contaminés pourrait réduire la fécondité des couples. Il est cependant à noter qu'aucun lien n'a pu être établi avec l'indice d'exposition aux BPC. Même si les auteurs n'ont pas effectué de mesures biologiques de BPC chez les participants, l'exposition aux BPC a au moins été évaluée à partir de mesures des concentrations de BPC chez différentes espèces de poissons. Par ailleurs, les seuls contaminants mesurés dans le poisson sont les BPC alors que d'autres contaminants y sont présents. L'association entre la consommation de poissons chez les femmes et la réduction de la fécondité pourrait donc être attribuable à d'autres contaminants que les BPC. De plus, comme la consommation de poissons a été évaluée sur la base de questionnaires téléphoniques, le risque d'erreurs dans l'évaluation de l'exposition du passé demeure élevé. Quant à la mesure de l'effet sur la reproduction, elle a été estimée par questionnaire, ce qui n'est pas une mesure très fiable.

10.2.2.4 Cooper et coll. (2002)

Cooper et coll. (2002), dans une étude transversale, ont évalué les associations entre les concentrations de BPC et de DDE et l'âge de la survenue naturelle de la ménopause dans une population de la Caroline du Nord. Une cohorte de 1 407 femmes avait été formée pour une étude cas-témoins portant sur le cancer du sein en Caroline du Nord entre mai 1993 et décembre 1996. Au total, 861 cas et 790 contrôles avaient complété une entrevue et les participantes ont été invitées à fournir un échantillon de sang. L'exposition aux organochlorés a été estimée sur la base de leurs concentrations dans les lipides plasmatiques; ces mesures étaient disponibles pour 748 cas et 659 contrôles. De plus, au cours de l'entrevue, l'âge auquel les participantes ont cessé naturellement d'avoir leurs menstruations avait été documenté. Ceci a servi à définir l'âge naturel de la ménopause. L'âge moyen de la ménopause était distribué de la même façon entre les cas et les témoins (47,9 versus 47,4 ans). De même, les concentrations des BPC étaient similaires parmi les cas et les témoins; les participantes furent alors considérées sans égard à leur diagnostic de cancer du sein, afin d'obtenir une meilleure puissance. Toutefois, une stratification en fonction de l'ethnie a été faite puisque les femmes afro-

américaines présentaient des concentrations de BPC et de DDE dans le sang plus élevées que les femmes caucasiennes.

Au total, 35 congénères de BPC ont été mesurés dans des échantillons de sang et la limite de quantification, égale au double de la limite de détection pour les différents congénères, était de 0,025 µg/kg de lipides plasmatiques. La concentration plasmatique médiane des BPC était de 1,82 µg/L de plasma (étendue de 0,26 à 26,08 µg/L), ce qui correspond à 0,36 mg/kg de lipides plasmatiques. En considérant les centiles, l'exposition a été répartie en quatre groupes : *i*) « < 50^e centile » soit une concentration de BPC dans les lipides plasmatiques inférieure à 0,36 mg/kg de lipides; *ii*) « 50 au 74^e centile » soit une concentration entre 0,36 et 0,52 mg/kg de lipides; *iii*) « 75 au 89^e centile » soit une concentration entre 0,53 et 0,73 mg/kg de lipides; *iv*) « ≥ 90^e centile » soit une concentration de plus de 0,74 mg/kg de lipides plasmatiques. Pour le DDE, la concentration plasmatique médiane était de 3,09 µg/L (étendue = 0,04 – 93,84 µg/L), ce qui correspond à 0,60 mg/kg de lipides plasmatiques. L'exposition au DDE a aussi été répartie en quatre groupes : *i*) « < 50^e centile » soit une concentration de DDE dans les lipides plasmatiques inférieure à 0,60 mg/kg de lipides; *ii*) « 50 au 74^e centile » soit une concentration entre 0,62 et 1,36 mg/kg de lipides; *iii*) « 75 au 89^e centile » soit une concentration entre 1,37 et 2,76 mg/kg de lipides; *iv*) « ≥ 90^e centile » soit une concentration de plus de 2,77 mg/kg de lipides plasmatiques.

Le risque ajusté estimant le rapport du taux de l'âge de la survenue de la ménopause naturelle des trois groupes les plus exposés sur celui du moins exposé, selon un modèle, n'a fourni aucune évidence d'association avec les concentrations de BPC. Cependant, avec le DDE, le groupe « ≥ 90^e centile » était associé à une survenue prématurée de la ménopause et cette association était du même ordre que celle rapportée pour le tabagisme. Ces deux facteurs induiraient une diminution d'environ un an de l'âge de la ménopause.

Cooper et coll. (2002) ont mentionné que les limites de cette étude à démontrer un effet pourraient être liées à un biais de sélection. D'abord, les données sur la survenue de la ménopause naturelle ont été rapportées par les participantes et ensuite seulement 51 % des femmes avaient fourni un échantillon sanguin. Le cancer du sein ou son traitement pourrait aussi avoir affecté les mesures des organochlorés.

Il est à noter, qu'effectivement, l'âge de la ménopause ayant été rapporté par les participantes peut être entaché par un biais de mémoire qui introduirait un biais de sélection. Cependant, les auteurs avaient rapporté que la distribution de l'âge dans cet échantillon sous-représentait les femmes ménopausées tardivement. Ceci corrobore que l'âge moyen de la ménopause observé (47,9 ans chez les cas et 47,4 chez les témoins) était plus petit que la moyenne attendue (50 à 51 ans). Dans ce contexte, l'effet éventuel d'un biais de sélection est plus faible. Il est important de mentionner aussi que, bien que l'évaluation de l'effet par entrevue ait des limites, l'évaluation de l'exposition aux BPC par des mesures biologiques est un mérite de cette étude.

10.2.2.5 *Blanck et coll. (2002)*

En 1973, une contamination accidentelle aux biphényles polybromés (BPB) pendant un approvisionnement alimentaire au Michigan avait provoqué l'exposition de plus de 4 000 individus. Entre 1976 et 1979, une cohorte a été formée et enregistrée afin d'évaluer les effets néfastes de cette contamination sur la santé. Pendant cette période, des mesures des concentrations plasmatiques de BPC et de BPB ont aussi été réalisées.

Blanck et coll. (2002) ont fait un suivi auprès de 308 femmes de cette cohorte pour évaluer les associations possibles entre l'exposition prénatale aux BPC ou aux BPB et la taille ainsi que le poids de la progéniture féminine. Cette progéniture sélectionnée pour le suivi devait être née durant ou après la contamination accidentelle aux BPB (1973 – 1974) et être âgée au moins de cinq ans en 1997. Les filles étaient âgées de 5 à 24 ans (âge moyen de 15,2 ans). Les auteurs ont rapporté que : 21,4 % des filles étaient âgées de 5 à 9 ans, 22,1 % de 10 à 14 ans, 26,6 % de 15 à 19 ans et 29,9 % entre 20 et 24 ans. Parmi les 169 filles qui avaient été allaitées, la durée moyenne de l'allaitement était de 5,8 mois (étendue = 1 – 18,5 mois).

L'exposition intra-utérine aux BPC et aux BPB a été estimée par extrapolation à l'aide d'un modèle mathématique à partir des concentrations de ces contaminants mesurées dans le plasma des mères lors de l'enregistrement de la cohorte. La concentration médiane des BPC estimée dans le plasma maternel pendant la grossesse était de 5 ppb (étendue = ND – 78 ppb) et celle des BPB était de 1,1 ppb (étendue = ND – 1 020 ppb). Les concentrations de BPC et de BPB n'étaient que faiblement corrélées ($r = 0,18$).

Quatre groupes ont alors été formés en fonction du niveau d'exposition prénatale aux BPC : *i*) niveau en-dessous de la limite de détection (LD) de 5ppb; *ii*) niveau entre la LD et le dernier décile ($> 5 - 9$ ppb); *iii*) niveau supérieur au dernier décile (≥ 9 ppb) et *iv*) les perdues de vue. Ce dernier groupe rassemblait les personnes pour lesquelles certaines données n'avaient pas été répertoriées. L'exposition prénatale aux BPB a également été subdivisée en deux niveaux : *i*) « Niveau modéré » avec des concentrations de BPB variant de 1,0 à 7,0 ppb et *ii*) « Niveau élevé » avec des concentrations $\geq 7,0$ ppb.

Quant à la taille et au poids des progénitures filles, ils ont été obtenus à partir d'une enquête réalisée entre 1997 et 1998. Pour les jeunes filles âgées de 5 à 17 ans ($n = 206$), un questionnaire avait été adressé aux parents et pour celles âgées de plus de 18 ans ($n = 161$), les informations concernant leur poids et leur taille ont été obtenues lors d'une entrevue téléphonique.

Les résultats de cette étude ont montré que, selon des régressions linéaires ajustées pour différents facteurs de confusion potentiels (l'âge des filles, l'allaitement, la taille de la mère et son éducation ainsi que l'âge maternel à l'accouchement), l'exposition prénatale aux BPC et aux BPB n'a pas été associée à la taille des jeunes filles. Cependant, la taille maternelle était associée à la taille de la fille. D'autre part, selon des régressions linéaires ajustées pour différentes covariables (la taille de la jeune fille et l'indice de masse corporelle (IMC) maternelle ainsi que les facteurs de confusion évalués pour la taille), l'exposition prénatale aux BPC, lorsqu'elle était supérieure à 5 ppb, a été associée significativement à une diminution du poids ajusté en fonction de la taille de la fille. D'autre part, l'exposition prénatale modérée au BPB apparaissait être reliée à une augmentation du poids par

rapport à la taille mais aucune association n'a été observée pour le niveau d'exposition élevé aux BPB. L'ajustement pour l'allaitement n'a pas eu d'effet sur les associations observées entre l'exposition aux BPC ou des PBB et la taille ou le poids des jeunes filles.

Blanck et coll. (2002) ont conclu que cette étude supporte l'hypothèse qu'une exposition prénatale aux BPC pourrait affecter la croissance. Il est à noter que les auteurs de cet article mentionnent qu'une limite de cette étude est l'absence de mesures réelles des concentrations de BPC ou BPB prénatales et pendant la lactation, ce qui pourrait avoir introduit un biais de classification de l'exposition. Notamment, dans l'étude, le niveau des BPC n'était pas très bien corrélé avec l'année de collecte de l'échantillon (dans la régression linéaire, $\beta = -0,32$, $SD = 0,24$). Par ailleurs, un biais de réponse pourrait résulter du fait que le poids et la taille ont été rapportés par les jeunes filles ou par les mères. Cependant, comme le but de l'étude n'avait pas été divulgué aux participants, Blanck et coll. (2002) ont mentionné que l'effet de ce dernier biais serait minime. Néanmoins, une des limites de cette étude est que l'effet mesuré est une variation de poids ou de taille et sa spécificité à évaluer un effet sur la croissance et la reproduction de ces jeunes filles est faible.

10.2.2.6 Hauser et coll. (2003a,b)

Hauser et coll. (2003a,b) ont réalisé deux études transversales dans le but d'explorer l'hypothèse que les expositions environnementales aux BPC et au DDE étaient associées, d'une part, aux paramètres du sperme (Hauser et coll., 2003a) et, d'autre part, à une altération de l'ADN séminal (Hauser et coll., 2003b). Deux cent douze hommes appartenant à des couples présentant des problèmes de fertilité ont été ainsi recrutés à l'hôpital du Massachusetts.

Les paramètres de sperme ont été analysés comme une variable dichotomique selon les valeurs de référence de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ces critères sont : *i*) la numération des spermatozoïdes (< 20 millions/mL), *ii*) sa motilité (< 50 %) et *iii*) sa morphologie (< 4 %). Les valeurs normales se situent au-dessus de ces références. Le groupe témoin était donc formé d'hommes dont les trois paramètres du sperme étaient au-dessus des valeurs de référence. L'ensemble de l'échantillon a été divisé en quatre groupes selon la qualité du sperme : un groupe présentant un problème de morphologie ($n = 50$), un groupe montrant un problème de motilité ($n = 89$), un groupe présentant un problème de concentration ($n = 32$) et un groupe ne présentant aucun problème ($n = 105$).

Dans le plasma, 57 congénères de BPC ainsi que le DDE ont été mesurés par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons. La limite de détection pour les BPC était inférieure à 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et pouvait atteindre 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour la plupart des congénères. Les auteurs ont fait leur analyse d'association « exposition – effet » en considérant comme estimation de l'exposition soit les concentrations de chacun des congénères 118, 138 et 153 individuellement, soit la concentration du total des BPC, soit la somme des concentrations des congénères potentiellement oestrogéniques (*i.e.*, les BPC 44, 49, 52, 101, 187, 174, 177, 157 et 201 et définis comme étant le « Groupe 1 »), soit la somme des congénères potentiellement anti-oestrogéniques et « dioxin-like » (*i.e.*, les BPC 95, 66, 74, 77, 110, 105, 141, 118, 156, 167, 128, 138 et 170 et définis comme étant le « Groupe 2 ») ou soit la somme des congénères inducteurs d'enzymes CYP1A, CYP2B et du phénobarbital (*i.e.*, les BPC 99, 153, 180, 196, 203 et 183 et définis comme étant le « Groupe 3 »). Les concentrations moyennes (géométriques) obtenues pour les différents congénères ou groupes de congénères étaient les suivantes : 12,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (5^e au 95^e centile = 5,3 – 37,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) pour le BPC 118, 33,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (5^e au 95^e centile = 14,1 – 102,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) pour le BPC 138, 43,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (5^e au 95^e centile =

19,5 – 128,0 µg/kg) pour le BPC 153, 226,0 µg/kg (5^e au 95^e centile = 116,0 – 568,1 µg/kg) pour le total des BPC, 16,4 µg/kg (5^e au 95^e centile = 7,4 – 43,2 µg/kg) pour le « Groupe 1 », 81,8 µg/kg (5^e au 95^e centile = 38,1 – 227,7 µg/kg) pour le « Groupe 2 » et 92,9 µg/kg (5^e au 95^e centile = 40,4 – 267,7 µg/kg) pour le « Groupe 3 ».

Dans l'étude de Hauser et coll. (2003a), la relation entre le niveau d'exposition aux BPC chez les hommes et la qualité de leur sperme a été évaluée. Une relation « concentration-réponse » a été observée entre les concentrations du BPC 138 et la motilité et la morphologie du sperme. Le rapport de côte (OR) ajusté pour l'âge, l'abstinence, et le tabagisme était de 2,35 (IC95 % = 1,11 – 4,99) pour la motilité du sperme et de 2,53 (IC95 % = 1,06 – 6,03) pour la morphologie du sperme lorsque le troisième tertile était comparé au premier tertile. Toutefois, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre les autres congénères individuels ou les groupes de congénères de BPC et les différents paramètres du sperme. Sur la base de ce résultat, les auteurs suggèrent qu'il puisse exister des différences d'effets toxiques selon le congénère de BPC.

Dans l'étude de Hauser et coll. (2003b), l'analyse unicellulaire neutre a été employée pour évaluer l'intégrité de l'ADN du sperme. Le logiciel d'analyse d'image (VisComet) a été utilisé pour mesurer la longueur totale de la comète, la proportion d'ADN dans la queue de la comète ainsi que le moment réparti par la queue (TDM) qui est une mesure intégrée de la longueur et de l'intensité.

La médiane (et étendue) de la longueur de la comète était de 130 µm (54,0 – 223 µm); celle du pourcentage d'ADN dans la queue était de 21,9 % (9,9 – 64,4 %) et du TDM de 58,6 % (29,5 – 107 %). La détermination du nombre de cellules avec une queue de comète prolongée au-delà des limites de mesure par le logiciel d'analyse d'image a aussi été réalisée; la médiane était de sept cellules avec une étendue allant de zéro à 95 cellules.

Les analyses par régression linéaire, en tenant compte de l'âge, n'ont montré aucune association statistiquement significative entre les niveaux des BPC et les paramètres d'analyse de la comète, que ce soit en considérant les congénères individuels, les groupes de congénères ou la somme des 57 congénères. En effet, les associations entre les interquartiles et les différents coefficients de régression pour les paramètres de la comète n'étaient pas statistiquement significatives, les intervalles de confiance comprenant la valeur zéro. Les auteurs ont conclu que ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas de lien entre les concentrations sanguines de BPC décrites chez l'adulte et les altérations de l'ADN du sperme évaluées par l'analyse de comète.

Il est à noter que les deux études portent sur la même population avec les mêmes niveaux d'exposition aux BPC. Elles n'ont montré aucune association entre les concentrations sanguines des BPC et la détérioration de la qualité du sperme. Néanmoins, dans Hauser et coll. (2003a), le BPC 138 a été associé de façon significative à une morphologie et une motilité séminale en-dessous des valeurs de référence de l'OMS. Il faudrait un mécanisme particulier qui serait exclusivement attribuable à ce congénère de BPC mais pas aux autres congénères. Il y a une règle en statistique qui indique qu'à réaliser des tests multiples, les chances augmentent de trouver par hasard un résultat significatif. En revanche, aucun effet sur l'intégrité de l'ADN séminal n'a été attribué à ce congénère ni aux autres congénères de BPC dans Hauser et coll. (2003b).

10.2.2.7 Vasiliu et coll. (2004)

Vasiliu et coll. (2004), dans une étude de cohorte prospective, ont tenté de vérifier si l'exposition intra-utérine aux BPC et au DDE influençait l'âge de la ménarche (apparition des premières règles) chez la progéniture d'une cohorte de pêcheurs du Michigan. Entre 1973 et 1991, trois études ont été réalisées chez des couples de pêcheurs du Michigan (11 lacs). La première s'est déroulée entre 1973 et 1974 et comprenait 156 pêcheurs. La seconde, formée entre 1979 et 1982, comprenait 115 participants de la première cohorte et 1 140 nouvelles recrues. La troisième comprenait 728 participants dont 717 provenait de la cohorte précédente. En 2000, Vasiliu et coll. (2004) ont contacté cette cohorte et les femmes ayant eu des enfants entre 1950 et 1980, pour lesquelles les concentrations de BPC et DDE étaient disponibles, ont été recrutées pour la présente étude. Au total, 259 femmes de la cohorte étaient admissibles (première génération) et chacune a fourni les renseignements pour sa fille, soit 213 femmes âgées de 20 à 50 ans (deuxième génération). Ces dernières ont aussi été contactées par les auteurs, entre 2000 et 2001, pour révéifier l'âge de leur ménarche. Parmi les femmes de la deuxième génération, 151 ont accepté de participer et ont été subdivisées en trois groupes en fonction de l'âge de leur ménarche : de 9 à 11 ans, de 12 à 14 ans et de 14 à 17 ans.

Les concentrations sériques de BPC, au moment de la grossesse de la première génération, ont été obtenues par extrapolation. Pour les filles ayant eu leurs premières menstruations entre 9 et 11 ans, la concentration sérique médiane des BPC estimée chez les mères pendant la grossesse étaient de 3,8 µg/L (IC95 % = 0 – 16,1 µg/L). Pour les filles dont l'âge de la ménarche se situait entre 12 et 14 ans, la concentration médiane en BPC estimée chez les mères au moment de la grossesse était de 2,9 µg/L (IC95 % = 0 – 13,3 µg/L). Finalement, pour les filles dont l'âge de la ménarche se situait entre 14 et 17 ans, la concentration sérique en BPC estimée chez les mères pendant la grossesse était de 2,2 µg/L (IC95 % = 0 – 12,8 µg/L).

Vasiliu et coll. (2004) ont contrôlé des facteurs de confusion susceptibles d'influencer l'âge de la ménarche : la date de naissance de l'enfant, l'âge maternel à l'accouchement, le poids à la naissance et l'allaitement. Aucune association significative n'a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC et l'âge de la ménarche de la progéniture ($p = 0,76$). Cependant, une corrélation significative négative entre l'exposition intra-utérine au DDE et l'âge de la ménarche a été obtenue ($p = 0,038$). Une augmentation de la concentration du DDE de 15µg/L de sérum était liée à une réduction de l'âge de la ménarche de un an. Par la suite, les auteurs ont contrôlé l'indice de masse corporelle des adolescentes susceptible d'entraîner une diminution de l'âge de la ménarche et les résultats obtenus ci-dessus ont été réitérés même si l'association avec le DDE était plus faible.

Vasiliu et coll. (2004) ont conclu que leur étude corrobore l'hypothèse que l'âge de la ménarche soit programmé pendant la vie intra-utérine. Ils ont avancé que le DDE aurait alors un effet oestrogénique. Il est à noter qu'il faut être prudent quant à la signification de l'effet évalué; celui-ci est un effet rapporté par les participants et il pourrait y avoir un biais de mémoire. Par ailleurs, la spécificité de ce test est faible.

10.2.3 Étude réalisée aux Pays-Bas

10.2.3.1 *Dallinga et coll. (2002)*

Dallinga et coll. (2002), dans une étude transversale, ont vérifié si la concentration sanguine des organochlorés dont les BPC, le DDE et le HCB pouvait être reliée à la qualité du sperme chez une population des Pays-Bas. Au total, 65 hommes ont été sélectionnés à l'hôpital universitaire de Maastricht, suite à une consultation pour le traitement d'une infertilité. Les volontaires ont fourni des échantillons de sang et de sperme.

Dallinga et coll. (2002) ont formé deux groupes d'hommes : le premier avec une très faible qualité de sperme, les MFS (n = 34), et le second avec une qualité de sperme normale, les FFS (n = 31). Le critère d'une bonne qualité de sperme était une mobilité progressive du sperme (PMSC) supérieure ou égale à 10^7 /mL. Cette classification était basée sur des mesures réalisées à trois reprises (échantillons différents). Chez le groupe FFS avec une qualité de sperme normale, la moyenne (\pm SD) pour le PMSC était de $29,3 \pm 15,3 \times 10^6$ /mL et pour la numération des spermatozoïdes, elle était de $94,5 \pm 40,6 \times 10^6$ /mL. Chez le groupe MFS avec une qualité de sperme faible, la moyenne (\pm SD) pour le PMSC était de $0,34 \pm 0,48 \times 10^6$ /mL et pour la numération des spermatozoïdes, elle était de $6,8 \pm 10,8 \times 10^6$ /mL.

L'exposition aux BPC a été examinée dans le sang total à partir des concentrations de BPC 118, 138, 153 et 180 individuellement, ainsi que de leur somme (Σ BPC) et celle de leurs métabolites dans le but d'établir une différence éventuelle entre les groupes. La concentration moyenne de la Σ BPC (\pm SD) pour le groupe MFS avec une qualité de sperme faible était de $1,07 \pm 0,63 \mu\text{g/kg}$ de sang total et pour le groupe FFS avec une qualité de sperme normale, elle était de $1,27 \pm 0,56 \mu\text{g/kg}$ de sang total. Aucune différence significative dans les concentrations de BPC entre ces deux groupes n'a été observée. Dallinga et coll. (2002) ont, par ailleurs, mesuré les concentrations de la Σ BPC dans le plasma séminal chez un sous-groupe de dix individus (3 MFS et 7 FFS). Dans le groupe FFS avec une qualité de sperme normale, la moyenne de cette concentration (\pm SD) était de $0,071 \pm 0,039 \mu\text{g/kg}$ de plasma séminal et dans le groupe MFS avec une qualité de sperme faible, elle était de $0,022 \pm 0,013 \mu\text{g/kg}$ de plasma séminal. La concentration moyenne était donc plus élevée chez les sujets normaux mais cette différence n'était pas significative. Chez ces dix sujets, les concentrations de BPC dans le sang total et dans le plasma séminal étaient significativement corrélées ($R^2 = 0,38$; $p = 0,05$). Le niveau des BPC dans le sang total, selon une régression linéaire simple, était 20 fois plus élevé que dans le plasma séminal.

La comparaison des concentrations des BPC, du DDE et de HCB dans le sang et dans le plasma séminal entre les deux groupes, MFS et FFS, n'a indiqué aucune différence significative. Par conséquent, la différence de la qualité du sperme entre les deux groupes ne pourrait être associée aux BPC. En revanche, chez le groupe FFS avec une qualité de sperme normale, une corrélation négative significative a été observée entre la concentration de métabolites des BPC dans le sang et la numération de spermatozoïdes (mobilité) par unité de volume ($R^2 = 0,14$; $p = 0,04$; $n = 31$) ainsi que la mobilité progressive du sperme, la PMSC ($R^2 = 0,17$; $p = 0,02$; $n = 31$). Dans le groupe MFS avec une qualité de sperme faible, ces corrélations étaient non significatives.

Cette étude a montré que parmi les personnes ayant un spermogramme normal, la numération des spermatozoïdes et la PMSC peuvent être sensiblement diminuées en présence de niveaux élevés de métabolites de BPC. Dallinga et coll. (2002) ont conclu qu'il reste à élucider comment ces modifications peuvent affecter la fertilité.

Il est à noter que la seule corrélation significative observée est celle qui lie les métabolites des BPC avec la numération des spermatozoïdes et le PMSC. Il faut dire que cette association est non seulement faible ($R^2 = 0,17$) mais qu'elle est, de plus, constatée chez le groupe avec une qualité de sperme normale. Du point de vue statistique, le coefficient de corrélation mesure l'intensité de la relation et l'efficacité de l'ajustement des données à un modèle linéaire; un $R^2 < 0,2$ indique donc que cette relation linéaire est très faible. Un tel coefficient ne permet pas de soutenir une dépendance directe des variables ou une relation de cause à effet.

Un autre facteur à considérer est la numération des spermatozoïdes (totale ou mobile) par unité de volume. Plusieurs auteurs ont montré que la variabilité de ce paramètre est peu fiable dans un intervalle normal. En effet, en 1962, Freud qualifiait déjà le spermogramme comme étant « un examen non reproductible et difficile à enseigner » (Freud, 1962). Les résultats de cette analyse sont souvent considérés comme absolus alors que des différences méthodologiques entre laboratoires et des erreurs inhérentes aux mesures biologiques devraient être prises en compte. Jequier et Ukombe (2003) ont déterminé que lorsqu'un groupe de techniciens et pathologistes a réalisé un spermogramme sur un même échantillon, la concentration moyenne en spermatozoïdes était de $46,7 \times 10^6/\text{mL}$ avec des valeurs qui variaient entre 10 et $98 \times 10^6/\text{mL}$. Ceci représente un coefficient de variation de 37,8 %. Neuwinger et coll. (1990) ont rapporté que dans une étude de contrôle de qualité externe, les données de dix laboratoires présentaient un coefficient de variation de 25 % pour la numération du sperme. Encore aujourd'hui, aucune standardisation des techniques ni de contrôle de qualité n'est disponible. L'Organisation mondiale de la santé, depuis 1980, a publié quatre manuels techniques dans lesquels les normes changent avec les éditions et ce, sans argumentation solide (WHO, 1999). Les techniques d'analyses qui y sont proposées aboutissent à des résultats très différents. Les limites de l'utilisation de tels paramètres dans les études épidémiologiques devraient être considérées.

10.2.4 Étude réalisée en Belgique

10.2.4.1 Den Hond et coll. (2002)

Den Hond et coll. (2002), dans une étude transversale, ont examiné l'effet d'une exposition environnementale modérée à certains congénères de BPC individuels sur la maturation sexuelle des adolescents belges. Deux cents adolescents âgés entre 15,8 et 19,6 ans ($17,4 \pm 0,8$ ans) et résidant soit dans deux banlieues polluées, Wilrijk et Hoboken (le groupe exposé), soit dans une région rurale en Flandre (le groupe contrôle), ont été recrutés pour participer à cette étude.

Pour évaluer l'exposition, les concentrations des congénères de BPC 138, 153, 180 et de trois congénères « dioxin-like », les BPC 77, 126 et 169, ont été mesurées dans le sérum. La qualification de « dioxin-like » vient du fait que les mécanismes d'action de ces BPC sont les mêmes que ceux de la 2,3,7,8-TCDD. Le stade du développement de la puberté pour les garçons et les filles a été évalué par des médecins scolaires. Chez les garçons, les auteurs ont estimé le stade génital (G1 à G5), le stade de la pilosité pubienne (PH1 à PH5) ainsi que le volume testiculaire. Chez les filles, les indicateurs de la

maturation sexuelle ont été le stade du développement de la poitrine (B1 à B5) et le stade de la pilosité pubienne (PH1 à PH5).

Dans la banlieue près de deux incinérateurs de rebut (Wilrijk), les concentrations de BPC chez les filles comme chez les garçons étaient plus élevées comparées à l'autre banlieue (Hoboken) et à la région rurale de contrôle (Peer). Chez les garçons, les concentrations du BPC 153, 138 ainsi que de la somme des congénères 138, 153 et 180 étaient significativement ($p < 0,05$) plus élevées à Wilrijk qu'à Peer ou à Hoboken alors que, pour les filles, les concentrations des « dioxin-like » étaient significativement plus élevées à Wilrijk et à Hoboken qu'à Peer.

La proportion des garçons ayant atteint le développement génital adulte G5 était significativement plus faible dans la région la plus polluée comparée aux autres régions (62 % à Wilrijk comparé à 92 % à Peer et 100 % à Hoboken; $p = 0,001$). Il en était de même pour le stade adulte de la pilosité pubienne, PH5, (48 % à Wilrijk versus 77 % à Peer et 100 % à Hoboken; $p < 0,001$). Pour les filles, la proportion ayant atteint le stade adulte du développement de la poitrine B5, était significativement différente entre les trois banlieues (67 % à Wilrijk, 79 % Hoboken et 90 % à Peer; $p = 0,04$).

Den Hond et coll. (2002) ont estimé le « odds ratio » (OR) de ne pas atteindre le stade de maturité lorsque la concentration de la somme des BPC doublait. Ainsi, chez les garçons le risque de la présence des stades G3 – G4 ou des stades PH3 – PH4, lorsque G5 ou PH5 étaient attendus, était de 3,8 et de 2,7 respectivement ($p = 0,06$). Ceci signifie pour les auteurs, une faible association entre la concentration de la somme des BPC dans le sérum et un retard de la maturation sexuelle. Cependant, lorsque les auteurs ont considéré les congénères de BPC individuellement, le BPC 138 a été inversement corrélé avec un stade développement génital G3 – G4 (OR = 3,5; $p = 0,04$). De même, le BPC 153 a été corrélé à la fois avec le développement génital G3 – G4 (OR = 4,3; $p = 0,06$) et avec un stade de croissance de la pilosité pubienne PH3 – PH4 (OR = 3,5; $p = 0,04$). Chez les filles, seuls les BPC « dioxin-like » dans le sérum ont été inversement corrélés avec un stade de développement de la poitrine B3 – B4 (OR = 2,3; $p = 0,02$). Par ailleurs, le volume testiculaire était plus faible dans les deux secteurs pollués par rapport à la région contrôle (42,4 mL versus 47,3 mL; $p = 0,005$) mais n'était pas lié à l'exposition des adolescents aux BPC.

Den Hond et coll. (2002) ont conclu que l'exposition environnementale aux organochlorés peut interférer avec la maturation sexuelle et ainsi compromettre la reproduction humaine. À ce titre, ils sont en accord avec l'hypothèse de Sharpe et Skakkebaek voulant que comme chaque cellule de Sertoli ne peut produire qu'un nombre fixe de spermatozoïdes, une diminution du volume testiculaire réduirait le volume séminal produit durant la vie d'adulte.

Il est à noter que, dans cette étude, des associations significatives ont été observées entre les concentrations de certains congénères de BPC et le développement génital ou celui de la pilosité pubienne chez les garçons. Par contre, aucune variation significative n'a été observée pour les taux d'hormones stéroïdiennes entre les trois régions. Aussi, alors que le volume testiculaire variait entre les régions, il n'a pas été corrélé avec l'exposition aux BPC. Il n'y a par contre pas de données sur les niveaux hormonaux permettant d'inférer ou non une telle relation. Le développement de la poitrine a certes été associé statistiquement à l'exposition aux BPC « dioxin-like », mais l'association statistique ne signifie pas nécessairement un lien causal. La question se pose aussi à savoir s'il y a une relation entre la grosseur de la poitrine, la croissance ou la reproduction.

Par ailleurs, Den Hond et coll. (2002) ont observé que l'âge de la ménarche était associé significativement au développement de la poitrine chez la jeune fille. De plus, ces auteurs ont observé une corrélation significative entre le développement de la poitrine et les concentrations des BPC « dioxin-like » dans le sérum. Comme Vasiliu et coll. (2004) ont mis en évidence une corrélation significative entre la concentration plasmatique du DDE et l'âge de la ménarche, on peut penser que le DDE et les BPC « dioxin-like » sont corrélés. Les résultats de ces deux études corroborent.

10.2.5 Étude réalisée en Inde

10.2.5.1 *Rozati et coll. (2002)*

Rozati et coll. (2002) ont évalué, dans une étude transversale, le rôle des BPC environnementaux et des esters de phtalate dans la détérioration des paramètres du sperme chez des hommes stériles sans évidence étiologique.

Vingt et un hommes stériles ont été recrutés dans une clinique d'infertilité à l'hôpital Mahavir en Inde. Les problèmes qui avaient été identifiés étaient : une numération de spermatozoïdes inférieure à 20 millions par mL ou une motilité progressive rapide inférieure à 25 % ou une motilité progressive totale inférieure à 50 % ou une proportion de formes normales inférieure à 30 %, sans étiologie évidente. Le groupe de référence était composé de 32 hommes dont les analyses de sperme étaient normales. Des échantillons de sang avaient été prélevés en tant qu'élément du protocole de traitement.

Les congénères de BPC totaux ont été mesurés dans le plasma séminal; la limite de détection analytique s'étalait de 0,00323 à 14,97 mg/L. Les BPC étaient décelables chez les hommes stériles mais pas chez les contrôles. En effet, leur concentration était de $7,63 \pm 5,35$ mg/L alors qu'elle était sous le seuil de détection chez les témoins. La concentration des esters de phtalate était sensiblement plus élevée chez les hommes stériles comparée à celle mesurée chez le groupe de référence. L'évaluation des paramètres du sperme, tels que le volume de l'éjaculat, la concentration, la motilité, la morphologie, la vitalité, la capacité de régulation de l'osmolarité, la stabilité de la chromatine ainsi que l'intégrité nucléaire de l'ADN, a été réalisée.

Rozati et coll. (2002) ont d'abord comparé les différents paramètres du sperme entre les individus infertiles et les individus normaux. Une détérioration significative a été observée chez les hommes infertiles par rapport aux contrôles ($p < 0,05$). Chez les hommes infertiles, une régression linéaire a ensuite été effectuée entre les concentrations de BPC ou de phtalates et les différents paramètres du sperme. Chez ce groupe, une corrélation négative significative a été observée entre les concentrations de BPC et le volume de l'éjaculat, la motilité progressive totale, la vitalité et la capacité de régulation de l'osmolarité du sperme ($p < 0,05$). Une corrélation significative positive a par contre été observée entre la concentration de BPC et la proportion de l'ADN simple brin dans le sperme. Cependant, aucune corrélation n'a été observée entre les BPC et la motilité rapide linéaire progressive, la morphologie du sperme, le pourcentage des anomalies de la tête des spermatozoïdes et la décondensation de la chromatine nucléaire séminale ($p > 0,05$). Par ailleurs, chez les individus infertiles, une corrélation significative a été observée entre les concentrations séminales en phtalates et, d'une part, une proportion plus faible de spermatozoïdes avec une morphologie normale et, d'autre part, un pourcentage plus élevé d'ADN simple brin ($p < 0,05$).

Rozati et coll. (2002) ont conclu que les BPC et les esters de phtalate pourraient être impliqués dans la détérioration de la qualité du sperme chez les hommes stériles sans autre étiologie évidente. Il est à noter que ces auteurs ont mesuré l'exposition aux BPC dans le liquide séminal, ce qui rend difficile la comparaison de cette étude avec d'autres. Dallinga et coll. (2002) ont toutefois estimé que la concentration des BPC était 20 fois plus élevée dans le compartiment sanguin que dans le plasma séminal, les membranes testiculaires agissant comme barrières limitant les échanges sanguins avec cet organe.

10.2.6 Étude réalisée au Japon

10.2.6.1 Sugiura-Ogasawara et coll. (2003)

Sugiura-Ogasawara et coll. (2003), dans une étude cas-témoins, ont analysé les relations entre une exposition élevée aux BPC, HCB et au DDE et l'occurrence d'avortements. Les cas ($n = 45$) étaient âgés en moyenne (\pm SD) de $31,6 \pm 4,4$ ans et présentaient une histoire d'au moins trois avortements consécutifs survenus au cours du premier trimestre de la grossesse (moyenne \pm SD = $4,0 \pm 1,7$; étendue = 3 à 11 avortements). Les témoins ($n = 30$) étaient âgés de $32,0 \pm 4,8$ ans, en bonne santé et sans histoire d'infertilité.

Quatre-vingt huit congénères de BPC, le HCB et le DDE ont été analysés dans le sang des participantes des deux groupes, de cinq à neuf jours après l'ovulation pendant deux cycles au minimum. Pour l'analyse des niveaux de la prolactine et de la progestérone chez les cas, le sang a été prélevé au moins trois mois après le dernier avortement et avant une nouvelle conception. Une analyse des chromosomes pour les deux partenaires, une hystérosalpingographie et des tests immunologiques chez la femme ont été réalisés avant la grossesse ultérieure, dans le but d'exclure une pathologie chromosomique ou structurale. La concentration moyenne (\pm SD) des BPC était de $263,7 \pm 136,9$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides chez les cas et de $319,9 \pm 189,7$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides chez les témoins. Aucune différence statistiquement significative ($p < 0,05$) dans les concentrations de BPC entre les cas et les témoins n'a donc été observée.

Parmi les 45 cas, 15,6 % présentaient un hypothyroïdisme; 13,3 et 22,2 % possédaient des anticorps antiphospholipides et antinucléaires, respectivement; 20,9 % présentaient une hyperprolactinémie et 20,5 % une anomalie de la phase lutéale. Cependant, chez ces femmes, les concentrations sanguines des BPC, HCB et DDE étaient du même ordre de grandeur que chez les personnes qui ne souffraient pas de ces affections.

Sugiura-Ogasawara et coll. (2003) ont conclu que cette étude leur permettait d'exclure les BPC, le HCB et le DDE comme agent causal possible des fausses couches récurrentes. Ils ont mentionné toutefois que cela ne doit pas exclure leur effet possible sur la reproduction.

10.2.7 Étude réalisée en Suède

10.2.7.1 Axmon et coll. (2004)

Axmon et coll. (2004) ont réalisé une étude transversale pour évaluer si la fertilité des femmes suédoises était affectée par leur exposition aux BPC. En Suède, une des sources principales de cette exposition est la consommation des poissons gras de la mer Baltique.

Cette étude a évalué l'impact de l'exposition aux BPC de 286 femmes sur la fertilité. De ces 286 femmes, 165 étaient des sœurs de pêcheurs, toutes primipares, et 126 étaient des épouses de pêcheurs ayant eu au moins une grossesse. La base de données constituée comprenait des informations sur la période du délai d'attente d'une grossesse désirée (TTP), les avortements spontanés et la concentration sanguine du BPC 153, considérée comme biomarqueur de l'exposition aux BPC. Les concentrations du BPC 153 au moment de la conception ont été estimées par modélisation mathématique à partir des concentrations disponibles. Trois groupes d'exposition ont ainsi été formés : niveaux « bas », « moyen » et « élevé » correspondant respectivement aux intervalles de concentrations plasmatiques du congénère BPC 153 de : *i*) 24 – 178 µg/kg de lipides plasmatiques, *ii*) 180 – 267 µg/kg de lipides plasmatiques et *iii*) 271 – 1 111 µg/kg de lipides plasmatiques. La comparaison des TTP dans les différents groupes a été réalisée par le rapport de fécondité (RF). Il s'agit du rapport des « odds ratios » pour chaque intervalle de temps et exprime le rapport de la probabilité de survenue d'un certain délai d'attente (1 – 1,9 mois; 2 – 2,9 mois, etc.) chez les femmes les plus exposées sur celui des moins exposées.

La durée moyenne du TTP était de deux mois dans les trois groupes d'exposition. Les femmes qui avaient davantage de fausses couches présentaient une concentration de BPC 153 plus faible que celles qui s'étaient rendues au terme de leur grossesse. Lorsque Axmon et coll. (2004) ont analysé les données communes aux épouses et aux sœurs des pêcheurs, une diminution plutôt qu'une augmentation du TTP a été observée chez les femmes du niveau « moyen » d'exposition (RF = 1,27; IC95% = 0,89 – 1,82) et du niveau « élevé » (RF = 1,42; IC95 % = 0,99 – 2,03). Les deux groupes d'exposition ont été comparés au niveau « bas » d'exposition.

Des résultats semblables ont été obtenus après stratification des données selon les épouses des pêcheurs, les sœurs des pêcheurs ou selon l'exposition pendant l'enfance. Les femmes ayant eu des fausses couches avaient des concentrations du BPC 153 plus basses que les femmes étant parvenues au terme de leur grossesse.

Il est à noter que les concentrations de BPC obtenues dans les groupes d'exposition moyenne et élevée, bien qu'elles étaient jusqu'à six fois plus élevées comparées à celles du groupe de référence, n'ont pas affecté la fertilité des femmes.

10.3 EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME NEUROLOGIQUE

10.3.1 Études réalisées aux États-Unis

10.3.1.1 Études réalisées au Michigan (Schantz et coll., 1999, 2001)

Schantz et coll. (1999) ont réalisé une étude transversale pour évaluer l'effet d'une exposition aux BPC et au DDE, par la consommation de poissons contaminés, sur la fonction motrice fine de sujets âgés de 50 à 90 ans dans une communauté du Michigan. Les personnes ont été recrutées dans une cohorte préexistante formée entre 1980 et 1982. Cette dernière comprenait 572 consommateurs de poissons des Grands Lacs et 419 personnes qui n'en consomment pas. Les premiers furent sélectionnés dans des marinas ou des clubs de pêcheurs et ont été définis comme ayant une consommation de plus de 24 lbs de poissons du Lac Michigan par année. Le niveau de consommation de cette population s'étendait de 24 à 270 lbs par année avec une médiane de 38,5 lbs par année. Les seconds ont été définis selon une limite de consommation de poissons de pêche qui n'excédait pas 6 lbs par année. L'appariement de cette population avec la première a été réalisé par randomisation dans les mêmes communautés.

Étant donné la corrélation élevée entre les BPC et le DDE dans le sérum ($r = 0,64$ et $p = 0,0001$), les effets des deux contaminants ont été évalués conjointement avec une seule variable. La concentration de BPC/DDE a été déterminée dans le sérum (qui est égal au plasma moins les facteurs de coagulation comme le fibrinogène). Les sujets ont été classés selon trois niveaux d'exposition : *i*) « bas » pour les niveaux de BPC et DDE inférieurs ou égales à la médiane; *ii*) « intermédiaire » pour le niveau de BPC et/ou DDE dans le 3^e quartile de la distribution; *iii*) « haut » pour le niveau d'exposition de l'un ou des deux contaminants dans le dernier quartile. Les concentrations sériques des BPC et du DDE se répartissaient comme suit : pour le niveau d'exposition « bas », ces concentrations étaient en-dessous de 7,9 µg/L pour les BPC et de 8,1 µg/L pour le DDE; pour le niveau « intermédiaire », elles se situaient entre 7,9 et 13,8 µg/L pour les BPC et entre 8,1 et 15,0 µg/L pour le DDE; pour le niveau « haut », elles étaient supérieures ou égales à 13,9 µg/L pour les BPC et 15,1 µg/L pour le DDE. Pour les effets, Schantz et coll. (1999) ont évalué la fonction motrice des participants avec deux tests, soit le « Grooved Pegboard Test » (« GPT ») pour la coordination entre la motricité et la fonction visuelle et le « Static Motor Steadiness Test » (« SMST ») pour le niveau de stabilité manuelle. Ces deux derniers tests ont été effectués à la fois pour la main dominante et la main non dominante.

Dans les analyses de régressions multiples avec variable d'exposition catégorique où les facteurs confondants ont été pris en compte, l'exposition élevée aux BPC/DDE n'a pas été associée de façon significative à des plus faibles scores au test « SMST » ou au test « GPT ». Cela est vrai à la fois pour la main dominante et pour la main non dominante. Cependant, dans la régression multiple, l'âge et le sexe se sont avérés les facteurs pouvant affecter les scores aux tests « GPT » et « SMST » le plus significativement ($p < 0,05$).

Il est à noter que cette population est non seulement parmi celles des plus exposées aux contaminants par la consommation de poissons mais aussi, étant donné l'âge des participants, elle a été exposée aux BPC avant même qu'ils ne soient bannis par les autorités américaines. Par conséquent, les valeurs d'indicateurs de la charge corporelle obtenues sont présumément parmi les plus élevées mesurables aujourd'hui dans la population générale pour cette catégorie d'exposition.

Schantz et coll. (2001) ont réalisé une étude transversale visant à évaluer l'impact de la consommation de poissons contaminés sur les fonctions intellectuelles chez des adultes âgés de 49 à 86 ans. Ainsi, 179 personnes, dont 42 % étaient des hommes et 58 % des femmes, ont été recrutées dans la cohorte du Michigan décrite précédemment dans Schantz et coll. (1999).

Au total, 101 personnes exposées aux BPC par la consommation de poissons et 78 pour le groupe de référence ont été sélectionnées. Les BPC ainsi que dix autres contaminants, dont le DDE, le mercure (Hg) et le plomb (Pb), ont été mesurés dans des échantillons sanguins prélevés chez les participants. Les concentrations plasmatiques de BPC étaient plus élevées chez les consommateurs de poissons en général et, tout en augmentant avec l'âge ($p = 0,04$), elles étaient plus élevées chez les hommes que chez les femmes (moyenne de 15,2 versus 9,2 $\mu\text{g/L}$; $p = 0,01$). La concentration plasmatique médiane des BPC était de 7,9 $\mu\text{g/L}$ de plasma (étendue = non détectable – 75 $\mu\text{g/L}$ de plasma) et celle du DDE était de 8,1 $\mu\text{g/L}$ de plasma (étendue = non détectable – 145 $\mu\text{g/L}$ de plasma). L'exposition aux BPC a été répartie en quatre groupes selon les concentrations dans le plasma : *i*) $\leq 4,6$ $\mu\text{g/L}$, *ii*) 7,0 – 7,8 $\mu\text{g/L}$, *iii*) 7,9 – 13,8 $\mu\text{g/L}$ et *iv*) 13,9 – 75,0 $\mu\text{g/L}$. Par ailleurs, la fonction intellectuelle des participants a été évaluée par les tests « Wechsler Memory Scale » (« WMS ») et « California Verbal Learning Test » (« CVLT ») qui évaluent la mémoire à court et à long terme. Les auteurs ont aussi évalué la fonction exécutive par le « Wisconsin Card Sorting Test », le « Stroop Color-Word » et le « Trail-Making Test », la fonction visuelle spatiale par le « The Digit Symbol Subtest » et l'organisation visuelle par le « Hooper Visual Organisation Test ».

Les analyses de régressions multiples ont montré que des concentrations plasmatiques de BPC et du DDE plus élevées, étaient significativement reliées à une plus faible mémoire à long terme au « WMS » ($p = 0,001$, $p = 0,016$ respectivement). Cependant, lorsque la mémoire à long terme a été évaluée avec le « CVLT », cette association demeurait significative pour l'exposition aux BPC ($p = 0,006$) mais pas pour le DDE. Concernant la mémoire à court terme, les concentrations plasmatiques de BPC plus élevées étaient significativement reliées à de plus faibles scores au « CVLT » ($p = 0,037$) mais pas au « WMS ». Quant à l'exposition au DDE, aucune association avec les scores obtenus pour la mémoire à court terme n'a été mise en évidence, que les auteurs aient utilisé le « WMS » ou le « CVLT ». Par ailleurs, la comparaison des résultats obtenus au « WMS » et au « CVLT » chez les personnes du groupe 4 versus le groupe 1 a montré que lorsque la concentration plasmatique des BPC passait de $< 4,6$ à 13,9 $\mu\text{g/L}$ (groupe 1 versus groupe 4), le score pour la mémoire à long terme était significativement plus faible en moyenne de deux points pour le test « WMS logical memory, delayed recall » et de 0,53 points pour test « CVLT Semantic Cluster ». De même, le score « CVLT liste A (trial 1) » diminuait significativement de 1,5 points, ce qui indiquait un affaiblissement de la mémoire à court terme. Les fonctions exécutive et visuelle, quant à elles, n'étaient affectées ni par l'exposition aux BPC ni par celle au DDE.

Selon Schantz et coll. (2001), cette étude montre que des niveaux d'exposition élevés aux BPC peuvent induire une détérioration de la fonction neuro-psychologique. Les auteurs ont toutefois souligné que d'autres effets ne se sont pas avérés significatifs à cause de la taille de l'échantillon. Ils ont aussi mentionné que les résultats observés chez l'adulte sont conformes aux recherches précédentes montrant une association entre l'exposition intra-utérine aux BPC et l'affaiblissement de la mémoire durant la petite enfance. Cette étude montre un lien entre l'exposition aux BPC à l'âge adulte et un effet négatif sur l'apprentissage et sur certains tests qui évaluent certains types de mémoire chez l'adulte. Les auteurs ont trouvé curieuse l'association entre les concentrations élevées du DDE et la

mémoire à long terme, d'autant plus qu'elle n'a pas été réitérée dans une autre évaluation de ce type de mémoire.

Il est à noter que, dans l'étude précédente, Schantz et coll. (1999) indiquaient que la corrélation élevée entre les BPC et le DDE ne permettait pas d'attribuer avec discernement, aux BPC seuls ou au DDE, les effets évalués sur le système neurologique. Dans la présente étude, les auteurs ont souligné le fait que le DDE n'était pas mis en cause dans les effets observés. Il demeure toutefois plausible que, selon la première idée de Schantz et coll. (1999), les effets observés soient en fait associés à tous les contaminants présents dans les poissons et corrélés avec les BPC. À ce titre, le DDE mais aussi les dioxines et les furannes peuvent être cités. Par ailleurs, il paraît important de contrôler pour ce type d'effet le « Home Observation for Measurement of the Environment scale » (« HOME ») car, comme chez l'enfant, il pourrait avoir un effet non négligeable sur la capacité mnésique de la personne âgée.

10.3.1.2 Étude réalisée dans l'Oswego (Stewart et coll., 2003b, 2005)

Stewart et coll. (2003b) et Stewart et coll. (2005) dans ces deux études longitudinales prospectives évaluent la relation entre l'exposition aux BPC et les erreurs de commande ou l'inhibition de la réponse chez des enfants de la cohorte de l'Oswego à l'âge préscolaire et scolaire.

La description de la population et de la mesure de l'exposition a été précédemment rapportés dans l'étude les effets des BPC sur le développement mental et moteur (Stewart et coll., 2000 et 2003a et Darvill et coll., 2000). La concentration médiane pour les congénères hepta-, octa-, et nona-chlorés dans le sang total du cordon ombilical était de 153 µg/kg de poids humide (25^e au 75^e centile = 87,0 – 249 µg/kg de poids humide). Quatre groupes selon les niveaux d'exposition aux congénères hepta-, octa-, et nona-chlorés dans le sang total du cordon ombilical avaient été formés : non détectable, bas (0,001 à 0,02 µg/kg de poids humide), moyen (0,02 à 0,09 µg/kg de poids humide) et élevé (supérieure à 0,09 µg/kg de poids humide).

Stewart et coll. (2003b) ont évalué si l'exposition prénatale aux BPC pouvait augmenter les erreurs de commande chez des enfants âgés de 4,5 ans dans l'Oswego. D'autre part, ces auteurs ont utilisé l'imagerie de Résonance magnétique nucléaire (RMN) chez un sous-groupe d'enfants afin de vérifier si un problème neurologique pouvait être sous-jacent. Dans cette étude, les effectifs ont diminué et n'étaient plus que de 112, 24, 27 et 26, pour les groupes « Non détectable », « Bas », « Moyen » et « Élevé » respectivement. Une version du « Continuous Performance Testing (CPT) », le test « Catch-the-Cat », a été utilisée chez les 189 enfants. Le « Catch-the-Cat » est un test qui se déroule sur ordinateur et comporte trois blocs de 42 stimuli ayant chacun la même probabilité d'apparition. Chaque enfant a été informé de capter le signal « chat » en poussant aussi rapidement que possible sur un bouton lorsque celui-ci apparaît. Une réponse était considérée correcte lorsqu'elle intervenait entre 200 et 3000 millisecondes et toute réponse en dehors de cet intervalle était considérée anormale. Vingt-quatre mois après le test « Catch-the-Cat », les 30 enfants les plus exposés aux BPC ainsi que les 30 enfants les moins exposés, appariés selon le sexe et la main dominante, ont subi un scanner cérébral. Les auteurs ont mesuré (en millimètres carrés) le splénium du corps calleux, une voie impliquée dans la commande de l'inhibition de la réponse, en utilisant l'imagerie par résonance magnétique. Stewart et coll. (2003b) ont considéré significatifs les associations lorsque $p < 0,05$.

Dans l'échantillon total, le pourcentage moyen des réponses correctes déclinait à travers les trois blocs de stimulus (64,60 %, 58,65 % et 53,65 %; $p < 0,0009$). Le groupe le plus exposé aux BPC a montré un pourcentage d'erreurs plus fréquent pendant le test, en particulier pour le dernier bloc ($p = 0,006$). Le groupe le moins exposé, quant à lui, ne montrait pas de variation du pourcentage d'erreurs à travers les trois blocs. Les auteurs en ont déduit une association entre la concentration des BPC dans le sang du cordon ombilical et un pourcentage d'erreurs plus fréquent dans les réponses. Le manque de tenue et l'agitation des enfants pendant le test se sont aussi avérés indicateurs du résultat mais surtout pour le bloc 1. De même, la taille du splénium mais pas les autres parties du cerveau a été associée à l'incidence des erreurs de réponse ($p = 0,001$). Stewart et coll. (2003b) ont en effet observé qu'une plus petite taille de splénium était liée à plus de réponses incorrectes. Par contre, même si aucune association entre l'exposition aux BPC et la taille du splénium n'a pu être mise en évidence, les enfants avec un petit splénium étaient susceptibles de faire plus d'erreurs de commande lorsque la concentration des BPC était plus élevée.

Stewart et coll. (2003b) ont conclu que si l'association entre les BPC et l'inhibition de la réponse est en effet causale, le volume du splénium serait un modificateur d'effet. Les enfants avec un développement moindre du splénium seraient, par conséquent, plus vulnérables aux effets des BPC sur la réduction de la performance au test CPT.

Il est à noter que Stewart et coll. (2003b) ont reconnu que bien que l'association entre le niveau des BPC pour l'ensemble des enfants et le pourcentage plus élevé d'erreurs était significative, la corrélation était très faible ($R^2 = 0,03$). Ce résultat indique que seulement 3 % de la variance peut être expliquée par l'exposition aux BPC. Les enfants avec un plus petit splénium pourraient être plus susceptibles, mais la portée d'un tel effet est discutable. Il est important de rappeler que tous les enfants étaient normaux et que les réponses devaient être enregistrées dans un intervalle de temps entre 200 et 3000 msec pour ne pas être considérées comme une erreur. Aucun détail n'a été fourni sur le pourcentage des enfants qui répondaient soit en-dessous ou au-dessus de cet intervalle. On peut s'interroger dans quelle mesure une réponse qui parvient à 195 msec peut-elle porter préjudice au développement normal de l'enfant.

L'objectif de Stewart et coll. (2005) a été d'évaluer si la relation de l'exposition prénatale aux BPC avec les scores au test « Catch-the-Cat », obtenue chez les enfants de la cohorte de l'Oswego à l'âge de 4,5 ans (Stewart et coll., 2003b), persistaient à l'âge de huit et de 9,5 ans.

Dans cette étude, les effectifs ont encore diminué et n'étaient plus que de 102, 23, 24 et 25 pour les groupes « Non détectable », « Bas », « Moyen » et « Élevé », respectivement. Chez les enfants âgés de huit ans, les effets neurologiques de l'exposition prénatale aux BPC ont été évalués avec le « NES2 Continuous Performance Test (CPT) ». Il s'agit d'une version du test « CPT » qui emploie des images sur ordinateur, comme le test « Catch-the-Cat ». Stewart et coll. (2005) ont opté pour cette version du test afin de pouvoir comparer les données obtenues chez ces enfants à l'âge de huit ans avec ceux observées lorsqu'ils étaient âgés de 4,5 ans. Le stimulus consistait en cinq silhouettes (chat, cochon, lapin, bélier et loup) et l'enfant devait capter le signal « chat » en poussant aussi rapidement que possible sur un bouton lorsque celui-ci apparaît. Les stimuli apparaissaient à intervalles réguliers, soit toutes les 1 000 millisecondes. Au total, le test comprenait 200 stimuli et le signal chat apparaissait 48 fois. Une réponse était considérée correcte lorsqu'elle intervenait dans l'intervalle des 1 000 millisecondes et le test était d'une durée de cinq minutes.

Dans l'évaluation des effets des BPC sur la condition neurologique des enfants âgés de 9,5 ans, Stewart et coll. (2005) ont utilisé le « Extended Continuous Performance Tests » (« E-CPT ») qui emploie des stimuli numériques (0 à 9) apparaissant à des intervalles irréguliers. L'enfant devait capter cette fois le signal « 9 ». Le test comportait cinq blocs dans lesquels la fréquence d'apparition du signal « 9 » était de 10, 30, 50, 70 ou de 90 %. Cette approche utilise le principe de la « Théorie de Détection du Signal » qui stipule que les erreurs de commande sont plus fréquentes lorsque la fréquence d'apparition du stimulus ciblé est supérieure à celle des stimuli non ciblés. La durée du test était de 25 minutes et les mères ont aussi été testées dans les mêmes conditions.

L'analyse statistique a consisté en une analyse de covariance en contrôlant pour de 57 facteurs de confusion potentiels. Une tendance linéaire significative a été observée entre l'augmentation de la concentration sanguine des BPC hautement chlorés dans le cordon ombilical et le nombre total des erreurs de commande avec le test « NES2 CPT » à l'âge de huit ans ($p = 0,026$). Les groupes « Bas » (*i.e.*, > 0 à 0,02 µg/kg de poids humide) et « Élevé » (> 0,09 µg/kg de poids humide) était aussi significativement différents ($p = 0,02$). De même, à l'âge de 9,5 ans, dans les blocs « 70 % et 90 % » du test « E-CPT », le nombre d'erreurs de commande était significativement plus élevé dans le groupe « Élevé » comparé au groupe « Bas » ($p = 0,057$ et $0,02$, respectivement).

Stewart et coll. (2005) ont conclu que les données de leur étude soutenaient l'hypothèse voulant que l'exposition prénatale aux BPC était associée à l'augmentation des erreurs de commande. Ils ont rapporté que cette étude démontre que les effets obtenus chez les enfants de la cohorte de l'Oswego à l'âge de 4,5 ans persistaient à l'âge de 9,5 ans. De plus, les données obtenues chez ces enfants à l'âge de 9,5 ans montreraient que l'augmentation des erreurs de commande serait associée à une inhibition de la réponse plutôt qu'à une altération de l'attention soutenue. Il est à noter que dans la présente étude contrairement à celle réalisée en 2003 (Stewart et coll., 2003b), les auteurs n'ont pas étudié l'effet possible de la taille du splénium sur le nombre des erreurs de commande.

10.3.1.3 Étude réalisée dans le cadre « du projet de collaboration périnatal », cohorte du CPP (Longnecker et coll., 2004)

Longnecker et coll. (2004) ont effectué une étude longitudinale prospective pour évaluer l'association entre les concentrations de BPC dans le sérum maternel au troisième trimestre de grossesse (11 congénères de BPC) et les résultats de l'audiogramme de leur progéniture à l'âge de huit ans. La description de la population et de la mesure de l'exposition ont été précédemment rapportées dans la section des effets des BPC sur le développement mental et moteur (Daniels et coll., 2003). La présente étude fait aussi partie du projet de collaboration périnatal (CPP) qui englobait 12 centres aux États-Unis; 619 enfants ont été recrutés au hasard dans cette cohorte. À ceux-là, Longnecker et coll. (2004) ont ajouté 191 enfants souffrant d'une surdité de perception (SNHL) (avec une perte moyenne $\geq 13,3$ dB à des fréquences de 1000, 2000 et 4000 Hz), pour lesquels les données complètes étaient disponibles. Le groupe à l'étude finale comportait ainsi 810 enfants. La concentration plasmatique médiane chez le groupe CPP était de 2,81 µg/L et celle du groupe SNHL était de 2,46 µg/L. Les auteurs ont réparti l'échantillon en cinq interquartiles selon les niveaux plasmatiques observés : i) 0 – 1,24 µg/L, ii) 1,25 – 2,49 µg/L, iii) 2,50 – 3,74 µg/L, iv) 3,75 – 4,99 µg/L et v) 5,00 – 16,50 µg/L. La mesure de la conduction aérienne a été basée sur le seuil moyen de l'audition de l'oreille la plus faible pour les fréquences essentielles (500, 1000, 2000 et 4000 Hz) pour la reconnaissance de la parole. L'évidence d'une perte de la conduction a été établie par une différence entre la conduction osseuse et la conduction aérienne, supérieure ou égale à 10 dB aux fréquences 1000, 2000 et 4000 Hz.

Le « odd ratio » (OR) pour les enfants SNHL dans les différents interquartiles n'a montré aucune association significative entre les concentrations de BPC dans le plasma maternel et la perte auditive. Les mêmes observations ont été faites pour le groupe CPP. Par ailleurs, après ajustement en fonction des différents facteurs confondants, les auteurs ont comparé le niveau de l'exposition aux BPC avec celui de l'audition par fréquence (250, 500, 1000, 2000, 4000 et 8000 Hz) pour chaque oreille. Là encore, aucun effet significatif n'a pu être mis en évidence. À la lumière de ces résultats, Longnecker et coll. (2004) ont conclu qu'une exposition intra-utérine aux BPC aux niveaux américains décrits n'a pas d'effets négatifs sur l'audition chez les enfants de huit ans.

Il est à noter que, dans cette étude, la taille de l'échantillon était élevée et pourtant aucune association significative n'a été observée.

10.3.2 Études réalisées aux Pays-Bas

10.3.2.1 Vreugdenhil et coll. (2004b)

Vreugdenhil et coll. (2004b) ont mené une étude longitudinale prospective visant à évaluer les mécanismes neurotoxiques sur l'audition, liés à une exposition périnatale aux BPC chez des enfants âgés de neuf ans aux Pays-Bas. Pour cela, les auteurs ont utilisé un potentiel évènementiel et le signal a été capté par trois électrodes : frontale (Fz), centrale (Cz) et pariétale (Pz). Le temps de latence du signal P 300 est un indicateur de l'activité neurale, de la mémoire immédiate et permet la mesure de la vitesse du stimulus. L'amplitude du signal est, quant à elle, une indication du processus d'aboutissement de l'information.

Les 60 enfants (32 garçons et 28 filles) inclus dans les analyses des données de la présente étude font partie de la cohorte des Pays-Bas, décrite précédemment dans Vreugdenhil et coll. (2004a) dans la section sur les effets des BPC sur le développement mental et moteur. L'exposition prénatale, estimée par la concentration médiane de la somme des BPC 118, 138, 153 et 180 dans le sérum maternel, était de 1,40 µg/L (étendue = 0,59 – 1,93 µg/L) et 3,20 µg/L (étendue = 2,51 – 4,71 µg/L) chez le groupe le moins exposé (n = 28) et le groupe le plus exposé (n = 32), respectivement. L'exposition postnatale a été estimée sur la base des concentrations en BPC dans le lait maternel. Dans le lait, cette concentration était de 242,5 µg/kg de lipides (étendue = 173,7 – 371,1 µg/kg de lipides) chez le premier groupe et de 572,4 µg/kg de lipides (étendue = 333,6 – 804,5 µg/kg de lipides) chez le second. Par ailleurs, l'ensemble des enfants a aussi été divisé en deux groupes d'exposition (bas et élevé) en fonction des concentrations de BPC et de dioxines et furannes mesurées dans le lait maternel et exprimées en équivalents toxiques (TEQ). Cette exposition était de 46,24 ng/kg de lipides (étendue = 28,06 – 88,20 ng/kg de lipides) chez le groupe le moins exposé et de 84,05 ng/kg de lipides (étendue = 58,00 – 111,41 ng/kg de lipides) chez le groupe le plus exposé.

Les résultats des tests bivariés n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative dans le temps de latence et l'amplitude du signal P300 entre les enfants avec une faible et une forte exposition prénatale ou encore entre les enfants allaités et non allaités. Après ajustement pour différentes variables de confusion, les enfants avec une exposition prénatale élevée se sont par contre avérés avoir des temps de latence du signal P300 plus longs pour la composante Cz et Pz que ceux avec une exposition prénatale basse (p < 0,05), mais pas pour la composante Fz. Par ailleurs, après ajustement, une différence a émergé lorsque Vreugdenhil et coll. (2004b) ont comparé les enfants nourris au sein en fonction de la durée de l'allaitement. En effet, les temps de latence du signal P300

étaient plus courts chez le groupe d'exposition aux BPC basse des enfants allaités plus de 16 semaines (BF_{long}) par rapport à ceux, d'une part, du même groupe mais avec une exposition élevée et, d'autre part, du groupe allaités entre 6 et 16 semaines (BF_{court}) avec une exposition basse. Aussi, les temps de latence du signal P300 étaient plus courts dans le groupe d'exposition élevée chez les enfants allaités plus de 16 semaines (BF_{long}) par rapport à ceux obtenus dans le groupe homologue chez les enfants allaités entre 6 et 16 semaines (BF_{court}). Par ailleurs, le signal Pz était plus court chez les BF_{long} par rapport aux enfants nourris au lait de formule (FF). Concernant les amplitudes du signal P300, aucune association n'a pu être établie entre elles et l'exposition, qu'elle soit prénatale aux BPC ou postnatale aux BPC et aux dioxines.

Vreugdenhil et coll. (2004b) ont déduit de ces résultats que l'exposition prénatale, à des niveaux environnementaux de BPC et de dioxines, retarde certains mécanismes du système nerveux central qui évaluent et traitent de stimuli déterminés, tandis que l'allaitement les accélérerait.

Il est important de se rappeler que, tout d'abord, il s'agit d'enfants de neuf ans avec un développement normal. Lorsque Vreugdenhil et coll. (2004b) ont examiné la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et les temps de latences ou les amplitudes de l'onde P300, aucune association n'a pu être mise en évidence. Par ailleurs, après ajustement pour les facteurs de confusion (l'exposition fœtale à l'alcool, le sexe, l'éducation parentale et l'âge au moment de l'évaluation), les associations décrites ci-haut sont apparues. Ces données suggèrent que le facteur le plus important est le niveau d'éducation parentale puisqu'il a été démontré influencer la décision d'allaiter. L'effet d'un allaitement plus long est susceptible de masquer l'effet d'une autre variable. Il apparaît que l'éducation est un facteur tellement important qu'il pourrait annuler l'effet de l'exposition indépendamment des BPC.

10.3.3 Études réalisées en Italie

10.3.3.1 Riva et coll. (2004)

Riva et coll. (2004) ont réalisé une étude longitudinale prospective pour vérifier si l'exposition aux BPC par l'allaitement altérait le développement de la vision. Ils ont aussi vérifié si un affaiblissement de la fonction visuelle pouvait être modulé par les acides gras polyinsaturés essentiels contenus dans le lait maternel. Seulement les enfants allaités exclusivement dès les premières 24 heures après la naissance jusqu'à l'âge de quatre mois étaient admissibles à participer à l'étude.

Vingt-cinq enfants nés à terme, entre avril et juin 2000 dans la région de Milan, ont été suivis jusqu'à l'âge de 12 mois. Des échantillons de colostrum et de lait maternel ont été récoltés durant les premières 48 heures après l'accouchement et entre le premier et le troisième mois respectivement. Les BPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180, le DDT et le DDE y ont été mesurés. Parallèlement, les concentrations plasmatiques des acides gras polyinsaturés à longues chaînes ont été mesurées au plus tard trois jours après la naissance chez les nouveau-nés. Par ailleurs, la fonction visuelle a été évaluée par les temps de latence des ondes P100 des potentiels visuels évoqués (VEP), à l'âge de 12 mois.

Le temps de latence VEP de P100 à 15 minutes était positivement corrélée ($p < 0,05$) avec les niveaux des différents congénères BPC dans le colostrum excepté le BPC 105 (moyenne \pm SD = $5,6 \pm 4,0$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) alors que le temps de latence à 60 minutes n'était corrélé significativement qu'avec le congénère BPC 180 (moyenne \pm SD = $95,4 \pm 49,9$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). D'autre part, aucune association significative n'a été constatée entre les concentrations de BPC dans le lait maternel et

l'onde P100. Par ailleurs, lorsque les niveaux plasmatiques infantiles du DHA (acide docosahexanoïque) augmentaient, le temps de latence à 60 minutes diminuait ($r = -0,418$ et $p = 0,045$). Ultérieurement, après contrôle du DHA et des divers facteurs confondants, les coefficients de corrélation entre les concentrations des congénères BPC dans le colostrum et le temps de latence VEP de la vague à 15 et à 60 minutes n'étaient plus significatifs.

Riva et coll. (2004) ont conclu qu'une relation faible a été mise en évidence entre les niveaux des BPC, DDE et DDT et une fonction visuelle altérée chez des enfants en bonne santé à l'âge de 12 mois. Cependant, cet affaiblissement n'était plus évident après contrôle pour les niveaux plasmatiques en acides gras insaturés.

Il est à noter que, comme les corrélations examinées ont été réalisées avec les concentrations des différents congénères de BPC, à la fois dans le colostrum et dans le lait à un mois et à trois mois après la naissance, elles pourraient être sommées pour des fins de comparaison avec les autres études.

10.4 EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN

Le système endocrinien, le second système de régulation de l'organisme en importance, travaille en synergie avec le système nerveux pour coordonner l'activité cellulaire dont dépend l'homéostasie. Formé de glandes, le système endocrinien influence l'activité métabolique des cellules par l'intermédiaire d'hormones qui sont les messagers chimiques véhiculés par le sang. Plusieurs fonctions sont ainsi sous contrôle endocrinien. C'est le cas du développement cérébral et de la croissance de l'enfant ainsi que de la reproduction. La revue de littérature portant sur les effets des BPC sur le système endocrinien a permis de constater que les auteurs, en grande majorité, se sont intéressés plus particulièrement aux effets thyroïdiens. Avant de résumer les études réalisées dans le but de vérifier l'effet des BPC sur cette fonction, il apparaît utile d'expliquer la physiologie de ce système.

10.4.1 Rappel sur la fonction thyroïdienne

Comme pour toutes les fonctions endocriniennes, la connaissance du fonctionnement thyroïdien est nécessaire à la compréhension des études réalisées pour vérifier l'impact de facteurs externes sur ce système. La complexité de ce système requiert de fournir cette information afin que le lecteur puisse suivre les interprétations et discussions qui découlent de ces études.

La thyroïde, située juste au-dessous du larynx, sur les côtés et la face antérieure de la trachée, secrète la tétraiodothyronine, encore nommée la thyroxine ou T4, la triiodothyronine ou T3, ainsi que des quantités beaucoup plus faibles de plusieurs autres hormones iodées très voisines. Ces hormones ont un effet important sur le métabolisme de l'organisme. L'absence totale de sécrétion thyroïdienne entraîne en général, une chute du métabolisme basal de 30 à 40 % alors qu'une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes peut entraîner une augmentation du métabolisme basal à des taux allant de 60 à 100 %. La sécrétion d'hormones thyroïdiennes est contrôlée essentiellement par l'hormone thyrotrope sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse, la « thyroid stimulating hormone » (TSH), qui est elle-même contrôlée par un système de rétroaction complexe reliant l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande thyroïde (Figure10-1).

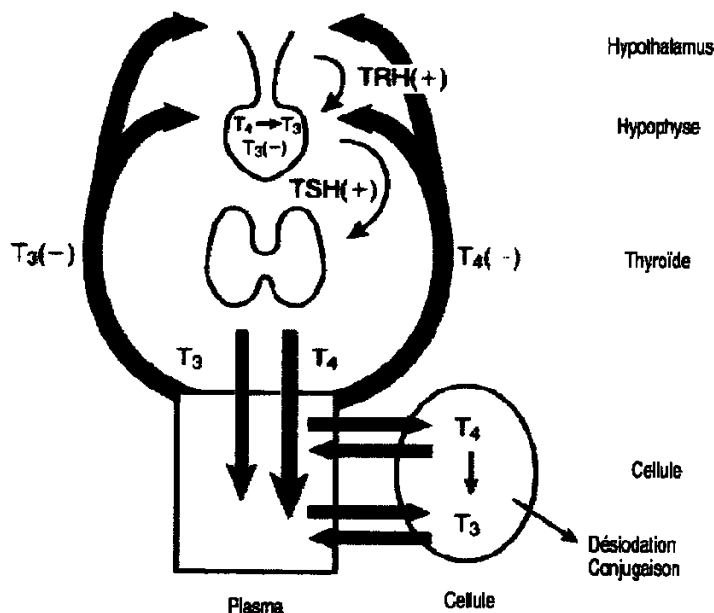


Figure 10-1 Interrelation hypothalamus – hypophyse - thyroïde

Cette régulation par rétrocontrôle peut être décrite de la façon suivante : la « thyrotropin-releasing hormone » (TRH) hypothalamique stimule la sécrétion de TSH au niveau de l'hypophyse. La TSH augmente la production des hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4) qui vont à leur tour supprimer la sécrétion hypothalamique de la TRH ainsi que la sécrétion hypophysaire de TSH. Ainsi, une boucle de rétrocontrôle typique possède des composantes positives (TRH, TSH) et négatives (T_3 , T_4) permettant un contrôle étroit des concentrations hormonales. L'hypophyse intègre des signaux positifs de la TRH et les effets négatifs des hormones thyroïdiennes. La régulation de la synthèse des hormones T_3 et T_4 dépend, de plus, de l'iode ingéré tous les jours via la nourriture. L'excès d'apports iodés diminue la captation par la thyroïde alors que des apports réduits l'augmentent. En réalité, à cause des mécanismes complexes de régulation décrits ci-dessus, selon la quantité ingérée et le besoin de l'organisme, la captation thyroïdienne de l'iodure varie de 5 à 30 %.

La thyroxine (T_4) est le produit de sécrétion majoritaire de la glande thyroïde avec une production quotidienne de l'ordre de 80 à 100 μg . La T_4 est produite exclusivement par la thyroïde. Seulement 20 % de la production de tri-iodothyronine (T_3) est issue de la thyroïde et 80 % provient de la conversion périphérique de la T_4 . La production quotidienne de T_3 est de 30 à 40 μg . Même si la sécrétion de T_4 est quantitativement supérieure à celle de T_3 , cette dernière a une affinité plus grande pour les cellules cibles, ce qui l'a rend biologiquement plus active (dix fois plus). La production normale des hormones thyroïdiennes requiert un taux normal de TSH et un apport suffisant mais pas excessif d'iode. Les concentrations de l'hormone T_4 circulante reflètent à la fois une variation pulsatile à court terme et une variation diurne (Zoeller, 2003).

Par ailleurs, une fois dans le plasma, les hormones thyroïdiennes sont transportées par des protéines dont la plus importante est la thyroxine-binding-globuline (TBG). Ainsi, un équilibre dynamique s'établit entre la forme libre des hormones T_3 et T_4 (FT_3 ou FT_4) et leurs formes liées (BT_3 et BT_4).

Seules les hormones libres (FT₃ ou FT₄) peuvent traverser les capillaires et atteindre les cellules cibles. Pour une quantité donnée des T₃ et T₄ circulantes, une variation de la quantité de protéines transporteuses peut également affecter les concentrations de leurs fractions libres.

Il est à noter ici toute la complexité des mécanismes internes de cette régulation : au niveau fonctionnel, un effet négatif sur une partie du système tend à être compensé par d'autres parties. Ainsi, pour qu'un effet clinique se manifeste, il faut que l'altération en cause soit au-delà de la capacité de ces mécanismes à maintenir un niveau de T₃ et T₄ qui se situe dans une étendue physiologique normale observée dans la population. Il est facile de comprendre qu'un effet puisse exister sans que, cliniquement, il soit détectable parce que les mécanismes de régulation auront compensé pour cet effet négatif. Il est donc difficile de mettre en évidence des altérations de la fonction endocrinienne par des substances toxiques à faibles doses même si, à très fortes doses, de tels effets ont pu être observés expérimentalement chez l'animal.

10.4.2 Études réalisées au Canada

10.4.2.1 Sandau et coll. (2002)

Sandau et coll. (2002), dans une étude transversale, ont évalué la relation entre les concentrations de BPC, de leurs métabolites hydroxylés (OH-BPC), de l'octachlorostyrène (4-HO-HpCS) et du pentachlorophénol (PCP) et les concentrations d'hormones thyroïdiennes dans le plasma des cordons ombilicaux. Les populations à l'étude provenaient de trois régions différentes du Québec : *i*) deux régions côtières situées au nord du Québec, où l'exposition aux BPC est élevée en raison des régimes alimentaires riches en produits marins, soit le Nunavik (les Inuits) et la Rive Nord du Golf du fleuve Saint-Laurent, ainsi que *ii*) un centre urbain situé au Centre-Sud du Québec où l'exposition aux BPC se situe à des niveaux de bruit de fond, soit la ville de Québec. Des échantillons de plasma de cordons ombilicaux, au nombre de dix pour chaque région, ont été obtenus entre 1993 et 1996. Deux hormones thyroïdiennes, la T₃ et la FT₄ ont été mesurées de même que le rétinol, la TSH et TBG à la fois dans le Nunavik et dans la Rive Nord du Golf du fleuve Saint-Laurent. Au Centre-Sud du Québec, seulement le rétinol a été analysé. Par ailleurs, toutes les données ont été transformées en logarithme avant l'analyse statistique.

Les concentrations de la somme des OH-BPC étaient statistiquement différentes dans les trois régions, avec une concentration moyenne de 553 ng/kg de poids humide (étendue = 238 – 1 750 ng/kg de poids humide), 286 ng/kg de poids humide (étendue = 103 – 788 ng/kg de poids humide) et de 234 ng/kg de poids humide (étendue = 147 – 464 ng/kg de poids humide) pour les habitants de la Côte-Nord, du Nunavik et de la ville de Québec, respectivement. De même, les concentrations moyennes du total des BPC (49 congénères) pour les trois régions étaient, respectivement, de 2 710 ng/kg de poids humide (étendue = 525 – 7 720 ng/kg de poids humide), 1510 ng/kg de poids humide (étendue = 309 – 6 230 ng/kg de poids humide) et de 843 ng/kg de poids humide (étendue = 290 – 1 650 ng/kg de poids humide). Les concentrations de PCP étaient plus élevées dans le Nunavik mais elles n'étaient pas statistiquement différentes entre les trois régions. Les logarithmes de la somme des concentrations des OH-BPC et de la somme des concentrations des congénères BPC étaient corrélés significativement ($r = 0,69$; $p < 0,001$).

Sandau et coll. (2002) ont observé que les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes, du rétinol, de TSH et de TBG dans le Nunavik et la Côte-Nord étaient comparables et, par conséquent, demeuraient dans les limites des moyennes normales. D'autre part, des analyses de régressions ont montré une corrélation significative entre l'augmentation de la concentration de PCP et des niveaux plus faibles de T_3 , de FT_4 et de TGB ($p < 0,05$). Par ailleurs, une augmentation de la concentration du total des BPC ou de la somme des OH-BPC était corrélée avec un niveau plus faible de TSH ($p < 0,05$). Une corrélation négative a également été observée entre le logarithme de la somme des concentrations de PCP et de OH-BPC et les niveaux de l'hormone FT_4 ($p < 0,05$) mais cette association n'a pu être réitérée lorsque le logarithme de la FT_4 était plutôt considéré. De plus, l'augmentation des concentrations de la somme de tous les composés phénoliques a été corrélée significativement à des niveaux plus faibles de T_3 .

Sandau et coll. (2002) ont alors conclu que le PCP et les OH-BPC interféreraient probablement au niveau des hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né, ce qui pourrait, selon eux, expliquer les effets sur le développement mental et moteur de l'enfant en bas âge.

Il est à noter que cette étude, tout en rapportant des concentrations d'hormones thyroïdiennes comparables pour la Côte-Nord et le Nunavik, met en évidence les nombreux facteurs possibles pouvant induire des variations de ces hormones. En revanche, Sandau et coll. (2002) attribuent majoritairement aux PCP l'effet sur la variation des hormones thyroïdiennes. Une corrélation négative significative a certes été observée entre la somme des BPC et les niveaux de la TSH mais étant donné sa variation circadienne, il demeure délicat d'évaluer la précision d'un tel paramètre. De plus, au même moment chez les individus à l'étude, alors que la TSH augmente avec l'augmentation de BPC, une corrélation négative significative a été observée entre la concentration des PCP et les niveaux de T_3 , de FT_4 et de TGB ($p < 0,05$). En présence d'un niveau plus faible de ces dernières hormones, à cause du mécanisme de rétroaction négative du système endocrinien en cause, la TSH devrait augmenter, ce qui ne fut pas noté en relation avec le PCP. Il est intéressant de noter ici que la recherche de la relation de l'effet étudié avec chacune des molécules ou famille de molécules impliquées permet de noter des incohérences qui autrement n'apparaîtraient pas. Certaines personnes pourraient argumenter que les sujets ayant des niveaux de PCP élevés ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux dont les concentrations de BPC sont faibles. Ceci serait vrai si une forte corrélation négative existait entre le PCP et les BPC, ce qui est peu probable.

10.4.2.2 Takser et coll. (2005)

Takser et coll. (2005), dans une étude transversale, ont examiné la relation entre l'exposition aux agents chimiques perturbateurs endocriniens potentiels (les BPC, les résidus de pesticides organochlorés (hexachlorobenzène(HBC), DDT, p,p'DDE, β -BHC, mirex, oxychlorane et nanochlore) et le mercure (Hg)) et la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte et chez le nouveau-né au Canada (région du Sud-Ouest du Québec). Au total, 149 femmes enceintes ont participé à l'étude. L'inclusion de ces dernières à l'étude a été réalisée progressivement. En effet, sur 149 femmes recrutées, 40 seulement l'avaient été au courant du premier trimestre de grossesse et 109 l'avaient été durant le deuxième trimestre. De ce fait, les données complètes sur la grossesse n'étaient disponibles que pour 38 femmes, deux échantillons sanguins n'ayant pas été retenus à cause d'une quantité de sang insuffisante et du non respect du protocole de stockage.

L'exposition aux BPC, aux pesticides et au Hg a été évaluée chez les femmes enceintes dans des échantillons sanguins prélevés au premier, au deuxième et au troisième trimestre à l'accouchement. Pour les BPC, 14 congénères ont été mesurés, les BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. À l'accouchement, un total de 101 échantillons sanguins maternels et 92 échantillons ombilicaux étaient disponibles pour les analyses. L'exposition aux BPC, exprimée par la médiane de la somme des concentrations plasmatiques des 14 congénères, était de 0,33 µg/L (5^e – 95^e centile = 0,16 – 1,31 µg/L) pour le premier trimestre de grossesse, de 0,35 µg/L (5^e – 95^e centile = 0,18 – 1,05 µg/L) pour le deuxième trimestre et de 0,39 µg/L (5^e – 95^e centile = 0,20 – 1,22 µg/L) à l'accouchement. Dans le cordon ombilical, cette concentration était de 0,16 µg/L (5^e – 95^e centile = non détectable – 0,35 µg/L).

L'effet sur la fonction thyroïdienne a été étudié en mesurant, dans le plasma maternel et dans le plasma du cordon ombilical, la concentration plasmatique totale de l'hormone thyroïdienne T₃ (TT₃), la concentration de la fraction libre de l'hormone T₄ ainsi que la TSH. L'analyse statistique a consisté en une régression linéaire multiple (procédure GLM) tenant compte de facteurs de confusion potentiels et un résultat était considéré statistiquement significatif lorsque $p < 0,05$.

Takser et coll. (2005) ont noté que les concentrations de TT₃ et de TSH augmentaient durant la grossesse alors que celle de FT₄ baissait. Ces auteurs ont aussi observé, durant la grossesse, une corrélation négative significative entre les concentrations plasmatiques respectives des congénères BPC 138, 153 et 180 et celle de TT₃ ($p < 0,01$). Cette observation a été réitérée lorsque les auteurs ont considéré la concentration des BPC totaux. Takser et coll. (2005) ont obtenu, par ailleurs, une corrélation positive significative entre la concentration du BPC 180 et celle de TSH ($p < 0,05$). Durant la grossesse, une association significative a aussi été observée entre l'augmentation de la concentration plasmatique de trois pesticides organochlorés (HCB, p,p'DDE et β-BHC) et l'augmentation de la concentration de la TT₃. En revanche, dans le plasma ombilical, aucune relation significative n'a été observée entre les différents organochlorés et les hormones thyroïdiennes ou la TSH.

Takser et coll. (2005) ont conclu que le potentiel des composés organochlorés à interférer avec les niveaux des hormones thyroïdiennes justifie des investigations futures avec une évaluation complète de la fonction thyroïdienne. Ceci permettrait de confirmer les résultats obtenus dans la présente étude et de déterminer les conséquences à long et à court terme de ces perturbations. Il est à noter en effet que pour mettre en évidence un dysfonctionnement thyroïdien, une exploration la fonctionnelle complète de la glande doit être effectuée.

10.4.3 Études réalisées aux États-Unis

10.4.3.1 Foster et coll. (2000)

Foster et coll. (2000) ont vérifié, dans une étude, l'hypothèse que les produits chimiques synthétiques peuvent être mesurés dans le liquide amniotique humain pendant le deuxième trimestre de grossesse. Ceci exposerait directement les fœtus aux perturbateurs endocriniens suspectés jouer un rôle dans le développement des anomalies de la reproduction masculine et des déficits neuro-comportementaux chez les enfants. L'exposition intra-utérine a été estimée par la mesure d'organochlorés dans le sang du cordon ombilical, le sang maternel ou le placenta. Foster et coll. (2000) ont ainsi effectué une analyse par GC/MS des échantillons de liquide amniotique chez 51 femmes américaines ayant subi

une amniocentèse dans la région de Los Angeles. Ces femmes étaient enceintes de 15 à 23 semaines (moyenne de $17,7 \pm 0,2$ semaines) et étaient âgées de $36,5 \pm 0,5$ ans.

Les analyses ont porté sur 26 congénères de BPC (BPC 70, 74, 77, 87, 99, 101, 105, 118, 126, 128, 138, 151, 153, 156, 169, 170, 177, 180, 183, 187, 191, 194, 205, 206, 208 et 209), les métabolites para du DDT (le p,p'-DDE et le o,p'-DDE) ainsi que l'hexachlorobenzène (HCB) et ses isomères α , β , et γ . Les auteurs ont pu mettre en évidence, dans le liquide amniotique, la présence du contaminant α -HCH (concentration moyenne = $0,15 \pm 0,06$ $\mu\text{g/L}$) et celle du p, p'-DDE (concentration moyenne = $0,21 \pm 0,18$ $\mu\text{g/L}$). Quant aux congénères de BPC, ils ont été détectés moins fréquemment que les autres organochlorés et leurs concentrations se situaient sous la limite de quantification ($0,01$ $\mu\text{g/L}$ pour les congénères les plus persistants et $0,1$ $\mu\text{g/L}$ pour les moins persistants).

Foster et coll. (2000) ont rapporté qu'une amniocentèse réalisée entre la 16^e et la 20^e semaine de grossesse pourrait être un moyen d'évaluer l'exposition intra-utérine aux contaminants environnementaux pendant l'organogenèse. Au total, un échantillon de liquide amniotique examiné sur trois était positif pour au moins un contaminant environnemental. Par conséquent, les auteurs ont conclu qu'approximativement un fœtus sur trois dans la région de Los Angeles est exposé pendant la vie intra-utérine aux contaminants environnementaux connus comme étant des perturbateurs endocriniens.

Il est à noter que cette étude démontre effectivement que le fœtus peut être directement exposé aux contaminants environnementaux par le liquide amniotique. Cependant, les conséquences de cette exposition n'ont cependant pas été évaluées dans la présente étude.

10.4.3.2 Longnecker et coll. (2000b)

Longnecker et coll. (2000b) ont réalisé une étude transversale pour tenter de vérifier l'hypothèse qu'une exposition intra-utérine aux BPC induirait une modification du niveau des hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né. Une population de 160 paires de mère-enfant de la Caroline du Nord, faisant partie de la cohorte formée entre 1978 et 1982, a ainsi été recrutée.

L'exposition prénatale a été estimée par la moyenne des concentrations des BPC totaux obtenues par GC sur colonne capillaire dans le sérum maternel (mg/kg de poids humide) et le lait maternel (mg/kg de lipides). Longnecker et coll. (2000b) ont converti en grammes de lipides de lait à la naissance les concentrations moyennes ainsi obtenues, ce qui a permis de subdiviser le niveau d'exposition prénatale aux BPC en trois groupes : *i*) $< 1,53$, *ii*) $1,53-2,07$ et *iii*) $> 2,07$ mg/kg de lipides de lait. Les hormones thyroïdiennes T_3 , T_4 et FT_4 ainsi que l'hormone TSH ont été mesurées dans le sérum du cordon ombilical décongelé en 1998. Plus de 90 % des résultats pour la T_3 étaient en-dessous des limites normales pour cette hormone et 61 % en-dessous de la limite de détection. Longnecker et coll. (2000b) en ont conclu une décomposition et n'en ont pas tenu compte dans les analyses.

Dans l'ensemble, après contrôle des différents facteurs de confusion, Longnecker et coll. (2000b) n'ont observé aucune association significative ($p < 0,05$) entre l'exposition prénatale aux BPC et le niveau des hormones thyroïdiennes. Ils ont conclu qu'une exposition prénatale au bruit de fond des BPC aux États-Unis n'était que légèrement liée à la concentration de T_4 , FT_4 et TSH dans le sérum du cordon ombilical. En effet, pour un changement d'une unité de concentration de BPC (1 mg/kg de

lipides), la régression multivariée montrait un coefficient β augmenté de 7 % pour le logarithme de la TSH et diminué de 5 % pour la FT₄; cependant, ces variations n'étaient pas statistiquement significatives.

Il est à noter que Longnecker et coll. (2000b) ont conclu que les concentrations non détectables pour la T₃ s'expliqueraient par une décomposition presque totale de cette hormone. On devrait donc aussi s'attendre à une décomposition de la T₄ puisque les structures chimiques de ces deux hormones sont très proches. Ceci soulève des questions quant aux effets observés avec la T₄.

10.4.3.3 Persky et coll. (2001)

Persky et coll. (2001) ont réalisé une étude transversale pour examiner les associations entre : *i*) les niveaux de BPC et de DDE, ou encore la consommation de poissons et *ii*) les hormones thyroïdiennes chez 178 hommes et 51 femmes, de même que l'hormone TSH et les hormones stéroïdiennes chez les hommes. La population à l'étude faisait partie du « Consortium pour l'évaluation des effets sur la santé liés à la consommation de poissons des Grands Lacs » décrit par Weiskopf et coll. (2005) dans la section sur les effets des BPC sur le développement mental et moteur chez l'enfant.

Des personnes qui consommaient beaucoup de poissons des Grands Lacs (plus de 117 repas de poissons par année) ainsi que des sujets de référence (aucun poisson consommé pendant la dernière année et moins de six repas de poissons des Grands Lacs depuis 1970) ont été recrutés dans cette cohorte. L'âge moyen des hommes pour le groupe exposé était de 49,7 ans et celui du groupe de référence de 47,7 ans. Pour les femmes, l'âge moyen était de 46,6 et de 44,6 ans pour le groupe exposé et le groupe de référence, respectivement.

Dans l'estimation de l'exposition, le nombre de repas de poissons a été considéré mais également sa provenance et la durée de la consommation. Ainsi, dans leurs analyses, Persky et coll. (2001) ont examiné les niveaux des hormones thyroïdiennes en fonction du nombre d'années de consommation de poissons des Grands Lacs, d'une part, et du nombre d'années de consommation de poissons de pêche, d'autre part. Par ailleurs, en 1994, les concentrations de BPC totaux (89 congénères) et du DDE dans les lipides plasmatiques ont été mesurées de même que les concentrations sériques de l'hormone T₃ et de sa fraction absorbée, de la fraction libre de T₄ (FT₄) et de la TSH. Pour les hommes, la concentration de BPC (moyenne géométrique) pour les consommateurs de poissons était de 4,7 ppb (822,2 µg/kg de lipides) et pour les hommes de référence, elle était de 1,4 ppb (201,1 µg/kg de lipides). Pour les femmes, cette concentration était de 2,6 ppb (304,9 µg/kg de lipides) chez les consommatrices de poissons et de 0,9 ppb (157,1 µg/kg de lipides) chez les sujets de référence.

Chez les femmes, Persky et coll. (2001) ont mis en évidence, par des analyses de régressions multiples, une corrélation statistiquement significative ($p < 0,05$) entre : *i*) les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques, la consommation de poissons des Grands Lacs ainsi que la durée de cette consommation et *ii*) des niveaux plus faibles des hormones T₄ et FT₄. Chez les hommes, d'un côté, les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques étaient associées à des niveaux plus faibles de la T₄ et des niveaux plus élevés de la fraction absorbée de T₃; d'un autre côté, le nombre d'années de consommation de poissons de pêche, mais pas celui des Grands Lacs, a été associé avec des niveaux plus faibles à la fois de la T₃ et de la T₄. Cependant, les résultats obtenus pour l'hormone TSH variaient selon le sexe. En effet, chez les femmes, les niveaux de l'hormone TSH augmentaient

avec le nombre d'années de consommation de poissons des Grands Lacs alors qu'ils diminuaient chez les hommes. Les auteurs ont conclu que le sexe serait un facteur modifiant.

Quant aux hormones stéroïdiennes, seulement une association avec la « Sex Hormone-Binding Globulin » (« SHBG ») liée à la testostérone a été observée. En effet, les niveaux de cette dernière hormone diminuaient avec l'augmentation à la fois des concentrations de BPC totaux et de la consommation de poissons des Grands Lacs chez les hommes. Par ailleurs, aucune association n'a été obtenue entre l'exposition aux BPC, évaluée dans le sérum sanguin ou par la consommation de poisson, et les autres hormones stéroïdiennes : *i*) la « Estrone sulfate » (Oestrone), *ii*) la « Follicule-Stimulating Hormone » (FSH ou hormone folliculo-stimulante), *iii*) la « Luteinizing Hormone » (LH ou Lutéostimuline), *iv*) la « Sexual-Hormone Binding Globulin » (SHBG) ainsi que *v*) la testostérone totale ou sous forme libre.

Persky et coll. (2001) ont conclu que les résultats de cette étude corroborent ceux rapportés dans d'autres études. La consommation de poissons, tout comme l'exposition aux BPC, influenceraient les niveaux des hormones thyroïdiennes. Toutefois, les auteurs ont suggéré que les BPC puissent également diminuer les hormones stéroïdiennes liées à SHBG.

Il est à noter tout d'abord que la consommation de n'importe quel poisson n'est pas forcément soumise aux conclusions de Persky et coll. (2001). Par ailleurs, comme la consommation de poissons est généralement hautement corrélée avec les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques, il est attendu que les mêmes relations pour l'un et pour l'autre avec les niveaux des hormones thyroïdiennes soient observées. Ceci est vrai pour la réduction de la T₄ et de la FT₄ chez les femmes et pour la réduction de la SHBG liée à la testostérone. Toutefois, chez les hommes, les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques ont été associées à des niveaux plus faibles de la T₄ et de la fraction absorbée de T₃ alors que la consommation de poissons n'a été, quant à elle, liée à aucune variation hormonale. De même, l'hormone TSH a été corrélée positivement avec le nombre d'années de consommation de poissons mais pas avec la concentration sanguine de BPC. Cependant, étant donné que les femmes approchaient ou atteignaient l'âge de la ménopause, il n'était pas étonnant que la TSH augmente.

10.4.3.4 Schell et coll. (2002)

Schell et coll. (2002), dans une étude épidémiologique transversale, ont évalué les effets de l'exposition aux BPC sur la fonction thyroïdienne chez des adolescents de la région d'Akwesasne aux États-Unis.

La population à l'étude a été générée soit par « le bouche à oreille » soit par des publicités faites à la radio, par des pamphlets ou lors des fêtes locales. Le recrutement des participants, effectué entre 1995 et 2000 d'une manière aléatoire, a été réalisé parmi les ménages mohawks incluant ceux qui demeurent en dehors des réserves. Seulement un adolescent par famille était admissible à l'étude et les critères d'exclusion étaient : *i*) une hospitalisation pour un problème cérébral ou une pathologie organique sévère ou encore pour une pathologie psychologique et *ii*) un diagnostic de syndrome alcoolo-fœtal ou d'un effet fœtal de l'alcoolisme maternel. Au total, 117 adolescents ont ainsi été recrutés. L'exposition aux BPC a été estimée par la mesure, dans le sérum sanguin, de la concentration de 101 congénères de BPC. Outre les 101 congénères de BPC, Schell et coll. (2002) ont évalué les concentrations des congénères comprenant, d'une part, de un à quatre atomes de chlores et, d'autre

part, de cinq à neuf atomes de chlores. Pour ces deux derniers groupes de congénères, les auteurs ont considéré à la fois les concentrations totales et celles des congénères mono-, di-, tri et tétra-ortho-substitués. Schell et coll. (2002) ont, par ailleurs, évalué les concentrations sériques du p,p'-DDE, du HCB et du mirex. Quant aux effets des BPC sur la fonction thyroïdienne, ils ont été analysés par la mesure la concentration sérique des hormones TSH, T₃ et T₄ totales ainsi que celle de la fraction libre de T₄ (FT₄).

Schell et coll. (2002) ont considéré que la charge corporelle courante mesurée chez les adolescents était essentiellement le reflet de leur exposition prénatale et postnatale par l'allaitement. En effet, les auteurs ont considéré que la part attribuable à la consommation de poissons dans l'exposition postnatale serait faible comparée à celle due à l'allaitement. La concentration sérique des BPC totaux était en moyenne de 1,81 µg/L et pouvait atteindre un maximum de 4,74 µg/L. Pour les congénères comportant entre cinq et neuf chlores, les concentrations moyenne et maximale suivantes ont été respectivement obtenues : 1,10 et 3,03 µg/L pour le total des congénères; *ii*) 0,12 et 0,35 µg/L pour les congénères mon-ortho-substitués; *iii*) 0,64 et 1,72 µg/L pour les congénères di-ortho-substitués et *iv*) 0,29 et 1,41 µg/L pour les congénères tri et tétra-substitués. Pour les congénères comportant entre un et quatre chlores, les concentrations moyenne et maximale suivantes ont été respectivement obtenues : 0,69 et 1,98 µg/L pour le total des congénères; *ii*) 0,27 et 0,85 µg/L pour les congénères mon-ortho-substitués; *iii*) 0,27 et 0,86 µg/L pour les congénères di-ortho-substitués et *iv*) 0,07 et 0,16 µg/L pour les congénères tri et tétra-substitués. Par ailleurs, dans le but de rendre comparable leurs résultats, Schell et coll. (2002) ont évalué l'exposition aux mêmes congénères que ceux mesurés par Osius et coll. (1999) en Allemagne chez un groupe d'adolescents. Ces concentrations n'ont toutefois pas été fournies dans la présente étude.

L'analyse de la relation entre l'exposition aux BPC totaux et les taux hormonaux, après ajustement pour l'âge, a montré une corrélation positive significative avec l'hormone TSH ($p \leq 0,05$) et une corrélation négative significative avec la T₄ totale et la FT₄ ($p \leq 0,01$). En revanche, aucune association n'a été obtenue entre cette exposition et l'hormone T₃. Lorsque Schell et coll. (2002) ont considéré l'exposition aux groupes de congénères de BPC hautement chlorés (Cl₅-Cl₉), les mêmes résultats ont été obtenus. Pour les congénères de BPC faiblement chlorés (Cl₁-Cl₄), cette association était plus faible et pouvait disparaître. Ultérieurement, en réalisant une analyse de régression multiple, tenant compte du HCB, DDE, mirex, plomb, de l'âge et du sexe, Schell et coll. (2002) ont obtenu une corrélation positive entre l'exposition aux BPC totaux et l'hormone TSH ($p \leq 0,05$) et une corrélation négative entre cette exposition et les concentrations sériques de T₄ et FT₄ ($p \leq 0,01$). Ces auteurs ont aussi obtenu une corrélation significative entre l'augmentation de l'exposition aux groupes de congénères de BPC Cl₅-Cl₉ mono et di ortho-substitués et, d'une part, une augmentation de la concentration de TSH et, d'autre part, une diminution de la FT₄ et la T₄ totale ($p \leq 0,01$). Le même type d'association a été obtenu lorsque l'exposition aux BPC a été considérée en termes de concentration totale des congénères Cl₅-Cl₉. Pour les groupes de congénères de BPC Cl₁-Cl₄ di-ortho-chlorés de même que pour les congénères Cl₅-Cl₉ tri- et tétra-ortho-chlorés, alors qu'une corrélation négative significative a été observée avec la FT₄ ($p \leq 0,05$), aucune association n'a été obtenue avec les autres hormones. Par ailleurs, en considérant la somme des concentrations des sept congénères BPC mesurés par Osius et coll. (1999), Schell et coll. (2002) ont observé, d'une part, une corrélation positive significative avec le taux de TSH sérique et, d'autre part, une corrélation négative significative avec à la fois FT₄ et T₄ mais pas la T₃.

Schell et coll. (2002) ont trouvé que la force de cette étude est qu'elle fournit la mesure précise de la concentration de près de 100 congénères de BPC. Il apparaît que les congénères modérément à hautement chlorés soient reliés plus fortement aux taux des hormones thyroïdiennes que les congénères plus faiblement chlorés. Les auteurs ont noté l'absence d'association entre les congénères mono-ortho- et non-ortho-substitués et les hormones mesurées; ceci serait attribuable au type d'exposition aux BPC dans cette population.

Il est à noter que Osius et coll. (1999) n'ont obtenu aucune association entre l'exposition aux BPC totaux et les niveaux de FT₄ ou de TSH. En revanche, Schell et coll. (2002), en considérant l'exposition aux mêmes congénères de BPC que ceux mesurés par Osius et coll. (1999), ont observé, d'une part, une corrélation positive significative avec le taux de TSH sérique et, d'autre part, une corrélation négative significative avec T₄, à la fois totale et sous forme libre. Il s'agit là d'une contradiction puisque la standardisation de l'exposition en terme de BPC ajustés aux lipides révèle des niveaux du même ordre de grandeur.

10.4.4 Études réalisées aux Pays-Bas

10.4.4.1 *Koopman-Esseboom et coll. (1994)*

Koopman-Esseboom et coll. (1994) ont réalisé une étude transversale pour évaluer les effets des PCDD, PCDF et des BPC sur le niveau des hormones thyroïdiennes chez des mères et leurs enfants. La présente étude regroupait 105 paires de mère-enfant qui faisaient partie de la cohorte décrite précédemment dans Vreugdenhil et coll. (2002a) dans la section sur les effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant.

L'exposition prénatale aux BPC a été estimée par des mesures des congénères de BPC 118, 138, 153 et 180 dans des échantillons sanguins du cordon ombilical. La concentration de ces congénères a aussi été déterminée dans des échantillons de sang maternel à fois au dernier mois de la grossesse et deux semaines après l'accouchement. L'exposition postnatale aux BPC a par ailleurs été estimée par la mesure des concentrations de 23 BPC non planaires dont les BPC 118, 138, 153 et 180 dans le lait maternel, dans la deuxième semaine après l'accouchement.

L'exposition postnatale aux BPC coplanaires (BPC 77, 126, 169), aux dioxines et aux furannes a également été estimée par la mesure des concentrations dans le lait maternel, dans la deuxième semaine après l'accouchement, et exprimées en équivalents toxiques (TEQ): TEQ BPC-dioxines/furannes, TEQ dioxines/furannes, TEQ coplanaires. Les TEQ ont été calculés en attribuant à chaque congénère un facteur d'équivalence toxique (TEF), le TEF étant le ratio du potentiel toxique du congénère/potentiel toxique de la 2,3,7,8-TCDD. La toxicité équivalente (TEQ) de chaque congénère dans un tissu est établie en multipliant sa concentration par son TEF correspondant. L'équivalent toxique du mélange est égal à la somme des TEQ des congénères contenus dans le mélange.

Quant aux hormones thyroïdiennes, les concentrations plasmatiques totales de la T₃ et de la T₄ (TT₃ et TT₄ = concentrations libres FT₄ et FT₃ plus les concentrations liées aux protéines), la forme libre FT₄ ainsi que celle de la TSH ont été mesurées dans le plasma ombilical, le plasma maternel au dernier mois de grossesse et deux semaines après l'accouchement mais aussi dans le plasma du nouveau-né à l'âge de deux semaines et de trois mois.

Pour l'ensemble de la population à l'étude, Koopman-Esseboom et coll. (1994) ont aussi constaté une relation positive significative entre la concentration de la somme des BPC 118, 138, 153 et 180 à la fois dans le plasma du cordon ombilical et dans le plasma maternel, au dernier mois de grossesse, et des concentrations plus élevées de TSH dans le plasma des enfants à l'âge de deux semaines. De même, une corrélation significative positive a été observée entre des concentrations de BPC 137, 138 et 153 dans le lait maternel et la concentration plasmatique ombilicale de TSH.

Par ailleurs, une tendance négative significative a été observée entre les concentrations de BPC coplanaires dans le lait maternel et la concentration de TT₄ dans le plasma maternel au dernier mois de grossesse; aucune corrélation significative n'a été observée avec les concentrations de FT₄ et TSH. Quant à la concentration dans le lait maternel du total des TEQ BPC-dioxines/furannes totaux, soit le TEQ dioxine et le TEQ des BPC non planaires et coplanaires, aucune corrélation significative n'a été observée entre elle et les niveaux des hormones TT₃, TT₄, FT₄ ou TSH dans le plasma du cordon ombilical. Cependant, les niveaux de TEQ dans le lait maternel ont été positivement corrélés avec la concentration plasmatique de TSH chez les enfants âgés de deux semaines et de trois mois. D'autre part, les niveaux de TEQ dans le lait maternel ont montré une corrélation négative significative à la fois avec la TT₃ dans le plasma maternel au dernier mois de grossesse et avec la TT₃ et la TT₄ dans le plasma maternel deux semaines après l'accouchement. Dans tous les cas, les niveaux mesurés, même lorsque l'augmentation était significative, se situaient dans l'étendue de la variation normale de la population générale pour ces groupes d'âge.

Les auteurs ont ensuite dichotomisé l'exposition postnatale en niveaux « bas » et « élevé » en fonction des concentrations de TEQ BPC-dioxines/furannes ou de TEQ dioxines/furannes dans le lait maternel. Les deux groupes ont donc été repartis comme suit : d'une part, en fonction des concentrations de TEQ BPC-dioxines/furannes totaux ($\leq 72,43$ ng TEQ/kg de lipides versus $> 72,43$ ng TEQ/kg de lipides) et, d'autre part, en fonction des concentrations de TEQ dioxines/furannes ($\leq 30,75$ ng TEQ /kg de lipides versus $> 30,75$ ng TEQ/kg de lipides). Les niveaux de TT₄ dans le plasma des enfants à l'âge de deux semaines étaient significativement plus faibles dans le groupe montrant les plus fortes concentrations de TEQ dioxines/furannes ($> 30,75$ ng TEQ/kg de lipides) et les niveaux de TSH étaient significativement plus élevés. Pour ce même groupe, seulement la TSH était significativement plus élevée dans le plasma ombilical et dans le plasma de l'enfant à l'âge de trois mois mais aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour la TT₃ et TT₄. Par ailleurs, dans le groupe d'enfants de mères montrant les plus fortes concentrations de TEQ BPC-dioxines/furannes, des niveaux significativement plus faibles de la FT₄ ont été observés à l'âge de deux semaines ($p < 0,05$).

Koopman-Esseboom et coll. (1994) ont conclu que des niveaux de dioxines et de BPC élevés peuvent faire varier le niveau des hormones thyroïdiennes. Ils ont souligné que même des variations des taux hormonaux se situant à l'intérieur de l'intervalle considéré normal pourraient influencer le développement du fœtus et de l'enfant.

Il est à noter que les auteurs n'ont pas rapporté de signes ou symptômes cliniques qui accompagnent les variations des concentrations hormonales décrites.

10.4.4.2 Fiolet et coll. (1997)

Fiolet et coll. (1997), dans une étude épidémiologique transversale, ont évalué l'association entre l'exposition prénatale aux BPC et le niveau des hormones T₄ chez des nouveau-nés aux Pays-Bas. Au total, 157 jeunes mères ont été approchées en 1993 pour participer à l'étude. Chacune d'entre elles a été sollicitée à fournir un échantillon de lait maternel entre le sixième et le dixième jour après la naissance de leur enfant. Seules les primipares ont été admissibles à l'étude et un questionnaire leur a été délivré à des fins d'obtention de caractéristiques maternelles et habitudes de vie (âge, poids, taille et éducation, usage de tabac et d'alcool) ainsi que des renseignements sur la grossesse (l'âge gestationnel, le poids à la naissance). L'ensemble des données n'était finalement disponible que pour 93 paires de mère-enfant.

L'exposition prénatale aux BPC a été évaluée par la mesure de la concentration, dans le lait maternel prélevé entre le sixième et le dixième jour, de 15 congénères. Ces derniers n'ont toutefois pas été identifiés dans la présente étude. Outre ces congénères, Fiolet et coll. (1997) ont mesuré les congénères de BPC « dioxin-like » et les congénères non-ortho-substitués de même que 17 congénères de PCDD et PCDF. La concentration médiane des BPC totaux (15 congénères) était de 263,4 µg/kg de lipides (étendue = 102,5 – 606,7 µg/kg de lipides). La concentration médiane était respectivement de 121,2 µg/kg de lipides (étendue = 53,3 – 295,9 µg/kg de lipides) pour les BPC « dioxin-like » et de 142,5 ng/kg de lipides (étendue = 49,8 – 312,7 ng/kg de lipides) pour le total des congénères non ortho-substitués. Concernant les dioxines et furannes, la concentration totale médiane évaluée en termes d'équivalent toxique était de 21,6 ng TEQ/kg de lipides (étendue = 8,4 – 47,5 ng TEQ/kg de lipides)

Concernant l'effet sur la glande thyroïde, Fiolet et coll. (1997) ont profité d'un examen de routine en période néonatale, dont le but est de détecter un hypothyroïdisme ou une phénylcétonurie, pour collecter les données nécessaires à leur étude. La phénylcétonurie est une affection héréditaire caractérisée par un déficit en phénylalanine hydroxylase, enzyme catalysant la formation de la tyrosine à partir de la phénylalanine. Les concentrations sériques de T₄ obtenues chez les nouveau-nés entre le cinquième et le septième jour ont été ainsi mesurées. L'analyse de régression a montré que tous les indicateurs de l'exposition prénatale aux organochlorés étaient négativement associés au taux sérique de T₄ chez les enfants et le coefficient de corrélation se situait entre -0,06 et -0,20. Cette association était à la limite de la signification pour les dioxines et furannes ($p = 0,055$; $n = 90$). En dichotomisant l'exposition prénatale aux différents composés organiques polychlorés en « Niveau bas » et « Niveau élevé » selon les médianes obtenues pour les différents indicateurs d'exposition, la même association a été observée. En effet, la concentration moyenne de T₄ était plus faible chez les enfants du « Niveau élevé » comparé au « Niveau bas ». Toutefois, cette association était significative seulement pour l'exposition aux BPC non-ortho-substitués ($p \leq 0,05$) et pour l'exposition aux dioxines et furannes, en termes d'équivalent toxique, et pour la somme des TEQ de l'ensemble des congénères, que ce soit des BPC ou des dioxines et furannes ($p \leq 0,10$).

Fiolet et coll. (1997) ont observé que l'indice de masse corporelle était associé à la fois à l'exposition aux organochlorés et au taux de T₄ chez le nouveau-né. De même, le tabagisme maternel durant la grossesse s'était avéré relié à l'exposition aux organochlorés. Par ailleurs, cette exposition, combinée à l'indice de masse corporelle, était aussi associée au taux sérique de T₄. De ce fait, une analyse multivariée, tenant compte à la fois de l'indice de masse corporelle maternel et du tabagisme maternel

durant la grossesse, a été menée. Dans cette analyse, l'association entre l'exposition aux dioxines et furannes et le taux de T₄ disparaissait et la même observation a été réitérée pour les autres polluants.

Fiolet et coll. (1997) ont trouvé que les niveaux d'exposition observés dans leur étude étaient comparables à ceux observés par Koopman-Esseboom (1995), les différences étant attribuables à la variance liée aux analyses. Ils ont reconnu que les taux de T₄ mesurés étaient dans l'intervalle normal pour cette hormone et qu'aucun nouveau-né ne souffrait d'hypothyroïdisme congénital ou de phénylcétonurie.

10.4.5 Études réalisées en Allemagne

10.4.5.1 Osius et coll. (1999)

Osius et coll. (1999), dans une étude épidémiologique transversale menée en Allemagne, ont étudié les relations entre les concentrations sanguines des BPC, du plomb, du cadmium ainsi que la concentration du mercure dans les urines de 24 heures et le niveau des hormones thyroïdiennes (TSH, T₃ et T₄) chez des enfants âgés de sept à dix ans.

Des échantillons sanguins ont été collectés chez 671 enfants d'âge scolaire, dans une région contaminée par une industrie d'incinération de déchets. Sept congénères des BPC (118, 138, 153, 170, 180, 183, et 187) ont été mesurés dans le sang total. Parallèlement, les hormones FT₄ et FT₃ ainsi que TSH ont été quantifiées. Les effets possibles du cadmium, du plomb et du mercure sur le niveau des hormones thyroïdiennes ont aussi été explorés. La concentration sanguine était de 0,03 µg/L pour le BPC 118, de 0,13 µg/L pour le BPC 138, de 0,17 µg/L pour le BPC 153, de 0,04 µg/L pour le BPC 170, de 0,08 µg/L pour le BPC 180, de 0,02 µg/L pour le BPC 183 et de 0,02 µg/L pour le BPC 187.

Par ailleurs, tous les enfants présentaient des niveaux de TSH et de FT₄ compris dans l'intervalle clinique normal et 5,3 % d'entre eux présentaient des niveaux de FT₃ en-dessous de la référence pour cette hormone. Cependant, aucun signe clinique en relation avec cette variation n'a été observé. L'examen de la relation entre les concentrations des BPC et celles des hormones thyroïdiennes a permis à Osius et coll. (1999) de mettre en évidence certaines associations. Tout d'abord, une association significative positive ($p < 0,05$) a été observée entre la concentration du congénère BPC mono-orthosubstitué (BPC 118) et le niveau de TSH. Une corrélation significative a aussi été obtenue entre une augmentation de la concentration des congénères de BPC 138, 153, 180, 183, et 187 et des niveaux plus faibles de FT₃ circulante. Cependant, aucune association entre les concentrations des différents congénères de BPC et les niveaux de FT₄ n'a été remarquée. Lorsque Osius et coll. (1999) ont considéré l'exposition aux BPC en termes de la somme des concentrations des BPC 138, 153, 180 ou des sept congénères, les associations observées ou non persistaient. Après stratification de la population à l'étude selon le sexe, l'association observée entre le BPC 118 et le niveau de TSH persistait à la fois chez les garçons et chez les filles. Quant à la corrélation obtenue entre une augmentation de la concentration des congénères de BPC 138, 153, 180, 183, et 187 et des niveaux plus faibles de FT₃ circulante, elle n'était plus significative que chez les filles. Osius et coll. (1999) ont admis que la réduction de la taille de l'échantillon aurait réduit le probabilité de détecter une association entre l'exposition aux BPC et les taux des hormones thyroïdiennes. Concernant les métaux, ni le Pb et ni le Hg n'ont été liés à un effet sur les niveaux des hormones thyroïdiennes; par contre, une concentration sanguine du cadmium élevée a été associée significativement à des niveaux

plus élevés de TSH et à des niveaux plus faibles de FT₄. Les auteurs ont précisé que les variations significatives statistiquement étaient toutes comprises dans l'intervalle clinique normal.

Osius et coll. (1999) ont conclu que ces résultats soulignent le besoin d'études futures pour approfondir l'effet possible de l'exposition aux BPC et au cadmium sur les hormones thyroïdiennes, en particulier chez les enfants.

Il est noter que tous les congénères de BPC mesurés ont été associés individuellement à des niveaux plus faibles de FT₃ sauf pour le BPC 118. Étant donné la forte corrélation des différents congénères BPC entre eux, il est difficile de justifier une telle exception. Il faut toutefois souligner que dans cette étude, le même effet thyroïdien (diminution de la FT₃ circulante) a été mis en évidence non seulement pour chacun des congénères (à l'exception du BPC 118) mais aussi pour le total estimé avec les BPC 138, 153 et 180 ou avec les sept congénères BPC (BPC 118, 138, 153, 170, 180, 183 et 187). D'autre part, cet effet concerne la fraction libre de l'hormone la plus active, qui est en soit le reflet de l'activité thyroïdienne. Cependant, quoique significatives, ces variations étaient comprises dans l'intervalle clinique normal. Par ailleurs, il est à noter que Langer et coll. (2003), à des concentrations beaucoup plus élevées, n'ont constaté aucune altération thyroïdienne.

10.4.5.2 Winneke et coll. (2002)

Winneke et coll. (2002) ont réalisé une revue de littérature reprenant cinq études portant sur les effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant. Des associations entre des retards du développement de l'enfant et l'exposition prénatale ou postnatale aux BPC ont été rapportées dans plusieurs études de cohorte. Les auteurs notent des contradictions entre les études en termes de matrice biologique pour les BPC et des effets observés. Alors, les auteurs de la présente revue émettent l'hypothèse que plusieurs effets observés soient dus à des altérations de composantes du système endocrinien, ce qu'ils ont cherché à vérifier.

Winneke et coll. (2002) ont reconnu que, dans ces études de cohorte, le potentiel des BPC à produire des effets néfastes sur le développement mental et moteur de l'enfant ne peut encore être prouvé, malgré l'évidence de certains résultats expérimentaux. En fait, les mécanismes fondamentaux de cette action sont toujours inconnus. L'interaction du développement mental et moteur de l'enfant avec le système endocrinien, à travers les œstrogènes, les androgènes et en particulier les hormones thyroïdiennes, suggère une explication possible. Une hypothèse pour la glande thyroïde serait une interaction avec l'hydroxy-BPC, un métabolite des BPC, qui formerait un lien avec des protéines et en particulier avec la transthyrétine (TTR), ce qui entraînerait un déplacement de la T₄ de son récepteur sur la TTR avec une augmentation subséquente de TSH circulante. Les congénères de BPC peuvent aussi induire des enzymes hépatiques telles que la 5-diphosphate-glucoronyltransférase (Brouwer et coll., 1999).

Il est à noter que l'explication d'une augmentation de TSH suite à un déplacement de T₄ de son récepteur TTR peut être remise en question. Un déplacement de la T₄ de son récepteur voudrait dire plus de T₄ libre et, selon le principe de rétroaction, une diminution de TSH.

10.4.6 Études réalisées en Espagne

10.4.6.1 Ribas-Fito et coll. (2003)

Ribas-Fito et coll. (2003), dans une étude transversale, ont évalué les effets de l'exposition à des composés organochlorés sur l'hormone TSH dans une population espagnole exposée à des niveaux élevés d'hexachlorobenzène (HCB).

Au total, 98 paires de mère-enfant ont été recrutées entre mars 1997 et décembre 1999 à l'hôpital régional de Flix (Catalogne, Espagne) pour participer à l'étude. L'exposition intra-utérine a été estimée par la mesure des concentrations du HCB, du dichlorodiphényldichloroéthylène (p,p'DDE), béta-hexachlorocyclohexane (β -HCH) et des BPC dans le plasma du cordon ombilical. L'exposition aux BPC a été évaluée par la somme des concentrations des BPC 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180 dans le sérum du cordon ombilical de 70 nouveau-nés. La concentration médiane des BPC totaux était de 0,27 $\mu\text{g/L}$ de plasma du cordon ombilical. Par ailleurs, une valeur de 0,01 $\mu\text{g/L}$ a été attribuée aux échantillons pour lesquels un congénère BPC était non détectable et une valeur de 0,05 $\mu\text{g/L}$ aux échantillons pour lesquels un congénère était détectable mais non quantifiable. Concernant les autres organochlorés, la concentration médiane était de 1,14 $\mu\text{g/L}$ pour le HCB, 0,85 $\mu\text{g/L}$ pour le p,p'DDE et de 0,54 $\mu\text{g/L}$ pour le β -HCH.

Concernant l'effet sur la glande thyroïde, Ribas-Fito et coll. (2003) ont profité d'un examen de routine en période néonatale pour collecter les données nécessaires à leur étude. En effet, dans les hôpitaux espagnols, afin de détecter un hypothyroïdisme néonatal, une mesure de la concentration de TSH plasmatique est réalisée chez les nouveau-nés le troisième jour après la naissance. La concentration plasmatique de TSH a été dichotomisée selon la valeur de la limite de détection (10mU/L) : *i*) « Niveau bas » lorsque cette concentration était inférieure à 10 mU/L et *ii*) « Niveau élevé » lorsqu'elle était supérieure à 10 mU/L. L'étude de la relation entre l'exposition aux composés organochlorés et les concentrations de TSH a été réalisée par une analyse de régression multiple en tenant compte de facteurs de confusion potentiels. Les résultats étaient considérés statistiquement significatifs lorsque $p < 0,05$.

Tous les nouveau-nés avaient une concentration de TSH dans l'intervalle considéré normal pour cette hormone (< 25 mU/L). Au total, 89 % des nouveau-nés avaient des concentrations de TSH inférieures à 10 mU/L et les enfants qui présentaient des concentrations supérieures à 10 mU/L étaient ceux pour lesquels l'âge gestationnel était plus élevé ($p < 0,05$). La concentration moyenne de BPC totaux n'était pas significativement différente entre les deux groupes. En effet, la concentration moyenne (moyenne géométrique) de BPC totaux était de 0,34 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,28 – 0,42 $\mu\text{g/L}$) chez le groupe « Niveau bas » et de 0,44 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,23 – 0,82 $\mu\text{g/L}$) chez le groupe « Niveau élevé ». Cependant, lorsque Ribas-Fito et coll. (2003) ont analysé avec un test *t* le pourcentage des échantillons détectables ou quantifiables pour les congénères de BPC individuels dans chacun des groupes (« Niveau bas », « Niveau élevé »), une relation a émergé entre les congénères BPC 138 (% quantifiable) et 118 (% détectable) et une concentration de TSH supérieure à 10 mU/L. Toutefois, cette relation n'était pas significative. De même, dans l'analyse de régression, après contrôle de l'âge gestationnel, en doublant la dose d'exposition aux BPC totaux, le OR de présenter un niveau de TSH supérieur à 10 mU/L était non significatif (OR = 1,38 ; IC 95 % = 0,75 – 2,57). En revanche, pour le β -HCH, en doublant la dose d'exposition, le OR de présenter un niveau de TSH supérieur à 10 mU/L était de 1,81 (IC 95 % = 1,06 – 3,11) ($p = 0,03$).

Ribas-Fito et coll. (2003) ont conclu que même si la communauté évaluée dans le cadre de cette étude était exposée à des niveaux élevés de HCB, les résultats obtenus ne montraient pas d'association que ce soit entre cette exposition ou celle des BPC et les niveaux de l'hormone TSH.

10.4.6.2 Sala et coll. (2001)

Sala et coll. (2001), dans une étude transversale, ont évalué l'association entre les concentrations sériques de l'hexachlorobenzène (HCB) et des BPC et, d'une part, la fonction thyroïdienne et, d'autre part, les enzymes hépatiques chez une population d'adultes en Espagne.

Au total, 608 individus âgés de plus de 14 ans (249 hommes et 359 femmes) ont été recrutés pour participer à l'étude. Ces personnes résidaient dans la région de Flix (Catalogne, Espagne) à proximité d'une usine fabriquant des organochlorés. Parmi la population à l'étude, 328 personnes ont été recrutées de manière aléatoire dans la population générale; les 280 autres personnes s'étaient portées volontaires par intérêt personnel. Aucune différence n'a été observée entre ces deux groupes que ce soit pour le niveau socio-économique, le statut professionnel, l'état de santé ou les concentrations sériques de HCB mesurées.

L'exposition au HCB, tout comme celle des BPC, a été évaluée dans le sérum sanguin. Pour ces derniers, les analyses ont porté sur sept congénères de BPC (BPC 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180). Les groupes d'exposition aux BPC et au HCB ont été formés selon que les personnes avaient déjà ou jamais travaillé dans l'usine d'électrochimie (« Ouvriers » et « Non ouvriers »). Dans le groupe « Non ouvriers », la concentration moyenne (\pm SD) du HCB était de 16,8 $\mu\text{g/L}$ (\pm 17,1 $\mu\text{g/L}$) et elle était de 17,5 $\mu\text{g/L}$ (14,2 $\mu\text{g/L}$) chez les femmes et de 14,1 $\mu\text{g/L}$ (25,5 $\mu\text{g/L}$) chez les hommes. Dans le groupe « Ouvriers », la concentration moyenne (\pm SD) du HCB était de 81,4 $\mu\text{g/L}$ (\pm 180,5 $\mu\text{g/L}$) et elle était de 18,8 $\mu\text{g/L}$ (\pm 8,3 $\mu\text{g/L}$) chez les femmes et de 89,3 $\mu\text{g/L}$ (\pm 190,2 $\mu\text{g/L}$) chez les hommes. Concernant l'exposition aux BPC, la concentration moyenne (\pm SD) était de 3,2 $\mu\text{g/L}$ (\pm 3,1 $\mu\text{g/L}$) chez le groupe « Non ouvriers » avec 3,2 $\mu\text{g/L}$ (\pm 3,0 $\mu\text{g/L}$) chez les femmes et 3,4 $\mu\text{g/L}$ (\pm 3,7 $\mu\text{g/L}$) chez les hommes. Dans le groupe « Ouvriers », cette concentration était de 6,7 $\mu\text{g/L}$ (\pm 12,5 $\mu\text{g/L}$) et elle était de 3,2 $\mu\text{g/L}$ (\pm 3,0 $\mu\text{g/L}$) chez les femmes et de 7,2 $\mu\text{g/L}$ (\pm 13,2 $\mu\text{g/L}$) chez les hommes. Sala et coll. (2001) ont ensuite stratifié les deux populations en quartiles selon la concentration des BPC et du HCB dans le sérum sanguin. Pour l'exposition au HCB, les quartiles étaient les suivants : *i*) entre 9,8 et 12,5 $\mu\text{g/L}$ pour le « 1^{er} quartile »; *ii*) entre 12,5 et 16,5 $\mu\text{g/L}$ pour le « 2^e quartile » et *iii*) supérieur à 16,5 $\mu\text{g/L}$ pour le « 3^e quartile ». Pour l'exposition aux BPC, les niveaux étaient : *i*) entre 1,3 et 2,6 $\mu\text{g/L}$ pour le « 1^{er} quartile »; *ii*) entre 2,6 et 5,0 $\mu\text{g/L}$ pour le « 2^e quartile » et *iii*) supérieur à 5,0 $\mu\text{g/L}$ pour le « 3^e quartile ».

La TSH a été mesurée dans l'ensemble des échantillons, soit 608. L'hormone T₄ (sous forme libre ou liée), les enzymes hépatiques, aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT) et γ -glutamyltransférase (GGT), de même que les triglycérides et le cholestérol totaux ont été mesurés chez un sous-groupe de la population à l'étude, soit dans 192 échantillons de sérum sanguins. Ce dernier sous-groupe comprenait à la fois des personnes qui travaillaient dans l'usine d'électrochimie ($n = 86$; 75 hommes et 11 femmes) et des personnes n'ayant jamais travaillé dans cette usine, choisis aléatoirement ($n = 106$; 17 hommes et 89 femmes). Une régression multiple a été employée pour analyser la relation « exposition – effet » avec les différentes hormones et enzymes, tout en contrôlant pour des variables de confusion potentiels. De plus, une régression logistique a été effectuée en considérant les quartiles de l'exposition à la fois pour les BPC et pour le HCB.

L'analyse de régression multiple, après contrôle de facteurs de confusion potentiels, n'a montré aucune association entre l'exposition au HCB ou aux BPC et les niveaux sériques de TSH, FT₄, AST et ALT. Une association significative a cependant été obtenue entre l'augmentation de l'exposition au HCB, mais pas aux BPC, et un plus faible taux sérique de l'hormone T₄ totale et de GGT ($p < 0,05$). Toujours pour le HCB, dans l'analyse de régression logistique, Sala et coll. (2001) ont obtenu les mêmes observations que celles faites avec l'analyse de régression multiple. Quant à l'exposition aux BPC, une corrélation négative a émergé pour le 3^e quartile (*i.e.*, charge corporelle supérieure à 5 µg/L) et le niveau sérique de GGT mais aucune association n'a été observée avec les autres paramètres d'effets. Aucune interaction significative n'a cependant été observée entre le HCB et les BPC.

10.4.7 Études réalisées en Suède

10.4.7.1 Hagmar et coll. (2001a)

Hagmar et coll. (2001a) ont évalué, dans une étude épidémiologique transversale, l'effet d'une exposition aux composés organohalogénés persistants (OHSs), par une alimentation riche en produits marins de la Mer Baltique, sur les niveaux des hormones chez des hommes adultes.

En 1991, 43 hommes suédois âgés en moyenne de 42 ans (étendue = 23 – 69 ans) ont été examinés. De même, en 1993, 67 hommes lettons âgés en moyenne de 48 ans (étendue = 24 – 79 ans) ont été évalués. La consommation de poissons de chaque participant, en termes d'espèces de poissons et de fréquence de consommation de poissons, a été obtenue. La fréquence de la consommation de poissons variait entre aucun à 20 repas de poissons par mois (médiane = 4 repas) chez les hommes suédois et entre aucun à 32 repas (médiane = 6 repas) chez les sujets de l'Île de Lettonie. Aucun participant à l'étude ne souffrait d'une pathologie endocrinienne connue ou utilisait une médication pouvant affecter le système endocrinien.

L'exposition aux BPC a été estimée par la concentration plasmatique de 18 congénères de BPC (BPC 105, 118, 129, 138, 146, 153, 156, 157, 167, 170, 172, 177, 180, 183, 187, 194, 195 et 196). Les concentrations plasmatiques de p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB, PCP, BDE et de cinq métabolites hydroxylés des BPC ont aussi été mesurées. L'exposition aux différents contaminants a été catégorisée en trois groupes : le 10^e, 50^e et 90^e centile. La somme des concentrations des 18 congénères de BPC était de 402 µg/kg de lipides pour le « 10^e centile », de 1 137 µg/kg de lipides pour le « 50^e centile » et de 3 617 µg/kg de lipides pour le « 90^e centile ». Pour les métabolites hydroxylés de cinq congénères BPC, les participants du « 10^e centile » présentaient une concentration plasmatique de 121 µg/kg de lipides et ceux du « 50^e centile » et « 90^e centile », des concentrations de 255 µg/kg de lipides et de 1 106 µg/kg de lipides, respectivement. Pour le p,p'-DDT, les concentrations mesurées étaient de 10 µg/kg de lipides pour le « 10^e centile », de 50 µg/kg de lipides pour le « 50^e centile » et de 185 µg/kg de lipides pour le « 90^e centile ». Pour le p,p'-DDE, les concentrations étaient de 197 µg/kg de lipides, de 828 µg/kg de lipides et de 3 152 µg/kg de lipides pour le « 10^e centile », le « 50^e centile » et le « 90^e centile », respectivement. Pour le HCB, les concentrations mesurées étaient de 32 µg/kg de lipides pour le « 10^e centile », de 84 µg/kg de lipides pour le « 50^e centile » et de 275 µg/kg de lipides pour le « 90^e centile » et pour le BDE-47, elles étaient de 0,10 µg/kg de lipides pour le « 10^e centile », de 1,04 µg/kg de lipides pour le « 50^e centile » et de 5,16 µg/kg de lipides pour le « 90^e centile ». Finalement, pour le PCP, ces concentrations étaient de 203 µg/kg de lipides, de 644 µg/kg de lipides et de 1 983 µg/kg de lipides pour le « 10^e centile », le « 50^e centile » et le « 90^e centile », respectivement.

Les effets des différents composés OHS sur la fonction endocrinienne ont été analysés par les concentrations plasmatiques de FSH, LH, prolactine, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH et SHBG. La concentration totale de la testostérone a aussi été mesurée dans le plasma et celle de la fraction libre de cette hormone a été évaluée par le rapport de la concentration de la 5-testostérone sur celle de SHBG. L'analyse statistique a consisté, dans un premier temps, en une régression linéaire univariée après transformation logarithmique des variables et, dans un deuxième temps, en une analyse de régression multiple tenant compte de l'âge des participants. Un résultat était considéré statistiquement significatif lorsque $p < 0,05$.

Les résultats obtenus par Hagmar et coll. (2001a) ont montré que, hormis quelques exceptions, le niveau plasmatique des différentes hormones était contenu dans les intervalles de référence normale respectifs. Par ailleurs, une faible corrélation positive a été obtenue entre l'exposition aux p,p'-DDT, p,p'-DDE et HCB et le taux plasmatique de FSH alors que, pour le PCP, une corrélation négative a été obtenue avec cette hormone ($p < 0,05$). Toutefois, après ajustement selon l'âge des participants, seulement une légère corrélation négative persistait entre l'exposition aux PCP et le taux de FSH ($p = 0,04$). L'exposition au BDE-47 a aussi été corrélée négativement avec le taux de TSH, mais cette exposition considérée conjointement avec l'âge des participants n'expliquait que 10 % de la variance de cette hormone. Une faible corrélation négative a aussi été observée entre l'exposition au p,p'-DDE, au HCB, aux BPC de même qu'à leurs métabolites hydroxylés et le taux de la fraction libre de la testostérone mais cette corrélation disparaissait après contrôle de l'âge des participants. Aucune corrélation significative n'a cependant été obtenue entre l'exposition aux différents OHS et les niveaux plasmatiques de LH, prolactine, TT3, FT3, TT4 ou FT4.

Hagmar et coll. (2001a) ont conclu que leurs résultats ne soutenaient pas l'hypothèse que l'exposition aux OHS par la consommation de poissons contaminés puisse affecter les niveaux des hormones thyroïdiennes ou stéroïdiennes chez les hommes.

10.4.7.2 Hagmar et coll. (2001b)

Hagmar et coll. (2001), dans une étude épidémiologique transversale, ont vérifié si les BPC pouvaient avoir un effet de perturbateurs endocriniens en évaluant la relation entre l'exposition aux BPC et les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes et de la TSH chez un groupe de femmes suédoises épouses de pêcheurs.

Le groupe à l'étude était composé initialement de 192 épouses des pêcheurs de la Côte Est suédoise ayant donné naissance à un enfant entre 1973 et 1991. Il s'agit du même groupe qui avait participé en 1995 à une étude cas-témoins portant sur le risque relié à l'exposition aux BPC sur le petit poids à la naissance (Rylander et coll., 1998). En 1995, des prélèvements sanguins avaient été réalisés et des mesures de la concentration des hormones thyroïdiennes avaient été obtenues. Au total, chez dix femmes, un hypo- ou un hyperthyroïdisme avait été diagnostiqué, ce qui a motivé leur exclusion de l'étude. De ce fait, un groupe composé de 182 femmes avec un âge médian de 42 ans (étendue = 23 – 62 ans) a été retenu pour faire partie de l'étude. Par ailleurs, un sous-groupe de 32 femmes a été retenu pour des analyses supplémentaires : les 16 femmes présentant les charges corporelles les plus élevées (i.e « Groupe élevé ») et les 16 autres montrant les charges les plus faibles (i.e « Groupe bas »).

L'exposition aux BPC a été évaluée, d'une part, par la concentration plasmatique du BPC 153 pour l'ensemble du groupe et, d'autre part, par la concentration plasmatique de 21 congénères de BPC (BPC 28, 52, 101, 105, 118, 129, 138, 146, 153, 156, 157, 167, 170, 172, 177, 180, 183, 187, 194, 195 et 196). La charge corporelle médiane pour le BPC 153 était de 159 µg/kg de lipides plasmatiques (étendue = 16 – 776 µg/kg de lipides). La somme des concentrations des 21 congénères de BPC (comprenant celle du BPC 153) chez le « Groupe élevé » était de 1 061 µg/kg de lipides (étendue = 547 – 1 610 µg/kg de lipides) et elle était de 183 µg/kg de lipides (étendue = 85 – 275 µg/kg de lipides) chez le « Groupe bas ». De plus, dans le sous-groupe de 32 femmes, deux métabolites hydroxylés des BPC105/118 et du BPC 187 ont été mesurés dans le plasma des participantes; il s'agit du 4-HO-BPC 107 et du 4-HO-BPC 187, respectivement. La concentration médiane du 4-HO-BPC 107 et du 4-HO-BPC 187 était de 81 µg/kg de lipides (étendue = 28 – 476 µg/kg de lipides) et de 93 µg/kg de lipides (étendue = 43 – 274 µg/kg de lipides), respectivement, pour le « Groupe élevé » et de 36 µg/kg de lipides (étendue = 0 – 59 µg/kg de lipides) et de 41 µg/kg de lipides (étendue = 4 – 72 µg/kg de lipides), respectivement, pour le « Groupe bas ». La fonction thyroïdienne a été évaluée par les concentrations plasmatiques totales des hormones T₃ et T₄ (TT₃ et TT₄), par la fraction libre de T₃ et T₄ (FT₃, FT₄) et par la concentration de l'hormone TSH. L'analyse statistique a consisté en une régression linéaire multiple tenant compte de l'âge des participants et un résultat était considéré statistiquement significatif lorsque $p < 0,05$.

La corrélation entre la concentration du BPC 153 et, d'une part, la somme des concentrations des 21 congénères BPC et, d'autre part, la somme des concentrations des métabolites hydroxylés était élevée ($r = 0,99$; $p < 0,001$ et $r = 0,82$; $p < 0,001$, respectivement). Le congénère BPC 153 a donc été utilisé comme indicateur de l'exposition aux BPC totaux. La concentration du BPC 153 et celle de TT₃ étaient négativement corrélées ($r = -0,29$; $p < 0,001$). Toutefois, l'âge a aussi été négativement corrélé à la TT₃; l'âge et l'exposition au BPC 153, considérés conjointement, expliquaient 6 % de la variance de la TT₃. Le BPC 153 n'a été corrélé, par ailleurs, à aucune variation des autres hormones (FT₃, FT₄ et T₄).

10.4.7.3 Rylander et coll. (2005)

Rylander et coll. (2005), dans une étude transversale, ont évalué la relation entre l'exposition aux BPC et au DDE et la prévalence du diabète sucré de type 2. Ce dernier est dû, d'une part, à une résistance de l'organisme à l'insuline et, d'autre part, à une déficience en cette hormone. Les auteurs voulaient vérifier l'hypothèse que les polluants organochlorés persistants pouvaient causer le diabète sucré de type 2 chez l'homme, comme il a été observé chez l'animal. En Suède, comme la source d'exposition aux POP la plus importante est la consommation de poissons à teneur élevée en graisse, Rylander et coll. (2005) ont évalué l'association entre les niveaux de BPC et du DDE dans le sérum et la prévalence du diabète chez les pêcheurs suédois et leurs épouses dont la consommation de poissons gras de la Mer Baltique était élevée.

Dans un premier temps, au courant de l'an 2000, un questionnaire a été envoyé à 1 500 pêcheurs et à 1 291 femmes de pêcheurs nés entre 1920 et 1954 vivant en Suède jusqu'au 31 décembre 1999. Parmi ces derniers, 54 % des hommes et 77 % des femmes ont répondu aux questionnaires (813 femmes et 779 hommes) dont 510 hommes et 596 femmes correspondaient aux critères d'inclusion à l'étude. L'ensemble de ces individus a été contacté par téléphone et les 200 premiers répondants de chaque sexe ont été retenus. Le groupe final comprenait 196 hommes (médiane = 60 ans) et 184 femmes

(médiane = 64 ans). Les auteurs ont demandé aux participants s'ils avaient le diabète et, le cas échéant, depuis combien d'années et quel était le traitement ou le régime suivi.

L'évaluation de l'exposition aux BPC et au DDE a été réalisée par la mesure de la concentration du BPC 153 et du DDE dans le sérum. L'échantillon sanguin a été prélevé entre huit et dix heures du matin après 12 heures de jeûne. L'exposition aux BPC et au DDE a été subdivisée chez les hommes comme les femmes en tertiles. Chez les hommes, le « 1^{er} tertile » présentait une concentration sérique inférieure à 290 µg/kg de lipides pour le BPC 153 et à 410 µg/kg de lipides pour le DDE; le « 2^e tertile » présentait une concentration s'étalant de 290 à 475 µg/kg de lipides pour le BPC 153 et de 410 à 850 µg/kg de lipides pour le DDE; pour le « 3^e tertile », la concentration du BPC 153 était supérieure à 475 µg/kg de lipides et celle du DDE supérieure à 850 µg/kg de lipides.

Une proportion de six pour cent des hommes et 5 % des femmes étaient diabétiques. Chez les hommes, la prévalence du diabète augmentait en allant du 1^{er} au 2^e et au 3^e tertile de l'exposition non seulement aux BPC mais aussi au DDE. Une tendance significative a, en effet, été observée entre l'augmentation de l'exposition à ces polluants et celle de la prévalence du diabète ($p = 0,005$ et $p = 0,04$, respectivement). Chez les femmes, cette association n'a pu être observée. De plus, Rylander et coll. (2005) ont observé qu'une augmentation de la concentration sérique du BPC 153 de 100 µg/kg de lipides était associée à une recrudescence de diabète avec un OR de 1,16 (IC 95 % = 1,03 - 1,32; $p = 0,03$). Une association similaire a été obtenue pour le p, p'-DDE puisqu'une augmentation de la charge corporelle de 100 µg/kg de lipides a été associée à un OR 1,05 (IC 95% 1,01 - 1,09; $p = 0,006$). Après stratification selon le sexe, Rylander et coll. (2005) ont obtenu le même type de relation entre la prévalence du diabète et l'exposition aux BPC pour les hommes mais celle pour l'association avec l'exposition au DDE devenait ambiguë. En revanche, pour les femmes, alors qu'aucune association n'a été observée entre l'exposition au BPC 153 et le diabète, une tendance à la limite de la signification ($p = 0,07$) a été observée entre l'augmentation de la concentration sérique du DDE et celle de la prévalence du diabète.

Rylander et coll. (2005) ont conclu que cette étude soutient l'hypothèse que l'exposition aux BPC pourrait contribuer à l'augmentation de la prévalence du diabète sucré de type 2. Par ailleurs, les auteurs ont reconnu que même si l'étude repose sur des questionnaires et qu'une évaluation médicale n'a pas été réalisée, ils demeurent convaincus que les patients souffraient bien d'un diabète sucré de type 2. En effet, pour Rylander et coll. (2005), non seulement la prévalence rapportée dans cette étude correspondait à celle observée dans la population générale suédoise, mais en plus, une analyse de la sensibilité excluant deux sujets diabétiques traités par insuline a montré que le risque estimé variait de 1 % seulement.

10.4.8 Études réalisées en Slovaquie

10.4.8.1 Langer et coll. (1998)

Langer et coll. (1998), dans une étude épidémiologique transversale, ont évalué l'impact à long terme de la durée d'exposition environnementale aux BPC, à des niveaux élevés, sur la fonction thyroïdienne.

Le groupe exposé était constitué de 238 anciens employés (190 femmes et 48 hommes) d'une usine qui avait produit 20 000 tonnes de BPC entre 1955 et 1985 et de 454 adolescents (190 garçons et 264 filles) nés entre 1979 et 1980 et habitant aux abords de cette région polluée par les BPC. Le groupe contrôle était formé de 572 adultes (70 hommes et 502 femmes) et 965 adolescents (434 garçons et 531 filles) résidant dans des secteurs beaucoup moins pollués que celui du groupe exposé. Un appariement selon le sexe et l'âge à raison de deux sujets contrôles pour un sujet exposé a pu être réalisé pour 184 employés sur les 238 (29 hommes et 155 femmes). L'âge moyen des deux groupes ainsi appariés se situait entre 22 à 61 ans.

L'effet des BPC sur la glande thyroïde a été étudié par la mesure, d'une part, du volume thyroïdien réalisé par les ultrasons et, d'autre part, par la mesure dans le sérum sanguin : *i*) de l'hormone TSH; *ii*) de l'hormone T₄ ; *iii*) de la thyroglobuline et *iv*) des anticorps antithyroïdiens (anti-péroxydase (TPO Ab), anti-thyroglobulin (Tg Ab) et le récepteur anti-TSH (TSHR Ab)). Pour les adolescents, au nombre de 269 dans le groupe exposé et de 171 dans le groupe contrôle, les mesures sanguines n'ont porté que sur la TSH et le TPO Ab. Chez les sujets pour qui une pathologie thyroïdienne était suspectée, soit la T₃ totale ou la FT₄ et la FT₃ ont été mesurées.

Le volume thyroïdien moyen (\pm SE) chez l'ensemble des employés (groupe exposé) était de $18,85 \pm 0,69$ mL ($n = 238$). En revanche, pour le quatrième quartile de ce groupe, un volume moyen supérieur à 22,9 mL a été obtenu. Ces valeurs étaient significativement plus élevées que celles obtenues dans le groupe contrôle à la fois pour le volume moyen (\pm SE) de l'ensemble du groupe et pour celui du quatrième quartile ($13,47 \pm 0,48$ mL; $n = 486$ et $15,3$ mL respectivement) ($p < 0,001$). De même, chez les adolescents du groupe exposé, le volume thyroïdien moyen (\pm SE) était de $9,37 \pm 0,17$ mL dans l'ensemble du groupe ($n = 454$) et de $11,0$ mL pour le 4^e quartile d'exposition. Ces volumes étaient significativement plus élevés que ceux mesurés dans le groupe contrôle pour lequel le volume moyen était de $8,07 \pm 0,17$ mL pour l'ensemble du groupe ($n = 965$) et de $9,6$ mL pour le 4^e quartile d'exposition ($p < 0,001$).

Le test Chi-carré a montré, dans le groupe exposé chez les femmes adultes de tous les âges, une augmentation significative de la prévalence de TPO Ab ($p < 0,05$) par rapport au groupe contrôle alors que la différence pour le Tg Ab n'était significative que pour les femmes âgées entre 31 et 60 ans. De même, la comparaison de l'ensemble des employés tout sexe confondu, après appariement selon le sexe et l'âge, a montré une augmentation significative de la prévalence de TSAR Ab ($p < 0,001$). Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour les adolescents des deux groupes pour les TPO Ab. Par ailleurs, pour les hormones TSH et T₄ ainsi que pour la thyroglobuline, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes, que ce soit pour les adultes hommes et femmes ou pour les adolescents.

Dans un deuxième temps, Langer et coll. (1998) ont considéré le dysfonctionnement global de la glande thyroïde selon les critères suivants : *i*) aucune histoire personnelle de la maladie; *ii*) le résultat de l'examen de routine a toujours été négatif; *iii*) résultat négatif de l'examen aux ultrasons; *vi*) niveaux normaux de la TSH et des hormones thyroïdiennes plasmatiques; *v*) absence d'anticorps antithyroïdiens et *vi*) volume thyroïdien inférieur à 22 mL. La prévalence de la pathologie thyroïdienne était alors de 66,4 % chez les personnes ayant été employées dans cette entreprise entre 21 et 35 ans comparée à 53,9 % chez le groupe contrôle. Cette proportion était par ailleurs de 50,7 % chez les personnes ayant été employées dans cette entreprise entre 11 et 20 ans.

Langer et coll. (1998) ont conclu qu'étant donné que l'apport en iode est considéré suffisant en Slovaquie, en raison d'une politique prophylactique datant de 45 ans, la prévalence plus élevée du volume thyroïdien et des dysfonctionnements thyroïdiens dans le groupe exposé résulterait *a priori* de l'exposition chronique aux substances toxiques. La prévalence plus élevée de certains anticorps antithyroïdiens pourrait être liée aux effets immunomodulateurs connus des BPC.

10.4.8.2 Langer et coll. (2003)

Dans une étude transversale, Langer et coll. (2003) ont étudié la relation entre les concentrations plasmatiques de BPC et d'autres organochlorés (HCB, HCH, DDE et DDT) et différents paramètres de la thyroïde à savoir : son volume, sa structure, la présence de nodules ou d'anticorps antithyroïde peroxydase (anti-TPO) ainsi que les niveaux de TSH dans le sérum.

La population à l'étude comportait 461 adultes slovaques. Parmi eux, 101 personnes considérées exposées (59 hommes et 42 femmes) résidaient dans une région de Slovaquie polluée par une industrie qui a fabriqué des composés similaires à l'AR-1242 entre 1959 – 1985. Ces personnes étaient d'ailleurs des anciens employés de cette entreprise. Les sujets de référence comptaient 360 personnes (180 hommes et 180 femmes) qui habitaient des régions considérées peu polluées. L'indicateur de la charge corporelle considéré a été la concentration de la somme des congénères de BPC 28, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, et 180 (Σ BPC) dans les lipides plasmatiques. L'effet retenu était le volume thyroïdien et a été mesuré par échographie (Sonographic instrument). Les personnes du secteur pollué présentaient des concentrations très élevées de Σ BPC ($7\,300 \pm 871$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques) comparé aux sujets contrôles ($2\,045 \pm 147$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). En stratifiant pour le sexe, Langer et coll. (2003) ont obtenu des concentrations moyennes de BPC de $6\,207 \pm 957$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques chez les femmes de la région polluée comparativement à $2\,336 \pm 485$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides chez les femmes de la région contrôle. Chez les hommes, ces concentrations étaient de $9\,097 \pm 1\,396$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides dans le secteur pollué et de $2\,250 \pm 147$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides dans le secteur contrôle.

Langer et coll. (2003) ont rapporté, dans le secteur pollué, que les volumes (moyenne \pm SE) de la thyroïde les plus élevés ($18,7 \pm 2,32$ mL) ont été obtenus chez 23 sujets (17 hommes et six femmes) qui présentaient des niveaux de BPC dans les lipides plasmatiques au-dessus de $10\,000$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (10 mg/kg ou 10 ppm). Chez les 438 sujets restants, le volume de la thyroïde se situait à $14,2 \pm 0,29$ mL. Dans la région polluée, tous les volumes thyroïdiens étaient significativement plus élevés que dans la région contrôle ($p < 0,001$).

Les auteurs ont ensuite stratifié les deux populations en quartiles selon la concentration des BPC dans les lipides plasmatiques. Les concentrations de BPC chez les sujets du 4^e quartile du secteur non pollué et du secteur pollué étaient respectivement de $2\,803 \pm 441$ μg BPC/kg de lipides (étendue = $2\,208 - 3\,659$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) et $19\,118 \pm 11\,409$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (étendue = $9\,749 - 58\,667$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). Chez ces sujets, le volume thyroïdien était de $13,32 \pm 5,26$ mL dans la région contrôle et de $18,78 \pm 7,80$ mL dans celle polluée et la différence était statistiquement significative ($p = 0,016$).

Les auteurs ont par ailleurs stratifié selon le sexe. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée chez les femmes entre le secteur pollué et le secteur contrôle. Cependant, chez les hommes, tous les paramètres de la fonction thyroïdienne ont été, de manière significative, plus

fréquemment élevés dans la région polluée que dans la région contrôle. En effet, Langer et coll. (2003) ont observé, chez les hommes de la région polluée par rapport aux hommes de la région contrôle, une augmentation à la fois de la fréquence des volumes thyroïdiens de plus de 20 mL (30,5 % versus 6,1 %), de l'hypoéchogénéicité (44,8 % versus 11,6 %), des nodules froids (10,1 % versus 2,7 %), des anticorps anti-TPO (20,3 % versus 2,2 %) et des niveaux anormaux de l'hormone TSH (10,1 % versus 3,8 %).

Langer et coll. (2003) ont également évalué la relation entre les niveaux de DDE, DDT, HCH ou HCB et le volume thyroïdien. Aucune relation n'a cependant été obtenue. Toutefois, une corrélation positive ($p < 0,001$) a été observée entre le niveau de chaque organochloré et leur total, excepté pour l'hexachlorocyclohexane (HCH).

Langer et coll. (2003) ont proposé qu'un niveau seuil de BPC se situant approximativement à 10 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques pourrait influencer le volume de la thyroïde. Langer et coll. (2003) ont donc proposé une LOAEL de 10 mg/kg de lipides plasmatiques, basé sur l'effet sur le volume de la thyroïde. Les auteurs ont également suggéré que les hommes soient plus susceptibles aux effets des BPC sur la glande thyroïde.

Il est à noter que dans cette étude, le fait d'avoir parmi les personnes exposées aux BPC des anciens travailleurs de l'industrie fabriquant des composés similaires à l'AR-1242 permet d'observer, chez certains individus, des charges corporelles en BPC élevées pouvant induire des effets toxiques. D'autre part, le fait d'évaluer le volume thyroïdien par échographie réduit un certain nombre d'incertitudes liées à l'examineur. Concernant le groupe du secteur pollué, il était composé d'anciens employés de l'entreprise qui fabriquaient de l'AR-1254 et comprenait 59 hommes et 51 femmes. La comparaison des personnes résidant dans la région polluée et présentant un volume thyroïdien supérieur à 20 mL a montré une proportion d'hommes trois fois plus élevée que celle des femmes (18 hommes versus six femmes). Il peut être déduit que les 23 personnes qui présentaient un volume thyroïdien supérieur à 20 mL étaient surtout des hommes. Par ailleurs, c'est chez les hommes du secteur pollué que les auteurs ont observé des anomalies indiquant certains changements de la fonction thyroïdienne, comparativement aux hommes de la région contrôle. Les changements de la fonction thyroïdienne (volumes thyroïdiens de plus de 20 mL, hypoéchogénéicité, nodules froids, anticorps anti-TPO et niveaux anormaux de l'hormone TSH) ont été retrouvés de 2,5 à 10 fois plus chez les hommes de la région polluée par rapport aux hommes de la région contrôle. Parmi les femmes, aucune différence significative n'a été observée entre le secteur pollué et le secteur contrôle.

Sur la base de ces données et en tenant compte des concentrations observées chez les femmes dans les deux secteurs, il est possible de statuer avec une bonne assurance qu'il y a absence d'effet sur la fonction thyroïdienne chez l'adulte en-dessous de 8 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques (8,20 mg/kg de lipides). Langer et coll. (2003) ont proposé une LOAEL de 10,0 mg/kg de lipides plasmatiques pour les BPC qui apparaît justifiée pour les BPC mais aussi les PCDF et PCDD. Pour le mélange de ces composés, une NOAEL de 8,20 mg/kg de lipides plasmatiques peut être établi sachant toutefois que la vraie NOAEL se situerait entre 8,20 et 10,0 mg/kg de lipides plasmatiques.

10.4.9 Effet sur les fonctions sexuelles

10.4.9.1 Vreugdenhil et coll. (2002b)

Dans une étude de cohorte, Vreugdenhil et coll. (2002b) ont évalué les effets d'une exposition prénatale aux BPC sur les comportements des enfants, pendant les récréations (PSAI), qui seraient reliés au sexe. Ces auteurs voulaient, entre autres, vérifier si des modifications du comportement des garçons et des filles pouvaient être attribuables à une perturbation du développement et/ou du fonctionnement des gonades (ovaires et testicules). Ces dernières sont les organes de synthèses des hormones de différenciations du sexe qui sont les androgènes et les œstrogènes. Les présomptions de Vreugdenhil et coll. (2002b) s'appuyaient sur l'argumentation suivante : les BPC et les dioxines sont connus en tant que composés neurotoxiques pouvant moduler la production des hormones stéroïdes sexuelles telles que les œstrogènes et les androgènes. Étant donné que les hormones stéroïdes jouent un rôle de médiation dans le développement du cerveau, elles peuvent influencer les comportements propres à chacun des deux sexes, tels que le choix des jeux pendant l'enfance. Il s'agit d'une cohorte d'enfants âgés de $7,5 \pm 0,4$ ans formée aux Pays-Bas. Cette cohorte a été précédemment décrite dans Vreugdenhil et coll. (2002a, 2004a) dans la section sur les effets des BPC sur le développement mental et moteur des enfants.

Sur les 207 parents, 160 (84 %) ont répondu au questionnaire PSAI. Le PSAI évalue selon un score, le comportement masculin ou féminin en s'appuyant sur trois échelles : masculine, féminine et composée. Il consiste en une série de 24 questions adressées aux parents. Dans la présente étude, les auteurs ont d'abord évalué les effets de l'exposition périnatale à des niveaux environnementaux de BPC et de dioxines sur le comportement durant l'enfance. Ensuite, ils ont analysé si ces effets différaient entre les deux sexes. Rappelons que la concentration médiane de la somme des BPC dans le plasma maternel ($\Sigma\text{BPC}_{\text{maternel}}$) était de 2,06 (étendue = 0,73 – 5,08 $\mu\text{g/L}$) et que celles de la somme des BPC dans plasma ombilical ($\Sigma\text{BPC}_{\text{cordon}}$) et le lait maternel ($\Sigma\text{BPC}_{\text{Lait}}$) étaient de 0,42 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,08 – 1,99) et 390 $\mu\text{g/kg}$ de lipides (étendue = 174 – 805 $\mu\text{g/kg}$ de lipides). Les facteurs de confusion contrôlés ont été : le poids à la naissance, la durée de la grossesse, le tabagisme chez la mère, l'âge maternel, la parité, le sexe, l'éducation parentale, le QI du parent qui passe le plus de temps avec l'enfant et le « HOME score ».

Les effets de l'exposition prénatale aux BPC, mesurés dans le plasma maternel et dans le plasma du cordon ombilical, sur les échelles masculine et composée étaient différents pour les garçons et les filles ($p < 0,05$). Chez les garçons, un niveau d'exposition prénatale plus élevé aux BPC ($\Sigma\text{BPC}_{\text{maternel}}$, $\Sigma\text{BPC}_{\text{cordon}}$) a été relié à une diminution significative des jeux masculins, en se basant sur l'échelle masculine ($p_{\text{maternel}} = 0,042$; $p_{\text{cordon}} = 0,001$) et en se basant sur l'échelle composée ($p_{\text{cordon}} = 0,011$). Pour les filles, avec l'échelle composée, les niveaux élevés de BPC dans le lait maternel ont été associés à une augmentation de la tendance aux jeux masculins ($p_{\text{lait}} = 0,028$). Par ailleurs, les niveaux élevés d'exposition prénatale aux dioxines, sur la base de l'échelle féminine, ont été associés à plus de féminisme au niveau des jeux aussi bien pour les garçons que pour les filles.

Vreugdenhil et coll. (2002b), à la lumière des liens observés, ont suggéré qu'un déséquilibre des hormones stéroïdiennes, provoqué par une exposition prénatale à des niveaux environnementaux de BPC, de dioxines et d'autres composés organochlorés, pourrait être une explication possible. Il est à noter que l'effet mesuré dans la présente étude n'est pas des plus indubitables.

10.5 EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire a comme fonction de défendre notre organisme contre toute cellule ou molécule étrangère qui nous envahit et qui peut être une menace pour notre santé. Ceci inclut les microorganismes tels que les bactéries, les virus, les champignons, les parasites, les cellules cancéreuses et même des tissus ou organes venant d'une autre personne et transplantés dans notre organisme. Les substances qui stimulent la réponse du système immunitaire sont appelées des antigènes. Un antigène peut être contenu à l'intérieur ou sur la surface des bactéries, des virus ou des cellules cancéreuses ou encore il peut être une protéine provenant d'une plante (pollen) ou de la nourriture. Une réponse immunitaire normale consiste à reconnaître un antigène, à mobiliser les moyens de défense contre cet antigène et à l'attaquer en le neutralisant et en l'éliminant de notre organisme.

L'objectif des recherches décrites dans cette section est de vérifier si l'exposition aux BPC, tout comme à d'autres substances telles que les dioxines et furannes, le DDT, le DDE et les métaux, peut altérer le système immunitaire en créant des désordres soit de la production ou soit du fonctionnement normal des cellules et des molécules impliquées dans la défense contre les infections ou les allergies provoquées par des antigènes.

Le système immunitaire est régi par un ensemble de mécanismes complexes plus ou moins reliés entre eux. La description détaillée de ce système dépasse largement le cadre de ce travail. Toutefois, pour faciliter la compréhension des résultats des recherches publiées résumées et analysées dans la présente section, le fonctionnement global de ce système est d'abord décrit en mettant l'accent sur les éléments qui ont fait l'objet d'études et d'analyses.

10.5.1 Description sommaire du système immunitaire

La première ligne de défense contre les envahisseurs est composée des barrières mécaniques et physiques : la peau, la cornée de l'œil, les parois des voies respiratoires, digestives, urinaires et génitales. Aussi longtemps que ces barrières demeurent intactes, plusieurs envahisseurs externes ne peuvent pas pénétrer dans l'organisme.

La seconde ligne de défense implique les cellules envahies et les globules blancs. Ces derniers sont aussi appelés leucocytes et comprennent les cellules polynucléaires (dont les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles), les macrophages, les lymphocytes T et B et les plasmocytes. Puisque les leucocytes ont une importance vitale dans l'élimination des tissus endommagés ou âgés, ainsi que dans les réponses immunitaires qui protègent l'organisme contre des infections et des proliférations cancéreuses, les effets immunitaires des BPC et des autres organochlorés sont généralement évalués sur la base d'altérations au niveau de ces cellules. Plusieurs études ont porté à la fois sur l'effet des substances toxiques (organochlorés et métaux) sur l'incidence de maladies infectieuses ou d'allergies chez les enfants exposés et sur des altérations possibles du bilan des cellules (lymphocytes T et B, cellules Natural Killer, plasmocytes, neutrophiles, macrophages) et des principales molécules impliquées (anticorps et antigènes leucocytaires humains) dans la réponse immunitaire à ces infections ou aux réactions allergiques.

Précisons que cette seconde ligne de défense impliquant les cellules envahies par un corps étranger et les globules blancs ou leucocytes, est divisée en deux parties. La première partie appelée immunité non spécifique ou innée implique des globules blancs (neutrophiles, monocytes) et des macrophages tissulaires qui interviennent en réaction à toute forme d'agression par des envahisseurs étrangers de façon non spécifique en les phagocytant. La seconde partie est appelée immunité spécifique ou innée et est ainsi nommée parce qu'elle requiert la production de nouvelles cellules et qu'elle est spécifique à la cellule ou la protéine étrangère. Elle implique la reconnaissance de l'antigène par des lymphocytes. En réponse à une agression, les lymphocytes T et B travaillent ensemble pour détruire des envahisseurs de façon spécifique. Certaines de ces cellules ne détruisent pas directement les envahisseurs mais permettent à d'autres globules blancs de les reconnaître et de les détruire. Trois types de lymphocytes T peuvent être distingués : *i*) les lymphocytes T cytotoxiques (T killer) qui peuvent lyser les cellules qui portent l'antigène auquel ils sont sensibilisés; *ii*) les lymphocytes T auxiliaires (T Helper) qui, une fois stimulés par l'antigène approprié, libèrent une série de médiateurs chimiques qui stimulent d'autres cellules immunitaires telles que les macrophages et des lymphocytes B et T; *iii*) les lymphocytes T suppresseurs qui inhibent la fonction lymphocytaire, ce qui assure un contrôle de la réponse immunitaire et diminue le risque d'attaque de cellules normales de l'organisme. Les lymphocytes B produisent des anticorps (IgG, IgM, IgA et IgM) qui interagissent avec l'antigène pour activer le système de complément, ce qui ultimement résulte en l'ingestion et l'inactivation du corps étranger.

L'immunité spécifique et l'immunité non spécifique interagissent directement ou par l'intermédiaire de médiateurs, tels que les cytokines, les anticorps et les compléments qu'ils synthétisent et qu'ils émettent dans le sang pour attirer et activer d'autres cellules impliquées dans la défense de l'organisme.

Pour être capable de détruire les envahisseurs, le système immunitaire doit d'abord les reconnaître comme étrangers à l'organisme. Le système immunitaire peut faire cette distinction parce que toutes les cellules possèdent des molécules d'identification sur leur surface. Les microorganismes sont ainsi reconnus parce qu'ils possèdent des molécules d'identification spécifiques à leur surface. Chez l'humain, ce sont des complexes d'histocompatibilité appelés antigènes leucocytaires humains (HLA) qui identifient les cellules de l'espèce humaine. Ils sont appelés antigènes parce qu'ils peuvent provoquer une réponse immunitaire chez une autre personne qui reçoit une greffe et parfois une transfusion sanguine d'un donneur.

Dans les études décrites dans cette section, c'est surtout la réponse spécifique ou innée, impliquant les lymphocytes, qui a été étudiée. Les lymphocytes T et B circulent dans l'organisme à la recherche d'antigènes qu'ils peuvent reconnaître. Par eux-mêmes, les lymphocytes T ne peuvent pas reconnaître un antigène circulant dans l'organisme. L'antigène doit être présenté aux lymphocytes T par des globules blancs (macrophages ou neutrophiles) qui ont déjà, par l'entremise d'enzymes, détruit (*i.e.*, phagocyté) la cellule ou la protéine étrangère en fragments et qui portent à leur surface des résidus de cette phagocytose, des antigènes propres à ce corps étranger. Des récepteurs membranaires sur les lymphocytes T reconnaissent le fragment d'antigène, ce qui induit la réponse immunitaire. Quant aux lymphocytes B qui ont déjà été en contact avec l'antigène dans le passé, ils peuvent reconnaître directement une nouvelle exposition à cet antigène et répondre rapidement à sa présence.

À la lecture des articles portant sur la recherche d'une relation entre les BPC et les altérations du système immunitaire, il faut être conscient que plusieurs facteurs peuvent être la cause de variations du bilan des cellules immunitaires chez les humains et que cette variation est une réponse normale en présence d'une infection bactérienne ou virale : rhume, pharyngite, laryngite, bronchite, grippe, pneumonie, otite, sinusite, infection intestinale, vésicale, etc. Il faut donc en tenir compte, dans la recherche d'une relation causale entre une exposition prénatale ou postnatale aux BPC et des modifications observées de façon transversale, à un âge ou un moment donné. Il devient donc important de vérifier si un phénomène observé dans une étude est reproduit dans d'autres études, sous des conditions d'expositions similaires ou plus élevées.

10.5.2 Études réalisées au Canada

10.5.2.1 Dewailly et coll. (2000)

Dewailly et coll. (2000), dans une étude longitudinale prospective, ont évalué si l'exposition aux organochlorés (BPC et certains pesticides) était associée à une augmentation de l'incidence des maladies infectieuses chez des enfants en bas âge de communautés Inuits du Nunavik (Québec, Canada), en assumant que cette augmentation serait causée par une altération de leur système immunitaire.

Les auteurs ont compilé, d'une part, le nombre d'épisodes de maladies infectieuses (infections pulmonaires et infections oto-rhino-laryngologiques (ORL)) pendant la première année de vie chez 98 enfants nourris au lait maternel et 73 enfants nourris au lait maternisé. D'autre part, ils ont analysé certains paramètres du système immunitaire dans des échantillons de sang veineux collectés chez les enfants à l'âge de trois, sept et 12 mois. Ces paramètres comprenaient la proportion des lymphocytes T (possédant les marqueurs de surface CD3, CD4 et CD8) et des lymphocytes B (possédant le marqueur de surface CD20) ainsi que les immunoglobulines IgG, IgA et IgM.

Pour les enfants allaités, l'indice d'exposition prénatale a été estimé à partir des concentrations d'organochlorés dans le lait maternel trois jours après l'accouchement. Pour les enfants nourris au lait maternisé ou au lait de vache, l'exposition prénatale n'a pas pu être établie et l'exposition postnatale a été considérée négligeable avant l'introduction des aliments solides.

Les organochlorés qui ont été mesurés dans le lait maternel sont les congénères de BPC 28, 52, 101, 118, 138, 153, 170, 180, 183, 187, de mêmes que certains pesticides, le p,p'-DDE, le HCB, la dieldrine et le mirex. Toutefois, l'exposition aux BPC a été évaluée seulement à partir de la somme des congénères de BPC 138, 153 et 180. Quant aux caractéristiques maternelles, elles ont été documentées par questionnaire. La concentration moyenne (géométrique) de la somme des BPC dans le lait maternel trois jours après l'accouchement était de 621 µg/kg de lipides (IC95 % = 530 – 727 µg/kg de lipides). Pour le premier tertile, cette concentration était inférieure à 432 µg/kg, pour le deuxième tertile, elle se situait entre 432 – 873 µg/kg et, pour le troisième tertile, elle était supérieure à 873 µg/kg.

Les otites moyennes étaient la maladie infectieuse documentée la plus fréquente durant la première année de la vie et au moins un épisode, durant la première année de vie, a été rapporté pour 80,0 % des enfants nourris au sein et 81,3 % des enfants nourris au biberon. La proportion des enfants qui ont souffert de plus de trois épisodes d'otites durant la première année était similaire chez les enfants

allaités et les enfants nourris au biberon (40,5 versus 44,7 %). Pour les infections pulmonaires, les deuxièmes en importance après les otites, elles étaient significativement plus fréquentes chez les enfants non allaités par rapport à ceux allaités ($p \leq 0,05$). Lorsque les auteurs ont évalué l'association entre l'exposition prénatale aux BPC et la survenue d'un épisode, ou de plus de trois épisodes d'otites moyennes aiguës, les risques relatifs (RR) observés n'étaient pas statistiquement significatifs. Par contre, lorsqu'ils ont vérifié l'association entre l'exposition prénatale au p,p'-DDE et à l'HCB, indépendamment de celle des BPC, le RR des otites moyennes récurrentes (\geq trois épisodes) augmentait avec l'exposition prénatale à ces deux composés. Cependant, ces associations n'étaient significatives pour le DDE que pour le deuxième tertile et pour le HCB, que pour le troisième. Les RR étaient respectivement de 4,64 (IC95 % = 1,19 – 18,11) et 3,71 (IC95 % = 1,10 – 12,56). Concernant les paramètres immunologiques, les enfants allaités comparés à ceux non allaités ont montré une concentration significativement plus faible à la fois des globules blancs et des lymphocytes (plus spécifiquement ceux possédant les marqueurs de surface CD4) à l'âge de trois mois, et des IgA à l'âge de sept et 12 mois ($p \leq 0,05$). Cependant, aucune association entre l'exposition prénatale aux BPC et les paramètres immunologiques n'a pu être mise en évidence.

Dewailly et coll. (2000) ont conclu que l'exposition aux organochlorés pourrait être un facteur de risque pour l'infection de l'oreille moyenne chez les enfants inuits. Cependant, leurs résultats ne leur ont pas permis d'identifier le ou les composés pouvant être responsables de cette susceptibilité accrue aux otites. Ils ont reconnu que leurs résultats ont pu être influencés par le fait qu'ils n'aient pas contrôlé le tabagisme de la mère et les moyens de garde de l'enfant. Ces deux facteurs ont été reconnus comme pouvant influencer l'incidence des maladies infectieuses chez l'enfant.

Il est à noter que, dans cette étude, aucune association n'a pu être mise en évidence entre l'exposition prénatale aux BPC et les paramètres immunitaires. Concernant l'incidence des différentes maladies infectieuses durant la première année, les enfants allaités semblaient moins susceptibles que les enfants nourris au lait maternisé. Ceci était vrai à la fois pour les infections de l'oreille moyenne et pour les infections pulmonaires. Dewailly et coll. (2000) ont reconnu que deux facteurs confondants, le tabagisme de la mère et le moyen de garde, n'ont pas été contrôlés. La considération de ces deux facteurs aurait probablement diminué les risques d'infections associés à l'exposition aux BPC qui ont été observés par Dewailly et coll. (2000).

10.5.2.2 Belles-Isles et coll. (2002)

Belles-Isles et coll. (2002), dans une étude transversale, ont évalué l'association possible entre l'exposition périnatale aux organochlorés et aux métaux et la détérioration du nombre ou de la fonction des lymphocytes chez le nouveau-né du nord du Québec. Le critère d'inclusion pour les sujets exposés a été leur résidence depuis au moins cinq ans sur la Côte-Nord. Au total, 48 femmes enceintes de cette région, de race blanche et autochtone, ont été recrutées à l'Hôpital de Sept-Îles entre novembre 1995 et mai 1997, à leur admission pour accoucher. Le groupe de référence a été composé de 60 femmes enceintes recrutées dans les villes de Sept-Îles et de Port Cartier. Des marqueurs immunitaires, les lymphocytes B et T et les cellules NK (« Natural Killer »), ainsi que les différents contaminants ont été mesurés dans le sang du cordon ombilical. La concentration de ces contaminants dans les lipides du plasma ombilical a servi d'indicateur de l'exposition périnatale des enfants à l'étude. Les contaminants mesurés étaient : quatorze congénères de BPC (BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187), le DDE, l'hexachlorobenzène (HCB), le mercure (Hg) et le plomb (Pb). La concentration moyenne (géométrique) des BPC prédominants (BPC 138, 153 et 180) était de

122 µg/kg de lipides du plasma ombilical (IC95 % = 93 – 159 µg/kg de lipides) chez les habitants de la Côte-Nord (groupe exposé) comparativement à 42 µg/kg de lipides plasmatiques (IC95 % = 36 – 48 µg/kg de lipides) pour le groupe de référence.

Le nombre total des lymphocytes (T+B) et la proportion de lymphocytes T et B et de cellules NK étaient du même ordre dans les deux groupes. Seulement la proportion de CD4, possédant le déterminant CD45RA, était significativement plus faible chez le groupe exposé par rapport au groupe de référence (65,3 % (IC95 % = 60,0 – 71,1 %) versus 76,6 % (IC95 % = 73,5 – 79,8 %); $p < 0,05$ et $n = 95$). De même, quoique la proportion totale des cellules B ne différait pas entre les deux groupes, les anticorps produits par les cellules B variaient; les IgM étaient plus faibles de 26 % dans le groupe exposé par rapport au groupe de référence ($p < 0,05$) alors que les IgG étaient plus élevés de 18 % ($p < 0,05$). Quant aux IgA, ils n'ont été détectés dans aucun échantillon. Finalement, la prolifération des cellules T, réalisée *in vitro* avec le mitogène ConA 5 et 15, a montré une lymphoprolifération diminuée ($p < 0,05$) des cellules sanguines provenant du groupe exposé par rapport aux cellules sanguines provenant du groupe de référence. Après exclusion des femmes autochtones de l'étude, les mêmes résultats ont été observés pour les différents paramètres chez le groupe exposé par rapport au groupe contrôle. Belles-Isles et coll. (2002) ont reconnu toutefois que les corrélations entre les différents contaminants et les paramètres immunitaires demeuraient faibles (r de l'ordre de 0,2 à 0,35), même après avoir contrôlé pour l'origine ethnique.

Il est à noter que ces auteurs ont reconnu que les différentes corrélations observées étaient faibles. Ceci est d'autant plus vrai si on tient compte du fait que les BPC sont corrélés avec d'autres contaminants susceptibles d'induire les effets observés tels les dioxines et furannes. D'autre part, la prolifération des lymphocytes *in vitro* peut être différente de la réalité *in vivo*. Il est important de souligner le fait que les conclusions de cette étude concernent un groupe dont l'exposition pondérée pour le total des congénères de BPC est de 332,97 µg/kg de lipides puisque la concentration observée de la somme des 14 congénères de BPC mesurés était de 122 µg/kg de lipides et que ces congénères représentent 36,64 % du total de BPC selon Newsome et coll. (1995). Les conclusions de Dewailly et coll. (2000) concernent une exposition moyenne pondérée de 1 694,9 µg/kg de lipides, puisque la concentration observée était de 621 µg/kg de lipides pour la somme des mêmes 14 congénères que ceux mesurés par Belles-Isles et coll. (2002), soit cinq fois supérieure à la précédente. Il n'apparaît pas possible d'inférer les différentes corrélations observées aux BPC sur la base de ces études.

10.5.2.3 Dallaire et coll. (2004)

Dallaire et coll. (2004), dans une étude de cohorte prospective, ont étudié l'effet de l'exposition périnatale aux BPC et au DDE sur l'incidence des infections aiguës chez des enfants inuits du Nunavik. Ils ont suivi une cohorte de 199 enfants inuits pendant les 12 premiers mois de leur vie. Ils ont évalué l'incidence des infections des voies respiratoires supérieures (URTI) et inférieures (LRTI), le taux des otites moyennes et des infections gastro-intestinales (GI).

L'exposition prénatale a été évaluée à partir des concentrations de BPC et le DDE dans les lipides du plasma maternel à l'accouchement. L'exposition postnatale aux différents contaminants a, par ailleurs, été estimée à partir des concentrations de BPC et DDE dans les lipides du plasma de l'enfant à l'âge de sept mois. Aussi, étant donné que le congénère 153 est le plus abondant et qu'il est fortement corrélé aux autres congénères de BPC, il a été utilisé comme substitut au total des BPC. Chez la mère, à l'accouchement, la concentration moyenne du congénère 153 était de 102 µg/kg de lipides

plasmatiques (IC95 % = 91,4 – 113 µg/kg de lipides). Chez l'enfant de sept mois, cette concentration était de 76,1 µg/kg de lipides plasmatiques (IC95 % = 62,4 – 92,9 µg/kg de lipides). Il est à noter que le congénère 153 correspond généralement à environ 16,1 % du total des BPC (Newsome et coll., 1995).

Dallaire et coll. (2004) ont séparé les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques en quartiles et ont comparé l'incidence des diverses infections chez les enfants les plus exposés (deuxième, troisième et dernier quartiles) par rapport aux enfants les moins exposés (du premier quartile). En considérant l'exposition prénatale aux BPC, les risques relatifs (RR) de l'incidence des infections, durant les six premiers mois de vie chez les enfants du deuxième, troisième ou dernier quartile par rapport au premier quartile, n'étaient pas significatifs, après contrôle des différents facteurs confondants. La valeur de 1 était toujours comprise dans l'intervalle de confiance à 95 %. Les auteurs ont toutefois rapporté une différence significative ($p < 0,05$) pour les infections des voies respiratoires inférieures (LRTI) entre les enfants du 3^e quartile par rapport et au premier quartile (RR = 1,68; IC95 % = 1,00 – 2,81) alors que l'intervalle de confiance comprenait la valeur de 1. Dallaire et coll. (2004) ont par la suite considéré l'incidence des différentes infections durant les 12 premiers mois de vie reliées à l'exposition prénatale aux BPC. Globalement, la plupart des RR étaient autour de un et les intervalles de confiance à 95 % comprenaient la valeur de 1, sauf une exception. Cependant, dans ce cas, il s'agissait d'une incidence plus élevée des infections gastrointestinales chez les enfants du 3^e quartile par rapport à celle du premier quartile avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance de 1,01 (RR = 1,59; IC95 % = 1,01 – 2,49). Par ailleurs, aucune association significative n'a été obtenue entre l'exposition postnatale aux BPC, subdivisée en quartiles, et l'incidence des différentes infections au cours de la première année de vie des enfants inuits.

Dallaire et coll. (2004) ont conclu que ces résultats montrent une association possible entre l'exposition prénatale aux organochlorés et les infections qui parviennent tôt dans la vie chez l'enfant. En revanche, il ne leur a pas été possible de démontrer la persistance de cet effet au-delà de l'âge de six mois.

Il est à noter qu'il serait difficile de s'appuyer sur ces résultats pour affirmer une association positive entre les BPC et l'incidence des infections aiguës chez l'enfant. En effet, les intervalles de confiance des risques relatifs à 95 % comprenaient la valeur 1 ou avaient une limite très proche de 1. Sur 60 RR calculés (Q2, Q3 ou Q4 versus Q1), trois ont montré une certaine signification dans le contexte décrit précédemment. En plus, sur 20 tendances analysées d'une augmentation des RR entre le deuxième et le quatrième quartiles, une seule régression était significative. Il est important de souligner que, pour cette dernière tendance, les RR pour les trois quartiles étaient non significatifs. Ces résultats ne permettent donc pas de conclure en une association entre l'exposition prénatale aux BPC, aux niveaux d'exposition décrits, et l'incidence des infections aiguës au cours de la première année de vie des enfants.

10.5.2.4 Dallaire (2005)

Dallaire (2005), dans une étude de cohorte rétrospective ont évalué l'effet d'une exposition aux BPC sur l'incidence d'infections aiguës chez des enfants Inuits à l'âge préscolaire. Les dossiers médicaux de 343 enfants ont été rétrospectivement analysés pour les cinq premières années de vie. Ces enfants faisaient partie de la cohorte d'enfants formée entre 1993 et 1996, dans le cadre d'une évaluation de l'exposition aux composés organochlorés et aux métaux lourds dans le sang du cordon ombilical de

nouveau-nés du Nunavik (Dewailly et coll., 1998). Au total, 491 femmes enceintes originaires de l'une des 14 communautés du Nunavik avaient été invitées à participer à l'étude. Le recrutement des participants avait été réalisé lors de leur admission pour accoucher dans l'un des deux centres hospitaliers du Nunavik, Puvirnituk et Kuujuaq. Les femmes ayant donné naissance à leur enfant dans un autre hôpital ne pouvaient participer à l'étude. Au moment de l'initiation de la présente étude, les enfants de ces femmes, âgés entre deux et sept ans, représentaient la population cible. Toutefois, pour être éligible, l'enfant devait être âgé de cinq à six ans. La population à l'étude a été invitée à une entrevue pour une collecte additionnelle de données sur les cinq premières années de vie de l'enfant; seul un sous-groupe de 93 personnes a répondu à cette invitation.

L'exposition prénatale aux BPC a été évaluée par la concentration de 14 congénères de BPC dans le plasma du cordon ombilical (BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187). La corrélation entre les différents congénères BPC étant élevée, la concentration ombilicale du BPC 153 a été utilisée comme substitut à l'estimation de l'exposition prénatale aux BPC. Cette dernière était de 93,6 µg/kg de lipides et la somme des concentrations des 14 congénères était de 323,5 µg/kg de lipides. Dallaire (2005) ont par ailleurs réparti l'exposition aux BPC totaux en quartiles selon quatre groupes : *i*) « 1^{er} quartile » (147,8 µg/kg de lipides), *ii*) « 2^e quartile » (261,8 µg/kg de lipides), *iii*) « 3^e quartile » (395,4 µg/kg de lipides), *iv*) « 4^e quartile » (708,9 µg/kg de lipides). Pour le BPC 153, la moyennes de chaque groupe était de : *i*) « 1^{er} quartile », 38,5 µg/kg de lipides, *ii*) « 2^e quartile », 77,7 µg/kg de lipides, *iii*) « 3^e quartile », 120,8 µg/kg de lipides, *iv*) « 4^e quartile », 229,2 µg/kg de lipides. Outre les BPC, les concentrations plasmatiques ombilicales ont aussi été estimées pour l'hexachlorobenzène (HCB), pour certains pesticides et leurs métabolites tels que le p,p'-DDE, le p,p'-DDT, le mirex, l'aldrine, le α - et γ -chlordane, le cis-nonachlore, l'oxychlordane, le trans-nonachlore et le β -hexachlorocyclohexane. Ces concentrations n'ont cependant pas été fournies dans la présente étude. Quant à l'exposition postnatale aux BPC, elle a été estimée par la durée d'allaitement. Le moyen de garde, le statut socioéconomique de la personne qui prend soin de l'enfant et le nombre de personnes qui fument dans la résidence ont aussi été évalués.

Par ailleurs, pour évaluer les effets des BPC sur le système immunitaire, les auteurs ont considéré trois catégories d'infections : les infections des voies respiratoires supérieures (URTI), les infections des voies respiratoires inférieures (LRTI) et l'otite moyenne aiguë (AOM). Pour chaque infection enregistrée dans les dossiers médicaux, Dallaire (2005) ont noté la date du diagnostic et si des antibiotiques ont été prescrits ou si l'enfant a été hospitalisé. Un code, correspondant à la classification internationale des soins primaires, a aussi été attribué à chacune des infections. Dans l'analyse de régression multiple, Dallaire (2005) ont considéré l'exposition aux BPC, d'une part, comme une variable continue et, d'autre part, comme une variable catégorique. Le « Groupe de référence » était alors formé des enfants du premier quartile d'exposition.

La sélection des facteurs de confusion potentiels a été réalisée en tenant compte des connaissances cliniques et d'une revue de la littérature. La présence de ces facteurs en période périnatale a été documentée en consultant les dossiers médicaux ou lors des entrevues. Ces facteurs étaient : l'âge maternel au moment de la grossesse, le tabagisme de la mère durant la grossesse, le sexe de l'enfant, la parité, la vaccination, les réviseurs des dossiers médicaux, le nombre d'hospitalisation et l'âge gestationnel. Étant donné que la collecte des données à partir des entrevues n'était disponible que pour 94 sujets, Dallaire (2005) ont d'abord considéré uniquement les données disponibles dans les dossiers médicaux (modèle A). Ultérieurement, les auteurs ont construit un second modèle avec les données

recueillies lors des entrevues en tenant compte de facteurs de confusion potentiels (modèle B). Seules les variables pouvant influencer la variabilité de l'incidence des infections avec un seuil de signification de 5 % ont été retenues. Ainsi, alors que dans le modèle A, les auteurs ont tenu compte de l'âge de la mère et de la parité, dans le modèle B, ils ont retenu les variables suivantes : l'âge maternel, la parité, la durée d'allaitement, le rapport nombre de personne/superficie du logement (densité), le nombre de personnes qui fument dans le foyer familial et le statut socio-économique de la personne qui prend soin de l'enfant. Pour les enfants ayant été hospitalisés, des variables de confusion additionnelles ont été ajoutées dans les modèles; il s'agissait pour le modèle A – hospitalisés, du sexe de l'enfant, du tabagisme de la mère pendant la grossesse et de la prématurité. Concernant le modèle B – hospitalisés, étant donné que peu d'enfants ont été hospitalisés et que le modèle était instable, il n'a pas été retenu. Les résultats ont été considérés statistiquement significatifs lorsque p était inférieur à 0,05.

Les résultats de l'analyse de régressions multiples ont montré que l'exposition au BPC 153, considérée comme variable continue, n'était pas associée à l'incidence des otites moyennes aiguës, que ce soit dans le modèle A ou B. Dans l'analyse de régression logistique, alors que le modèle A a montré une association significative entre l'exposition aux BPC 153 et l'incidence des otites moyennes aiguës, aucune relation entre les deux paramètres n'a été mise en évidence avec le modèle B. Avec le modèle A, comparé aux enfants du premier quartile, les enfants du deuxième présentaient un RR de 1,15 (IC 95 % = 1,01 – 1,31) et les enfants du troisième et du quatrième quartile, des RR de 1,26 (IC 95 % = 1,11 – 1,43) et 1,37 (IC 95 % = 1,20 – 1,55), respectivement.

Pour les infections des voies respiratoires inférieures, avec le modèle A, une corrélation positive significative a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC 153 et l'incidence de ces infections. Avec ce modèle, en considérant la variable d'exposition comme continue, le risque relatif (RR) était de 1,135 (IC 95 % = 1,036 – 1,243) et, comparé aux enfants du premier quartile, les enfants du deuxième, troisième et quatrième quartile d'exposition présentaient des RR de 1,39 (IC 95 % = 1,16 – 1,66), 1,25 (IC 95 % = 1,04 – 1,50) et 1,44 (IC 95 % = 1,20 – 1,72), respectivement. Toujours pour les infections des voies respiratoires inférieures mais avec le modèle B, alors qu'aucune corrélation n'a été obtenue entre l'exposition aux BPC 153, considérée comme variable continue, et l'incidence de ces infections, une association significative a été obtenue lorsque cette exposition a été catégorisée pour les enfants du 2^e et 4^e quartile d'exposition. En effet, comparé aux enfants du premier quartile, les enfants du deuxième et du quatrième quartile d'exposition présentaient des RR de 2,56 (IC 95 % = 1,70 – 3,85) et 1,71 (IC 95 % = 1,14 – 2,57), respectivement; chez les enfants du troisième quartile, aucune association entre ces deux paramètres n'a été obtenue. Les infections des voies respiratoires supérieures, quant à elles, n'ont pas été associées significativement à l'exposition prénatale aux BPC 153, qu'elle ait été considérée comme variable continue ou catégorique, avec le modèle A ou B.

Dallaire (2005) reconnaissent que, dans cette étude, l'incidence des infections a été obtenue en consultant les dossiers médicaux des participants et que la revue ne comportait pas l'ensemble des visites. Cependant, comme un seul centre de santé est disponible dans chacune des communautés, les participants visitent presque toujours ce centre lorsqu'ils ont besoin d'une consultation médicale. Dallaire (2005) sont donc confiants que la majorité des visites a été répertoriée même s'ils ne pouvaient pas vérifier chaque diagnostic. Les auteurs précisent que les taux d'incidence ont pu être sous-estimés mais que l'importance de cette sous-estimation est difficile à évaluer, puisqu'elle dépend à la fois de la sévérité des symptômes et de la perception qu'ont les parents de la maladie.

10.5.3 Études réalisées aux Pays-Bas

10.5.3.1 *Weisglas-Kuperus et coll. (1995, 2000, 2004)*

Weisglas-Kuperus et coll. (1995, 2000 et 2004), dans des études de cohorte prospectives, ont évalué l'effet immunologique possible des expositions pré- et postnatal aux BPC/dioxines chez les enfants de la cohorte des Pays-Bas. C'est dans l'étude publiée en 1995 que cet effet des BPC a été évalué chez les enfants entre la naissance et l'âge de 18 mois. Par ailleurs, comme l'exposition prénatale aux BPC et aux dioxines a été associée à des variations dans les lymphocytes T chez des jeunes enfants des Pays-Bas en bonne santé, dans l'étude publiée en 2000, les auteurs, ont cherché à évaluer, d'une part, la nature de ces changements et, d'autre part, si ces derniers persistaient à l'âge préscolaire. Dans l'étude publiée en 2004, les auteurs ont évalué si ces changements persistaient dans l'intervalle de l'âge préscolaire à l'âge scolaire. Weisglas-Kuperus et coll. (2000 et 2004) ont aussi évalué si une exposition aux BPC et aux dioxines, à un niveau correspondant au bruit de fond, était associée à une recrudescence des maladies infectieuses, immunitaires ou allergiques.

Au total, 207 paires de mère-enfant de race blanche avaient été recrutées dans la population générale entre juin 1990 et février 1992. De ces 207 enfants, 105 étaient nourris au lait maternel et 102 au lait de formule. Les détails de la cohorte ont été rapportés lors de la mention des études réalisées dans la cohorte des Pays-Bas dans la section sur effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant (Huisman et coll., 1995a et b; Koopman-Esseboom et coll., 1996; Lanting et coll., 1998a et b; Patandin et coll., 1998 et 1999).

Dans l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (1995), l'exposition prénatale aux BPC a été estimée par la somme des concentrations de quatre congénères de BPC, les BPC 118, 138, 153 et 180, (Σ BPC) dans le plasma maternel prélevé pendant le troisième trimestre de grossesse. L'exposition postnatale mais aussi l'exposition prénatale ont été estimées dans le lait maternel prélevé pendant la deuxième semaine après l'accouchement par les concentrations de 17 congénères de dioxines et celles de 24 congénères de BPC. L'exposition postnatale a alors été évaluée par le produit de la concentration de l'ensemble des congénères de BPC/dioxines, exprimée en équivalent toxique, et du nombre de semaines d'allaitement. Parmi les congénères de BPC mesurés dans le lait maternel figuraient trois congénères coplanaires (BPC 77, 126 et 169), trois congénères mono-ortho-chlorés (BPC 105, 118 et 156) et deux congénères di-ortho-chlorés (BPC 170 et 180). Weisglas-Kuperus et coll. (1995) ont classé ces trois catégories de congénères de BPC parmi les BPC « dioxin-like ».

La concentration moyenne (\pm SD) de la Σ BPC dans le plasma maternel était de $2,25 \pm 0,98$ μ g/L (n = 206). Chez les enfants allaités, la moyenne (\pm SD) du TEQ total était de $66,59 \pm 24,35$ ng/kg de lipides (n = 80). Les paramètres immunitaires ont été évalués dans un sous-groupe de la population à l'étude (n = 55). Chez ces derniers, la concentration moyenne (\pm SD) de la Σ BPC dans le plasma maternel était de $2,10 \pm 0,87$ μ g/L et celle du TEQ total était de $64,20 \pm 19,08$ ng/kg de lipides; ces deux concentrations respectives n'étaient toutefois pas différentes statistiquement de celles mesurées dans l'ensemble de la population à l'étude (Weisglas-Kuperus et coll., 1995).

Pour évaluer les effets des BPC sur le système immunitaire, les auteurs ont considéré : le nombre d'épisodes de rhume, d'amygdalite et d'otites pendant les 18 premiers mois de vie. La collecte de ces données a été obtenue en invitant les parents à répondre à un questionnaire. Pour l'ensemble du groupe, les vaccinations contre les oreillons, la rougeole et la rubéole ont été administrées aux enfants

vers l'âge de 14 mois. Le taux des différents anticorps dans le sang a été par la suite utilisé comme indicateur de la réponse immunitaire. Par ailleurs, chez un sous-groupe de 55 enfants, des paramètres immunitaires ont été mesurés, d'une part, dans le sang du cordon ombilical et, d'autre part, dans le sang des enfants à l'âge de trois et de 18 mois. Les paramètres immunitaires considérés dans cette étude ont été les monocytes, les granulocytes et les lymphocytes. Parmi ces derniers, les lymphocytes T, B et les « Naturel Killer » (NK) de même que des cellules spécifiques ont été mesurés. C'est le cas des marqueurs de lymphocytes T (les CD4 avec CD4⁺CD3⁺ et les CD8⁺ avec CD8⁺CD3⁺) et des lymphocytes T activés (les HLA-DR⁺CD3⁺, TcRαβ⁺ et les TcRγδ⁺, CD4⁺CD45RO⁺ et les CD3⁺HLA-DR⁺). Weisglass-Kuperus et coll. (1995) ont utilisé comme marqueurs des lymphocytes B, les CD19 ou 20 et, pour les NK, les CD16⁺ ou 56/CD3⁺.

L'analyse statistique de la relation entre l'exposition aux BPC/dioxines et les paramètres immunologiques a été réalisée avec une analyse de corrélation. Lorsqu'une corrélation significative ($p \leq 0,05$) était obtenue entre l'exposition aux BPC ou dioxines, évaluée par la concentration de la Σ BPC ou du TEQ total, et une variable du système immunitaire, l'analyse de cette relation était conduite individuellement pour chacun des congénères (BPC ou dioxines). Après contrôle de facteurs de confusion potentiels, aucune association n'a été remarquée entre l'exposition aux BPC/dioxines et la prévalence du rhume, des otites et des amygdalites. De même, aucune relation n'a été obtenue entre cette exposition et les niveaux des anticorps contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. Concernant les paramètres immunitaires, comparés aux enfants du même âge, les niveaux mesurés dans le sous-groupe de 55 enfants étaient dans l'intervalle physiologique normal pour les différents paramètres, que ce soit à la naissance, dans le cordon ombilical, ou à l'âge de trois et 18 mois.

Par ailleurs, aucune corrélation significative n'a été obtenue entre l'exposition prénatale à la Σ BPC et les paramètres immunitaires à la naissance ou à l'âge de trois mois. En revanche, à la naissance, l'exposition aux BPC/dioxines (TEQ total) a été corrélée positivement seulement au niveau du paramètre TcRγδ⁺ dans le cordon ombilical ($r = 0,50$; $p \leq 0,05$), soit 12 paramètres immunitaires sur 13 n'ont montré aucune association avec cette exposition. Aussi, à l'âge de trois mois, une corrélation négative significative a été obtenue entre l'exposition prénatale, évaluée par le TEQ total, et les niveaux des globules blancs (monocytes et granulocytes) (soit deux paramètres immunitaires sur 13). Par ailleurs, à l'âge de 18 mois, sur les 18 paramètres évalués, seul le CD3⁺CD8⁺ a montré une corrélation positive significative avec l'exposition prénatale à la Σ BPC ($r = 0,38$; $p \leq 0,05$). Au même âge, mais en relation avec l'exposition prénatale aux BPC/dioxines (TEQ total), deux paramètres ont montré une corrélation positive significative; il s'agit, d'une part, comme pour la Σ BPC, du CD3⁺CD8⁺ ($r = 0,65$; $p \leq 0,05$) et, d'autre part, du TcRαβ⁺ ($r = 0,57$; $p \leq 0,05$).

Quant à l'exposition postnatale, évaluée par le produit de la concentration du TEQ total dans le lait et du nombre de semaines d'allaitement, une corrélation négative a été observée entre elle et seulement trois paramètres immunitaires à trois mois (sur un total de 13); il s'agit des niveaux des monocytes ($r = -0,49$; $p \leq 0,01$), des granulocytes ($r = -0,55$; $p \leq 0,05$) et des marqueurs de lymphocytes B, les CD19/20+ ($r = -0,45$; $p \leq 0,05$). Aucune association entre l'exposition postnatale aux TEQ total et les paramètres immunitaires n'a cependant été observée à l'âge de 18 mois.

Weisglass-Kuperus et coll. (1995) concluent que leur étude est la première à montrer une relation entre une exposition aux BPC/dioxines à un niveau environnemental et le système immunitaire fœtal et en période néonatale. Tout en reconnaissant que ces paramètres demeuraient dans un intervalle

physiologique, ils admettent que la relation entre l'exposition aux BPC/dioxines pourrait persister à un âge plus avancé, ce qui pourrait être susceptible d'induire une suppression auto-immune ou des allergies.

Il est à noter que tous les résultats obtenus pour les paramètres immunitaires se situaient dans un intervalle physiologique normal. De plus, sur 104 résultats obtenus, seulement un a été significativement attribué à l'exposition prénatale à la Σ BPC, cinq à l'exposition prénatale au TEQ total et trois à l'exposition postnatale au TEQ total à l'âge de trois mois.

Dans l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (2000), l'exposition prénatale aux BPC a été estimée à partir de mesures des concentrations de BPC 118, 138, 153 et 180 dans le plasma maternel et le plasma ombilical. La charge corporelle en BPC chez les enfants a également été évaluée par les concentrations de ces derniers BPC dans le plasma sanguin des enfants à l'âge de 42 mois. Les concentrations des BPC coplanaires (77, 126 et 169) et mono-ortho ainsi que les dioxines ont également été déterminées dans le lait maternel et exprimées en TEQ. Par ailleurs, la prévalence des maladies infectieuses et allergiques a été évaluée selon les réponses à un questionnaire qui a été adressé aux parents. Quant aux paramètres immunitaires, comme leurs mesures nécessitaient du sang frais, ils ont été évalués dans le plasma de seulement un sous-groupe de 85 enfants sur les 207 de la cohorte. Ces paramètres concernaient le niveau des anticorps pour les oreillons, la rougeole, la rubéole après les vaccinations primaires. Les indicateurs de la charge corporelle ont été fournis à la fois pour l'ensemble du groupe et pour le sous-groupe ayant eu le bilan immunologique. Pour l'échantillon total, la Σ BPC était de 2,07 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,59 – 7,35 $\mu\text{g/L}$) dans le plasma maternel, de 0,40 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,08 – 2,08 $\mu\text{g/L}$) dans le plasma du cordon ombilical et de 0,39 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,08 – 5,90 $\mu\text{g/L}$) dans le plasma sanguin des enfants à l'âge de 42 mois. Dans le sous-groupe de 85 enfants, ces concentrations étaient respectivement de 1,81 $\mu\text{g/L}$ (étendue = 0,59 – 4,76 $\mu\text{g/L}$), de 0,35 $\mu\text{g/L}$ (0,08 – 1,98 $\mu\text{g/L}$) et de 0,26 $\mu\text{g/L}$ (0,08 – 2,12 $\mu\text{g/L}$).

Ainsi, dans le sous-groupe de 85 enfants, une analyse a été réalisée afin de vérifier s'il existait une forte corrélation linéaire entre l'exposition prénatale aux BPC (plasma maternel et plasma du cordon) et les diverses cellules de la famille de globules blancs sanguins mesurés. Une corrélation significative a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC, évaluée dans le plasma maternel, et le nombre de lymphocytes T, soit les cellules portant les marqueurs de surface CD3+, CD3CD8+ (cytotoxique), CD4+CD45RO+ (mémoire), TcR $\alpha\beta$ + et CD3+HLA-DR+ (activé) ($p < 0,05$). Cependant, dans tous les cas, le coefficient de corrélation de Pearson obtenu était faible (entre 0,24 et 0,31). De plus, une corrélation significative observée avec le sang de la mère ne correspondait pas toujours en une corrélation significative avec le sang du cordon ombilical. C'était le cas pour les cellules portant les marqueurs CD3+ et TcR $\alpha\beta$ +. Aucune association entre l'exposition prénatale et les cellules portant les marqueurs des lymphocytes B et NK n'a cependant été obtenue, que cette exposition ait été évaluée dans le plasma maternel ou dans le plasma du cordon ombilical. Par ailleurs, lorsque Weisglas-Kuperus et coll. (2000) ont considéré l'occurrence des maladies infectieuses ou allergiques chez l'ensemble des enfants, le niveau des BPC totaux dans le plasma des enfants âgés de 42 mois n'était pas associé significativement aux infections de l'oreille moyenne, à la varicelle ou aux réactions allergiques. Après stratification en fonction de l'allaitement, aucune différence statistiquement significative de la prévalence des infections de l'oreille moyenne, de la varicelle et des réactions allergiques n'a été observée, d'une part, entre les enfants allaités durant une période variant entre six et 16 semaines par rapport à ceux allaités pendant plus de 16 semaines et, d'autre part, entre

les enfants allaités et ceux nourris au lait de formule. Les infections récurrentes de l'oreille moyenne ont été associées légèrement mais avec une signification statistique marginale : *i*) aux trois molécules de BPC coplanaires, (OR = 1,10; IC95 % = 1,00 – 1,20), c'est-à-dire aux trois molécules de BPC agissant via les mêmes mécanismes d'action que les dioxines, *ii*) à la molécule de BPC 118 mono-ortho-chlorée, (OR = 1,17; IC95 % = 1,04 – 1,32) et *iii*) aux dioxines (OR = 1,06; IC95 % = 1,00 – 1,11) mesurées dans le lait maternel après la naissance. En effet, il est à noter que la limite inférieure de l'intervalle de confiance était proche de 1. Par contre, une telle association n'a pas été observée pour les autres molécules de BPC ortho mesurées (BPC 138, 153 et 180), ni pour la somme des BPC et ce, autant en fonction de l'exposition prénatale (OR = 0,89; IC95 % = 0,65 – 1,23) que chez les enfants âgés de 42 mois (OR = 1,27; IC 95 % = 0,61 – 2,64). Il est à noter que ces analyses ont porté seulement sur 21 cas de récurrences d'infections de l'oreille moyenne sur 207 enfants. Weisglas-Kuperus et coll. (2000) ont conclu que, chez les enfants hollandais d'âge préscolaire, les effets de l'exposition périnatale au bruit de fond des BPC et des dioxines persistaient pendant l'enfance et pourraient être associés à une plus grande susceptibilité aux maladies infectieuses.

Il est à noter que, sur la base des résultats de cet article, il est difficile d'associer les BPC aux problèmes de santé de ces enfants. Les variations vont dans tous les sens : la majorité des infections survenues depuis la naissance n'est pas associée à l'exposition prénatale aux BPC (11 sur 12) ni aux concentrations mesurées à l'âge de 42 mois (9 sur 12). Par ailleurs, les auteurs ont observé une diminution significative des symptômes associés à l'asthme en relation avec l'exposition prénatale, une diminution des allergies avec la mesure de BPC chez les enfants à l'âge de 42 mois, une augmentation des infections récurrentes de l'oreille moyenne et de la varicelle avec la mesure des BPC chez les enfants à 42 mois et non avec le lait maternel à la naissance. D'un autre côté, la prévalence relative de la varicelle était plus élevée chez les enfants allaités que ceux nourris au lait de formule, mais la différence était non significative ($p = 0,51$). Il devient difficile de tirer une conclusion d'association entre BPC et infections chez les enfants sur la base de tels résultats. Par ailleurs, les auteurs ont observé une faible corrélation entre l'exposition prénatale aux BPC et le nombre absolu de certains lymphocytes T dans le sang prélevé chez 85 enfants âgés de 42 mois (coefficient de Pearson $\leq 0,31$). La signification de cette faible corrélation peut aussi être questionnée.

Dans Weisglas-Kuperus et coll. (2004), les auteurs ont pu collecter les données sur la base d'un questionnaire envoyé aux parents. Au total, 167 questionnaires ont été retournés. Après ajustement en fonction des différents facteurs confondants, une plus forte exposition prénatale aux BPC a été associée à une plus faible prévalence de la varicelle entre l'âge de trois et sept ans ($\Sigma \text{BPC}_{\text{maternel}}$: OR = 0,53 (IC95 % = 0,30 – 0,94) avec $p = 0,03$ et $\Sigma \text{BPC}_{\text{cordon}}$: OR = 0,04 (IC95 % = 0,01 – 0,55) avec $p = 0,02$), ce qui suggère une protection due aux BPC. Une plus forte exposition postnatale aux BPC, par la lactation, était associée à une plus forte prévalence des otites moyennes ($\Sigma \text{BPC}_{\text{lait}} \times \text{durée de l'allaitement}$ (OR = 1,19 (IC95 % = 1,01 – 1,41) avec $p = 0,04$); la limite inférieure de l'intervalle de confiance était cependant de 1,01. Aucune différence n'a été observée entre les enfants allaités et les enfants non allaités. Toutefois, les enfants allaités durant moins de quatre mois avaient des otites moyennes récurrentes plus souvent que ceux allaités pendant plus de quatre mois (14,6 % versus 6,8 %; $p = 0,04$). Weisglas-Kuperus coll. (2004) ont conclu que ces données indiquent que des effets sur la santé, reliés à une exposition environnementale aux BPC, persistent à l'âge scolaire.

Il est à noter que Weisglas-Kuperus et coll. (2000) avaient conclu qu'une exposition au niveau bruit de fond des BPC et des dioxines aux Pays-Bas avait des effets sur la prévalence des infections qui persistaient à l'âge préscolaire. Il faut souligner que, l'exposition aux BPC a été associée, dans certains cas, à une protection contre certaines maladies infectieuses (varicelle), dans d'autres, à une augmentation de la prévalence (otites). Les auteurs ont mentionné aussi que le fait que ces infections se soient développées tôt dans la vie préviendrait les allergies. Selon eux, ceci expliquerait le fait que les BPC ne soient pas associés à la prévalence des allergies à l'âge préscolaire. Weisglas-Kuperus et coll. (2004) ont expliqué la diminution de la prévalence de la varicelle par le fait que les enfants avaient été déjà immunisés. Aucun paramètre immunologique n'avait cependant été mesuré bien que cette hypothèse soit plausible.

10.5.4 Étude expérimentale

10.5.4.1 Arnold et coll. (1999)

Arnold et coll. (1999), dans une étude expérimentale, ont évalué les effets d'une exposition chez le singe, à un mélange de BPC analogue à celui du lait maternel sur le développement et l'immunité. Le singe a été sélectionné comme espèce expérimentale afin de réduire au minimum l'extrapolation inter-espèces des données toxicologiques. Ils ont alors sélectionné neuf singes Rhésus et 15 singes Cynomolgus, séparés de leurs mères juste après la naissance. Les singes ont été nourris avec une formulation liquide pour primates.

La progéniture a été randomisée en deux groupes. Le premier groupe a été nourri pendant 20 semaines avec soit une formulation liquide soit avec de l'huile de maïs dans lesquelles a été dissout un mélange de BPC similaire à celui qu'on retrouve dans le lait maternel des mères canadiennes. Le deuxième groupe a été nourri avec une formulation liquide ou de l'huile de maïs sans BPC ajoutés. La dose des BPC était de 7,5 µg/kg/j dans le premier groupe, ce qui est équivalent à nourrir un enfant avec du lait maternel ayant une concentration en BPC de 50 ppb (µg BPC/L). Des spécimens de sang et de tissus adipeux ont été prélevés périodiquement pendant toute la période de l'étude pour l'analyse des différents congénères de BPC.

Pendant cette période, des paramètres tels que le poids corporel, la consommation de la formulation, l'éruption dentaire ont été surveillés et des mesures somatiques, hématologiques et biochimiques du sérum ont été effectuées. En outre, une évaluation quantitative de l'absorption et de l'élimination des divers congénères a été entreprise parallèlement à une évaluation immunologique.

Après les 20 semaines de traitement, dans le groupe de singes Rhésus exposé aux BPC par la formulation liquide, la concentration des BPC dans les tissus adipeux était de $1\,695,6 \pm 539$ ppb (µg BPC/kg lipides) et celle dans le sang était de 1,33 ppb (µg BPC/L). Pour le groupe de singes Rhésus contrôle nourri de la même façon, ces concentrations étaient de 118,7 ppb et de 0,25 ppb respectivement. Concernant le groupe de singes Rhésus nourri à l'huile de maïs, la concentration dans le tissu adipeux était de $5\,008,0 \pm 2\,065,0$ ppb et la concentration dans le sang était de $14,41 \pm 3,81$ ppb. Ces mesures n'ont pas été fournies pour le groupe contrôle nourri à l'huile de maïs. Quant au groupe de singes Cynomolgus exposé aux BPC dans une formulation liquide, la concentration des BPC dans les tissus adipeux était de $2\,470,6 \pm 510,0$ ppb et celle dans le sang était de $2,37 \pm 0,41$ ppb. Pour le groupe de singes Cynomolgus contrôle nourri de la même façon, ces concentrations étaient de $129,4 \pm 106,7$ ppb et de $0,34 \pm 0,04$ ppb, respectivement.

Arnold et coll. (1999) ont constaté d'abord que l'absorption via la formulation liquide et via l'huile de maïs n'était pas la même; le média est donc un paramètre important dans l'absorption des BPC. Pour les différents paramètres surveillés, très peu de différences entre les deux groupes étaient statistiquement significatives. Les résultats hématologiques n'ont permis de voir aucune différence entre les singes Cynomolgus exposés et non exposés ($p > 0,05$). Par contre, une augmentation significative des plaquettes a été observée dans le groupe de singes Rhésus traité par rapport au groupe de référence $p < 0,023$) mais cette association disparaissait après stratification par le sexe. Par ailleurs, pendant la période d'observation, les paramètres biochimiques mesurés dans le sang des singes Rhésus et Cynomolgus ont soit significativement augmentés (albumine, cholestérol, CPK et les protéines totales), soit significativement diminués (AP, γ GT, Mg, osmolarité, phosphate et l'urée) dans le temps. Toutefois, les données de l'échantillon final ne montraient aucune différence statistiquement significative entre les groupes traités et les groupes de référence.

Les paramètres immunologiques, les IgG et les IgM anti-SRBC (sheep red blood cells), étaient uniformément plus faibles chez les singes exposés par rapport aux non exposés, que ce soit chez les singes Rhésus ou chez les singes Cynomolgus, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p > 0,05$) dans l'analyse finale. De même, aucune différence statistiquement significative dans la lymphoprolifération *in vitro* n'a été observée entre les singes exposés et non exposés ($p > 0,05$). Aucune différence significative entre les groupes de singes traités et non traités n'a été observée pour le total des lymphocytes, les lymphocytes T avec marqueurs CD4 et CD8 et les NK, que ce soit pour les moyennes des pourcentages ou des valeurs absolues. Aucune différence dans les niveaux absolus moyens et le pourcentage moyen de lymphocytes B n'a été notée entre les singes Rhésus traités et non traités ($p > 0,05$). Cependant, des différences ont été observées pour les niveaux absolus moyens de lymphocytes B entre les singes Cynomolgus traités et non traités (non traités : $2,32 \pm 0,25 \times 10^6$ cell/mL versus traités; $1,52 \pm 0,1 \times 10^6$ cell/mL avec $p = 0,005$). Chez ces derniers, la différence en pourcentage moyen des lymphocytes B, par rapport à l'ensemble des lymphocytes entre les deux groupes, n'était par contre pas significative. D'autre part, Arnold et coll. (1999) ont observé une réduction significative des marqueurs des HLA-DR chez le groupe de singes Rhésus traité par rapport au groupe contrôle ($p = 0,016$ pour le pourcentage et $p = 0,027$ pour la valeur absolue) alors que, chez les singes Cynomolgus, aucune différence significative pour ce paramètre n'a été constatée entre les deux groupes.

En conclusion, Arnold et coll. (1999) ont rapporté que les effets toxicologiques des BPC, aux concentrations qui simulent l'exposition du nouveau-né canadien par le lait maternel, ont eu des répercussions minimales sur la croissance et le développement de la progéniture des singes Rhésus et Cynomolgus. Seuls les paramètres immunologiques ont montré des différences statistiquement significatives.

Il est à noter qu'il s'agit d'une étude expérimentale et par conséquent contrôlée, dont la dose d'exposition correspond à la concentration maximale acceptable dans le lait maternel au Canada. Ces données soulignent le fait que l'absorption des BPC puisse changer selon les médias, ce qui était déjà connu, mais aussi selon la race. En revanche, pour une même dose d'exposition aux BPC chez des singes et chez l'humain, la concentration au niveau des tissus cibles peut changer étant donné, entre autres, des différences dans la proportion des masses adipeuses entre les espèces et la charge corporelle en BPC étant principalement contenue dans les tissus adipeux. D'ailleurs, en comparant les résultats de cette étude avec ceux obtenus chez l'humain, des différences peuvent être constatées. Par

exemple, Belles-Isles et coll. (2002) ont observé une lymphoprolifération significativement diminuée chez les exposés dont la concentration pondérée était de 332,97 µg/kg de lipides alors qu'Arnold et coll. (1999) n'ont observé aucune variation dans la lymphoprolifération entre le groupe exposé et le groupe de référence avec des concentrations moyennes qui dépassaient 1 695,6 µg/kg de lipides, soit une concentration cinq fois plus élevée. En terminant, il est à noter que des résultats positifs chez une espèce de singes n'étaient pas reproduits chez l'autre espèce.

10.6 EFFETS DES BPC SUR LE MÉTABOLISME

10.6.1 Étude réalisée au Canada

10.6.1.1 Pereg et coll. (2002)

Pereg et coll. (2002), dans une étude transversale, ont vérifié si la charge corporelle des BPC chez les femmes inuits du Nunavik fortement exposées aux organochlorés par une alimentation riche en poissons, était liée à l'induction des enzymes CYP1A1 dans le placenta. Leur initiative a été motivée par le fait que les BPC et les PCDF ont été reconnus dans des études antérieures, comme étant des inducteurs de ces enzymes et cette induction, au niveau du placenta, serait associée à des effets nocifs sur le développement fœtal.

L'exposition aux BPC a été évaluée chez 35 femmes inuits (groupe exposé) et 30 femmes d'une communauté de Sept-Îles qui étaient exposées aux niveaux bruit de fond des organochlorés (groupe contrôle). Pereg et coll. (2002) ont mesuré les concentrations de 14 congénères de BPC (les BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187) dans les échantillons de plasma de cordon ombilical des deux groupes et dans un sous-ensemble d'échantillons de placenta des femmes inuits. Par ailleurs, l'activité CYP1A1 a été évaluée par le niveau de l'enzyme éthoxyrésorufin-O-dééthylase (EROD) dans les microsomes placentaires de toutes les participantes. Les résultats ont été considérés statistiquement significatifs lorsque $p < 0,05$.

Les BPC 138 et 153 ont été détectés dans plus de 90 % des échantillons et leurs concentrations étaient quatre fois plus élevées chez les femmes inuits que chez les femmes de Sept-Îles. Dans l'ensemble, la concentration des BPC dans le placenta était inférieure à celle obtenue dans le cordon ombilical et celle des congénères BPC 118, 138, 153 et 180 était tous de 1,5 à 2 fois plus faibles dans le placenta que dans le plasma du cordon ombilical ($r = 0,77 - 0,97$ avec $p < 0,001$). Par ailleurs, étant donné la corrélation élevée entre les différents congénères de BPC ($r = 0,75$, $p < 0,001$), Pereg et coll. (2002) ont retenu le BPC 153, un des plus persistants, comme biomarqueur de l'exposition aux BPC. La concentration moyenne géométrique (\pm SD) du congénère de BPC 153 dans le cordon ombilical était de $83,3 \pm 1,9$ µg/kg de lipides plasmatiques chez les femmes inuits et était de $16,9 \pm 1,6$ µg/kg chez celles de Sept-Îles. L'activité moyenne géométrique (\pm SD) de l'enzyme EROD au niveau du placenta des femmes du Nunavik et de Sept-Îles était respectivement de $4,6 \pm 3,6$ et de $6,1 \pm 3,6$ picomoles de resorufin formé par minute et par milligramme de protéines microsomales (pmol resorufin/min/mg de protéines).

Parmi les caractéristiques des femmes ayant participé à cette étude, seulement la parité différait entre les deux groupes. Il y avait en effet moins de primipares parmi les femmes inuits que parmi celles de Sept-Îles ($p = 0,02$). Le poids à la naissance des enfants était similaire entre les deux groupes et la

stratification selon le tabagisme chez la mère a montré une corrélation négative entre ces deux variables.

Pereg et coll. (2002) ont réalisé une régression linéaire simple entre la concentration du BPC 153 et le niveau de l'activité placentaire de l'enzyme EROD. Les auteurs ont pu alors observer, chez les femmes inuits, que lorsque la concentration du BPC 153 augmentait dans le plasma ombilical, l'activité des enzymes EROD devenait plus faible dans le placenta ($r = 0,38$; $p = 0,02$). Aucune corrélation entre les deux paramètres n'a cependant été mise en évidence chez le groupe de Sept-Îles ($p = 0,69$). Les auteurs ont également évalué la relation bivariée entre la concentration de la cotinine dans le méconium et l'activité EROD dans le placenta, et une corrélation positive significative a été observée à la fois dans le groupe du Nunavik ($r = 0,80$, $p < 0,001$) et dans le groupe de Sept-Îles ($r = 0,80$; $p < 0,001$). Le tabagisme apparaissait donc comme un facteur modifiant de l'activité EROD. Par la suite, Pereg et coll. (2002) ont classé les participantes selon la concentration de la cotinine dans le méconium en trois groupes : « non-fumeurs », « fumeurs modérés » et « grands fumeurs ». Dans les groupes « fumeurs modérés » ($< 86 \mu\text{g/kg}$ de méconium) et « grands fumeurs » ($\geq 86 \mu\text{g/kg}$ de méconium), l'activité EROD est apparue respectivement deux fois et quatre fois plus élevée que dans le groupe de non-fumeurs. Une analyse de variance à deux critères de classification (two-way ANOVA) a montré que l'activité EROD était reliée au tabagisme pendant la grossesse ($p < 0,001$) mais pas au groupe d'exposition ($p = 0,42$). Une analyse de covariance, effectuée pour le groupe du Nunavik seulement, a aussi montré que la relation observée entre la concentration de BPC 153 et l'activité EROD dans les analyses de corrélations simples n'était plus significative lorsque l'exposition au tabac était contrôlée et que ce dernier expliquait la plus grande partie de la variabilité dans l'activité EROD. D'autres analyses ont montré que les concentrations moyennes de BPC 153 dans le plasma du cordon ombilical étaient plus élevées chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses dans le Nunavik; les femmes qui fumaient avaient une concentration de $1,28 \mu\text{g/kg}$ de lipides plasmatiques supérieure à celle des non-fumeuses ($p = 0,01$). De plus, la concentration de la cotinine dans le méconium a été corrélée avec la concentration plasmatique du BPC 153 dans ce groupe. Aucune corrélation de ce type n'a pu être observée dans le groupe de Sept-Îles.

Pereg et coll. (2002) ont conclu que l'exposition aux BPC par l'alimentation chez les femmes inuits du Nunavik n'influait pas de manière significative l'activité de l'enzyme EROD dans le placenta. Le tabagisme semblait être un facteur de modulation principal. Les auteurs ont reconnu toutefois dans leur discussion que les congénères «dioxin-like» (BPC 77, 126 et 169), les dioxines et les furannes, connus pour être des inducteurs des enzymes CYP 1A1, n'ont pas été mesurés dans cette étude à cause des volumes plasmatiques élevés que ces analyses nécessitent.

Il est à noter qu'en dépit de la différence de la charge corporelle en BPC entre les deux groupes de population à l'étude, aucune différence dans l'activité placentaire des enzymes EROD n'a été mise en évidence. Par ailleurs, même si les auteurs avaient mesuré les congénères BPC « dioxin-like », leur toxicité relative serait faible comparée à celle du total des congénères des dioxines et furannes.

10.7 EFFETS CANCÉROGÈNES DES BPC

Le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) a classé la plupart des congénères de BPC comme étant potentiellement cancérogènes chez l'humain (groupe 2A) (IARC, 1987). Cette classification est basée essentiellement sur des données chez l'animal et ne tient compte que d'un nombre limité de données chez l'humain. Il a alors paru essentiel, avant de présenter la revue de la littérature des études épidémiologiques portant sur l'association entre l'exposition aux BPC et l'apparition de cancer chez les humains, de faire une brève description des résultats des expériences chez les animaux. Les études épidémiologiques pour une exposition professionnelle et environnementale aux BPC seront présentées par la suite dans cette section.

10.7.1 Études expérimentales chez les animaux

Dans plusieurs études expérimentales, des rats et des souris ont été exposés à différents mélanges de BPC, dont les Aroclors (AR), les Kanechlors et les Clophens, afin d'évaluer le potentiel de ces mélanges à induire, à promouvoir et même à inhiber des cancers. Ces expériences peuvent être séparées en deux grandes catégories : la première catégorie dans laquelle les rongeurs ont été exposés uniquement à des mélanges de BPC (potentiel d'induction) et la seconde dans laquelle les rongeurs ont été exposés à ces mêmes mélanges additionnés d'une ou de plusieurs autres substances cancérogènes (potentiel de promotion ou d'inhibition).

Les principales expériences ayant porté sur le potentiel d'induction de ces substances chez les rongeurs ont été résumées en Annexe 7. Ces études ont révélé que les BPC présentent un caractère cancérogène pour certains organes et que le foie serait vraisemblablement l'organe le plus sensible. En effet, bien que certaines de ces études n'ont pu mettre en évidence de tumeur maligne au niveau hépatique, elles ont toutes rapporté, chez les groupes exposés, une induction plus élevée de cellules pouvant être des précurseurs de cancers (p. ex., métaplasies et adénofibromes). D'ailleurs, une plus grande hépatotoxicité a été observée chez les rongeurs exposés aux mélanges de BPC comprenant les congénères les plus chlorés (Shaeffer et coll., 1984; Mayes et coll., 1998; Ito et coll. 1973). Aussi, une relation positive significative a été observée entre les quantités de mélanges administrées et l'incidence de néoplasmes hépatiques chez ce même groupe (NCI, 1978; Mayes et coll. 1998).

Par ailleurs, chez des rats exposés à l'Aroclor 1254 et 1260, l'estomac et la vésicule biliaire ont aussi été des sites pour lesquels une incidence élevée de néoplasmes bénins et malins a été observée (Morgan et coll., 1981; Norback et Weltman, 1985). De plus, chez des rats exposés à l'AR 1242, 1254 ou 1260, l'incidence des néoplasmes, en particulier les carcinomes de la thyroïde, était significativement plus élevée que chez le groupe contrôle (Mayes et coll., 1998). Néanmoins, il faut souligner qu'au niveau des glandes mammaires, les AR 1254 et 1260 ont montré un effet protecteur dans le développement de cellules cancéreuses (Mayes et coll., 1998). Par ailleurs, aucune étude expérimentale n'a rapporté l'existence de métastases chez des rongeurs exposés aux BPC.

Chez des rongeurs, préalablement exposés à des substances à caractère génotoxique, plusieurs expériences ont démontré le potentiel des BPC à promouvoir les tumeurs. Cet effet de synergie s'explique par une promotion accrue des mutations potentiellement cancérogènes. Ces mutations sont induites par la substance génotoxique alors que la promotion est causée par les BPC. Ce potentiel d'induction a aussi été étudié dans des expériences réalisées au Centre de recherche FCDD (Frederick

Cancer Research and Development Center) (Anderson et coll., 1986, 1991, 1994; Beebe et coll., 1993). Dans ces expériences, une dose unique d'AR 1254 a d'abord été administrée à des groupes de souris Swiss, préalablement exposés à des substances génotoxiques et, ensuite, ces souris ont été sacrifiées à intervalle régulier pour une nécropsie. De façon générale, l'incidence des tumeurs au niveau du foie (hépatocarcinomes et hépatoadénomes) et au niveau des poumons (adénomes alvéolaires) chez les groupes de souris ayant été exposés à l'Aroclor était supérieure à celle obtenue chez les souris n'ayant pas été exposées à ce mélange de BPC. De plus, le temps d'apparition de ces tumeurs était plus court chez les souris exposées aux BPC comparé aux groupes non exposés.

Cependant, lorsque les BPC sont administrés antérieurement ou simultanément à une exposition à une substance génotoxique, un effet inhibiteur de cancer peut leur être attribué. Dans ce cas, les molécules de BPC induiraient des enzymes qui favoriseraient l'élimination des substances génotoxiques et diminueraient ainsi le risque de mutations. Ce phénomène a, entre autres, été observé dans l'étude de Makiura et coll. (1974). Dans cette dernière, l'administration d'une dose unique de substances cancérigènes chez des rats a provoqué une recrudescence de l'incidence d'hépatomes, soit entre 53 % à 92 % des rats, alors que l'administration simultanée de ces substances et des BPC n'a pas permis de noter aucun cas d'hépatomes.

Les séquences temporelles d'expositions aux BPC et aux substances génotoxiques semblent être un facteur déterminant dans la promotion ou l'inhibition des cancers. Ceci a été démontré par Kimura et coll. (1976) dans une étude expérimentale chez des rats femelles Donryu exposées au 3'-méthyl-4-diméthylaminoazobenzène et aux BPC. En effet, lorsque les mélanges de BPC ont été administrés après la substance génotoxique, l'incidence d'hépatocarcinomes était de 64 % alors qu'elle n'était plus que de 13 % lorsque ces mélanges étaient administrés antérieurement ou simultanément à la substance génotoxique.

10.7.2 Études épidémiologiques des cancers reliés à l'exposition professionnelle aux BPC

Plusieurs chercheurs ont mené des études épidémiologiques dans le but de vérifier s'il existe une relation entre l'exposition professionnelle aux BPC et le cancer. Pendant la période où les BPC étaient encore utilisés comme isolant électrique, leurs concentrations dans le plasma chez les travailleurs des usines de fabrication de condensateurs et de transformateurs étaient significativement plus élevées que celles de la population générale. Les concentrations moyennes chez ces travailleurs pouvaient atteindre des niveaux de l'ordre de 400 µg/L de plasma (Maroni et coll., 1981, Wolff et coll., 1982b) alors que les concentrations moyennes dans les populations générales de référence étaient de l'ordre de 20 µg/L. Au Canada, aujourd'hui, la concentration moyenne dans la population générale est d'environ de 1 µg/L de plasma (Annexe 1).

À l'exception de Greenland et coll. (1994) et de Charles et coll. (2003) qui ont réalisé une étude rétrospective de type cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte (*nested case-control study*), toutes les autres études épidémiologiques ont analysé les causes de mortalité dans des cohortes de travailleurs avec une approche longitudinale (études prospectives historiques ou prospectives futures). Certaines équipes de chercheurs ont réalisé deux études sur une même cohorte : une première de type prospective historique, dont les résultats ont été publiés dans un premier article, et une seconde, de type prospective future, qui a fait l'objet d'une autre publication. Dans ces études longitudinales, l'indice utilisé pour quantifier l'association entre l'incidence de cancer et l'exposition professionnelle

aux BPC est l'indice comparatif de mortalité, communément nommé SMR (*standardized mortality ratio*). Ce paramètre se définit comme suit pour une cause de mortalité spécifique :

$$\text{SMR} = \frac{\text{Taux de mortalité observé dans la cohorte étudiée}}{\text{Taux de mortalité dans la population de référence}}$$

Cette standardisation rend les diverses séries d'observations (populations) artificiellement « comparables » selon une ou plusieurs caractéristiques telles l'âge, le sexe, l'ethnie et la date du décès. Le SMR a l'avantage d'éliminer l'effet que ces caractéristiques peuvent avoir sur l'incidence de la maladie étudiée et ce, indépendamment du facteur étudié. En revanche, cet indice suggère que la population de référence au niveau national a les mêmes caractéristiques que le groupe exposé à l'exception de la variable exposition, ce qui n'est pas nécessairement le cas. Ceci peut donc être une source d'erreur. Toutes les conclusions tirées de ces études épidémiologiques tiennent compte de l'intervalle de confiance à 95 % accordé au SMR calculé.

Les causes de mortalité chez les travailleurs des études ont été recueillies à partir du certificat de décès. Dans ce document, les causes de décès sont identifiées à partir de l'*International classification of diseases and causes of death* (ICD). Cette classification permet, entre autres, aux médecins d'attribuer un code compris internationalement à chacune des maladies. En particulier, les décès causés par un cancer ont un code spécifique qui indique les organes et les tissus où les cellules cancéreuses ont débuté.

Dans ce qui suit, des résumés des études épidémiologiques ayant analysé les liens entre l'exposition professionnelle aux BPC et l'incidence d'une multitude de cancers sont présentés. Le Tableau synthèse XII donne les indices comparatifs de mortalité (SMR) calculés dans les études décrites ci-dessous. Ce tableau rapporte uniquement les SMR établis pour les décès attribuables à toutes causes confondues (incluant cancers, autres maladies et accidents), à tous les cancers confondus ainsi qu'aux cancers spécifiques suivants : *i*) vésicule et canaux biliaires et foie, *ii*) système digestif, *iii*) rectum, *iv*) cerveau et système nerveux, *v*) peau, *vi*) seins et *vii*) systèmes lymphatiques et hématopoïétiques. Ces sept sites ont été ciblés par l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) comme étant des tissus susceptibles de développer des cancers suite à une exposition aux BPC (Faroon et coll., 2001).

10.7.2.1 Mallin et coll. (2004)

Les travailleurs d'une manufacture de condensateurs électriques dans l'État de l'Illinois aux États-Unis ont fait l'objet d'un suivi pour connaître les causes de mortalité des décès survenus entre 1944 et 2000. Mallin et coll. (2004) ont sélectionné 2 885 travailleurs de race blanche, 1 178 hommes et 1 707 femmes; tous avaient été engagés à cette manufacture entre 1944 et 1977. En 1994, une étude pilote a été menée pour mesurer les niveaux de BPC totaux dans le plasma de 60 anciens travailleurs. La concentration moyenne chez ceux-ci était de 14,3 µg/L de sérum comparativement à 3,6 µg/L de sérum chez 36 individus résidant à proximité du site.

Pendant la période de suivi où il y a eu 1 199 morts, le taux de mortalité pour toutes causes confondues a été environ le même qu'aux États-Unis. Par contre, l'analyse pour différents cancers donne des résultats différents. En effet, chez les hommes de cette cohorte, les taux observés de cancers

de l'estomac et de la thyroïde étaient significativement plus élevés que ceux attendus chez les hommes de même âge dans la population américaine. Pour le cancer de l'estomac, avec 9 cas, le SMR égalait 2,25 (IC95 % = 1,03 – 4,27) et pour le cancer de la thyroïde – avec seulement 3 cas – le SMR égalait 15,22 (IC95 % = 3,14 – 44,50). Chez les travailleuses de la cohorte, les taux de cancers reliés au système digestif (œsophage, rectum, foie, ...) et, spécifiquement, les taux de cancers situés dans la zone de la vésicule et des canaux biliaires et du foie étaient aussi significativement plus élevés que ceux de la population générale (SMR = 1,30; IC95 % = 1,00 – 1,66) pour l'ensemble du système digestive et pour la zone hépatique, SMR = 2,27 (IC95 % = 1,04 – 4,31)).

Subséquentement, étant donné que cette fabrique de condensateurs a commencé à utiliser les BPC à partir de 1952, Mallin et coll. (2004) ont éliminé de leurs calculs les individus dont le cancer a été diagnostiqué entre 1944 et 1952, soit 31,8 % des décès. Cela a eu pour conséquence que le SMR du cancer de l'estomac chez les hommes n'était plus significativement supérieur à un alors que celui chez la femme le devenait (*i.e.*, SMR = 2,82; IC95 % = 1,13 – 5,80). Par ailleurs, pour les femmes exposées aux BPC durant une période de plus de cinq ans, les taux de mortalité par cancer de l'intestin et par cancers de la vésicule biliaire, des voies biliaires et du foie étaient significativement supérieurs à ceux observés dans la population américaine ($p < 0,05$). Les auteurs ont également examiné s'il y avait un lien chez les femmes entre la survenue de lymphomes non hodgkiniens et la durée de travail dans l'usine. Parmi les 13 cas, sept femmes avaient travaillé dans cette usine moins d'un an, quatre femmes de un à quatre ans et deux avaient travaillé plus de 10 ans. Les auteurs concluent à l'absence d'augmentation significative de l'incidence de ce cancer en fonction du temps d'exposition aux BPC.

10.7.2.2 *Brown et Jones (1981); Brown (1987); Kimbrough et coll. (1999, 2003)*

Une étude épidémiologique prospective historique a été mise sur pied par Brown et Jones (1981) afin de vérifier le potentiel cancérigène des BPC chez des travailleurs de deux importantes usines de fabrication de condensateurs dans l'État de New York. La cohorte à l'étude comprenait 2 567 hommes et femmes ayant travaillé un minimum de trois mois entre 1940 et 1975 dans ces usines où les BPC ont été utilisés de 1946 à 1977. Ensuite, Brown (1987) a suivi jusqu'en 1982, cette cohorte à laquelle se sont ajoutés 21 autres travailleurs qui rencontraient les critères d'inclusion de l'étude. En 1977, les concentrations en BPC totaux dans l'air ambiant à proximité des secteurs les plus contaminés se situaient entre 24 et 393 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans la première usine et entre 170 et 1 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans la seconde. Des échantillons sanguins prélevés en 1976 chez des travailleurs de la première usine présentaient une concentration moyenne en AR-1242 de 1 470 $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma et en AR-1254 de 84 $\mu\text{g}/\text{L}$ de sérum. Dans des échantillons collectés en 1979, les concentrations moyennes avaient chuté respectivement de 277 et 54 $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma. À titre comparatif, les concentrations mesurées dans la population générale en 1979 étaient estimées en AR-1242 à 6,6 $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma et en AR-1254 à 14,4 $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma.

Dans la première analyse réalisée par Brown et Jones (1981), où il y a eu 163 décès avant 1975, aucun SMR calculé n'était significativement différent de un. Cependant, ces auteurs rapportent que le taux de cancer du rectum chez les femmes de la cohorte était plus élevé que celui attendu chez les femmes américaines (3 observés versus 0,5 attendu), quoique cette augmentation était non significative. De la même façon, le taux de cancers de la vésicule et des voies biliaires et du foie chez l'ensemble des travailleurs était aussi relativement haut (3 observés versus 1,07 attendus).

Dans le deuxième suivi de Brown (1987), sur les 295 décès survenus avant 1982, le taux de cancers de la vésicule et des voies biliaires ainsi que du foie était de 5 observés pour 1,9 attendus. Le SMR était alors significativement plus élevé que la valeur 1. Par ailleurs, aucun nouveau cas de cancer du rectum dans la cohorte n'a été rapporté entre les deux suivis.

Kimbrough et coll. (1999, 2003) ont augmenté le nombre d'individus de la cohorte de Brown et Jones (1981) avec des travailleurs des mêmes usines qui n'étaient pas directement reliés à la fabrication de condensateurs. Le nombre d'individu de la cohorte est alors grimpé de 2 188 à 7 075 travailleurs dont 4 062 hommes et 3 013 femmes. Dans cette nouvelle cohorte, 73,5 % des hommes et 84,4 % des femmes étaient payés à l'heure alors que les autres étaient payés sur une base annuelle. De façon générale, les hommes étaient beaucoup plus exposés que les femmes parce que ces dernières travaillaient dans des secteurs où les niveaux de contamination aux BPC étaient plus faibles. Tous ces travailleurs ont été employés, entre 1946 et 1977, à une des deux usines, pendant un minimum de 90 jours pendant lesquels différents Aroclors étaient utilisés pour isoler les condensateurs.

Kimbrough et coll. (1999) ont présenté les résultats de l'analyse des 1 195 décès survenus entre 1946 et 1993 alors que Kimbrough et coll. (2003) ont rapporté les résultats de l'analyse des décès survenus entre 1946 et 1998. Durant les cinq dernières années (1993 à 1998), le nombre de décès est passé de 1 195 à 1 654. Dans ces deux études, les SMR ont été calculés pour une multitude de cancers selon le sexe et le type de salaire (à l'heure ou à l'année). À l'exception du cancer des tissus conjonctifs, tous les SMR rapportés dans les deux suivis n'étaient pas significativement supérieurs à un. Les deux cas de cancers des tissus conjonctifs, chez les femmes payées à l'année, étaient significativement supérieurs au 0,2 cas attendu (SMR = 9,56; IC 95 % = 1,15 – 34,51). Kimbrough et coll. (1999, 2003) soulignent que chez les femmes payées à l'heure, les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % des SMR calculés pour les cancers de l'intestin et du système respiratoire (trachée, bronches et poumons) étaient inférieures mais près de un. En revanche, chez les hommes salariés, le nombre de cas de cancer du système respiratoire observé était significativement inférieur à celui attendu (20 observés versus 39,5 attendus dans le deuxième suivi).

Kimbrough et coll. (1999, 2003) ont également évalué les taux de cancer de l'intestin chez ces femmes payées à l'heure en fonction, d'une part, des années de travail à l'usine et, d'autre part, du temps écoulé entre le début de l'exposition et le décès (temps de latence). Cette évaluation dans le premier suivi indique que le taux de cancer intestinal chez les femmes ayant travaillé pendant une période de 5 à 10 ans était significativement plus élevé que celui attendu (SMR = 3,45; $p < 0,05$); cette différence significative disparaissait lors du deuxième suivi. Toutefois, lorsque seuls les cas de décès ayant eu un temps de latence supérieur à 20 ans étaient considérés, le SMR était significativement plus grand que un, tant dans le premier que le deuxième suivi.

Kimbrough et coll. (1999, 2003) ont étudié les taux de mortalité chez les hommes et les femmes les plus exposés de la cohorte et aucun SMR n'a été significativement supérieur à un. Kimbrough et coll. (1999) ont analysé les SMR chez ces individus en fonction de la période de travail dans l'usine et, encore une fois, aucun résultat n'a été significatif. D'après leurs analyses, ces auteurs jugent qu'il n'y a aucune relation causale entre l'exposition aux BPC en milieu de travail et un excès de mortalité causé par le cancer ou une autre maladie.

10.7.2.3 Loomis et coll. (1997); Charles et coll. (2003)

Une étude épidémiologique prospective a été réalisée auprès de 138 905 hommes ayant travaillé au moins six mois à temps plein entre 1950 et 1986 dans une entreprise parmi cinq entreprises d'électricité aux États-Unis. Comme toutes les entreprises d'électricité, celles-ci ont utilisé des condensateurs, transformateurs et interrupteurs isolés avec des mélanges de BPC. Pendant la période de suivi qui s'est déroulée de 1950 à 1988, 4 833 hommes sont décédés pour différentes raisons et aucun des 32 SMR calculés n'était significativement supérieur à un, en se référant à la population américaine. En fait, la plupart étaient significativement inférieurs à un, dont les SMR calculés pour le cancer de l'estomac, du rectum et du pancréas.

À partir du nombre d'heures occupées aux différentes tâches dans les entreprises et du potentiel de contamination en BPC à chaque tâche, Loomis et coll. (1997) ont estimé les heures cumulatives auxquelles chaque travailleur a été exposé aux équipements contenant des BPC. Ces auteurs ont ensuite classifié les travailleurs en quatre groupes : 0, 0 – 2 000, 2 000 – 10 000, > 10 000 heures cumulatives d'exposition. Le nombre d'individus total dans chaque strate n'est pas mentionné. Toutefois, il est indiqué que parmi les 4 833 individus décédés, 778 n'avaient pas été exposés aux BPC, 3 320 l'avaient été entre 0 et 2 000 heures, 552 entre 2 000 et 10 000 heures et, finalement, 183 avaient été exposés aux BPC pendant plus de 10 000 heures. Les risques relatifs (RR), comparativement aux non exposés de la cohorte, ont été calculés pour les décès causés par tous cancers confondus et pour les décès causés par les cancers localisés au cerveau, au foie et à la peau (mélanome). Aucun risque relatif n'était significativement supérieur à un. Cependant, en considérant un temps de latence entre le moment du décès et le début de l'exposition de cinq, dix ou 20 ans, la mortalité par l'ensemble des cancers chez les travailleurs exposés aux BPC entre 2 000 et 10 000 heures cumulatives était significativement plus élevée que la mortalité des travailleurs non exposés. Les risques relatifs avec leur intervalle de confiance à 95 % étaient de 1,14 (IC95 % = 1,01 – 1,28), 1,12 (IC95 % = 1,00 – 1,26) et 1,18 (1,05 – 1,34) pour un temps de latence de cinq, dix et 20 ans, respectivement. De plus, les risques relatifs calculés pour le cancer de la peau, avec un temps de latence de dix ou de 20 ans étaient significativement supérieurs à un, chez les travailleurs exposés à plus de 10 000 heures (*i.e.*, RR = 3,86, IC95 % = 1,54 – 9,66; RR = 4,81, IC95 % = 1,49 – 15,1, respectivement). En revanche, l'incidence de mortalité causée par un cancer du foie après un temps de latence de 20 ans chez les travailleurs exposés entre 0 et 2 000 heures était la moitié du groupe non exposé (RR = 0,50; IC95 % = 0,28 – 0,90).

Charles et coll. (2003) ont effectué une étude cas-témoins, à l'intérieur dans cette cohorte de travailleurs, afin d'analyser l'association entre l'exposition professionnelle aux BPC et l'incidence du cancer de la prostate. Au total, au cours du suivi de 1950 à 1988, 387 hommes de la cohorte sont décédés de ce cancer. Pour chaque cas répertorié, cinq témoins de la cohorte leur ont été appariés en fonction de l'âge. Ces témoins ont été choisis de manière à ce qu'au moment du décès, ils étaient potentiellement à risque de développer le cancer de la prostate. Ainsi, certains témoins ont été appariés à plus d'un cas. Les cas et les témoins ont été stratifiés en cinq groupes selon leur nombre d'heures cumulatives travaillées avec des équipements fabriqués avec des mélanges de BPC (< 1,9, 1,9 à 12,6, 12,6 à 620,1, 620,1 à 2821,4, ≥ 2821,4 heures). Charles et coll. (2003) ont calculé un OR pour chaque groupe en prenant comme référence les individus ayant travaillé moins de 1,9 heures. Aucun OR n'était statistiquement significatif ($p > 0,05$) et ce, même en considérant uniquement les cas ayant au moins cinq ans de temps de latence entre le début de l'exposition aux BPC et le décès.

10.7.2.4 *Gustavsson et coll. (1986); Gustavsson et Hogstedt (1997)*

L'état de santé d'une cohorte de 142 hommes suédois ayant travaillé un minimum de six mois entre 1965 et 1978 dans une usine de condensateurs en Suède a été suivi par Gustavsson et coll. (1986). Par la suite, Gustavsson et Hogstedt (1997) ont fait le suivi jusqu'en 1991 chez ces hommes suédois ainsi que chez 100 autres hommes d'origines différentes ayant également travaillé au moins six mois à cette usine. Des échantillons d'air à l'intérieur de cette usine ont été collectés en 1973 afin d'y mesurer les concentrations en BPC totaux; une concentration moyenne de 0,1 mg/m³ a été mesurée. .

Parmi les 21 décès survenus entre 1965 et 1982 chez les hommes suédois de cette cohorte, sept étaient causés par un cancer. Le taux de mortalité, toutes causes confondues, n'a pas été significativement supérieur à celui de la population générale. Gustavsson et coll. (1986) ont sélectionné un sous-groupe des 19 travailleurs les plus exposés et, encore une fois, aucun taux de mortalité ne s'est avéré significativement plus élevé que dans la population de référence. Selon les auteurs, le nombre limité de travailleurs dans la cohorte ne permet pas de tirer de conclusion quant au risque encouru par l'exposition aux BPC en milieu de travail.

Gustavsson et Hogstedt (1997) ont classifié en deux groupes les 241 hommes de la cohorte en fonction de leur degré d'exposition aux BPC définis par leurs tâches dans l'usine. Pendant ce deuxième suivi, 56 hommes sont décédés, dont deux par cancer, un sujet est décédé d'un cancer localisé dans la zone de la vésicule et des canaux biliaires et l'autre d'un cancer du foie. Aucun des SMR n'était significativement supérieur à la valeur 1 et ce, autant lorsque calculés en utilisant au numérateur des données tirées de la cohorte entière que celles tirées des deux sous-groupes (les travailleurs considérés très exposés et ceux peu ou pas exposés). Cependant, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du SMR, pour toutes causes de décès chez les travailleurs les plus exposés, était légèrement sous la valeur 1, alors qu'en ne considérant dans ce groupe que les individus ayant travaillé plus de 10 ans dans l'usine, cette valeur était supérieure à un. Selon les auteurs, ce résultat significatif s'expliquerait par un taux relativement élevé de mortalité par cancers et par des maladies cardiovasculaires.

10.7.2.5 *Bertazzi et coll. (1987); Tironi et coll. (1996)*

Des hommes et des femmes ayant été employés pendant au moins une semaine, entre 1946 à 1978, dans une usine de fabrication de condensateurs à Milan en Italie ont été inclus dans l'étude épidémiologique de Bertazzi et coll. (1987). Cette usine a, entre 1946 et 1980, utilisé différents produits à base de BPC (p. ex., AR-1254, Pyralene 1476, 3010, 3011); ce sont pendant les années 1967 – 1968 que les quantités maximales de BPC ont été employées dans cette usine. L'air dans l'usine a été échantillonné à deux reprises : d'abord en 1954, alors que les concentrations en AR-1254 variaient entre 5,2 et 6,8 mg/m³ et puis en 1977, où les concentrations en Pyralene 3010, constitué de 42 % de chlores, variaient entre 0,048 et 0,275 mg/m³. Des 2 100 travailleurs participant à cette étude, 544 hommes et 1 556 femmes occupaient différents postes de la production à l'administration.

Pendant la période de suivi qui s'est étalée de 1946 à 1982, 30 hommes et 34 femmes sont décédés. Chez les hommes de la cohorte, les taux de mortalité causée par l'ensemble des cancers, ou par un cancer localisé dans le système digestif, se sont avérés significativement supérieurs à ceux du pays, avec respectivement SMR = 2,53 (IC95 % = 1,44 – 4,15) et SMR = 3,46 (IC95 % = 1,41 – 7,21). Parmi les six cas de cancer du système digestif, deux hommes ont développé un cancer de l'estomac, deux du pancréas, un du foie et le dernier cas a développé un cancer au niveau des canaux biliaires. En

revanche, la comparaison des taux de mortalité nationaux chez les femmes avec celui des femmes de la cohorte n'a pas permis de détecter un risque significativement plus élevé pour ces dernières. Toutefois, il existe une différence significative entre le nombre de cas de décès chez les femmes de la cohorte et le nombre rapporté dans la grande région de Milan; cette différence est aussi significative pour les décès causés par l'ensemble des cancers (SMR = 2,26; IC95 % = 1,23 – 3,85) et, spécifiquement, par des néoplasmes hématologiques (SMR = 3,77; IC95 % = 1,15 – 8,77). Cette dernière famille de cancer a causé quatre décès chez les femmes, dont trois causés par des lymphomes hodgkiniens et un par un lymphosarcome.

Tironi et coll. (1996) ont fait le suivi de santé des travailleurs de l'étude de Bertazzi et coll. (1987) en ajoutant les neuf années subséquentes (*i.e.*, de 1946 à 1991). Pendant ces années, il y a eu 15 hommes et 13 femmes de la cohorte qui sont décédés. Alors que Bertazzi et coll. (1987) observaient, chez les hommes, une incidence statistiquement plus élevée de décès par cancers affectant les organes du système digestif, par rapport à la population de l'Italie, Tironi et coll. (1996), lors du deuxième suivi, n'observaient plus cette différence de façon significative (SMR = 1,95; IC95 % = 0,94 – 3,59). C'est aussi le cas chez les femmes, où dans le deuxième suivi, le taux de cancer n'était pas significativement plus élevé que celui de la population générale de Milan et d'Italie.

10.7.2.6 Sinks et coll. (1992)

Sinks et coll. (1992) ont étudié les causes de décès survenus jusqu'en 1986 dans une cohorte constituée de 2 742 hommes et de 846 femmes. Ceux-ci ont travaillé au moins une journée entre le 1^{er} janvier 1957 et le 31 mars 1977 dans une manufacture de fabrication de condensateurs aux États-Unis. La manufacture a d'abord été séparée en cinq zones, en fonction du potentiel de contamination en BPC. En 1977, dans la zone la plus contaminée (zone 5), la concentration moyenne dans l'air ambiant était de 76 µg/m³ et dans la zone la moins contaminée (zone 1), elle était de 16 µg/m³. Dans la même année, des concentrations en BPC totaux ont été mesurées dans des échantillons sanguins prélevés chez des travailleurs localisés dans différentes zones; la concentration moyenne chez huit travailleurs ayant toujours travaillé dans la zone 5 était de 763 µg/L de plasma alors que celle chez sept travailleurs d'une zone moins contaminée (zone 2) était de 121 µg/L de plasma.

Les taux de mortalité pour toutes causes confondues et aussi pour tous cancers confondus étaient, chez les travailleurs de cette manufacture, inférieurs à ceux de la population générale. Le seul SMR significativement supérieur à un, calculé à partir des données de 3 588 travailleurs, était pour le cancer de la peau (SMR = 4,1; IC95 % = 1,8 – 8,0). Même en éliminant un cas de cancer diagnostiqué deux mois avant d'être engagé dans la manufacture, le SMR demeurerait significativement supérieur à un (SMR = 3,5; IC95 % = 1,4 – 7,3). Les auteurs ont rapporté que la dose cumulative, estimée à partir du lieu et des heures de travail, était en moyenne plus élevée chez les individus décédés d'un cancer du système nerveux que la dose estimée chez les autres travailleurs; cette augmentation n'était cependant pas significative. Les auteurs n'ont malheureusement pas examiné si une différence existait sur la base des concentrations sanguines en BPC, ce qui aurait été beaucoup plus précis.

10.7.2.7 *Greenland et coll. (1994)*

Greenland et coll. (1994) ont réalisé une étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte (*nested case-control study*) d'anciens travailleurs de l'usine General Electric située dans l'État du Massachusetts. Ces travailleurs, recrutés entre 1969 et 1984, ont été exposés à plusieurs substances chimiques potentiellement nocives pour l'humain, y compris le Pyranol, qui est un mélange de BPC et de trichlorobenzène. Dans cette étude, les cas comprenaient tous les travailleurs de la cohorte, décédés de n'importe quel cancer, alors que les témoins étaient des travailleurs décédés de maladies qui n'ont jamais été associées avec les contaminants dans l'usine (78 % des témoins sont morts de maladies cardiovasculaires). Au total, 512 cas et 1 202 témoins ont fait partie de l'étude. Les degrés d'exposition au Pyranol ont ensuite été estimés pour chaque cas et chaque témoin, en tenant compte du nombre d'années et du type (direct ou indirect) d'exposition.

Greenland et coll. (1994) ont rapporté des rapports de cotes (*odd ratio, OR*) pour les cancers étudiés en fonction du degré d'exposition au Pyranol chez les cas et les témoins selon trois catégories : jamais exposés, indirectement exposés et directement exposés. Sur 14 types de cancers rapportés, un seul OR significativement plus élevé que un a été observé lors de la comparaison du groupe directement exposé avec les deux autres groupes combinés. Il s'agit de celui calculé pour les lymphomes de toutes catégories (OR = 3,26; IC95 % = 1,14 – 9,32). Toutefois, la tendance linéaire entre les différents niveaux d'exposition au Pyranol et l'incidence de lymphomes s'est avérée non significative.

10.7.3 Études épidémiologiques dans la population générale

Dans la présente section, une analyse critique de la littérature scientifique a été réalisée dans le but de vérifier l'existence ou non d'un lien causal entre l'exposition environnementale aux BPC et l'augmentation de l'incidence de différents cancers. En premier lieu, les études épidémiologiques portant sur le cancer du sein sont présentées. Elles sont suivies par les études sur les cancers de l'endomètre, de la prostate, des testicules et du pancréas ainsi que par les études sur les lymphomes non hodgkiniens. Finalement, l'étude de Pavuk et coll. (2004) portant sur les taux d'incidence d'une multitude de cancers dans une région polluée aux BPC est présentée. À l'exception de cette dernière, toutes ces études étaient de type cas-témoins. Dans certaines études, les cas ainsi que les témoins ont été sélectionnés à l'intérieur d'une cohorte préexistante (*nested case control study*). Bien entendu, dans toutes ces études, chez les cas, un diagnostic de cancer avait été posé, mais non pas pour les témoins. Dans l'appariement des cas et des témoins, les différents auteurs ont tenu compte de l'âge et de certaines caractéristiques telles que le lieu de résidence et l'indice de masse corporelle.

Mis à part l'étude de Pavuk et coll. (2004), dans laquelle les rapports normalisés d'incidence de cancer (*SIR*) ont été analysés, dans l'ensemble des études portant sur les risques de cancers associés à des expositions environnementales aux BPC, l'évaluation du risque a été réalisée par le rapport de cotes (*OR*) observé accompagné de son intervalle de confiance à 95 %. Le OR est en fait un estimateur du risque relatif associé à l'exposition à un facteur étudié. Dans le but de catégoriser les niveaux d'exposition, les cas et les témoins ont été regroupés en plusieurs sous-groupes d'exposition : deux strates, trois strates (tertiles), quatre strates (quartiles) et cinq strates (quintiles). Ces divisions ont été effectuées sur la base des biomarqueurs d'exposition mesurés chez les témoins ou, occasionnellement, chez l'ensemble des participants. Dans les calculs des OR, les sous-groupes d'exposition ayant les concentrations les plus faibles (première strate) ont servi de points de comparaison avec les autres sous-groupes. Dans cette revue bibliographique, les biomarqueurs

d'exposition aux BPC ont varié entre les concentrations des BPC totaux, celles de différents groupes de congénères ou encore, les concentrations de chaque congénère mesuré.

10.7.3.1 Cancer du sein

Le caractère hormono-mimétique (*estrogen-like*) de certains congénères de BPC a motivé plusieurs chercheurs à étudier l'association entre la contamination environnementale aux BPC et le cancer du sein. Bien que plus d'une trentaine d'études épidémiologiques aient porté sur ce sujet, il existe encore aujourd'hui plusieurs incertitudes et controverses quant aux rôles des BPC dans le développement de cellules malignes des tissus mammaires (Safe, 2004).

Dans les études présentées ci-dessous, la mesure de BPC dans les matrices biologiques des femmes - le sang ou les tissus mammaires - ont servi d'indicateur de la charge corporelle et, indirectement, d'indicateur de leur exposition. Les concentrations en BPC étaient exprimées de plusieurs manières avec des variations d'une étude à l'autre : BPC totaux, congénères spécifiques ou groupes de congénères. Dans les études cas-témoins traditionnelles, les BPC ont été mesurés dans des matrices biologiques prélevées au moment ou après le diagnostic de cancer (tissus mammaires ou sang), alors que dans les études où les participantes faisaient déjà partie d'une cohorte, les BPC ont toujours été mesurés dans le sang prélevé avant diagnostic.

Lorsque l'exposition était estimée sur la base de la mesure de concentrations en BPC dans les lipides des tissus mammaires, des biopsies ont été effectuées chez des femmes pour lesquelles une investigation médicale était réalisée en vue de diagnostiquer un cancer du sein. Ainsi, le groupe témoin était constitué de femmes dont le résultat indiquait l'absence de tumeur maligne. Dans les études pour lesquelles le sang servait d'indicateur de l'exposition, le groupe témoin était généralement constitué de femmes habitant dans la même région que celle où les cas de cancer ont été diagnostiqués.

Dans les études cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte, le groupe témoin a été tiré de la cohorte dans laquelle les cas de cancer du sein ont été dénombrés. À notre avis, ce type d'études présente un intérêt particulier en regard de l'évaluation de l'exposition. Contrairement à une étude cas-témoins traditionnelle, l'exposition a été évaluée avant l'apparition de la maladie, puisque les échantillons sanguins ont été prélevés lors de la constitution de ces cohortes alors qu'il n'y avait pas encore de cas de cancer du sein diagnostiqué. Ainsi, les concentrations analysées n'étaient pas influencées par une perte de poids associée à la présence d'un cancer, facteur qui pourrait entraîner une surestimation de l'exposition réelle. Bien sûr, de façon générale, on ne peut exclure qu'entre le moment de la collecte et l'apparition du cancer du sein, les participantes, autant les cas que les témoins, ont pu subir des variations de leur poids, une perte ou un gain.

Les études épidémiologiques portant sur l'association entre l'exposition environnementale aux BPC et le cancer du sein sont résumées ci-dessus. Ces études sont classifiées en fonction du type d'études et des matrices biologiques utilisées pour évaluer l'exposition aux BPC.

Études de cas-témoins avec concentrations de BPC dans les tissus mammaires

1. Aronson et coll. (2000); Woolcott et coll. (2001)

Les recherches de Aronson et coll. (2000) et de Woolcott et coll. (2001) sont regroupées parce qu'elles portent sur les mêmes groupes de femmes. La population à l'étude est composée de 217 femmes avec cancer du sein ainsi que 213 femmes avec tumeur bénigne au sein. Leur diagnostic a été établi par l'analyse histopathologique de tissus mammaires prélevés entre juillet 1995 et juin 1997 dans des hôpitaux de Toronto et de Kingston en Ontario. Les cas ont été appariés aux témoins en fonction de l'âge et du lieu de résidence. Les échantillons de tissus mammaires sans cellules cancéreuses ont été analysés par le Centre de toxicologie du Québec. La concentration en BPC dans les lipides contenus dans ces échantillons a été mesurée pour les congénères suivants : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. Puisque les congénères 28, 52, 101 et 128 étaient indétectables dans plus de 30 % des échantillons, ils n'ont pas été considérés dans l'étude. Un indicateur de l'exposition totale aux BPC aussi retenu par les auteurs est un équivalent d'Aroclor 1260, calculé en multipliant la somme des congénères 138 et 153 par 5,2. Les OR calculés dans ces deux études ont été ajustés en fonction d'une multitude de facteurs potentiellement confondants (p. ex., hormonothérapie, indice de masse corporelle, consommation d'alcool, de matières grasses et de cigarettes).

Aronson et coll. (2000) ont stratifié, en quartiles, la distribution des concentrations chez les témoins de chacun des congénères retenus, afin de vérifier la relation « concentration – effet » par le calcul de OR. Ceux-ci ont été calculés pour l'ensemble des femmes, d'une part, et pour des sous-groupes de femmes séparées selon leur statut ménopausique, d'autre part. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la concentration moyenne de l'Aroclor 1260 calculée chez les cas et celle chez les témoins ($\approx 950 \mu\text{g/kg}$ versus $870 \mu\text{g/kg}$ de lipides) ($p > 0,05$). Parmi les 33 OR rapportés par Aronson et coll. (2000), pour l'ensemble des femmes, quatre étaient significatifs ($p < 0,05$). Pour le congénère 105, une augmentation du risque calculé a été observée dans les 3^e et 4^e quartiles par rapport au premier : pour le 3^e quartile, OR = 2,03 (IC 95 % = 1,12 – 3,65) et pour le 4^e quartile, OR = 3,17 (IC95 % = 1,51 – 6,68). Pour le congénère 118, une augmentation statistiquement significative est notée seulement au 4^e quartile avec un OR = 2,31 (IC95 % = 1,11 – 4,78). Un test de tendance a de plus montré que les OR augmentaient de façon significative à travers les quartiles, pour ces deux congénères ($p \leq 0,013$). Après contrôle pour le statut ménopausique, les OR, pour ces deux congénères, restent significativement supérieurs à un chez les femmes préménopausées alors que, chez les femmes ménopausées, seuls les OR pour les congénères 170 et 180 des 2^e quartiles étaient significativement supérieurs à un (OR = 3,27 et IC95 % = 1,44 – 7,44 pour le BPC 170; OR = 2,43 et IC95 % = 1,09 – 5,43 pour le BPC 180).

Par ailleurs, Woolcott et coll. (2001) ont calculé 20 OR en fonction de l'état (actif ou inactif) des récepteurs d'œstrogènes et de progestérones sur les cellules cancéreuses et, également, en fonction de la grosseur et du type histologique des cellules tumorales. Dans cette étude, les femmes étaient regroupées en tertiles d'exposition pour chaque congénère. Bien qu'en général, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ($p > 0,05$), les auteurs ont souligné que le sous-groupe de femmes, dont les cellules cancéreuses possédaient des récepteurs œstrogéniques inactifs, présentait un niveau en BPC plus élevé que celui observé sur l'ensemble des cas avec récepteurs actifs. Cependant, les seuls OR significatifs étaient : *i*) pour les femmes du 2^e tertile du congénère 156 dont les récepteurs œstrogéniques étaient inactifs (OR = 3,9; IC95 % = 1,5 – 10,2) et *ii*) pour les femmes du 2^e tertile du

congénère 180 dont les récepteurs de progestérones étaient inactifs (OR = 2,6; IC95 % = 1,2 – 5,9). Aucun résultat n'était statistiquement significatif lorsque la dimension et le type histologique de la tumeur ont été analysés ($p > 0,05$).

2. Stellman et coll. (2000); Muscat et coll. (2003)

Stellman et coll. (2000) ont réalisé une étude cas-témoins composée de femmes ayant subi une biopsie de tissus mammaires dans deux hôpitaux de la région de Long Island, dans l'État de New York, entre 1994 et 1996. La population à l'étude est composée de 232 cas de cancer du sein et de 323 femmes, avec ou sans tumeur bénigne au sein, servant de groupe témoin. Différents organochlorés ont été mesurés dans les tissus adipeux collectés dont 14 congénères de BPC (74, 99, 118, 138, 146, 153, 156, 167, 170, 172, 178, 180, 183 et 187). Après avoir stratifié la distribution des concentrations chez les témoins de chaque congénère et des BPC totaux en tertiles, des OR ont été calculés pour l'ensemble des participantes en se référant au 1^{er} tertile. De plus, des sous-groupes de femmes ont été formés en fonction de l'état des récepteurs d'œstrogènes sur les cellules cancéreuses afin de calculer les OR sur la base des tertiles des concentrations en BPC totaux.

Les résultats ont montré qu'après ajustement pour l'âge et l'indice de masse corporelle, la concentration médiane de BPC totaux chez les femmes avec cancer était similaire à celle des femmes du groupe témoin (294,7 versus 257,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) ($p = 0,9$). Sur les 14 congénères analysés, seuls les congénères 74 et 183 ont été mesurés en plus grande quantité chez les cas que chez les témoins ($p \leq 0,02$). Les OR calculés pour chaque congénère n'étaient pas significativement supérieurs à un ($p > 0,05$), à l'exception des congénères 156 et 183. Pour le congénère 156, le OR calculé pour le 2^e tertile était significatif (OR = 1,9; IC95 % = 1,1 – 3,0) mais cette association n'était plus statistiquement significative pour le 3^e tertile ($p > 0,05$). Pour le congénère 183, un OR significatif est observé pour le 3^e tertile d'exposition (OR = 2,0; IC95 % = 1,2 – 3,4).

Muscat et coll. (2003) ont, quant à eux, suivi pendant cinq ans l'état de santé des 185 femmes ayant subi l'ablation d'une tumeur mammaire, parmi les cas de cancer de l'étude de Stellman et coll. (2000). Chez 30 de ces femmes, un cancer a réapparu après rémission d'un premier cancer quelques années auparavant. Cliniquement, cette récurrence se manifestait soit par le développement d'une nouvelle tumeur au même sein, soit par l'étendue de la première tumeur aux tissus voisins ou soit par la présence de métastases à distance provenant de la première tumeur. Les auteurs ont comparé les concentrations de BPC totaux de ces 30 cas avec celles des 185 femmes ayant eu l'ablation, ceci afin de comparer l'effet des BPC sur l'incidence de rechute du cancer du sein. Pour cette cohorte de femmes, la distribution des concentrations des 14 congénères mesurés et celle des concentrations de BPC totaux ont été stratifiées en tertiles, ce qui a conduit à calculer 30 risques relatifs (RR), toujours en prenant le premier tertile comme référence.

Deux des 30 RR calculés par Muscat et coll. (2003) ont résulté à une incidence de rechute de cancer significativement plus élevée chez les femmes situées dans les tertiles d'exposition supérieurs. Il s'agit du RR calculé à partir du 3^e tertile de la distribution des concentrations du congénère 118 (RR = 4,0; IC95 % = 1,32 – 4,9) et du RR calculé à partir du 2^e tertile des BPC totaux (RR = 2,9; IC95 % = 1,02 – 8,2). Tous les autres RR calculés en fonction de l'exposition aux autres congénères n'étaient pas significativement différents de 1 ($p > 0,05$).

3. Holford et coll. (2000) ; Zheng et coll. (2000a); Rusiecki et coll. (2004)

Dans les études de Holford et coll. (2000), Zheng et coll. (2000a) et de Rusiecki et coll. (2004), différents facteurs ont été considérés pour étudier la relation entre l'exposition aux BPC et le risque de cancer du sein chez les mêmes femmes dans l'État du Connecticut aux États-Unis. La population à l'étude était composée de 304 femmes atteintes du cancer du sein (cas) et 186 femmes porteuses d'une tumeur bénigne au sein (témoins). Elles ont en commun d'avoir été investiguées à l'Hôpital Yale-New pour une masse au sein. Le diagnostic a été posé avec l'analyse histopathologique d'une biopsie de tissus mammaires. Ces tissus mammaires ont ensuite été analysés en laboratoire afin d'y mesurer les neuf congénères de BPC suivants : 74, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. Dans ces trois publications, les analyses des associations entre l'exposition aux BPC et l'apparition de cellules cancéreuses au sein ont été effectuées en contrôlant les mêmes facteurs confondants potentiels (p. ex., âge, historique d'allaitement, indice de masse corporelle).

Le résultat commun aux trois études est qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la moyenne géométrique des concentrations de BPC totaux mesurées chez les femmes avec cancer (478,6 µg/kg de lipides) et celle du groupe de témoins (494,1 µg/kg de lipides) ($p > 0,46$).

Dans l'étude de Zheng et coll. (2000a), la distribution des concentrations de chacun des congénères mesurés a été divisée en tertiles pour les témoins dans le but de vérifier la relation « exposition – effet » par le calcul de OR. Zheng et coll. (2000a) ont analysé l'effet de l'exposition en calculant des OR pour les neuf congénères mesurés chez toutes les participantes. Des OR basés sur les tertiles des concentrations de BPC totaux ont aussi été calculés pour : *i*) l'ensemble des femmes ; *ii*) les femmes ayant allaité ; *iii*) les femmes n'ayant pas allaité ; *iv*) les femmes sans enfant. Ces quatre sous-groupes ont été appliqués à toutes les participantes, d'une part, et seulement aux femmes ménopausées, d'autre part. En somme, ces auteurs présentent plus d'une trentaine de OR.

Les résultats montrent qu'aucun OR calculé par Zheng et coll. (2000a) n'était significativement supérieur à un ($p < 0,05$). En revanche, les congénères 118 et 156 ont montré un risque réduit de développer un cancer du sein en fonction de l'accroissement de l'exposition; le OR ajusté pour les facteurs confondants était de 0,6 (IC95 % = 0,4 – 1,0) pour le congénère 118 et de 0,6 (IC95 % = 0,3 – 0,9) pour le congénère 156. Un test de tendance a d'ailleurs montré que l'occurrence de cancer du sein diminuait significativement avec une augmentation de la concentration du congénère 156 ($p = 0,02$).

Holford et coll. (2000), quant à eux, ont calculé pour chacun des neuf congénères des OR à l'aide de régressions logistiques dans lesquelles étaient contrôlés différents facteurs (âge, indice de masse, âge à la ménopause,...). Ces régressions ont établi les différences entre les niveaux d'exposition sur la base d'un changement de 10 µg/kg de lipides pour chaque congénère et d'un changement de 100 µg/kg pour la somme des neuf congénères. De plus, Holford et coll. (2000) ont divisé la distribution des concentrations de la somme des BPC en quintiles afin de calculer les OR en prenant comme groupe de référence le 1^{er} quintile.

Holford et coll. (2000) ont observé des associations statistiquement significatives entre l'accroissement de la concentration et la diminution du risque de cancer du sein à partir des régressions logistiques pour les congénères 153 et 156; le OR pour le congénère 153 était de 0,87 (IC95 % = 0,78 – 0,98) et pour le congénère 156, il était de 0,79 (IC95 % = 0,64 – 0,99). Les

congénères 180 et 183 ont, quant à eux, montré une association positive; les OR calculés pour le 180 et le 183 étaient respectivement de 1,14 (IC95 % = 1,00 – 1,29) et de 1,82 (IC95 % = 1,12 – 2,98). Pour les cinq autres congénères ainsi que pour les BPC totaux, les résultats des régressions logistiques ne montraient aucune différence statistiquement significative ($p > 0,05$). Par ailleurs, le OR pour le 5^e quintile des concentrations de BPC totaux était significativement supérieur à un (*i.e.*, OR = 3,57; IC95 % = 1,78 – 7,17).

Par ailleurs, Rusiecki et coll. (2004) ont analysé l'effet des BPC dans les tissus mammaires mesurés chez les 186 témoins avec ceux mesurés chez 244 cas sélectionnés parmi les 304 cas des deux études précédentes. Ces cas ont été retenus parce que l'état des récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérones (PR) était connu. Pour l'ensemble des femmes de cette étude, 80 OR sont présentés, soit en fonction des concentrations des neuf congénères analysés et leur somme qui a été stratifiée en tertiles dans chaque sous-groupe défini par l'état des récepteurs hormonaux (ER+/PR+, ER-/PR-, ER+/PR-, ER-/PR+). Des OR pour les sous-groupes de femmes ménopausées et préménopausées ont aussi été calculés.

Lors de l'analyse pour l'ensemble des femmes de l'étude de Rusiecki et coll. (2004), les résultats statistiquement significatifs vont dans le sens d'une association négative entre l'exposition aux BPC et un cancer du sein. Pour le sous-groupe de femmes dont le ER était inactif et le PR actif (ER-/PR+), il y a une réduction du risque de cancer pour les 3^e tertiles des congénères 74 et 187 (OR = 0,3; IC95 % = 0,1 – 0,8 pour les deux congénères) et pour le 2^e tertile des BPC totaux (OR = 0,2; IC95 % = 0,1 – 0,7). Des associations négatives ont également été observées pour les 2^e tertiles des congénères 118 et 170, mesurés chez les femmes du sous-groupe ER+/PR- et chez celles du sous-groupe ER+/PR+, respectivement. Aucun test de tendance n'a été significatif ($p \geq 0,09$). Toutefois, lorsque les comparaisons étaient basées uniquement chez les femmes ménopausées (174 cas et 111 témoins), une augmentation du risque est observée chez les femmes ayant les deux récepteurs actifs dans le 3^e tertile des concentrations du congénère 183 (OR = 2,4; IC95 % = 1,0 – 6,0). Il s'agit du seul congénère où le test de tendance a été significatif chez les femmes ménopausées ($p = 0,03$). Il est intéressant de noter que Rusiecki et coll. (2004) ont, de plus, mesuré les niveaux de BPC dans des échantillons sanguins de 266 cas et 347 témoins de la même région du Connecticut. Les mesures d'association entre le cancer du sein et les concentrations de BPC totaux dans le plasma n'ont montré aucun résultat statistiquement significatif en fonction de l'état des récepteurs d'œstrogènes et de progestérones.

4. Güttes et coll. (1998)

Entre 1993 et 1994, 65 femmes de la ville de Hesse en Allemagne, investiguées en clinique pour une masse au sein, ont subi une biopsie mammaire (Güttes et coll., 1998). La biopsie a confirmé un cancer du sein chez 45 de ces femmes; les 20 autres femmes présentaient un problème bénin (p. ex., maladie kystique, nodule bénin). Ces 20 femmes ont servi de groupe témoin dans l'étude. Par la suite, des tissus de la biopsie ont été analysés afin d'y mesurer différents organochlorés dont les 12 congénères de BPC suivants : 28, 31, 49, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 170 et 180.

Les congénères 28, 31, 49, 52 et 101 étaient sous le seuil de détection dans tous les échantillons. Après ajustement pour l'âge, la moyenne géométrique des concentrations du congénère 118, mesuré dans les tissus mammaires des femmes avec cancer du sein, était significativement supérieure à celle obtenue à

partir des tissus collectés chez les femmes sans cancer ($p = 0,042$). Pour les autres congénères, la différence n'était pas significative ($p > 0,05$).

5. Liljegren et coll. (1998)

Liljegren et coll. (1998) ont mesuré les concentrations en BPC dans les tissus mammaires collectés, entre 1993 et 1995, chez 43 femmes suédoises avec cancer du sein et 35 avec maladie bénigne au sein. Les auteurs se sont assurés que les analyses soient effectuées exclusivement dans des tissus normaux contenus dans l'échantillon prélevé. Trente-six congénères de BPC ont été analysés dans chaque échantillon alors que les trois congénères coplanaires non-ortho (BPC 77, 126 et 169) ont été analysés dans seulement 38 échantillons, soit 19 par groupe. La distribution des concentrations de BPC totaux et des concentrations des trois congénères coplanaires non-ortho a été divisée en deux pour vérifier l'association entre l'exposition aux BPC et le développement d'un cancer du sein. Liljegren et coll. (1998) ont calculé des OR pour : *i*) l'ensemble des femmes (43 cas/35 témoins); *ii*) seulement les femmes ménopausées (32 cas/21 témoins); *iii*) l'ensemble des cas avec les récepteurs d'œstrogènes actifs (32 cas); *iv*) les femmes ménopausées avec les récepteurs d'œstrogènes actifs (23 cas).

Les concentrations moyennes des BPC totaux chez les cas et chez les témoins étaient respectivement de 1205 et 1149 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. Cette différence n'est pas statistiquement significative, de même que celles observées pour chaque congénère analysé individuellement ($p > 0,05$). Après ajustement en fonction de l'âge et du nombre de parité, aucun des quatre OR calculés à partir des concentrations de BPC totaux n'était significatif ($p > 0,05$). Parmi les 12 OR calculés pour les trois congénères coplanaires, seul le OR calculé pour le congénère 77 chez les femmes ménopausées avec les récepteurs d'œstrogènes actifs a été significatif (OR = 33; IC95 % = 1,8 – 588).

6. Falk et coll. (1992)

Falck et coll. (1992) ont analysé les échantillons de tissus mammaires prélevés chez 50 femmes ayant été suivies à l'hôpital Hartford, dans l'État du Connecticut aux États-Unis, entre mai et septembre 1987. Ces biopsies ont permis de confirmer un diagnostic de cancer chez 27 de ces femmes; les 13 autres femmes, avec un problème bénin, ont servi de groupe témoin. Seulement 20 échantillons de chaque groupe ont été analysés pour y mesurer certains contaminants environnementaux. Ces auteurs ont exprimé les niveaux de BPC sous forme d'Aroclor 1260. En plus de comparer les moyennes, ces auteurs ont effectué des régressions logistiques pour déterminer le risque de développer un cancer du sein chez les cas où étaient considérés la concentration d'Aroclor 1260, l'âge, la cigarette et l'indice de masse.

Les concentrations mesurées dans les tissus mammaires chez les cas étaient significativement plus élevées que celle chez les femmes du groupe témoin (1965 $\mu\text{g}/\text{kg}$ versus 1395 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) ($p = 0,02$). La régression logistique a indiqué qu'une augmentation de 10 μg d'Aroclor/kg de lipides augmentait le risque de développer un cancer du sein de 1 %. Dans la discussion de leur article, Falck et coll. (1992) ont mentionné que l'absence de contrôle pour plusieurs autres facteurs confondants dans cette étude invite à la prudence, avant de conclure que les BPC sont la cause de cancer du sein.

7. Unger et coll. (1984)

Unger et coll. (1984) ont mesuré les concentrations de BPC totaux dans les tissus mammaires de 18 femmes décédées du cancer du sein (6,47 mg/kg de lipides) et de 35 femmes décédées sans cancer (5,12 mg/kg de lipides). Ces auteurs ont également mesuré les concentrations de BPC totaux dans des tissus mammaires collectés chez des femmes vivantes; les concentrations moyennes de BPC totaux mesurées dans les tissus mammaires de 14 femmes avec cancer du sein et de 21 femmes sans cancer étaient respectivement de 3,89 mg/kg et de 3,93 mg/kg de tissus adipeux. Ces différences entre les cas et les témoins n'étaient pas statistiquement significatives ($p > 0,05$).

Études de cas-témoins avec concentrations de BPC dans le plasma collecté après diagnostic du cancer du sein

1. Millikan et coll. (2000); Li et coll. (2005)

Millikan et coll. (2000) ont réalisé leur étude dans l'État de la Caroline du Nord, aux États-Unis. Ils ont examiné des associations entre le cancer du sein et les niveaux d'exposition aux organochlorés chez les femmes d'origine africaine et les femmes blanches. L'étude s'est déroulée entre mai 1993 et décembre 1996, période pendant laquelle 748 femmes avec cancer du sein et 659 femmes sans cancer ont fourni des échantillons de sang. Les concentrations de 35 congénères ont ensuite été mesurées dans le plasma. Parmi les femmes d'origine africaine, on comptait 292 cas et 270 témoins alors que parmi les femmes blanches, il y avait 456 cas et 389 témoins. Les distributions des concentrations en BPC totaux chez les témoins ont été divisées en tertiles. Ensuite, les auteurs ont calculé pour chaque sous-groupe de femmes formé en fonction de : *i*) leur historique d'allaitement; *ii*) l'indice de masse corporelle; *iii*) leur historique de travail sur une ferme; *iv*) le stade du cancer; *v*) l'état des récepteurs d'œstrogènes; *vi*) la modification de poids dans la dernière année. Certaines de ces stratifications ont été effectuées pour l'ensemble des femmes et/ou pour chaque groupe de femmes séparées selon leur ethnie (*i.e.*, blanches ou Africaines). Ces nombreux OR ont été ajustés selon différents facteurs (*i.e.*, le revenu, l'hormonothérapie, indice de masse corporelle) afin de vérifier si le risque de cancer augmente avec l'accroissement des concentrations en BPC, ceci en comparant les femmes des 2^e et 3^e tertiles avec celles du 1^{er} tertile.

Pour les femmes d'origine africaine, les concentrations moyennes chez les femmes avec et sans cancer étaient respectivement de 560 µg/kg et de 510 µg/kg de lipides plasmatiques. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,08$). Chez les femmes blanches, la concentration moyenne était identique chez les cas et les témoins, soit de 380 µg/kg de lipides. Parmi les 24 OR ajustés qui ont été calculés par Millikan et coll. (2000), il y en a eu seulement trois de statistiquement significatifs : *i*) pour l'ensemble des femmes d'origine africaine dans le 3^e tertile (OR = 1,74; IC95 % = 1,00 – 3,01); *ii*) pour le 2^e tertile des femmes blanches et d'origine africaine qui n'ont jamais allaité mais déjà accouché (OR = 1,50; IC95 % = 1,01 – 2,23); *iii*) pour le 3^e tertile des femmes d'origine africaine avec l'indice de masse le plus élevé (OR = 4,92; IC95 % = 1,63 – 14,83).

Li et coll. (2005) ont, quant à eux, évalué les données colligées par Millikan et coll. (2000) en fonction de quatre génotypes du cytochrome P450 1A1 (CYP1A1). Ces auteurs ont codé ces génotypes de la façon suivante : M1 (substitution de thymine par cytosine au nucléotide 3801 dans la région 3'-non-codée), M2 (substitution d'adénine par guanine provoquant un changement de l'acide aminé

isoleucine en valine), M3 (substitution de thymine par cytosine au nucléotide 3205 dans la région 3'-non-codée) et M4 (substitution de cytosine par adénine provoquant un changement de l'acide aminé thréonine en asparagine). Des OR ont été calculés pour évaluer l'interaction entre ces génotypes et l'exposition aux BPC sur le développement de cellules cancéreuses au niveau du sein. Pour chaque génotype étudié, les auteurs ont séparé les femmes en quatre groupes : *i*) sans le génotype et une concentration en BPC inférieure à la médiane; *ii*) sans le génotype et une concentration supérieure à la médiane; *iii*) avec le génotype et une concentration inférieure à la médiane; *iv*) avec le génotype et une concentration supérieure à la médiane. Les OR ont été établis en considérant le premier groupe comme référence. Ces sous-groupes ont été considérés chez les femmes blanches, d'une part, et celles d'origine africaine, d'autre part.

Les résultats montrent qu'aucun des 45 OR rapportés par Li et coll. (2005) n'était significativement supérieur à un ($p > 0,05$). Néanmoins, une synergie entre la présence du génotype M2 et l'exposition aux BPC totaux était significative chez les femmes blanches ($p = 0,02$) alors que chez les Africaines, c'était l'interaction avec le génotype M3 qui a été jugée par les auteurs significative à $p = 0,10$. De plus, des interactions additives significatives ont aussi été observées pour les femmes blanches avec le génotype M2 et les femmes blanches ménopausées avec le génotype M4 ($p < 0,05$). Par ailleurs, deux OR ont été significativement inférieurs à 1 pour les femmes blanches : les femmes préménopausées avec le génotype M2 et une concentration en BPC inférieure à la médiane (OR = 0,3; IC95 % = 0,1 – 0,8) et celles ménopausées avec le génotype M3 et une concentration en BPC inférieure à la médiane (OR = 0,2; IC95 % = 0,0 – 0,9).

2. Gammon et coll. (2002)

L'étude cas-témoins de Gammon et coll. (2002) est composée de 638 cas de cancer du sein diagnostiqués entre 1996 et 1997, dans des hôpitaux de la région de Long Island dans l'État de New York aux États-Unis, et de 423 femmes sans cancer du sein vivant dans la même région (le groupe témoin). Les cas et les témoins ont été appariés en fonction de leur âge. Après recrutement, des collectes de sang ont été réalisées chez ces 1061 femmes pour y mesurer différents contaminants environnementaux dont 24 congénères de BPC. Les congénères avec les concentrations les plus importantes étaient les 118, 138, 153 et 180. Dans les analyses sur l'association entre l'exposition aux BPC et le cancer du sein, les indicateurs d'exposition choisis étaient les concentrations de ces quatre congénères ainsi que de leur somme. Les distributions de ces concentrations en BPC ont été divisées en quintiles. Ensuite, Gammon et coll. (2002) ont calculé des OR en comparant les quintiles supérieurs avec le 1^{er} quintile pour l'ensemble des femmes. Ces auteurs ont aussi calculé des OR en comparant les 3^e et 2^e tertiles avec le 1^{er} pour différents sous-groupes de femmes : *i*) l'historique de l'allaitement; *ii*) l'indice de masse corporelle; *iii*) l'âge (< 65 ans versus ≥ 65 ans); *iv*) le statut ménopausique; *v*) la durée de résidence dans la région de Long Island (< 15 ans versus ≥ 15 ans); *vi*) le stade du cancer (*in situ* versus envahissant); *vii*) l'état des récepteurs de progestérones et d'œstrogènes (actif versus inactif). Pour ces sous-groupes, les OR ont été calculés seulement en considérant les distributions de la somme des quatre congénères.

Les moyennes géométriques des concentrations de la somme des congénères 118, 138, 153 et 180 chez les cas et les témoins étaient respectivement de 386,72 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et de 391,74 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques; cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,7$). Parmi la cinquantaine de OR calculés par Gammon et coll. (2002), aucun OR n'était significativement supérieur à un. En

revanche, le OR calculé en comparant les 1^{er} et 2^e tertiles chez les femmes ménopausées ont montré une diminution significative du risque de cancer en fonction de l'augmentation des BPC dans les lipides plasmatiques (OR = 0,59; IC95 % = 0,38 – 0,92), de même que pour les femmes avec les récepteurs hormonaux inactifs dans le 3^e tertile d'exposition (OR = 0,46; IC95 % = 0,24 – 0,90).

3. Zheng et coll. (2000b); Zhang et coll. (2004)

Des femmes du comté de Tolland et des femmes hospitalisées à l'hôpital du comté de New Haven dans l'État du Connecticut ont participé à une étude cas-témoins pour évaluer l'association entre l'exposition aux BPC et l'incidence du cancer du sein (Zheng et coll., 2000b; Zhang et coll., 2004). Une première phase de collecte de sang a été réalisée entre 1995 et 1997 auprès de 475 femmes avec cancer du sein et de 502 femmes témoins appariées. La deuxième phase de l'étude s'est exécutée entre 1999 et 2000 auprès de 374 cas et 406 témoins appariés. Les neuf congénères de BPC suivants ont été mesurés dans les lipides plasmatiques des échantillons : 74, 118, 138, 153, 156, 170, 183 et 187.

Zheng et coll. (2000b) ont étudié les données collectées lors de la première phase. Les moyennes des concentrations de BPC totaux chez les cas et les témoins ont été comparées selon différentes stratifications. Dans le but de calculer des OR, ces auteurs ont divisé en quartiles l'ensemble des témoins selon : *i*) leur concentration du congénère potentiellement imitateur d'oestrogènes (BPC 187); *ii*) leur concentration de la somme des congénères de BPC potentiellement anti-oestrogènes (BPC 74, 118, 138, 156 et 170); *iii*) leur concentration de la somme des congénères de BPC inducteurs de type phénobarbital CYP1A et CYP 2B (BPC 153, 180 et 183). De plus, des OR basés sur des tertiles de la distribution des concentrations en BPC totaux chez les témoins ont été calculés pour l'ensemble des femmes ainsi que pour des sous-groupes de femmes en fonction de leur historique d'allaitement. Tout ces OR ont été ajustés en fonction de différents facteurs potentiellement confondants (p. ex., indice de masse corporelle, âge de la ménopause, historique de cancer dans la famille).

Pour les femmes de l'étude de Zheng et coll. (2000b), les concentrations de BPC totaux chez les cas étaient similaires à celles des témoins, avec des concentrations moyennes respectives de 733,1 et de 747,6 µg/kg de lipides plasmatiques. Les moyennes géométriques chez les cas et chez les témoins n'étaient pas significativement différentes, même en stratifiant en fonction de la région de l'étude, du stade du cancer (*in situ* versus envahissant), de l'état des récepteurs oestrogéniques (actif versus inactif) et du type de traitement (chimiothérapie, chirurgie ou combinaison) ($p > 0,33$). En outre, aucun des 17 OR ajustés n'était significatif ($p > 0,05$), de même que les sept tests de tendance ($p > 0,40$).

Dans la seconde phase de l'étude, Zhang et coll. (2004) ont examiné les interactions possibles entre l'exposition aux BPC et certains génotypes du cytochrome CYP1A (*i.e.*, les génotypes M1, M2, M4). Chaque interaction a été vérifiée à partir de calculs de OR basés sur quatre sous-groupes de femmes : *i*) sans le génotype et une concentration en BPC inférieure à la médiane des témoins; *ii*) sans le génotype et une concentration supérieure à la médiane; *iii*) avec le génotype et une concentration inférieure à la médiane; *iv*) avec le génotype et une concentration supérieure à la médiane. Les OR ont été établis en considérant le groupe (*i*) comme référence. Ces OR ont été calculés pour l'ensemble des femmes et aussi pour les deux sous-groupes de femmes ménopausées et préménopausées.

Zhang et coll. (2004) ont observé un risque de développer un cancer du sein plus élevé chez les femmes possédant le génotype M2 que chez les autres (OR = 2,1; IC95 % = 1,1 – 3,9) et ce, peu importe les niveaux de BPC mesurés dans le plasma. Le OR calculé était significativement supérieur à un pour le groupe de femmes possédant cette variante génétique et dont les concentrations en BPC étaient supérieures à la médiane (OR = 3,6; IC95 % = 1,5 – 8,2). Chez ces femmes qui possédaient ce génotype M2 et des concentrations en BPC élevées, le risque augmentait chez les femmes ménopausées (OR = 4,3; IC95 % = 1,6 – 12) alors qu'il n'était plus statistiquement significatif chez les femmes préménopausées. Pour le génotype M1, il n'y a qu'en présence de concentrations de BPC au-dessus de la médiane que le OR calculé pour l'ensemble des femmes était significativement supérieur à un (OR = 1,5; IC95 % = 1,0 – 2,4); le OR n'était plus augmenté statistiquement lorsque que les femmes ont été stratifiées selon leur statut ménopausique. Aucun résultat significatif n'a été observé pour le génotype M4.

4. Demers et coll. (2000, 2002)

Demers et coll. (2000,2002) ont réalisé une étude cas-témoins pour étudier l'association entre les niveaux d'exposition aux BPC et le cancer du sein. La population à l'étude était composée de 314 patients ayant un cancer du sein diagnostiqué durant la période de 1994 à 1997, dans quatre hôpitaux de la ville de Québec, et aussi composée de deux groupes témoins. Le premier groupe était constitué de 208 femmes hospitalisées dans les mêmes hôpitaux pour une cause de maladie autre que le cancer et le second groupe de témoins était constitué de 305 femmes sans maladie connue, résidant dans la ville de Québec. Des prélèvements sanguins ont été effectués chez chaque participante pour y mesurer les 14 congénères suivants : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187.

Demers et coll. (2000) se sont basés sur les concentrations du congénère 153 pour évaluer l'exposition aux BPC des cas et des témoins. À l'aide de la mesure du OR, les niveaux d'exposition chez les cas ont été comparés aux niveaux chez le groupe de témoins hospitalisés, d'une part, et chez les témoins en santé, d'autre part. Ces OR ont été établis à partir des quintiles des concentrations en BPC 153 chez les témoins. De plus, sur la base des tertiles des concentrations de l'ensemble des témoins, ces auteurs ont calculé des OR pour différents sous-groupes : *i*) dimension de leur tumeur (< 2 cm versus \geq 2cm); *ii*) l'implication des ganglions lymphatiques dans le mécanisme de défense (actif versus non-actif). Pour ces derniers OR, il s'agissait de comparer les cas entre eux selon ces deux particularités du cancer.

Dans l'étude de Demers et coll. (2000), la concentration moyenne du congénère 153 chez les cas était de 58,7 μ g/kg de lipides plasmatiques alors que, chez les femmes témoins hospitalisées, elle était de 53,3 μ g/kg de lipides plasmatiques et de 55,6 μ g/kg de lipides plasmatiques chez les autres témoins. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p > 0,05$). Le seul OR significatif, sur 12 rapportés, a été calculé à partir du 3^e tertile pour le sous-groupe composé de cas chez qui les ganglions lymphatiques étaient activés (OR = 2,12; IC95 % = 1,05 – 4,30).

Par ailleurs, Demers et coll. (2002) ont comparé les concentrations des 14 congénères mesurés dans les lipides plasmatiques des 314 cas avec celles des 523 témoins. Ces auteurs ont calculé aussi des OR pour l'ensemble des femmes de l'étude et pour les sous-groupes de femmes séparées selon leur statut

de ménopause. En somme, 90 OR ont été présentés dans cette étude en se référant au 1^{er} quartile des distributions des concentrations des 14 congénères chez les témoins.

Des 14 congénères mesurés, seuls les congénères 99, 118 et 156 présentaient des niveaux significativement plus élevés chez les cas ($p < 0,05$). Les OR calculés pour les 4^e quartiles des congénères 118 et 156 étaient significativement plus élevés que un (*i.e.*, OR = 1,60 et IC95 % = 1,01 – 2,53 pour le congénère 118; OR = 1,80 et IC95 % = 1,11 – 2,94 pour le congénère 156). Ces résultats demeurent statistiquement significatifs pour les femmes préménopausées mais pas pour celles ménopausées. De la même façon, les OR observés avec la comparaison du 4^e et 1^{er} quartiles de la somme des trois congénères mono-ortho (BPC 105, 118, 156) étaient significatifs pour l'ensemble des femmes (OR = 2,02; IC95 % = 1,24 – 3,28) et pour les femmes préménopausées (OR = 2,60; IC95 % = 1,02 – 6,63), mais pas pour le sous-groupe de femmes ménopausées. Tous les autres OR calculés par Demers et coll. (2002) n'étaient pas significatifs.

5. Moysich et coll. (1998, 1999)

Une recherche menée auprès de femmes ménopausées dans l'Ouest de l'État de New York visait à étudier l'association entre l'exposition aux organochlorés et le cancer du sein (Moysich et coll., 1998, 1999). Entre 1986 et 1991, une collecte de sang a été effectuée chez 154 femmes avec cancer du sein et 192 femmes sans cancer; toutes ces femmes avaient la peau de couleur blanche. Dans le sérum de chaque échantillon, 73 congénères de BPC ont été mesurés.

Moysich et coll. (1998) ont calculé des OR en fonction des tertiles d'exposition des témoins exprimés en concentrations de BPC totaux ou en concentrations de congénères fortement, modérément ou faiblement chlorés, ainsi qu'en fonction du nombre de congénères détectés. En tout, 30 OR ont été calculés dans cette étude, soit dix à partir des trois sous-groupes suivants : *i*) toutes les femmes ($n = 346$); *ii*) celles avec enfant allaité ($n = 107$); *iii*) celles avec enfant non allaité ($n = 191$).

Les concentrations moyennes de BPC totaux étaient similaires chez les 154 cas et chez les 192 témoins ($\approx 4,2 \mu\text{g/kg}$ de sérum). Dans l'étude de Moysich et coll. (1998), un seul OR calculé pour l'ensemble des femmes était significatif; le OR pour les femmes du 2^e tertile des concentrations des congénères faiblement chlorés était de 2,04 (IC95 % = 1,09 – 3,83). Par ailleurs, les calculs basés uniquement chez les femmes avec un enfant non allaité indiquaient un risque statistiquement significatif chez celles appartenant au 3^e tertile des concentrations de BPC totaux (OR = 2,87; IC95 % = 1,01 – 7,79) et de congénères modérément chlorés (OR = 3,57; IC95 % = 1,10 – 8,60), de même que chez celles appartenant au 3^e tertile du nombre de congénères détectés (OR = 3,31; IC95 % = 1,04 – 11,3).

Moysich et coll. (1999) ont, quant à eux, étudié l'effet de l'interaction entre les concentrations de BPC totaux dans le sérum et la présence d'un génotype du cytochrome CYP1A sur le risque de cancer du sein. Ces auteurs ont identifié ce génotype comme étant le génotype CYP1A1 substitution de l'acide aminé isoleucine en valine sur l'exon 7 (ce qui correspondrait au génotype M2 selon la nomenclature utilisée par Li et coll. (2004) et par Zhang et coll. (2004)). Trois OR ont été calculés en comparant le groupe de femmes sans le génotype M2 et montrant des concentrations de BPC sous la médiane des témoins avec : *i*) le groupe sans le génotype M2 et une concentration supérieure à cette médiane ; *ii*) le

groupe avec le génotype M2 et une concentration inférieure à cette médiane; *iii*) avec le génotype M2 et une concentration supérieure à cette médiane.

Dans un premier temps, les résultats de l'analyse de Moysich et coll. (1999) montrent qu'indépendamment du niveau de BPC dans le sérum, les femmes avec le génotype M2 ainsi que celles présentant des concentrations de BPC totaux au-dessus de la médiane (3,72 µg/kg de sérum), avec ou sans génotype M2, n'étaient pas significativement plus à risque que les autres femmes. Dans un deuxième temps, les femmes les plus exposées aux BPC, qui possédaient la variante génétique M2, étaient significativement plus à risque que celles moins exposées sans cette variante (OR = 2,9; IC95 % = 1,18 – 7,45). Par ailleurs, les autres OR calculés pour les deux autres groupes n'étaient pas statistiquement significatif ($p > 0,05$).

6. Charlier et coll. (2004)

L'étude de Charlier et coll. (2004) comprenait 60 femmes avec un diagnostic de cancer du sein et 60 femmes sans cancer. L'année et le lieu de collecte ne sont cependant pas mentionnés dans cette publication. Des échantillons sanguins ont été collectés chez ces femmes et analysés en laboratoire pour y mesurer les concentrations plasmatiques des congénères 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180. Les congénères 28 et 118 étaient sous le seuil de détection dans tous les échantillons. Des OR ont été déterminés par régressions logistiques dans lesquelles étaient contrôlés certains facteurs confondants (p. ex., âge, ménopause, hormonothérapie). Ces régressions ont permis d'établir les différences entre les niveaux d'exposition sur la base d'un changement de 1 µg/L de plasma pour chaque congénère.

La concentration moyenne de la somme des congénères chez les cas (7,08 µg/L de plasma) était significativement supérieure à celle chez des témoins (5,10 µg/L de plasma) ($p = 0,012$). Une différence statistiquement significative a aussi été observée avec les congénères 138 et 153 ($p = 0,0068$ et $p < 0,0001$, respectivement). Le seul congénère présentant un risque significatif était le congénère 153 (OR = 1,8; IC95 % = 1,4 – 2,5).

Études de cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte

1. Høyer et coll. (1998, 2000a,b)

Høyer et coll. (1998) ont réalisé une étude de cohorte longitudinale auprès de 7 712 femmes résidant dans la ville Copenhague au Danemark, entre 1976 et 1993, afin d'étudier l'association entre l'exposition à différents organochlorés et l'incidence de certaines maladies telles les cancers et les douleurs thoraciques. Au cours de ces 17 années, 268 femmes ont développé un cancer du sein; celles-ci ont été appariées à 469 femmes sans cancer qui faisaient partie de la cohorte. Des concentrations de BPC étaient disponibles chez 237 des 268 femmes avec cancer et chez les 469 femmes du groupe témoin. Les concentrations de 28 congénères de BPC ont, entre autres, été mesurées dans le sérum de ces femmes et les moyennes de ces concentrations ont été comparées entre les cas et les témoins. Høyer et coll. (1998) ont de plus calculé trois OR ajustés en fonction de différents facteurs potentiellement confondants (p. ex., poids, grandeur, statut ménopausique) en séparant la distribution des concentrations de BPC totaux chez les témoins en quartiles.

La médiane des concentrations de BPC totaux mesurées dans les échantillons sanguins collectés en 1976, chez l'ensemble des femmes de l'étude de Høyer et coll. (1998), était de 1 099,89 µg/kg de lipides. Ces auteurs n'ont obtenu aucune association statistiquement significative entre l'incidence du cancer du sein pendant ces années de suivi et les concentrations de BPC mesurées en 1976 ($p > 0,05$). De plus, aucun des trois OR calculés n'a été significatif ($p > 0,05$).

Høyer et coll. (2000a) ont, quant à eux, analysé exactement les mêmes données que Høyer et coll. (1998) mais, cette fois-ci, en évaluant l'exposition aux BPC à partir des concentrations de congénères 118 et 138. En prenant le 1^{er} quartile comme groupe de référence, le OR était significativement supérieur à un chez les femmes avec des concentrations du congénère 118 dans le 2^e quartile (OR = 1,9; IC95 % = 1,1 – 3,1).

Dans les études de Høyer et coll. (2000a, b), 78 % des femmes de la cohorte de la ville Copenhague ont fourni, entre 1981 et 1983, des échantillons sanguins de manière à évaluer l'évolution des organochlorés dans le temps. Parmi les femmes ayant fourni deux prélèvements sanguins, un cancer du sein a été diagnostiqué chez 195 d'entre elles au cours de la période de suivi, soit entre 1976 et 1993. Le cancer a été diagnostiqué après la deuxième prise de sang chez 155 d'entre elles. À titre de témoins, 264 femmes sans cancer ont été sélectionnées dans cette cohorte. Høyer et coll. (2000a) ont calculé une quinzaine de OR, en évaluant l'exposition des 155 cas et 264 témoins à partir de la moyenne des concentrations en BPC dans les lipides plasmatiques des deux collectes. Les quartiles des concentrations des BPC totaux et des congénères les plus importants (118, 138, 153 et 180) des témoins ont servi d'indicateur de l'exposition.

Høyer et coll. (2000a) rapportent que les concentrations en BPC dans le sang avaient diminué légèrement mais significativement entre les deux collectes ($p < 0,05$). En fait, la moyenne des concentrations de BPC totaux mesurées chez les 155 cas ainsi que chez 274 témoins était de 1 101,5 µg/kg de lipides dans les échantillons prélevés en 1976, comparativement à 979,2 µg/kg de lipides dans ceux prélevés entre 1981-1983. Parmi les 15 OR rapportés par Høyer et coll. (2000a), seules les femmes du 4^e quartile des concentrations du congénère 138 présentaient des risques significativement élevés (OR = 2,1; IC95 % = 1,0 – 4,4) et ce, après avoir contrôlé pour le changement de poids entre les deux collectes. D'ailleurs, le test de tendance linéaire a été significatif pour ce congénère ($p = 0,04$) mais pas pour les autres congénères.

Høyer et coll. (2000b) ont, pour leur part, analysé le taux de survie chez les femmes avec cancer du sein. Parmi les 195 femmes diagnostiquées après la 1^{re} prise de sang, 64 % sont décédées entre 1976 et 1993 (125 femmes) tandis que 81 % des 155 femmes (101 femmes) qui ont eu leur diagnostic suite à la 2^e prise de sang, sont décédées avant la fin de la période d'observation (*i.e.*, 101 femmes). Aucune association entre le taux de survie et les différents indicateurs de l'exposition aux BPC n'a été observée ($p > 0,05$). Les ajustements pour l'âge, les caractéristiques de la tumeur (grandeur, le statut et la participation ou non des ganglions lymphatiques) et le temps entre la collecte et le diagnostic n'ont pas eu d'influence sur les résultats.

2. Ward et coll. (2000)

Ward et coll. (2000) ont constitué une cohorte de 25 431 femmes norvégiennes à partir des 300 000 individus qui ont fourni un échantillon sanguin, entre 1973 et 1991, pour la banque de sang Janus en Norvège. Tous ces échantillons avaient été rapidement congelés après la collecte pour des fins scientifiques. Le suivi de santé des 25 431 femmes de la cohorte, effectué jusqu'à la fin de l'année 1993, a indiqué que 272 femmes avaient développé un cancer du sein au cours de cette période de 20 ans. Toutes les femmes avec cancer avaient reçu leur diagnostic au moins deux ans suivant la prise de sang. Ward et coll. (2000) ont analysé les concentrations de BPC (BPC 77, 126 et 169 et 36 autres congénères) dans les échantillons sanguins de 150 femmes avec cancer et de 150 autres femmes appariées aux cas, en fonction de l'âge et de l'année de la collecte. La distribution des concentrations de BPC mesurés chez les témoins a été divisée en quartiles afin de vérifier l'effet de l'augmentation de la concentration de différents regroupements de congénères et de la concentration de BPC totaux sur l'incidence de cancer.

Aucune différence significative n'a été observée entre la moyenne des concentrations de BPC totaux obtenue chez les cas (776,1 µg/kg de lipides plasmatiques) et celle obtenue chez les témoins (806,6 µg/kg de lipides plasmatiques) ($p = 0,47$). Après avoir classifié les congénères de BPC conformément à leur mécanisme d'action (potentiellement imitateurs d'oestrogènes, potentiellement anti-oestrogènes et inducteurs de type phénobarbital CYP1A et CYP 2B), les différences des concentrations moyennes restaient non significatives ($p > 0,05$). De plus, tous les 18 OR calculés à partir des quartiles d'exposition des BPC totaux et des trois groupes de congénères étaient inférieurs à 1, sans toutefois être significatifs ($p > 0,05$). Les mêmes résultats non significatifs ont été ensuite reproduits en contrôlant l'âge, la durée entre la prise de sang et le diagnostic, ainsi que l'état des récepteurs d'oestrogènes et de progestérones.

3. Wolff et coll. (2000)

Une étude de cohorte prospective a été réalisée dans la ville de New York aux États-Unis pour étudier l'impact des hormones et des contaminants environnementaux dans l'étiologie du cancer chez la femme (Wolff et coll., 2000). Le recrutement de 14 275 participantes en santé a été réalisé, entre 1985 et 1991, à l'Institut Guttman pour étudier l'association de ces facteurs de risque avec le cancer du sein. Les femmes avec médication hormonale, ou enceinte depuis 6 mois avant leur visite à l'Institut, n'ont pas été admises dans cette cohorte. Parmi les femmes de la cohorte, entre le moment de la 1^{re} prise de sang jusqu'à la fin du suivi en octobre 1994, il y a eu 148 cas de cancer du sein diagnostiqués au moins 6 mois après la prise de sang. Pour chaque cas, au moins une femme sans maladie au moment du diagnostic leur a été appariée selon leur statut de ménopause, leur âge et la date de leur 1^{re} prise de sang. Les échantillons sanguins de 295 témoins ainsi que des 148 cas ont été analysés en laboratoire, pour y mesurer les concentrations de BPC totaux; le nombre de congénères mesurés n'était toutefois pas mentionné. Wolff et coll. (2000) ont analysé les risques de développer un cancer du sein en fonction du quartile de concentrations en BPC totaux auxquelles les femmes témoins appartenaient. Les calculs de OR ont été établis avec seulement 110 cas et 213 témoins et ajustés en fonction de facteurs potentiellement confondants (p. ex., indice de masse corporelle, statut de la ménopause lors de la collecte).

Les moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux mesurées chez les cas et les témoins étaient respectivement de 683 µg/kg et de 663 µg/kg de lipides plasmatiques. De plus, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la concentration moyenne de BPC totaux chez les femmes ayant des récepteurs d'œstrogènes inactifs dans les cellules cancéreuses (23 cas) et les 42 femmes témoins avec lesquelles elles ont été appariées ($p > 0,05$). Finalement, chez les femmes avec récepteurs actifs, les concentrations de BPC totaux étaient similaires à celles mesurées chez les femmes témoins appariées (44 cas et 83 témoins). Aucun résultat significatif n'a été observé sur les trois OR obtenus par comparaison des quartiles supérieurs avec le premier quartile ($p > 0,05$).

4. Hunter et coll. (1997); Laden et coll. (2001a, 2002)

En 1976, 121 700 infirmières mariées, habitant dans 11 États américains, ont participé à une importante étude de cohorte longitudinale. En 1989 et en 1990, des échantillons de sang ont été collectés chez 32 826 d'entre elles afin d'y mesurer certains contaminants environnementaux, dont 21 congénères de BPC. Parmi ces femmes, 240 ont développé un cancer du sein entre le moment de la collecte de sang et la fin du suivi en 1992 présenté par Hunter et coll. (1997) alors que le nombre de cas s'est élevé à 381 pour le suivi rapporté par Laden et coll. (2001a). Toutefois, à partir de 1992, ces auteurs ont continué jusqu'au 1^{er} juin 1994 à suivre l'état de santé seulement chez les femmes ménopausées de cette cohorte d'infirmières. Étant donné que les femmes de la cohorte étaient déjà infirmières en 1976, il est probable que la majorité des infirmières encore vivantes en 1992 avaient atteint l'âge de la ménopause. Des femmes en santé de la cohorte ont été appariées aux cas en fonction de plusieurs caractéristiques pouvant avoir une influence sur l'incidence de cancer du sein : l'âge, le statut ménopausique, l'hormonothérapie, etc. Pour les deux suivis, les concentrations en BPC totaux mesurées chez le groupe témoin sont similaires à celles mesurées chez les cas (avec, pour les deux groupes, une moyenne de l'ordre de 540 µg/kg de lipides plasmatiques).

Hunter et coll. (1997) ont calculé, à partir des données colligées chez 230 cas et 230 témoins du 1^{er} suivi, l'association entre les concentrations de BPC totaux et le développement de cancers du sein. La distribution des concentrations de BPC totaux chez les témoins a été divisée en quintiles, ce qui a permis de calculer des OR en se référant au 1^{er} quintile. Les OR ont été ajustés pour les facteurs suivants : participation ou non des ganglions lymphatiques, état des récepteurs d'œstrogènes, moment du diagnostic et statut de la ménopause. Dans les quatre quintiles, il n'y a pas eu d'association significative entre le cancer du sein et les concentrations de BPC totaux.

Laden et coll. (2001a) ont, quant à eux, comparé entre les cas et les témoins suivi jusqu'en 1994 les indicateurs de l'exposition aux BPC suivants: *i*) concentrations en BPC totaux et *ii*) concentrations de chacun des quatre congénères les plus importants (BPC 118, 138, 153 et 180). Les OR calculés pour l'ensemble des femmes étaient basés sur les quintiles de la distribution chez les témoins de ces quatre indicateurs. Ensuite, ces femmes ont été stratifiées en fonction de leur indice de masse corporelle, de l'historique d'allaitement et de la région de résidence. Des OR ont été calculés dans chaque sous-groupe à partir des tertiles de la distribution des concentrations de BPC totaux. Ces auteurs rapportent environ 80 OR selon différents sous-groupes de femmes et différentes mesures d'exposition.

À partir de l'ensemble des femmes à l'étude, Laden et coll. (2001a) ont obtenu des OR, basés sur les quintiles, majoritairement inférieurs à un, sans toutefois être statistiquement significatifs ($p > 0,05$). Pour les sous-groupes de femmes, un seul OR a été significativement supérieur à un, celui chez les

femmes sans enfant du 3^e tertile (OR = 5,30; IC95 % = 1,06 – 26,57). Cependant, les OR calculés en comparant le 3^e tertile avec le 1^{er}, chez les femmes ayant un indice de masse corporelle élevé et chez celles de la région du Centre-Ouest des États-Unis, étaient significativement inférieurs à un, avec respectivement OR = 0,26 (IC95 % = 0,09 – 0,76) et OR = 0,25 (IC95 % = 0,10 – 0,64). Cette diminution du risque a aussi été observée chez les femmes de la région du Centre-Ouest, dans le 2^e tertile d'exposition (OR = 0,35; IC95 % = 0,14 – 0,84).

Par ailleurs, Laden et coll. (2002) ont vérifié les interactions entre l'incidence du cancer et les niveaux de BPC totaux chez les femmes ayant participé au 2^e suivi, selon la présence ou l'absence de deux génotypes du cytochrome CYP1A, soit le CYP1A1 avec substitution de l'acide aminé isoleucine en valine sur l'exon 7 (ce qui correspondrait au génotype M2) et le MspI avec substitution de thymine à cytosine au nucléotide 6235. Laden et coll. (2002) ont divisé les femmes témoins en tertiles en fonction de la distribution des concentrations en BPC totaux. Ensuite, pour chaque génotype étudié, ils ont séparé ces tertiles en deux, selon si la femme avait ou n'avait pas le génotype. Ces regroupements ont donc permis de calculer, pour chaque génotype, cinq OR en prenant comme groupe de référence les femmes dans le 1^{er} tertile des concentrations de BPC totaux et sans le génotype. Ces OR ont été établis pour l'ensemble des femmes et aussi pour les femmes ménopausées. Au total, ces auteurs ont présenté une vingtaine de OR.

Seules les femmes ménopausées ayant le génotype M2 et des concentrations de BPC totaux dans le 3^e tertile ont présenté un risque relativement élevé mais non statistiquement significatif (OR = 2,78; IC95% = 0,99 – 7,82). En incluant les femmes préménopausées dans ce calcul, le OR chute à 1,36 et reste non significatif. Le test pour vérifier l'interaction entre le génotype M2 et les concentrations de BPC totaux a été significatif ($p = 0,05$). Aucun résultat n'a été statistiquement significatif pour le génotype *MspI*.

10.7.3.2 Cancer de l'endomètre

La comparaison des résultats obtenus dans des études épidémiologiques portant sur la relation « cancer du sein – hormonothérapie » et ceux obtenus dans des études portant sur la relation « cancer de l'endomètre – hormonothérapie » indique que l'endomètre serait plus sensible que le sein à la présence d'oestrogènes (Weiderpass et coll., 2000). Devant ce résultat et en considérant le caractère hormonomimétique de certains congénères de BPC, on pouvait s'attendre à ce que l'association entre l'exposition à ces substances et le cancer de l'endomètre soit plus forte que celle rapportée avec le cancer du sein. Sturgeon et coll. (1998) ainsi que Weiderpass et coll. (2000), dans les deux études cas-témoins décrites ci-dessous, ont fait une analyse de l'association statistique entre l'exposition environnementale aux BPC et le cancer de l'endomètre.

1. Sturgeon et coll. (1998)

Sturgeon et coll. (1998) ont évalué, dans une étude cas-témoins, la relation entre l'exposition environnementale aux organochlorés et le cancer de l'endomètre. Sept hôpitaux situés dans cinq États américains (Illinois, Pennsylvanie, Californie, Minnesota, Caroline du Nord) ont participé à l'étude et les femmes ayant eu un diagnostic de cancer de l'endomètre entre 1987 et 1990 ont ainsi été approchées. Dans l'appariement des cas et des témoins, Sturgeon et coll. (1998) ont tenu compte à la fois de l'âge, de l'ethnie et du lieu de résidence. Au total, 325 cas et 217 témoins âgés en moyenne de 57 ans ont été recrutés et un échantillon sanguin a été prélevé chez chacun d'entre eux. Cependant, les

analyses de laboratoire, où 27 congénères de BPC ont été mesurés, n'ont été effectuées que pour 90 paires de cas-témoins. Sturgeon et coll. (1998) ont calculé les OR après avoir catégorisé les cas et les témoins en quartiles d'exposition, selon les concentrations de BPC totaux dans les lipides mesurés chez les témoins. Des OR ont aussi été calculés à partir des concentrations de congénères classés selon leurs mécanismes d'action (potentiellement imitateurs d'œstrogène, potentiellement anti-œstrogène et inducteurs de type phénobarbital CYP1A et CYP2B). Tout ces OR ont été ajustés pour le poids corporel des femmes.

Les concentrations médianes de BPC totaux étaient de 302 et de 350 µg/kg de lipides plasmatiques chez les cas et chez les témoins respectivement ($p = 0,48$). Aucuns des 11 OR rapportés n'ont été significativement différents de 1 ($p > 0,05$).

2. Weiderpass et coll. (2000)

Weiderpass et coll. (2000), dans une étude cas-témoins, ont évalué la relation entre l'exposition environnementale aux organochlorés et l'occurrence de cancer de l'endomètre chez des femmes âgées de 50 à 74 ans. Ces femmes résidaient dans 12 comtés en Suède, où les habitants sont reconnus comme étant les plus grands consommateurs de poissons de la population suédoise.

Entre février 1996 et novembre 1997, au total 359 femmes, 154 ayant eu un diagnostic de cancer de l'endomètre (les cas) et 205 femmes pour lesquelles aucun diagnostic de cancer n'a été posé (les témoins), ont été recrutées. Dans l'appariement des cas et des témoins, Weiderpass et coll. (2000) ont tenu compte de l'âge des participantes. Par ailleurs, toutes les femmes faisant partie de cette étude étaient nées en Suède, n'avaient jamais effectué d'hormonothérapie et n'avaient pas subi d'hystérectomie.

Weiderpass et coll. (2000) ont évalué la charge corporelle de BPC totaux à partir des concentrations sanguines à la fois des dix congénères de BPC mesurés (BPC 28, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 167 et 180), des BPC totaux et de trois groupes d'organochlorés classés en fonction de leur mécanisme d'action respectif. Ces derniers sont : *i*) les organochlorés imitateurs d'œstrogènes, *ii*) les organochlorés anti-œstrogènes et *iii*) les organochlorés sans aucun effet connu sur les hormones. Weiderpass et coll. (2000) ont analysé l'association entre l'exposition environnementale aux différents organochlorés et l'occurrence de cancer de l'endomètre par le calcul de OR ajustés, d'une part, en fonction de l'âge et, d'autre part, en fonction de l'âge et de l'indice de masse corporelle. Quel que soit le type de contaminant considéré, les cas comme les témoins ont été subdivisés en quartiles selon les différents indicateurs de la charge corporelle des témoins, le premier quartile représentant le groupe de référence.

Weiderpass et coll. (2000) ont présenté les concentrations médianes et moyennes pour chaque congénère mesuré sans les additionner. La somme des concentrations moyennes des dix congénères étaient de 611,6 µg/kg de lipides chez les cas et de 599,6 µg/kg de lipides chez les témoins. Seules les moyennes des concentrations des congénères 28, 118 et 167 ont été jugées statistiquement plus élevées chez les cas par rapport aux témoins ($p = 0,02$, $p = 0,01$ et $p = 0,06$, respectivement). Parmi les 24 OR rapportés au sujet de l'exposition aux BPC qui ont été ajustés uniquement selon l'âge, seulement ceux qui concernaient le congénère 118 chez les femmes du 4^e quartile et le congénère 167 chez les femmes du 2^e et 4^e quartile étaient à la limite de la signification. En effet, la borne inférieure des intervalles de

confiance des OR étaient près de la valeur 1 : pour le BPC 118, OR = 1,9 (IC95 % = 1,0 – 3,7) et pour le BPC 167, OR = 2,2 (IC95 % = 1,1 – 4,2) dans le 2^e quartile et OR = 2,0 (IC95 % = 1,0 – 4,1) dans le 4^e quartile. D'autre part, parmi les 24 OR pour lesquels l'âge et l'indice de masse corporelle ont été contrôlés, il y a seulement le OR du 2^e quartile pour le congénère 167 qui était à la limite de signification (OR=2,0; IC95 % = 1,0 – 3,9). Il faut noter qu'aucun des OR calculés à partir des concentrations de BPC totaux n'était significativement différent de un.

10.7.3.3 Cancer des testicules et de la prostate

La relation entre l'exposition aux BPC et l'occurrence de cancer au niveau du système reproducteur des hommes a été évaluée dans deux études épidémiologiques : l'une portant sur le cancer des testicules et l'autre sur le cancer de la prostate. C'est la capacité de certains congénères de BPC à moduler des hormones telles que l'œstrogène et l'androgène qui a motivé les auteurs à étudier ce type de relations. L'exposition maternelle à des niveaux d'hormones œstrogènes élevés, lors du premier trimestre de grossesse, a en particulier été soupçonnée d'être un facteur de risque dans le développement du cancer des testicules à l'âge adulte (Hardell et coll., 2003).

1. Hardell et coll. (2003); Joffe (2004)

Hardell et coll. (2003), dans une étude cas-témoins, ont vérifié l'association entre l'exposition prénatale ou postnatale à certains contaminants environnementaux et l'augmentation du taux d'incidence du cancer de testicules, augmentation qui a été observée lors des dernières décennies. Ainsi, en Suède, entre 1997 et 2000, des hommes atteints d'un cancer des testicules – les cas – ainsi que leurs mères ont été recrutés. De même, des hommes sans diagnostic de cancer – les témoins – ainsi que leurs mères ont été recrutés dans la population suédoise générale. Dans l'appariement des cas et des témoins, à la fois l'âge des hommes et de celui des mères a été pris en compte. Au moment du recrutement, des échantillons sanguins ont été collectés chez les cas, les témoins, ainsi que chez leurs mères respectives. Différents contaminants environnementaux, dont 38 congénères de BPC, ont ainsi été mesurés. Au total, chez les cas, 61 hommes et seulement 44 de leurs mères ont fourni un échantillon sanguin; chez les témoins, ces nombres étaient de 58 et 45, respectivement. L'âge moyen des hommes était de 31 – 32 ans et celui des mères de 57 ans.

Hardell et coll. (2003) ont dichotomisé l'exposition aux BPC à partir de la médiane des concentrations sanguines de BPC totaux obtenues à la fois chez les témoins et chez leurs mères. Chez les cas comme chez les témoins, le groupe ayant une concentration sanguine de BPC totaux supérieure à cette médiane était considéré « le groupe exposé » et celui ayant cette concentration en-dessous était « le groupe non exposé ». Ainsi, en comparant le groupe exposé avec le groupe non exposé, les auteurs ont calculé des OR ajustés en fonction de l'âge et de l'indice de masse corporelle de chaque participant.

Aucune différence statistiquement significative dans la concentration moyenne de BPC totaux n'a été notée entre les cas et les témoins. Cette concentration était de 395 µg/kg de lipides plasmatiques chez les cas comme chez les témoins. Cependant, chez les mères des cas, la concentration moyenne de BPC totaux était de 859 µg/kg de lipides plasmatiques alors qu'elle n'était que de 592 µg/kg de lipides plasmatiques chez les mères des témoins; cette différence était significative (p = 0,0006). Par ailleurs, les OR calculés à partir des concentrations en BPC totaux de l'ensemble des hommes n'étaient pas significativement différents de la valeur un et ce, autant lorsque les cas ont été séparés en fonction du type de cancer (séminome ou non). Par ailleurs, le OR calculé à partir des concentrations de BPC

totaux de toutes les mères était significativement supérieur à la valeur un (OR = 3,8; IC95 % = 1,4 – 10,0). Ce résultat demeurait significatif sur la base des concentrations des mères des hommes avec cancers des testicules de type non séminome (OR = 4,3; IC95 % = 1,3 – 14) mais n'était plus significatif pour les autres mères (OR = 3,1; IC95 % = 0,7 – 14,0).

Joffe (2004) a effectué une réflexion au sujet des résultats de l'étude de Hardell et coll. (2003). Ce chercheur s'est demandé si le recrutement des cas et des témoins dans cette étude n'a pas pu engendrer des biais de sélection. Dans un premier temps, dans l'étude de Hardell et coll. (2003), il n'y a eu aucune mention des critères de sélection parmi tous les patients ayant eu un diagnostic de cancer des testicules dans les hôpitaux ciblés. Selon Joffe (2004), si les cas provenaient d'un milieu agricole où les niveaux d'exposition aux pesticides étaient plus élevés que dans la population générale, ces patients auraient été plus enclins à participer à ce genre d'étude. Dans un deuxième temps, Joffe (2004) a souligné le fait qu'en sélectionnant les témoins dans la population générale suédoise, Hardell et coll. (2003) n'ont pas contrôlé le facteur géographique; ce facteur aurait pu être contrôlé en ciblant les régions des hôpitaux où étaient traités les cas. Il est donc possible que, dans l'étude de Hardell et coll. (2003), la proportion résidant en milieu agricole ait été différente chez les cas de celle chez les témoins.

Il est à noter que l'évaluation de l'exposition prénatale a été évaluée à partir des concentrations de BPC totaux mesurées dans les échantillons sanguins des mères collectés environ 30 ans après l'accouchement. Cette mesure de l'évaluation prénatale engendre probablement une mauvaise classification de l'exposition. En fait, avec une demi-vie d'élimination variant de quelques mois à plus de 20 ans, selon les congénères (voir Chapitre 1), les mesures effectuées en 1997 – 2000 ne peuvent être représentatives d'une exposition ancienne de 30 ans, soit le moment où les hommes de cette étude sont nés.

2. Ritchie et coll. (2003)

Ritchie et coll. (2003), dans une étude de type cas-témoins, ont analysé l'association entre l'exposition environnementale aux organochlorés et le cancer de la prostate. Dans l'État de l'Iowa aux États-Unis, entre mai 2000 et mai 2001, 58 hommes atteints de ce cancer ont été recrutés. Ces hommes étaient suivis dans deux cliniques médicales d'urologie situées dans la même région. Les témoins, 95 hommes sans histoire de cancer de la prostate, ont été recrutés entre janvier et juin 2001 lors d'une visite annuelle de suivi de santé dans des cliniques médicales situées dans la même région que les deux cliniques d'urologie. L'appariement des cas et des témoins a été réalisé en tenant compte de l'âge et, en moyenne, les cas étaient âgés de 64,5 ans et les témoins de 62,0 ans.

Dans les échantillons sanguins collectés lors du recrutement, 48 organochlorés ont été mesurés dont 30 congénères de BPC. Parmi ces derniers, 12 congénères seulement ont été décelés dans au moins un échantillon (*i.e.*, BPC 18, 28, 99, 118, 138, 146, 153, 170, 180, 187, 194 et 201), alors que les congénères 153 et 180 ont été détectés dans plus de 38 % des échantillons. Ritchie et coll. (2003) ont comparé la médiane des concentrations de la somme de ces 12 congénères, mesurées dans le plasma collecté chez les cas et chez les témoins. De plus, six OR ont été calculés en séparant les cas et les témoins en tertiles d'exposition, à partir des concentrations plasmatiques ajustées pour les lipides de BPC totaux, du BPC 153 et du BPC 180 mesurées chez le groupe de témoins.

La médiane des concentrations de BPC totaux était de 55 µg/kg de lipides plasmatiques chez les cas et de 42 µg/kg de lipides plasmatiques chez les témoins; cette différence n'était pas significative ($p = 0,18$). En se référant au groupe d'hommes ayant des concentrations de BPC totaux et de BPC 153 dans le premier tertile, les OR calculés pour les 2^e et 3^e tertiles n'étaient pas significativement différents de la valeur 1 ($p > 0,05$). Cependant, en se référant au groupe d'hommes où le congénère 180 n'a pas été détecté dans les échantillons sanguins, le OR était significatif pour le 2^e groupe (OR = 3,13; IC95 % = 1,33 – 7,34) mais pas pour le 3^e groupe (OR = 1,47; IC95 % = 0,58 – 3,73).

Il est à noter que, tels que présentés à la section 10.7.2, des résultats non significatifs entre l'exposition aux BPC et le cancer de la prostate ont aussi été obtenus dans l'étude de Charles et coll. (2003). Ces auteurs ont effectué une étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte de travailleurs ayant manipulé des équipements électriques isolés aux BPC.

10.7.3.4 Cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est un cancer rare mais, étant donné son mauvais pronostic, il provoque le décès chez la majorité des patients qui en sont atteints au point qu'en 1998, il était le cinquième cancer en importance à provoquer la mort dans des régions industrialisées (Weiderpass et coll., 1998). Toutefois, quoique dans la plupart des cas, une exposition à des composés exogènes (particulièrement la consommation abusive de tabac ou d'alcool) semble être antérieure au développement de ce cancer, les causes exactes demeurent incertaines. Dans ce qui suit, sont résumées deux études cas-témoins dans lesquelles l'association entre l'exposition environnementale aux BPC et le cancer du pancréas a été analysée.

1. Porta et coll. (1999)

Entre 1992 et 1995, dans cinq hôpitaux situés à l'Est de l'Espagne, une recherche prospective a été réalisée afin d'évaluer certains facteurs environnementaux, professionnels et comportementaux ainsi que les interactions entre des altérations spécifiques du code génétique. À partir des données de cette recherche, Porta et coll. (1999) ont évalué l'interaction entre les concentrations plasmatiques de BPC et les mutations au niveau du codon 12 du gène *K-ras* chez des patients atteints d'un cancer du pancréas. Parmi les 121 patients chez qui cette mutation a été recherchée, seulement 27 n'en présentaient pas et, de ceux-ci, 17 patients dépourvus de cette mutation ont été chacun appariés, en fonction de l'âge et du sexe, avec deux patients ayant la mutation. L'âge moyen chez ces 51 patients était de 65,9 ans. Par la suite, 26 individus sans diagnostic de cancer ont été recrutés dans l'un des cinq hôpitaux participants à l'étude; ces témoins étaient hospitalisés pour des troubles bénins localisés ailleurs qu'au niveau du système digestif.

Chez les cas comme chez les témoins, avant qu'ils ne soient traités, des échantillons sanguins ont été collectés. Les concentrations plasmatiques, ajustées pour le contenu en lipides, du *p,p'*-DDE, du *p,p'*-DDT et de 17 congénères de BPC, dont les BPC 138, 153 et 180, ont été mesurées dans chaque échantillon. Le calcul des OR était basé sur les groupes d'individus séparés en trois groupes à partir des concentrations plasmatiques, le groupe de référence pour le calcul des OR étant celui pour lequel la concentration était sous la limite de détection. L'exposition aux BPC a été évaluée par les concentrations en BPC 138, 153 et 180 individuellement.

Porta et coll. (1999) ont calculé des OR en comparant les 34 patients ayant la mutation au gène *K-ras* avec les 17 patients sans mutation. Par ailleurs, des OR ont été calculés en comparant l'ensemble des 51 cas avec cancer du pancréas au groupe de témoins. Dans leur comparaison des cas avec les témoins, Porta et coll. (1999) ont considéré des facteurs de confusion potentiels pour le développement du cancer du pancréas : consommation de cigarettes, d'alcool et de café. En somme, 18 OR qui évaluent l'association entre les concentrations lipidiques en BPC et le cancer du pancréas ont été rapportés dans l'étude de Porta et coll. (1999). De plus, les concentrations moyennes des trois congénères, mesurées dans le plasma collecté chez le groupe de témoins, ont été comparées aux concentrations mesurées dans le plasma collecté chez l'ensemble des individus atteints de cancer, d'une part, et chez les individus ayant ou non la mutation, d'autre part.

Les cas ayant la mutation sur le gène *K-ras* montraient des concentrations plasmatiques ajustées au contenu lipidique des BPC 138, 153 et 180 significativement plus élevées que celles mesurées chez les cas sans cette mutation ($p = 0,047$ pour le congénère 138; $p = 0,014$ pour le congénère 153; $p = 0,017$ pour le congénère 180). D'ailleurs, pour les groupes du 3^e groupe, les OR qui comparaient les cas ayant la mutation aux cas sans cette mutation étaient significativement supérieurs à un : pour le congénère 138, OR = 8,8 (IC95 % = 1,5 – 50,3), pour le congénère 153, OR = 4,7 (IC95 % = 1,0 – 21,7) et pour le congénère 180, OR = 7,8 (IC95 % = 1,4 – 44,0). Toutefois, aucun résultat significatif n'a été rapporté pour les groupes du 2^e groupe. Des tests de tendance statistique ont indiqué que lorsque les concentrations plasmatiques des BPC 138, 153 et 180 augmentaient, les chances d'avoir une mutation étaient significativement plus élevées ($p < 0,05$). Porta et coll. (1999) sont parvenus à la même conclusion lorsqu'ils ont comparé l'ensemble des 51 patients ayant un cancer du pancréas avec le groupe témoin. En effet, les OR pour les groupes du 3^e groupe étaient significativement supérieurs à un : pour le congénère 138, OR = 6,8 (IC95 % = 1,1 – 41,5), pour le congénère 153, OR = 7,2 (IC95 % = 1,1 – 45,6) et pour le congénère 180, OR = 6,3 (IC95 % = 1,0 – 38,8). Cependant, ces derniers résultats n'étaient plus significatifs pour les congénères 138 et 153 après ajustement en fonction des concentrations du *p,p'*-DDE, du *p,p'*-DDT. De plus, seul le congénère 180 présentait des concentrations moyennes statistiquement plus faibles chez les témoins par rapport aux cas. Il faut souligner que cette différence était significative lorsque la comparaison des témoins était effectuée à partir de l'ensemble des patients ($p = 0,040$) et à partir uniquement des patients ayant une mutation ($p = 0,004$), alors que la différence n'était pas significative sur la base des patients sans mutation ($p = 0,935$).

2. Hoppin et coll. (2000)

Hoppin et coll. (2000), dans une étude de cas-témoins réalisée entre 1996 et 1998 dans la région de la Baie de San Francisco aux États-Unis, ont étudié l'association entre les concentrations plasmatiques de différents organochlorés et le risque de cancer du pancréas. Le recrutement des patients atteints du cancer du pancréas a été effectué à l'hôpital au moment du diagnostic. D'autre part, les témoins ont été sélectionnés aléatoirement, soit à partir d'une liste de numéros de téléphone ou soit, pour les individus âgés de plus de 65 ans, à partir d'une sélection dans des listes de l'administration des soins de santé (*Health Care Financing Administration*). Les cas et les témoins ont été appariés selon l'âge et le sexe. Pour l'ensemble de la population à l'étude, l'âge moyen était de 65,6 ans environ. Au total, 108 cas et 82 témoins ont fourni un échantillon sanguin pour la mesure des concentrations des différents organochlorés, dont 11 congénères de BPC (BPC 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 et 203). Les concentrations du total des BPC ont été ajustées au contenu lipidique plasmatique.

Par ailleurs, afin d'évaluer l'association entre l'exposition aux BPC et le risque de cancer du pancréas, Hoppin et coll. (2000) ont calculé des OR. Ils ont d'abord subdivisé la population à l'étude en tertiles selon les concentrations plasmatiques de BPC totaux, ajustées au contenu lipidique, mesurées chez les témoins. De plus, ils ont calculé des OR à partir de régressions logistiques, en considérant un changement de 1 µg/kg dans la concentration lipidique comme étant une différence de niveaux d'exposition. Lors des régressions, le seul facteur qui a été contrôlé était l'ethnie (Blanc, Noir, Asiatique ou autre). De plus, sachant que les individus atteints de cancer du pancréas ont un potentiel élevé de souffrir de cachexie cancéreuse et que la perte importante de la masse adipeuse induit une augmentation de la concentration de BPC totaux, les auteurs ont diminué de 10 %, 25 % et 40 % les concentrations observées chez les cas mais pas chez les témoins, avant d'effectuer les mêmes calculs de OR. Il est à noter que la médiane de la différence relative des niveaux de lipides entre les cas et les témoins était de 26 %.

La concentration moyenne de BPC totaux mesurée chez les 108 cas était significativement supérieure à celle mesurée chez les 82 témoins et les concentrations moyennes respectives ont été de 433 et 246 µg/kg de lipides plasmatiques ($p < 0,001$). Le OR, calculé pour les individus ayant des concentrations de BPC totaux dans le 3^e tertile d'exposition, était significativement supérieur à un (OR = 4,2; IC95 % = 1,9 – 9,4), comparé aux individus du 1^{er} tertile. À partir de la régression logistique qui considère les concentrations comme une variable continue, le OR demeurait à la limite de la signification (OR = 1,003; IC95 % = 1,001 – 1,004). De plus, le test de tendance a indiqué que les risques de cancer du pancréas tendaient à augmenter avec les concentrations de BPC totaux ajustées aux lipides plasmatiques ($p < 0,001$). Même en réduisant de 10 % les concentrations mesurées chez chacun des cas, le OR demeurait toujours significativement supérieur à un pour les individus du 3^e tertile (OR = 3,1; IC95 % = 1,4 – 7,0). Cependant, en réduisant les concentrations chez les cas de 25 % et de 40 %, les OR calculés n'étaient plus significatifs, ceci étant vrai pour les individus du 2^e et du 3^e tertile. Toutefois, les OR calculés en considérant la concentration des BPC totaux comme une variable continue, étaient significatifs lorsque les concentrations chez les cas ont été réduites de 10 % et de 25 % mais pas de 40 %.

10.7.3.5 Lymphomes non hodgkiniens

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont le résultat d'une prolifération maligne des cellules lymphatiques, en particulier des lymphocytes B ou T. Ils ont tendance à former des métastases plus rapidement et de façon plus sévère que les lymphomes hodgkiniens. Ceci explique que ces derniers sont moins malins que d'autres lymphomes. Selon l'évolution clinique et la sévérité, les LNH sont groupés, par les pathologistes, en différentes classes histologiques : nodulaires, diffus, grade élevé et lymphomes de Burkitt. Ces stades histologiques sont, par ailleurs, corrélés aux stades cliniques.

Les causes d'apparition des LNH ne sont pas toutes connues. Cependant, on sait que ce type de cancer peut être d'origine virale et être la conséquence, par exemple, d'une infection par le virus Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose. Puisque les causes sont mal connues, plusieurs chercheurs ont tenté de vérifier s'il pouvait y avoir un lien entre les concentrations de BPC dans des tissus biologiques et l'augmentation de l'incidence de tels lymphomes.

1. Hardell et coll. (1996, 2001)

Hardell et coll. (1996, 2001), dans un devis de type cas-témoins, ont étudié la relation entre les niveaux de biomarqueurs d'organochlorés chez des patients de deux départements hospitaliers d'oncologie en Suède et l'apparition de LNH. Cette recherche comportait deux phases : la première, menée entre 1994 et 1995, a été rapportée dans l'étude de Hardell et coll. (1996) et la seconde, menée entre 1997 et 1999, a été décrite dans l'étude de Hardell et coll. (2001).

Pour constituer le groupe des cas, Hardell et coll. (1996) ont sélectionné 50 patients ayant eu un diagnostic de LNH et n'ayant souffert d'aucune autre pathologie maligne auparavant. Par ailleurs, 47 personnes hospitalisées en chirurgie, pour des raisons telles qu'une hernie, un goitre thyroïdien ou un problème de vésicule biliaire, ont été recrutées pour former le groupe des témoins. L'appariement des cas et des témoins a été réalisé de manière à obtenir une distribution similaire pour l'âge et le sexe dans les deux groupes.

La mesure de la charge corporelle en BPC a été réalisée chez seulement 28 cas et 17 témoins à partir de mesures dans des tissus adipeux prélevés au niveau de l'intestin (2 à 10 g). Chez les cas, le prélèvement a été effectué avant le début du traitement. Dans ces échantillons, Hardell et coll. (1996) ont mesuré les concentrations des trois congénères coplanaires non-ortho « dioxin-like » (*i.e.*, les BPC 77, 126 et 169) ainsi que celles de 38 autres congénères de BPC. Les auteurs ont séparé les 28 cas, tout comme les 17 témoins, en deux groupes selon le niveau d'exposition aux BPC des témoins : un « groupe exposé », pour lequel les concentrations de BPC totaux obtenues étaient supérieures à 1300 µg/kg de lipides, et un « groupe non exposé », pour lequel les concentrations de BPC totaux obtenues étaient inférieures à 1300 µg/kg de lipides. À partir des données ainsi colligées, Hardell et coll. (1996) ont calculé un OR pour évaluer le risque de LNH. De plus, les auteurs ont évalué la progression de cette maladie chez les cas en quatre stades évolutifs en fonction des concentrations de BPC totaux.

La concentration moyenne de BPC totaux chez les cas était de 1 614 µg/kg de lipides et, chez les témoins, elle était de 1 213 µg/kg de lipides; cette différence était significative ($p = 0,06$). Bien que les concentrations moyennes de la majorité des congénères (36 sur 38) étaient plus élevées chez les cas comparés aux témoins, cette différence n'était significative que pour 13 congénères (*i.e.*, BPC 156, 182/187, 171, 172/192, 170/190, 189, 202, 201, 194, 208) ($p < 0,05$). D'ailleurs, le OR calculé à partir des regroupements basés sur les concentrations de BPC totaux n'était pas significatif (OR = 2,7; IC95 % = 0,8 – 9,4). D'autre part, aucune différence significative n'a été observée entre les concentrations moyennes des congénères coplanaires non-ortho mesurées chez les cas et celles mesurées chez les témoins. De plus, il n'y avait pas de différence entre les concentrations moyennes des patients selon leur stade évolutif des lymphomes.

Dans la deuxième phase de la recherche, Hardell et coll. (2001) ont recruté 32 nouveaux patients ayant eu un diagnostic de LNH dans les mêmes départements que les précédents et 36 nouveaux témoins choisis à partir du registre de la population suédoise, de manière à apparier les cas avec les témoins selon l'âge et le sexe. Chez les personnes recrutées pour cette seconde phase, Hardell et coll. (2001) ont collecté des échantillons de sang dans lesquels ils ont mesuré 36 congénères de BPC. Pour cette phase, des échantillons sanguins ont aussi été prélevés chez la population ayant participé à la première étape de la recherche et les mêmes analyses sanguines ont été réalisées pour ce groupe. Les données sanguines ont été combinées aux concentrations de BPC dans les tissus adipeux, collectés lors de la

première phase, ce qui totalisait des échantillons provenant de 82 cas et 83 témoins avec une moyenne d'âge de 62 ans.

Hardell et coll. (2001) ont ensuite calculé un OR en séparant les cas et les témoins (soit 165 personnes au total) en deux groupes selon leur niveau de BPC totaux : un « groupe exposé », pour lequel les concentrations de BPC totaux étaient supérieures à la concentration médiane du groupe de témoins, et un « groupe non exposé », pour lequel les concentrations de BPC totaux étaient inférieures à cette dernière concentration. Un second OR a également été calculé de la même manière mais en séparant, cette fois, les cas et les témoins selon leur niveau de congénères ayant un potentiel immunotoxique (66, 74, 105, 110, 118, 128/167, 138, 156 et 170/190).

Parmi les 165 échantillons collectés dans les deux phases, 145 échantillons (67 cas et 78 témoins) ont été analysés pour quantifier les anti-corps VCA IgG, VCA IgM, P107 IgG, P107 IgM et EA IgG qui sont les anticorps se liant aux anti-gènes du virus EBV. Ensuite, les auteurs ont étudié l'interaction entre les quantités de ces anti-corps et les niveaux d'exposition aux BPC dans l'étiologie des LNH. Pour ce faire, Hardell et coll. (2001) ont séparé les individus en quatre groupes selon les niveaux d'anticorps et de BPC totaux : *i*) avec une quantité d'anti-corps EA IgG et une concentration en BPC totaux inférieures à la valeur médiane obtenue pour le groupe de témoins; *ii*) avec une quantité d'anti-corps EA IgG inférieure et une concentration en BPC totaux supérieure à la médiane du groupe de témoins; *iii*) avec une quantité d'anti-corps EA IgG supérieure et une concentration en BPC totaux inférieure à la médiane du groupe de témoins; *iv*) avec une quantité d'anti-corps EA-IgG et une concentration en BPC supérieure à la médiane du groupe de témoins. Trois OR ont donc été établis, en considérant le premier groupe comme référence. Par ailleurs, dans le but d'évaluer l'interaction entre le virus EBV et l'exposition aux BPC dans l'étiologie de la maladie, la même procédure a été suivie en considérant les concentrations des 11 congénères potentiellement immunotoxiques plutôt que les BPC totaux. Ces interactions ont été évaluées, d'une part, à partir de l'ensemble des cas et, d'autre part, chez les cas avec soit un stade peu ou très avancé des LNH à lymphocytes de type B. Tous les OR rapportés dans l'étude de Hardell et coll. (2001) ont été ajustés selon l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et les matrices biologiques (sang versus tissus adipeux).

Les concentrations moyenne et médiane de BPC totaux chez les 82 cas étaient de 1 436 et 1 296 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, respectivement, tandis que pour les 83 témoins, les valeurs respectives étaient de 1 084 et 1 020 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. Les concentrations moyennes de BPC totaux ainsi que celles des 11 congénères potentiellement immunotoxiques obtenues étaient significativement différentes chez les cas par rapport aux témoins ($p = 0,003$ et $p = 0,0001$, respectivement). Par ailleurs, alors que l'apparition de LNH n'a pas été associée d'une manière significative avec les concentrations de BPC totaux (OR = 1,8; IC95 % = 0,85 – 3,9), elle était reliée significativement à la concentration des 11 congénères potentiellement immunotoxiques (OR = 3,2; IC95 % = 1,4 – 7,4). Pour ce qui est de l'interaction entre l'exposition aux BPC et le virus EBV sur l'apparition de LNH, les OR étaient significatifs uniquement pour les 4^e groupes, soit les groupes avec d'importantes quantités d'anti-corps EA IgG et de congénères de BPC. Le OR obtenu pour le 4^e groupe établi à partir des concentrations de BPC totaux était de 4,0 (IC95 % = 1,2 – 14,0) alors qu'il était de 6,4 (IC95 % = 1,9 – 24) pour le 4^e groupe établi plutôt sur la base des concentrations des congénères potentiellement immunotoxiques. Ces résultats étaient également significatifs chez le sous-groupe de cas avec un stade peu avancé de lymphomes non hodgkinien à lymphocytes de type B, alors qu'ils étaient non significatifs pour le sous-groupe de cas dont le stade était avancé ($p > 0,05$).

2. Rothman et coll. (1997)

Rothman et coll. (1997) a mené une étude visant à évaluer l'étiologie des cancers et des crises cardiaques dans le comté de Washington, dans l'État américain du Maryland. Entre août et novembre 1974, des échantillons sanguins ont été collectés chez 25 802 adultes. Parmi ces derniers, les auteurs ont retenu, pour leur étude, les individus ayant eu un diagnostic de LNH au cours des années de 1975 à 1994. Pour être recrutés, ces participants ne devaient avoir développé aucun autre cancer, à l'exception de la peau sans mélanome. Sur les 25 802 adultes, 74 répondaient à ce critère et ont donc constitué les cas. Rothman et coll. (1997) ont par la suite apparié chacun des cas avec deux témoins recrutés dans la même cohorte. Un des cas a toutefois été apparié avec un seul témoin. Le groupe des témoins comportait alors 147 personnes. Dans cet appariement, le sexe, l'année de naissance et l'ethnie ont été considérés.

Les concentrations sanguines de DDT et de 28 congénères de BPC ont été mesurées chez tous les cas et les témoins. De plus, l'état du virus EBV, déterminé à partir des anti-corps IgG, a été analysé dans les échantillons sanguins de 73 cas ainsi que dans les échantillons de 145 témoins.

Rothman et coll. (1997) ont calculé des OR en catégorisant les cas et les témoins de deux manières. Dans la première, des quartiles ont été formés à partir des concentrations de BPC totaux mesurées chez les témoins. Dans la seconde, les auteurs ont considéré, d'une part, deux niveaux de concentration obtenus pour les BPC totaux ($< 810 \mu\text{g/kg}$ de lipides versus $\geq 810 \mu\text{g/kg}$ de lipides) et, d'autre part, les quantités des anti-corps IgG. La seconde stratification a ainsi permis de former quatre sous-groupes, autant chez les cas que chez les témoins. Pour cette seconde catégorisation, trois OR ont été calculés en utilisant, comme groupe de référence, les individus avec les plus faibles concentrations de BPC et quantités d'anti-corps IgG. Ces OR ont permis d'évaluer l'interaction du virus EBV avec les niveaux sanguins d'organochlorés, dans l'étiologie des LNH.

Rothman et coll. (1997) ont calculé la moyenne des concentrations de BPC totaux chez les deux témoins appariés à chacun des cas et, ensuite, ils ont déterminé la médiane de ces moyennes. La concentration médiane ainsi obtenue était de $864 \mu\text{g/kg}$ de lipides comparativement à $951 \mu\text{g/kg}$ de lipides chez les cas, cette différence étant statistiquement significative ($p = 0,0014$). Des résultats significatifs ont aussi été rapportés pour les OR mesurés, en considérant les 3^e et 4^e quartiles : OR = 2,8 (IC95 % = 1,1 – 7,6) et OR = 4,5 (IC95 % = 1,7 – 12,00), respectivement. Toutefois, lorsque ces OR ont été ajustés pour les concentrations en DDT, seul le OR obtenu en considérant le 4^e quartile demeurait significatif (OR = 4,1; IC95 % = 1,4 – 11,9). Finalement, en se référant au groupe avec les concentrations en BPC totaux les moins élevées et une faible quantité d'anti-corps IgG, une association statistiquement significative a été observée seulement pour le groupe le plus exposé avec un virus jugé actif, soit 12 cas et 3 témoins (OR = 22,3; IC95 % = 4,3 – 115,0). Un résultat statistiquement significatif a également été obtenu pour une des évaluations de l'interaction multiplicative entre les concentrations de BPC totaux et le virus EBV actif ($p = 0,025$).

3. Quintana et coll. (2004)

Quintana et coll. (2004) ont réalisé une étude sur la base d'échantillons de tissus adipeux collectés entre 1969 et 1983. Ces échantillons ont été obtenus lors de biopsies (4 %) et d'autopsies (96 %) chez des résidents de villes localisées dans 48 États américains. Les prélèvements ont été effectués sur 20 000 échantillons de manière à obtenir une représentativité de la population générale des États-Unis. Différents contaminants environnementaux ont été mesurés dans ces échantillons dont l'Aroclor 1254 et 1260.

Les niveaux de contamination des tissus adipeux en ces mélanges de BPC étaient fournis en trois catégories : « Niveau 1 », non détectable et en-dessous de 1ppm; « Niveau 2 », de 1 à 3 ppm; « Niveau 3 », plus de 3 ppm. Parmi tous les échantillons de tissus adipeux, 203 provenaient d'individus ayant eu un diagnostic de LNH pendant la période de collecte. Toutefois, seulement 70 % de ces échantillons avaient été analysés pour les Aroclors. Chaque cas a été apparié avec deux à quatre témoins pour lesquels aucun diagnostic de cancer n'avait été fait. L'appariement des cas avec les témoins tenait compte : de l'âge, du sexe, de la région démographique de l'hôpital et de l'ethnie. En fin de compte, Quintana et coll. (2004) ont analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les LNH à partir de données disponibles pour 138 cas et 481 témoins.

Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'occurrence de LNH et les niveaux d'exposition aux BPC ($p > 0,05$).

10.7.3.6 Étude sur une multitude de cancers reliés à l'exposition environnementales aux BPC

1. Pavuk et coll. (2004)

L'étude de Pavuk et coll. (2004) comporte deux phases. Dans la première phase, réalisée en 1998, les auteurs ont effectué une étude de surveillance biologique chez des résidents de deux districts à l'Est de la Slovaquie. L'un des districts, Michalovce (112 000 habitants), est localisé à une distance de 10 milles d'une ancienne usine de production de BPC et l'autre, Svidnik (43 000 habitants), est situé à environ 40 milles au nord de Michalovce. Deux cent vingt-cinq résidents (110 femmes et 115 hommes) du district de Michalovce et 207 résidents (105 femmes et 102 hommes) du district de Svidnik ont fourni des échantillons sanguins dans lesquels ont été mesurés 15 congénères (BPC 28, 52, 101, 105, 114, 118, 123, 138, 153, 156, 157, 167, 170, 180 et 189). Dans la deuxième phase, Pavuk et coll. (2004) ont fait le suivi, de 1985 à 1994, des taux d'incidence de cancers dans la population complète des districts Michalovce et Svidnik. Ces taux ont été comparés par la suite avec ceux de la population générale de l'est de la Slovaquie (1,5 million d'habitants). Pavuk et coll. (2004) ont rapporté les rapports normalisés d'incidence (SIR) pour plus de trente cancers, dans chaque district et pour chacun des deux sexes.

Les moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux chez les hommes et les femmes de Michalovce étaient respectivement de 3 327,6 et de 2 751,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques. Dans le district Svidnik, les moyennes obtenues étaient de 1 331,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques chez les hommes et de 992,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques chez les femmes, soit environ 2,6 fois moins élevées que dans Michalovce. Pour chaque sexe, les différences entre les concentrations mesurées dans les deux districts étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$).

Chez les hommes du district Michalovce, des SIR statistiquement significatifs ont été obtenus pour sept types de cancers ($p < 0,05$) alors que, dans Svidnik, seul le SIR calculé pour le cancer du péritoine était significatif. Pour plusieurs cancers développés dans différentes zones du système respiratoire, les SIR étaient significativement supérieurs à un, chez les hommes de Michalovce. C'est le cas du cancer de la langue, du pharynx, du poumon ainsi que les cancers des systèmes pulmonaire et oropharyngé pris dans leur ensemble. Il faut préciser que les données collectées dans la première phase de l'étude ne démontraient aucune différence significative entre la consommation de cigarettes des hommes des deux districts ($p = 0,86$). Par ailleurs, pour deux autres cancers, celui de l'estomac et celui du système digestif, les taux d'incidence étaient plus élevés chez les hommes de Michalovce que dans la population générale de l'est de Slovaquie. Les SIR obtenus étaient de 1,15 (IC95 % = 1,00 – 1,32) pour le cancer de l'estomac et de 1,09 (IC95 % = 1,00 – 1,17) pour le cancer du système digestif. Le taux d'incidence du cancer de l'estomac, chez les femmes du district de Michalovce, était également statistiquement supérieur à celui de la population générale (SIR = 1,22; IC95 % = 1,02 – 1,44). Pour ces femmes du district le plus pollué, les SIR calculés pour les cancers des lèvres et des os étaient également significatifs (*i.e.*, SIR = 2,54, IC95 % = 1,53 – 3,96 et SIR = 2,14, IC95 % = 1,07 – 3,83, respectivement). Chez les femmes du district de Svidnik, les taux de cancer des os et des reins étaient supérieurs à ceux de la population générale (*i.e.*, SIR = 3,14, IC95 % = 1,15 – 6,84 et SIR = 1,61, IC95 % = 1,03 – 2,40, respectivement).

Il est intéressant de souligner que les cancers pour lesquels les taux étaient statistiquement inférieurs à ceux de la population générale étaient principalement localisés au niveau des organes reproducteurs. En effet, il s'agit du cancer de la prostate chez les hommes de Michalvoce (SIR = 0,83; IC95 % = 0,69 – 0,97) et du cancer du sein (SIR = 0,86; IC95 % = 0,75 – 0,99), des ovaires (SIR = 0,62; IC95 % = 0,49 – 0,77) et du système reproducteur pris dans son ensemble (SIR = 0,86; IC95 % = 0,79 – 0,94) chez les femmes de ce district fortement pollué. Les taux de ces deux derniers cancers chez les femmes du district de Svidnik étaient aussi statistiquement inférieurs à ceux de la population générale à l'est de la Slovaquie (*i.e.*, SIR = 0,39 et IC95 % = 0,23 – 0,63 pour le cancer des ovaires; SIR = 0,65 et IC95 % = 0,55 – 0,77 pour le cancer du système reproducteur). Par ailleurs, chez les hommes du district de Svidnik, aucun SIR calculé n'était statistiquement inférieur à 1 ($p > 0,05$).

Il est à noter que les causes des SIR significativement plus élevés, pour les cancers développés au niveau du système respiratoire chez les hommes de Michalvoce, sont probablement multiples. En effet, sachant que la pollution environnementale de ce district est élevée en comparaison aux autres districts de l'est de la Slovaquie, plusieurs autres substances toxiques retrouvées dans l'air ambiant peuvent être responsables de cette augmentation de risque.

11 ANALYSE CRITIQUE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : APPLICATION DES CRITÈRES DE HILL

L'existence d'un lien causal entre l'exposition aux BPC et les effets évalués dans les études épidémiologiques publiées a été analysée à l'aide d'une grille de critères proposés par Hill (1965) (section 5.3.3). Cette grille d'analyse a été appliquée d'une manière systématique pour chacun des effets suivants : altération du développement mental et moteur de l'enfant, du système reproducteur de la femme et de l'homme, des systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire des enfants et adultes, et cancers tant en milieu professionnel que dans la population générale.

Dans cette grille, les critères qui ont été considérés sont les suivants : *i*) la séquence temporelle ; *ii*) la constance de l'association ; *iii*) l'existence d'un gradient « concentration-réponse » ; *iv*) la force de l'association ; *v*) la spécificité de l'association ; *vi*) la plausibilité biologique. Par ailleurs, tel que décrit dans la section méthodologie (section 5.3.3), une standardisation des données d'exposition rapportées a été effectuée afin de permettre une comparaison directe des résultats des différentes études. Une synthèse sous forme de tableaux des résultats principaux de l'ensemble des études décrites au Chapitre 10, mais où les concentrations biologiques ont été standardisées, est présentée à l'Annexe 8.

11.1 LA SÉQUENCE TEMPORELLE

Depuis leur utilisation, les BPC sont présents chez tous les êtres humains. L'exposition à ces substances se produit tout au long de la vie et ce, dès la conception, soit à l'étape du développement intra-utérin. De plus, étant donné leur biotransformation extrêmement lente (demi-vie en termes d'années pour la plupart des congénères retrouvés aujourd'hui dans l'environnement) (Chapitre 1), les BPC sont des composés persistants dans l'organisme humain. L'établissement de la cinétique des BPC dans l'organisme humain a montré que la détection de ces composés dans les matrices biologiques résultait nécessairement d'une accumulation de l'exposition passée. Ainsi, au moment du prélèvement, la mesure des concentrations de BPC dans les matrices biologiques fournit une estimation de la charge corporelle résultant de l'exposition du passé, exposition qui peut dater de plus de dix ans. De ce fait, la séquence temporelle entre l'exposition aux BPC et l'apparition d'effets sur la santé est donc systématiquement respectée pour tous les effets étudiés dans le présent rapport.

11.2 LES EFFETS DES BPC SUR LE DÉVELOPPEMENT MENTAL ET MOTEUR DE L'ENFANT

Le développement mental et moteur de l'enfant a été évalué depuis la vie intra-utérine jusqu'à l'âge scolaire. L'étude de Hamel et coll. (2003) est la seule à avoir évalué l'effet physiologique d'une exposition aux BPC sur le développement fœtal. Dans cette étude, l'effet évalué a été le transfert du calcium (Ca^{2+}) entre la circulation maternelle et fœtale par l'intermédiaire du syncytiotrophoblaste. Dans les autres études, le développement mental et moteur de l'enfant après la naissance a été évalué, d'une part, sur la base du poids à la naissance et, d'autre part, à partir d'un ensemble de tests psychomoteurs dont les composantes sont fonction de l'âge de l'enfant. Le « Prechtl's neurological exam », le test « Brazelton » ou le test « NBAS » mesurent la condition neurologique ou motrice pendant la période néonatale (jusqu'à l'âge de trois semaines) alors que les tests « Bayley » et « FTII » évaluent la fonction mentale et motrice de l'enfant entre l'âge de trois et 30 mois. La fonction

intellectuelle à l'âge préscolaire a été évaluée par le « McCarthy », le « RDLS » et le « K-ABC ». Par ailleurs, à l'âge scolaire, des tests qui évaluent la fonction intellectuelle tels que le « WISC », le « WRAT » et le « WRMT » ont été appliqués. Dans la cohorte des Îles Faroe, une variété d'autres tests a été utilisée pour apprécier soit la coordination motrice et visuelle de même que l'attention (le « NES »), la fonction visuelle spatiale (le « Bender Visual Motor Gestalt Test »), la fonction mnésique à court et à long terme (le « CVLT ») ou encore la connaissance linguistique (le « Boston Naming »). Par ailleurs, la mémoire de travail qui est le reflet de la mémoire à court terme a aussi été évaluée avec une l'échelle « Digit Span » d'une version révisée du « WISC » ou encore avec le « Stenberg Memory Paradigm ».

Il est à noter que, pour faciliter la comparaison des résultats des diverses études sur le développement mental et moteur de l'enfant, les concentrations de BPC mesurées dans les diverses matrices biologiques utilisées comme indicateurs de l'exposition ont été standardisées en termes de BPC totaux par kg de lipides et converties en équivalent plasmatique maternel (EQPM) (voir Annexe 3). Par ailleurs, l'accent a été mis sur la vérification de la constance de l'association avant de statuer sur le gradient « concentration-réponse » et la force de l'association.

11.2.1 Constance de l'association observée

Une analyse comparative des résultats obtenus dans les différentes études publiées a été réalisée afin de vérifier la constance des associations observées. Plus précisément, dans un premier temps, l'ensemble des résultats obtenus pour un test donné dans les différentes études a été analysé. Dans un second temps, la constance dans les observations faites lors du suivi prospectif des différentes cohortes a été examinée. En d'autres termes, il a été vérifié si une association entre l'exposition aux BPC et un effet mental ou moteur observée ou non dans une même cohorte à la naissance ou à un jeune âge était toujours présente ou non à l'âge préscolaire ou à l'âge scolaire.

11.2.1.1 Constance dans les associations entre l'exposition aux BPC et les résultats obtenus pendant la vie intra-utérine

Le transfert du calcium entre la circulation maternelle et foetale

Les résultats de l'étude de Hamel et coll. (2003), évaluant la relation entre l'exposition aux BPC et le transfert du Ca^{2+} de la circulation maternelle à la circulation foetale, sont présentés au Tableau 11-1. Dans cette étude, l'exposition prénatale a été estimée à partir de la mesure des BPC dans le plasma maternel et le plasma du cordon ombilical ou encore dans le tissu placentaire au terme de la grossesse.

Tableau 11-1 Résultats de l'étude ayant analysé l'effet des BPC sur le développement foetal

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés |
|--|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | |
| Hamel et coll. (2003) Canada-Québec | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | Absorption du Ca^{2+} par le syncytio-trophoblaste – Analyse de tendance ↓ Ca^{2+} dans le cas : <ul style="list-style-type: none"> • BPC : ↑ • AR1260 : ↑ • DDT : ↑ ⇒ Tendance NS (n = 30) <ul style="list-style-type: none"> • DDE : ↑; p < 0,05 (n = 30) Le Ca^{2+} dans le plasma maternel et dans le sérum du cordon sont corrélés (p < 0,001; n = 30) Groupe exposé vs groupe non exposé NS (n = 30) |
| | Moyenne : 80 ^a SE : 7,0 ^a « Groupe exposé » : < 107 ^a « Groupe non exposé » : ≥ 107 ^a | Moyenne : 80 ^a SE : 7,0 ^a « Groupe exposé » : < 107 ^a « Groupe non exposé » : ≥ 107 ^a | |
| | <i>Exposition prénatale : Sérum du cordon ombilical</i> | | |
| | Moyenne : 44 ^a SE : 0,0 ^a « Groupe exposé » : < 67 ^a « Groupe non exposé » : ≥ 67 ^a | Moyenne : 72 ^{a,c} SE : 0,0 ^{a,c} « Groupe exposé » : < 109 ^{a,c} « Groupe non exposé » : ≥ 109 ^{a,c} | |
| | <i>Exposition prénatale : Tissu placentaire ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de tissu)</i> | | |
| | Moyenne : 59 ^b SE : 23 ^b « Groupe exposé » : < 13 « Groupe non exposé » : ≥ 13 | Moyenne : 59 ^b SE : 23 ^b « Groupe exposé » : < 13 « Groupe non exposé » : ≥ 13 | |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de BPC totaux.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

Hamel et coll. (2003) ont conclu qu'il n'y avait pas d'évidence significative entre les niveaux de charges corporelles en BPC totaux et un effet sur l'absorption du Ca^{2+} par le syncytiotrophoblaste. Les auteurs ont noté que leurs résultats démontrent que la concentration du Ca^{2+} dans le plasma maternel n'influence pas l'absorption de ce dernier par le syncytiotrophoblaste. De ce fait, la modulation de la concentration du Ca^{2+} par les organochlorés étudiés, notamment les BPC, aux concentrations observées dans le plasma maternel n'influencerait pas l'absorption du Ca^{2+} par le syncytiotrophoblaste. Il faudrait donc un dommage direct au placenta pour influencer le transfert du Ca^{2+} . Bien que la constance d'une telle observation ne puisse être évaluée sur la base d'une seule étude, le fait que la population étudiée soit canadienne peut représenter un intérêt dans le contexte de ce rapport.

11.2.1.2 Constance dans les associations entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus en période néonatale

Le poids à la naissance

Les résultats des études ayant évalué la relation entre l'exposition aux BPC et le poids à la naissance sont présentés au Tableau 11-2. Dans ces études, l'exposition prénatale a été estimée à partir de la mesure des BPC dans le plasma maternel, le plasma du cordon ombilical ou encore dans le lait maternel prélevé immédiatement après l'accouchement.

Tableau 11-2 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et le poids à la naissance

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur le poids à la naissance |
|--|---|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | |
| Rogan et coll. (1986b) États-Unis – Caroline du Nord | <i>Exposition prénatale : Lait maternel à la naissance</i> | | Poids inférieur à 2 500 g et circonférence crânienne – Analyse de régression multiple NS (n = 866) |
| | Médiane : 1 700 95 ^e centile : 3 500 | Médiane : 1 269 ^d 95 ^e centile : 2 985 ^d | |
| Étude de cohorte | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | Poids inférieur à 2 500 g et circonférence crânienne – Analyse de régression multiple NS |
| | Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel \times le nombre de semaines d'allaitement \times la quantité bue | | |
| Fein et coll. (1984) États-Unis – Michigan | <i>Exposition prénatale : sérum du cordon ombilical</i> | | À la naissance – Poids, circonférence crânienne, âge gestationnel – Groupe exposé vs groupe non exposé ♦ Poids à la naissance : \downarrow 160 g; $p < 0,05$ (n = 313) ♦ Circonférence crânienne : \downarrow 0,7 cm; $p < 0,001$ (n = 313) |
| | « Groupe non exposé » : $< 1\,071^a$ « Groupe exposé » : $\geq 1\,071^a$ | « Groupe non exposé » : $< 1\,746^{a,d}$ « Groupe exposé » : $\geq 1\,746^{a,d}$ | |
| Weisskopf et coll. (2005) États-Unis – Régions des Grands Lacs | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel à la naissance</i> | | Groupe exposé vs groupe non exposé Différence : NS (n = 143) |
| | Moyenne géométrique (étendue) « Groupe exposé » (4 ^e quartile sur la consommation de poissons) : 189 ^a (49 – 1 299) ^a « Groupe témoin » (aucun repas de poisson) : 91 (57 – 178) ^a | Moyenne géométrique (étendue) « Groupe exposé » : 189 ^a (49 – 1 299) ^a « Groupe témoin » : 91 (57 – 178) ^a | |
| Patandin et coll. (1998) Pays-Bas | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | ↓ Poids – Analyse de régression linéaire multiple Effet NS (n = 203) |
| | Moyenne : 503,0 ^b | Moyenne : 503 ^b | |
| | <i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i> | | ↓ Poids – Analyse de régression linéaire multiple ↓; $p = 0,03$; (n = 179) ↓ Poids – 90 ^e et 50 ^e centiles vs le 10 ^e « 10 ^e centile » : 1 (référence) « 50 ^e centile » : \downarrow 86 g ^e « 90 ^e centile » : \downarrow 165 g ^e |
| | Moyenne : 328 ^b | Moyenne : 534 ^{b,d} | |
| | « 10 ^e centile » : 164 ^b « 50 ^e centile » : 336 ^b « 90 ^e centile » : 655 ^b | « 10 ^e centile » : 267 ^{b,d} « 50 ^e centile » : 547 ^{b,d} « 90 ^e centile » : 1 068 ^{b,d} | |
| <i>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines</i> | | ↓ Poids – Analyse de régression multiple NS (n = 100) | |
| Médiane : 898 ^c Étendue : (398 – 2 812) ^c | Médiane : 670 ^{c,d} Étendue : (297 – 2 098) ^{c,d} | | |

Tableau 11-2 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et le poids à la naissance (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur le poids à la naissance |
|---|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Rylander et coll. (1998) Suède – Côte Est Étude cas-témoin | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel en 1995</i> | | Analyse de régression linéaire |
| | Médiane (étendue) Cas : 1 181 (249 – 4 848) ^c Contrôles : 944 (124– 3 543) ^c « Groupe non exposé » : ≤ 1 243 ^c « Groupe exposé » : > 1 243 ^c | Médiane (étendue) Cas : 1 181 (249 – 4 848) ^c Contrôles : 944 (124– 3 543) ^c « Groupe non exposé » : ≤ 1 243 ^c « Groupe exposé » : > 1 243 ^c | Poids ↓ : OR = 1,18; IC 95 % = 0,86 – 1,63 par augmentation de 621 ^c µg/kg de lipides (n = 192) Analyse de régression logistique OR = 1,8; IC 95 % = 0,8 – 4,0 (n = 192) |
| | <i>Exposition prénatale : Extrapolé rétrospectivement avec un modèle ^f</i> | | Analyse de régression linéaire |
| | Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 3% ♦ Cas : 1 864 (373 – 7 769) ^c ♦ Contrôles : 1 492(5 580 – 6 339) ^c « Groupe non exposé » : ≤ 1 864 ^c « Groupe exposé » : > 1 864 ^c | Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 3% ♦ Cas : 1 864 (373 – 7 769) ^c ♦ Contrôles : 1 492(5 580 – 6 339) ^c « Groupe non exposé » : ≤ 1 864 ^c « Groupe exposé » : > 1 864 ^c | NS (n = 192) Analyse de régression logistique OR = 2,1 (IC 95 % = 1,0 – 4,7) (n = 192) |
| Gladen et coll. (2003) Ukraine Étude de cohorte | <i>Lait maternel au 4^e ou 5^e jour après la naissance ^g</i> | | Poids relatif – rapport du poids observé sur le poids moyen ajusté au terme de la grossesse |
| | « 1 ^{er} tertile » : 777 ^c « 2 ^e tertile » : 926 ^c « 3 ^e tertile » : 1 137 ^c Étendue : 926-9 478 ^c | « 1 ^{er} tertile » : 580 ^{c,d} « 2 ^e tertile » : 691 ^{c,d} « 3 ^e tertile » : 848 ^{c,d} Étendue : 691-7 073 ^{c,d} | NS par comparaison du 1 ^{er} tertile avec les 2 ^e et 3 ^e . |

Note : NS = non significatif

^a Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentrations de BPC totaux ajustées pour le contenu lipidique.

^c Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentrations de BPC totaux.

^d Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^e Les effectifs ne sont pas disponibles.

^f Rylander et coll. (1998) ont simulé deux scénarios d'exposition possibles selon la réduction annuelle de la concentration de BPC dans le poisson (3 % et 5 %). Les résultats du scénario le plus conservateur sont présentés dans le tableau.

^g Les concentrations sont décrites à partir du BPC 153 à des fins d'estimation de l'étendue des charges corporelles.

L'analyse du Tableau 11-2 montre que sur les six études ayant évalué l'effet de l'exposition prénatale aux BPC sur le faible poids à la naissance, trois études ont mis en évidence une association positive significative entre les deux paramètres; il s'agit des études menées par Fein et coll. (1984), Patandin et coll. (1998) et Rylander et coll. (1998). Les résultats obtenus par Rogan et coll. (1986b), Gladen et coll. (2003) ainsi que par Weisskopf et coll. (2005) montrent en effet l'absence de relation entre l'accroissement de l'exposition aux BPC et un plus faible poids à la naissance. En analysant plus en détail l'étude hollandaise de Patandin et coll. (1998), plusieurs constatations peuvent être faites. D'abord, cette relation n'a été observée que lorsque l'exposition aux BPC a été estimée à partir des concentrations dans le plasma du cordon ombilical. Aucune association significative n'a été observée lorsque l'exposition aux BPC a été estimée par la mesure dans le plasma maternel, bien que les concentrations dans ces deux matrices soient corrélées. Ensuite, l'étendue de la distribution du poids à la naissance demeurait dans un intervalle considéré normal, soit entre 3300 et 3800 g. Par ailleurs, dans cette étude, l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC a aussi été significativement associée à un plus faible taux de croissance (le poids, la taille et la circonférence crânienne) de la naissance à l'âge de trois mois mais cette association disparaissait entre l'âge de trois à 42 mois. Patandin et coll. (1998) indiquaient que la différence dans les observations faites au sujet du poids à la naissance entre leur cohorte des Pays-Bas et celle de la Caroline du Nord était imputable à une exposition aux BPC plus élevée aux Pays-Bas qu'aux États-Unis. Toutefois, la normalisation de l'exposition en BPC totaux ajustés aux lipides et sa conversion en équivalent plasmatique maternel (EQPM) permet d'infirmer cette hypothèse. Faroon et coll. (2000), Korrick (2001) et d'autres auteurs ont rapporté que les mesures réalisées dans la cohorte de la Caroline du Nord surestiment, d'un facteur deux, l'exposition aux BPC. Toutefois, même en doublant la charge corporelle observée aux Pays-Bas, celle-ci demeure inférieure à celle observée en Caroline du Nord. Cette modification n'a donc pas d'impact sur la relation « concentration-réponse » déjà observée.

Dans la cohorte du Michigan, un poids à la naissance plus faible, en moyenne de 160 grammes, a été observé chez les enfants du « Groupe exposé » (*i.e.*, $\geq 1\ 746\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM) comparés à ceux du « Groupe non exposé » (*i.e.*, $< 1\ 746\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM). Bien qu'il soit peu probable que la population canadienne soit exposée dans le futur à de tels niveaux de BPC, il est important de souligner que le poids à la naissance moyen de cette cohorte demeurait dans l'intervalle physiologique pour ce paramètre : $3,41 \pm 0,54\ \text{kg}$ dans le « Groupe exposé » versus $3,57 \pm 0,54\ \text{kg}$ dans le « Groupe non exposé ». Quant à l'étude menée par Rylander et coll. (1998), l'analyse de régression multiple a montré qu'un accroissement de l'exposition aux BPC de $621\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques maternels présentait un risque de plus faible poids chez la progéniture (OR = 1,18; IC 95 % = 0,86 – 1,63). De même, les enfants du « Groupe exposé » (*i.e.*, $> 1\ 243\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques maternels) étaient à risque d'avoir un plus faible poids à la naissance comparés aux enfants du « Groupe non exposé » (*i.e.*, $\leq 1\ 243\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques maternels) (OR = 1,8; IC 95 % = 0,8 – 4,0). Néanmoins, il faut souligner que, dans cette dernière étude, les intervalles de confiance des deux OR comprenaient la valeur 1 et, par conséquent, ne permettent pas, sur le plan statistique, d'attribuer significativement ces effets à l'exposition aux BPC.

En conclusion, sur la base de ces études, il n'y a pas d'évidence claire de relation entre l'exposition prénatale aux BPC et un faible poids à la naissance. Aux niveaux actuels d'exposition de la population canadienne, un tel lien ne peut être établi. Concernant l'exposition postnatale aux BPC, les données du Tableau 11-2 montrent une constance de l'absence de relation avec un faible poids à la naissance pour des concentrations pouvant atteindre $3\ 000\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM.

Le test « NBAS » et le « Prechtl's neurological exam »

Chez le nouveau-né, le test « NBAS » évalue, d'une part, l'état des réflexes de même que celui de la motricité et, d'autre part, l'aptitude à l'orientation visuelle et auditive en réponse à des stimuli (Jacobson et Jacobson, 2001). Ce test comporte 28 évaluations pour le comportement et 18 autres pour les réflexes (Brazelton et coll., 1995). De la même façon, le « Prechtl's neurological exam » fournit une évaluation de l'état neurologique du nouveau-né. Ce dernier test comprend deux parties : la première évalue le tonus musculaire selon dix critères et la seconde, les réflexes et la réponse à des stimuli selon onze critères (Shantz et coll. 2003). Étant donné que ces deux tests évaluent les mêmes fonctions du développement en période néonatale, ils ont été considérés ensemble dans cette analyse. Une synthèse des résultats des études dans lesquelles ces tests ont été appliqués est présentée au Tableau 11-3.

Tableau 11-3 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests « NBAS » et « Prechtl's neurological exam »

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats réalisés chez le nouveau-né |
|---|---|---|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Rogan et coll. (1986b) États-Unis - Caroline du Nord Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Lait maternel à la naissance</i> | | « NBAS » à ≤ 3 semaines – Analyse de régression multiple |
| | Catégories d'exposition : ♦ 0 – 990 ♦ 1 000 – 1 490 ♦ 1 500 – 1 990 ♦ 2 000 – 2 490 ♦ 2 500 – 2 990 ♦ 3 000 – 3 490 ♦ 3 500 – 3 990 ♦ ≥ 4 000 | Catégories d'exposition : ♦ 0 – 739 ^d ♦ 746 – 1 112 ^d ♦ 1 119 – 1 485 ^d ♦ 1 492 – 1 858 ^d ♦ 1 865 – 2 231 ^d ♦ 2 239 – 2 604 ^d ♦ 2 612 – 2 978 ^d ♦ ≥ 2 985 ^d | Dans la catégorie d'exposition ≥ 2 612 µg/kg lipides, un plus grand % d'enfants présentait : ♦ ↓ de la réactivité ♦ ↑ des réflexes anormaux ♦ ↓ du tonus musculaire p < 0,05 (n = 866) |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | « NBAS » à ≤ 3 semaines – Analyse de régression multiple |
| | Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue. | | NS |
| Jacobson et Jacobson (2001) États-Unis – Michigan Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i> | | « NBAS » – Analyse de régression multiple |
| | Moyenne : 927 ^b SD : 714 ^b Étendue : (ND – 4 393) ^b | Moyenne : 1 514 ^{b,d} SD : 1 164 ^{b,d} Étendue : (ND – 7 160) ^{b,d} | NS (n = 139) |
| | <i>Exposition prénatale : Consommation de poissons chez la mère</i> | | « NBAS » – Analyse de régression multiple |
| | Groupe exposé : Femmes ayant consommé ≥ 11,8 kg de poissons du Lac Michigan pendant les six années avant accouchement. | Groupe non exposé : femmes n'ayant mangé aucun poisson de ce lac. | Corrélation négative significative; p < 0,05 (n = 313) |

Tableau 11-3 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests « NBAS » et « Prechtl's neurological exam » (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats réalisés chez le nouveau-né |
|--|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Stewart et coll. (2000) États-Unis – Oswego | <i>Exposition prénatale : Sang total du cordon ombilical</i> | | « NBAS » – Analyse de tendance |
| | Non détectable (n = 173) « Bas » (n = 39) : 0 – 110 ^a « Moyen » (n = 40) : 111 – 630 ^a « Élevé » (n = 40) : > 630 ^a | Non détectable « Bas » : 0 – 180 ^{a,d} « Moyen » : 180 – 1 027 ^{a,d} « Élevé » : > 1 027 ^{a,d} | Entre 12 à 24 hrs : NS (n = 293) Entre 25 et 48 hrs, le groupe élevé : ♦ Autonomie : ↓; p < 0,05 (n = 292) ♦ Habituation : ↓; p < 0,05 (n = 292) ♦ Réflexes anormaux : NS (n = 292) |
| Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Consommation de poissons chez la mère</i> | | « NBAS » – Analyse de tendance |
| | lbs de poissons en équivalent BPC ♦ « Bas » : 0 ♦ « Moyen » : 1 – 39,99 ♦ « Élevé » : > 40 | | Entre 12 à 24 hrs : NS (n = 293) Entre 25 à 48 hrs (n = 293) : ♦ Autonomie : ↓; p < 0,001 ♦ Habituation : ↓; p < 0,001 ♦ Réflexes anormaux : ↑; p < 0,001 |
| Huisman et coll. (1995a) Pays-Bas | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel à la naissance</i> | | Entre 10 et 21 jours - « Prechtl's neurological exam » – Analyse de régression logistique, OR (IC 95 %) |
| | « 5 ^e centile » : 247 ^c « 50 ^e centile » : 503 ^c « 95 ^e centile » : 939 ^c | « 5 ^e centile » : 247 ^c « 50 ^e centile » : 503 ^c « 95 ^e centile » : 939 ^c | NS (n = 415) |
| | <i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i> | | Entre 10 et 21 jours – « Prechtl's neurological examination » – Analyse de régression logistique – OR (IC 95 %) |
| | « 5 ^e centile » : 147 ^c « 50 ^e centile » : 311 ^c « 95 ^e centile » : 704 ^c | « 5 ^e centile » : 240 ^{c,d} « 50 ^e centile » : 507 ^{c,d} « 95 ^e centile » : 1 147 ^{c,d} | NS (n = 373) |
| Étude de cohorte | <i>Lait maternel 2 semaines après la naissance</i> | | Entre 10 et 21 jours – « Prechtl's neurological examination » – Analyse de régression logistique – OR (IC 95 %) |
| | « Groupe non exposé » : < 1 238 « Groupe exposé » : ≥ 1 238 ^a <i>Total TEQ_{BPC et dioxines} : 0,066</i> | « Groupe non exposé » : < 924 ^{a,d} « Groupe exposé » : ≥ 924 ^{a,d} | Score : ↓ ; OR = 3,4; IC 95% = 1,6 – 7,1; p < 0,01 (n = 194) <i>Total TEQ :</i> Score : ↓; p < 0,01 (n = 168) |

Tableau 11-3 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests « NBAS » et « Prechtl's neurological exam » (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats réalisés chez le nouveau-né |
|---|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Steuerwald et coll. (2000) Îles Faroe – Danemark Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Sérum maternel</i> | | À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression |
| | Moyenne : 1 528 ^a Étendue : (55 – 25 109) ^a | Moyenne : 1 528 ^a Étendue : (55 – 25 109) ^a | NS (n = 173) |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression |
| | Moyenne : 2 074 ^a Étendue : (95 – 25 246) ^a | Moyenne : 1 547 ^{a,d} Étendue : (71 – 18 840) ^{a,d} | NS (n = 168) |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux ajustées pour le contenu lipidique.

^c Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^d Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

Le Tableau 11-3 montre une inconstance entre les résultats obtenus dans ces différentes cohortes sur la relation entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus pour la condition neurologique à la naissance. Dans la cohorte du Michigan, pour laquelle les niveaux de BPC pouvaient atteindre 7 000 µg/kg de lipides EQPM, aucun effet sur les scores obtenus au test « NBAS » n'a été attribué à cette exposition. De même, chez les enfants de la cohorte des Îles Faroe, aucun effet sur le score au « Prechtl neurological exam » n'a été attribué à une exposition prénatale aux BPC pouvant atteindre 25 109 µg/kg de lipides plasmatiques maternels. Toutefois, dans la cohorte de la Caroline du Nord, parmi les nouveau-nés ayant été exposés à des concentrations de BPC de plus de 2 612 µg/kg de lipides EQPM pendant la vie intra-utérine, Rogan et coll. (1986b) ont observé une proportion significativement plus élevée d'enfants avec une condition neurologique affaiblie que parmi ceux pour lesquels cette exposition était moindre (Tableau 11-3). Dans la cohorte de l'Oswego, pour une exposition prénatale aux BPC allant jusqu'à 1 027 µg/kg de lipides EQPM, une tendance à des scores plus faibles pour l'habituation et l'autonomie, significative en terme statistique, a aussi été attribuée à l'augmentation de l'exposition prénatale. En revanche, cette dernière n'a pas été reliée à l'augmentation des réflexes anormaux.

Concernant la cohorte des Pays-Bas, les résultats obtenus présentaient des contradictions. En effet, la régression logistique réalisée n'a pas montré d'effet significatif entre une exposition prénatale, estimée par la mesure des BPC dans le plasma du cordon ombilical ou le plasma maternel, et la condition neurologique, pour des niveaux atteignant 1 150 µg/kg de lipides EQPM. Cependant, parmi les enfants allaités, une plus faible condition neurologique a été observée chez les enfants âgés entre 10 et 21 jours et exposés, par la lactation, à une concentration de BPC de 924 µg/kg de lipides EQPM ou plus par rapport à ceux exposés à un niveau inférieur (Tableau 11-3). Il est toutefois important de

mentionner qu'une durée moyenne d'allaitement de deux semaines n'est pas suffisante pour attribuer un effet à l'allaitement. De ce fait, différents auteurs, dont Vreugdenhil et coll. (2002), ont considéré l'effet d'une exposition postnatale aux BPC lorsque les enfants étaient allaités plus de six semaines. Cette considération rend les différents résultats obtenus dans la cohorte des Pays-Bas contradictoires.

Dans la cohorte de l'Oswego, les résultats soulèvent des interrogations. En effet, aucune association n'a été observée entre l'augmentation de la concentration en BPC mesurée dans le sang total du cordon ombilical et le score au test « NBAS » lorsque qu'effectué dans les 12 à 24 heures suivant la naissance. Cependant, une corrélation significative a été observée entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et un plus faible score lorsque le test était appliqué entre 25 et 48 heures après la naissance. Sachant que ce test peut-être utilisé jusqu'à l'âge de trois semaines, comme c'est le cas dans la cohorte de la Caroline du Nord, il aurait été intéressant de voir la direction des résultats durant cette période postnatale. La question se pose à savoir si l'âge ne pourrait pas avoir une influence sur le résultat du test. Si tel était le cas, il serait important de connaître cette relation pour pouvoir en tenir compte lors de son application.

Concernant les cohortes de l'Oswego et du Michigan, l'exposition aux BPC a été estimée à la fois par des mesures biologiques dans le sang total du cordon ombilical et par une évaluation par questionnaire de la consommation de poissons de la mère. Dans l'Oswego, les résultats obtenus au test « NBAS » étaient semblables selon que l'exposition était évaluée à partir des mesures dans les matrices biologiques ou par questionnaire alimentaire, sauf pour les données des réflexes anormaux de 25 à 48 heures après la naissance qui étaient contradictoires. En effet, la tendance à l'augmentation des réflexes anormaux a été reliée significativement à l'augmentation de la consommation de poissons chez la mère mais pas à l'augmentation de la charge corporelle de BPC estimée dans le cordon ombilical. Au Michigan, alors que les scores au test « NBAS » n'ont pas été reliés à l'exposition prénatale aux BPC évaluée par la mesure dans le cordon ombilical, une corrélation significative a été observée entre l'augmentation de la consommation de poissons chez la mère et un score plus faible à ce test. Ceci démontre bien une inconstance dans les résultats de ces deux cohortes.

Le test « NBAS » comme le « Prechtl's neurological exam » visent à évaluer, sur la base de plusieurs critères, le développement mental et moteur du nouveau-né. Korrick (2001) ont souligné le fait que le « NBAS » vise à fournir quelques indications sur le comportement néonatal et sur la fonction neurologique de l'enfant mais n'a qu'une valeur limitée pour le développement futur de ce dernier. Cet aspect a été d'ailleurs étudié plus loin dans l'analyse des résultats obtenus pour les effets des BPC sur le développement (voir section 11.2.1.5), lors des suivis prospectifs des enfants de ces cohortes. Sur la base de ces seuls tests et à partir de cette analyse, les contradictions et les inconstances observées dans une même étude et entre les études ne permettent pas d'établir clairement un lien entre l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits, et les scores au test « NBAS » ou au « Prechtl's neurological exam ».

11.2.1.3 Constance dans les associations entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus aux tests appliqués en jeune âge

Le test « Bayley »

Le test « Bayley » avec son volet mental (MDI) et psychomoteur (PDI) a été utilisé pour évaluer le développement de l'enfant entre l'âge de trois et de 30 mois environ. Les études ayant évalué les scores au test « Bayley », selon la charge corporelle en BPC, sont résumées au Tableau 11-4.

Tableau 11-4 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « Bayley »

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats du test « Bayley » |
|---|---|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Gladen et coll. (1988) États-Unis - Caroline du Nord | <i>Exposition prénatale : Lait maternel à la naissance</i> | | À 6 à 12 mois – Analyse de régression linéaire simple |
| | Médiane : 1 700 Catégories d'exposition : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 0 – 990 ♦ 1 000 – 1 490 ♦ 1 500 – 1 990 ♦ 2 000 – 2 490 ♦ 2 500 – 2 990 ♦ 3 000 – 3 490 ♦ 3 500 – 3 990 ♦ ≥ 4 000 | Médiane : 1 269 ^c Catégories d'exposition : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 0 – 739^c ♦ 746 – 1 112^c ♦ 1 119 – 1 485^c ♦ 1 492 – 1 858^c ♦ 1 865 – 2 231^c ♦ 2 239 – 2 604^c ♦ 2 612 – 2 978^c ♦ ≥ 2 985^c | PDI : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 6 mois : ↓ de 0,96 points par ↑ de 1 000 µg/kg de lipides; p < 0,05 (n = 787) ♦ 12 mois : ↓ de 1,34 points par ↑ de 1 000 µg/kg de lipides; p < 0,05 (n = 720) MDI : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 6 mois : NS (n = 787) ♦ 12 mois : NS (n = 720) |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | À 6 à 12 mois – Analyse de régression linéaire simple |
| | Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue. | | PDI : NS^d MDI : NS^d |
| Rogan et Gladen (1991) États-Unis - Caroline du Nord | <i>Exposition prénatale : Lait maternel à la naissance</i> | | À 18 à 24 mois – Analyse de régression linéaire simple |
| | Médiane : 1 700 Catégories d'exposition : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 0 – 990 ♦ 1 000 – 1 490 ♦ 1 500 – 1 990 ♦ 2 000 – 2 490 ♦ 2 500 – 2 990 ♦ 3 000 – 3 490 ♦ 3 500 – 3 990 ♦ ≥ 4 000 | Médiane : 1 269 ^c Catégories d'exposition : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 0 – 739^c ♦ 746 – 1 112^c ♦ 1 119 – 1 485^c ♦ 1 492 – 1 858^c ♦ 1 865 – 2 231^c ♦ 2 239 – 2 604^c ♦ 2 612 – 2 978^c ♦ ≥ 2 985^c | PDI : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 18 mois : ↓ de 0,38 points par ↑ de 1 000 µg/kg de lipides; NS (n = 676) ♦ 24 mois : ↓ de 1,16 points par ↑ de 1 000 µg/kg de lipides; p = 0,05 (n = 676) MDI : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 18 mois : NS (n = 670) ♦ 24 mois : NS (n = 670) |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | À 18 à 24 mois – Analyse de régression linéaire simple |
| | Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue. | | MDI et PDI : <ul style="list-style-type: none"> ♦ 6 mois : NS^d ♦ 12 mois : NS^d |

Tableau 11-4 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « Bayley » (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats du test « Bayley » |
|---|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Daniels et coll. (2003) États-Unis (12 centres à travers le pays, CCP) | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | À 8 mois – Analyse de corrélation Tous les centres ensemble PDI : Tendance NS (n = 1 207) MDI : Tendance NS (n = 1 207) Analyse dans chacun des 12 centres PDI : était significatif dans 3 centres MDI : était significatif dans un centre. |
| | « 1 ^{er} IQ » : 0 – 221 ^a « 2 ^e IQ » : 223 – 444 ^a « 3 ^e IQ » : 446 – 668 ^a « 4 ^e IQ » : 669 – 891 ^a « 5 ^e IQ » : 892 – 2 945 ^a | « 1 ^{er} IQ » : 0 – 221 ^a « 2 ^e IQ » : 223 – 444 ^a « 3 ^e IQ » : 446 – 668 ^a « 4 ^e IQ » : 669 – 891 ^a « 5 ^e IQ » : 892 – 2 945 ^a | |
| Koopman- Esseboom et coll. (1996) Pays-Bas | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | À 3, 7 et 18 mois – Analyse de régression multiple PDI : <ul style="list-style-type: none"> ♦ À 3 mois : ↓ 3 points lorsque la charge est x 2; p = 0,02 (n = 198) ♦ À 7 et 18 mois : NS (n = 207) MDI : <ul style="list-style-type: none"> ♦ À 3, 7 et 18 mois : NS (n = 207) |
| | Moyenne : 545 ^a SD : 247 ^a | Moyenne : 545 ^a SD : 247 ^a | |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | À 3, 7 et 18 mois – Comparaison enfants allaités vs enfants non allaités NS (n = 100) (les enfants allaités obtiennent des scores plus élevés que ceux non allaités) Comparaison du « Groupe moyen », « Groupe élevé » au « Groupe bas » PDI <ul style="list-style-type: none"> ♦ 3 mois : NS (n = 80) ♦ 7 mois : <ul style="list-style-type: none"> – « Groupe moyen » : ↓ 10 points; p = 0,05 (n = 53) – « Groupe élevé » : ↓ 8 points; p = 0,05; (n = 54) ♦ 18 mois : NS (n = 80) |
| Moyenne : 961 ^b SD : 397 ^b (ng TEQ/kg de lipides) Moyenne : 66,6 SD : 24,2 Estimation de cette exposition par : ng TEQ/kg de lipides x nombre de semaines d'allaitement À 3 mois « Groupe bas » : 168 – 617 « Groupe moyen » : 618 – 810 « Groupe élevé » : 811 – 1 860 À 7 et à 18 mois « Groupe bas » : 168 – 769 « Groupe moyen » : 770 – 1 289 « Groupe élevé » : 1 290 – 4 340 | Moyenne : 717 ^{b,c} SD : 296 ^{b,c} | | |

Tableau 11-4 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « Bayley » (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats du test « Bayley » |
|--|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Winneke et coll. (1998) Allemagne | <i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i> | | À 7 mois – Analyse par régression multiple avec contrôle du « HOME » PDI : NS (n = 169) MDI : NS (n = 169) |
| | Moyenne : 595 ^b « 5 ^e centile » : 227 ^b « 95 ^e centile » : 970 ^b | Moyenne : 970 ^{b,c} « 5 ^e centile » : 370 ^{b,c} « 95 ^e centile » : 1 581 ^{b,c} | |
| | <i>Lait maternel à 2 et à 4 semaines après la naissance</i> | | À 7 mois – Analyse par régression multiple avec contrôle du « HOME » PDI : NS (n = 131) MDI : ↓; p = 0,048 (n = 131) |
| | Moyenne : 1 164 ^b « 5 ^e centile » : 456 ^b « 95 ^e centile » : 2 044 ^b | Moyenne : 869 ^{b,c} « 5 ^e centile » : 340 ^{b,c} « 95 ^e centile » : 1 525 ^{b,c} | |
| Walkowiak et coll. (2001) Allemagne | <i>Lait maternel 2 semaines après la naissance</i> | | Analyse par régression multiple Sans contrôle du « HOME » : PDI : ♦ À 7 et 18 mois : NS ♦ À 30 mois : ↓; p = 0,035 (n = 140) ♦ De 7-18 mois : ↓; p=0,015 (n = 198) MDI : À 7 mois : NS (n = 110) ♦ À 18 mois : ↓; p = 0,045 (n = 112) ♦ À 30 mois : ↓; p = 0,05 (n = 104) ♦ De 7-18 mois : ↓; p = 0,015 (n = 104) Avec contrôle du « HOME » : MDI : ♦ À 7 mois : NS (n = 110) ♦ À 18 mois : NS (n = 112) ♦ À 30 mois : NS (n = 104) ♦ 7 à 30 mois NS (n = 104) PDI ♦ À 7 mois : NS (n = 110) ♦ À 18 mois : NS (n = 112) ♦ À 30 mois : NS (n = 104) ♦ 7 à 30 mois : NS (n = 104) |
| | Médiane : 1 103 ^b « 5 ^e centile » : 344 ^b « 95 ^e centile » : 1 853 ^b | Médiane : 823 ^{b,c} « 5 ^e centile » : 257 ^{b,c} « 95 ^e centile » : 1 383 ^{b,c} | |

Note : NS = non significatif; IQ = interquartile.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux ajustées aux lipides.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

L'analyse des données synthétisées dans le Tableau 11-4 montre, même si les enfants dans les différentes cohortes n'ont pas été évalués exactement au même âge, une inconstance dans les résultats obtenus entre les différentes études ayant analysé la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et les scores au test « Bayley » chez des enfants entre l'âge de trois et 24 mois. L'analyse plus approfondie de l'ensemble des données montre au fait que cette inconstance concerne le score du PDI et une constance dans les résultats est constatée lorsqu'il s'agit de la relation de cette exposition avec le score du MDI. En effet aucun effet sur le score MDI n'a été attribué à une exposition prénatale aux BPC pouvant atteindre 2 900 µg/kg de lipides plasmatiques maternels.

Pour les scores du PDI, d'une part, une constance a été observée entre les résultats obtenus dans la cohorte du CPP et la cohorte allemande puisqu'aucune association n'a été obtenue entre l'exposition prénatale aux BPC et les scores PDI pour des concentrations pouvant atteindre 2 900 µg/kg de lipides plasmatiques maternels; d'autre part, dans les cohortes de la Caroline du Nord et des Pays-Bas, des différences ont été observées autant dans une même cohorte, selon l'âge des enfants, que lors de la comparaison de ces cohortes avec les deux précédentes (Tableau 11-4). Par exemple, aux Pays-Bas, alors qu'une relation significative a été observée entre l'augmentation de l'exposition aux BPC et un plus faible score au PDI à l'âge de trois mois, une telle relation n'était plus apparente à l'âge de sept et de 18 mois. En Caroline du Nord, l'accroissement de l'exposition prénatale aux BPC a été relié à de plus faibles scores PDI à six, 12 et à 24 mois. Pour une augmentation de l'exposition prénatale aux BPC de 1 000 µg/kg de lipides EQPM, la diminution de score a été estimée à 0,96, 1,34 et 1,16 point à l'âge de six, de 12 et de 24 mois, respectivement. Cette association n'était effectivement pas significative chez les enfants de cette cohorte âgés de 18 mois (Gladen et coll., 1988; Rogan et coll., 1991). Par ailleurs, en considérant des enfants d'environ le même âge dans toutes les cohortes, soit entre six et huit mois, le score PDI était significativement plus faible uniquement dans la cohorte de la Caroline du Nord alors que les charges corporelles obtenues dans cette cohorte apparaîtraient, après standardisation en termes d'EQPM, du même ordre de grandeur que celles observées dans la cohorte du CPP. Ces deux résultats sont d'autant plus contradictoires si l'on tient compte du fait que certains auteurs aient mentionné que les charges corporelles mesurées dans la cohorte de la Caroline du Nord pourraient être surestimées (Faroon et coll., 2000; Korrick, 2001).

Concernant l'exposition postnatale aux BPC, alors que dans la cohorte de la Caroline du Nord, les scores au test « Bayley » n'ont pas été reliés à cette exposition pour des niveaux atteignant 2 985 µg/kg de lipides EQPM, dans les cohortes des Pays-Bas et d'Allemagne, de plus faibles scores ont été attribués à des charges corporelles du même ordre de grandeur ou plus faibles. Toutefois, dans la cohorte allemande, les résultats obtenus par Winneke et coll. (1998), d'une part, et par Walkowiak et coll. (2001), d'autre part, se contredisent. En effet, alors que Winneke et coll. (1998), après contrôle du « HOME », ont observé un lien significatif entre l'augmentation de l'exposition postnatale aux BPC et un plus faible score MDI à l'âge de sept mois, Walkowiak et coll. (2001) ont rapporté l'absence d'association autant avant qu'après contrôle du « HOME ». Il est toutefois important de souligner que, dans l'étude de Winneke et coll. (1998), les résultats obtenus pour le MDI à l'âge de sept mois étaient à la limite de la signification statistique ($p = 0,048$). De plus, Walkowiak et coll. (2001) n'ont mis en évidence aucune association entre l'exposition aux BPC et les scores MDI à l'âge de 18 et de 30 mois, après contrôle du « HOME ». Par ailleurs, les différents résultats rapportés par Koopman-Esseboom et coll. (1996) montrent une inconstance temporelle autant pour l'exposition prénatale que lors de la comparaison des niveaux élevés et moyens versus bas de l'exposition postnatale. Ce dernier résultat contredit celui obtenu lors de la comparaison des enfants allaités et non

allaités. Dans cette même cohorte, Huisman et coll. (1995b), en employant le test « Prechtl neurological examination » n'ont mis en évidence aucune association entre les BPC et la fonction neurologique chez des enfants âgés de 18 mois (Tableau synthèse XV).

Compte tenu, d'une part, de l'inconstance observée dans les résultats lors de l'analyse de l'ensemble des données épidémiologiques pour le PDI et, d'autre part, de l'effet du score du « HOME » sur les scores au MDI et au PDI démontré par Walkowiak et coll. (2001), les résultats obtenus au test « Bayley » ne peuvent être attribués indubitablement, en terme statistique, à l'exposition prénatale aux BPC.

Le test « FTII »

Le test « FTII », comme il a été signalé précédemment, évalue une période du développement qui couvre celle du test « Bayley » et, de ce fait, les auteurs utilisent un test ou l'autre dans leur évaluation du développement de l'enfant. Pour le « FTII », l'évaluateur présente, tout d'abord, une image à l'enfant pour laquelle le temps standard de mémorisation est en moyenne de 20 secondes (mémoire à court terme). Ensuite, cette image est présentée à l'enfant accompagnée d'une nouvelle image et la réponse considérée normale consiste à ce que l'enfant fixe la nouvelle image plus longtemps. Le score au test « FTII » est donc basé sur la mesure du temps pendant lequel l'enfant fixe la nouvelle image. Les enfants de la cohorte allemande ont été les seuls à avoir été évalués avec, à la fois, le test « FTII » et le test « Bayley » à l'âge de sept mois.

Les résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « FTII » sont résumés au Tableau 11-5.

Tableau 11-5 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « FTII »

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle | | Résultats du test « FTII » |
|--|---|---|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Jacobson et Jacobson (2001, 2002) États-Unis - Michigan | <i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i> | | À 7 mois – Analyse de régression multiple |
| | Moyenne : 929 ^a SD : 714 ^a Étendue : 0,0 – 4393 ^a | Moyenne : 1 513 ^{a,c} SD : 1 164 ^{a,c} Étendue : 0,0 – 7 161 ^{a,c} | Le score : ↓; p = 0,01 (n = 81) |
| | « 1 ^{er} quartile » : (71 – 393) ^a « 2 ^e quartile » : (429 – 786) ^a « 3 ^e quartile » : (821 – 1 250) ^a « 4 ^e quartile » : (1 86 – 2 821) ^a | « 1 ^{er} quartile » : (116 – 641) ^{a,c} « 2 ^e quartile » : (699 – 1 281) ^{a,c} « 3 ^e quartile » : (1 338 – 2 037) ^{a,c} « 4 ^e quartile » : (2 096 – 4 598) ^{a,c} | À 7 mois – 2 ^e , 3 ^e et 4 ^e quartile vs le 1 ^{er} |
| | | | « 1 ^{er} quartile » : Référence « 2 ^e quartile » : NS (n = 41) « 3 ^e quartile » : NS (n = 40) « 4 ^e quartile » : ↓; p = 0,01 (n = 40) |
| Darvill et coll. (2000) États-Unis - Oswego | <i>Exposition prénatale : Sang total du cordon ombilical sur la base de ΣBPC (Cl 7 à Cl 9)</i> | | À 6 et à 12 mois – Analyse de tendance |
| | « 1 ^{er} quartile » : ND « 2 ^e quartile » : 0 – 110 ^a « 3 ^e quartile » : 111 – 630 ^a « 4 ^e quartile » : > 630 ^a | « 1 ^{er} quartile » : ND « 2 ^e quartile » : 0 – 180 ^{a,c} « 3 ^e quartile » : 180 – 1 027 ^{a,c} « 4 ^e quartile » : > 1 027 ^{a,c} | À 6 mois : NS (n = 230) À 12 mois : ↓; p < 0,05 (n = 219) |
| | <i>Exposition prénatale : Sang total du cordon ombilical sur la base des BPC totaux</i> | | À 6 et à 12 mois – Analyse de tendance |
| | « 1 ^{er} quartile » : 0 – 99 ^b « 2 ^e quartile » : 105 – 304 ^b « 3 ^e quartile » : 304 – 643 ^b « 4 ^e quartile » : > 643 ^b | « 1 ^{er} quartile » : 0 – 162 ^{b,c} « 2 ^e quartile » : 171 – 495 ^{b,c} « 3 ^e quartile » : 495 – 1 048 ^{b,c} « 4 ^e quartile » : > 1 048 ^{b,c} | À 6 mois : ↓; p < 0,05 (n = 230) À 12 mois : ↓; p < 0,05 (n = 219) |
| | <i>Exposition postnatale : Le lait maternel sur la base des BPC totaux</i> | | À 6 et à 12 mois – Analyse de tendance |
| | « 25 ^e centile » : 87 « 50 ^e centile » : 153 « 75 ^e centile » : 249 | « 25 ^e centile » : 87 « 50 ^e centile » : 153 « 75 ^e centile » : 249 | NS (n = 86) |
| Winneke et coll. (1998) Allemagne | <i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i> | | À 7 mois – Analyse par régression linéaire multiple |
| | Moyenne : 595 SD : 293 ^a « 5 ^e centile » : 227 ^a « 95 ^e centile » : 970 ^a | Moyenne : 970 ^{a,c} SD : 478 ^{a,c} « 5 ^e centile » : 370 ^{a,c} « 95 ^e centile » : 1 581 ^{a,c} | À 7 mois : NS (n = 169) |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 et 4 semaines après la naissance</i> | | À 7 mois – Analyse par régression linéaire multiple |
| | Moyenne : 1 163 ^a SD : 503 ^a « 5 ^e centile » : 456 ^a « 95 ^e centile » : 2 044 ^a | Moyenne : 868 ^{a,c} SD : 375 ^{a,c} « 5 ^e centile » : 340 ^{a,c} « 95 ^e centile » : 1 525 ^{a,c} | À 7 mois : NS (n = 169) |

Note : NS = non significatif, SD = écart-type.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de les BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour le contenu lipidique. ^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

Tout d'abord, l'analyse du Tableau 11-5 montre une constance entre les résultats obtenus au sujet des effets de l'exposition postnatale aux BPC sur les scores obtenus chez les enfants entre l'âge de six et de 12 mois. Aucune association significative n'a en effet été obtenue entre ces deux paramètres. Cependant, lorsque ces scores sont analysés en relation avec l'exposition prénatale aux BPC, les données synthétisées au Tableau 11-5 montrent une inconstance entre les résultats. Cette inconstance concernait autant les résultats obtenus dans une même étude, celle de Darvill et coll. (2000), ou ceux obtenus dans les différentes études.

Les données rapportées par Darvill et coll. (2000) pour la cohorte de l'Oswego montrent en effet une différence dans les associations observées entre l'exposition prénatale aux BPC et les scores au test « FTII » à l'âge de six mois selon que les indicateurs de la charge corporelle considérés, c'est-à-dire les congénères de BPC fortement chlorés ou les BPC totaux. Néanmoins, quoique ces deux indicateurs soient fortement corrélés, cet écart pourrait être attribuable à la différence dans la stratification de l'exposition. En effet, comme le montre la normalisation en termes de BPC totaux dans la matrice originale de même que la conversion en équivalent plasmatique, les strates pour l'exposition aux BPC totaux couvrent des charges corporelles plus élevées que celles considérées pour l'exposition aux congénères BPC fortement chlorés.

Par ailleurs, même si les résultats de Darvill et coll. (2000) pour l'exposition aux BPC totaux sont retenus, c'est-à-dire une tendance linéaire significative entre l'augmentation de la charge corporelle évaluée par les BPC totaux et des plus faibles scores au test « FTII », une inconstance entre les différentes études persiste. En effet, d'une côté, dans la cohorte allemande, Winneke et coll. (1998) n'ont pas observé de relation significative avec l'exposition prénatale aux BPC alors que la concentration des BPC pouvait atteindre 1 500 µg/kg de lipides EQPM; d'un autre côté, Darvill et coll. (2000) en observent pour des concentrations s'étalant à plus de 1 048 µg/kg de lipides EQPM. Quant à Jacobson et Jacobson (2001, 2002), ils ont observé qu'une exposition prénatale de plus de 2 096 µg/kg de lipides EQPM dans la cohorte du Michigan était reliée significativement à de plus faibles scores au test « FTII ». Les concentrations dans cette cohorte pouvant atteindre 7 161 µg/kg de lipides EQPM et apparaissant plus élevées que celles des cohortes de l'Oswego et de l'Allemagne, les résultats obtenus dans la cohorte du Michigan ne contredisent pas ceux de ces deux autres cohortes. Néanmoins, les divergences observées entre les résultats des cohortes américaines et allemande pourraient être attribuables, en partie ou en totalité, au fait que les auteurs n'aient pas contrôlé les mêmes facteurs de confusion. En effet, dans la cohorte des Pays-Bas, Winneke et coll. (1998) ont considéré, parmi les facteurs de confusion potentiels, le facteur « HOME », ce qui n'était pas le cas dans la cohorte du Michigan (Jacobson et coll., 1985). Une autre explication possible des divergences dans les résultats observées entre les cohortes américaines et allemande serait la présence d'un facteur de confusion lié à d'autres contaminants potentiellement neurotoxiques détectés dans les poissons des Lacs Ontario et Michigan. Il faut toutefois noter que lorsque Darvill et coll. (2000) ont considéré le DDE parmi les facteurs de confusion potentiels, l'association entre de l'exposition aux BPC et les scores obtenus à l'âge de 12 mois devenait non significative.

Le test « FTII » semble être parmi les rares tests pouvant prédire modérément le quotient intellectuel (QI) de l'enfant (McCall et Carriger, 1993). Cependant, sur la base des résultats obtenus dans l'ensemble des études épidémiologiques analysées, un effet des BPC sur les scores au test « FTII » ne peut être indubitablement attribué aux BPC. En effet, les variations dans les résultats observés

pourraient être dues au fait que l'exposition aux BPC soit concomitante à celle d'autres substances potentiellement neurotoxiques dont les dioxines et furannes.

Le test « McCarthy »

À l'âge préscolaire, le développement mental et moteur de l'enfant a été évalué à l'aide des tests « McCarthy » et « K-ABC » et plusieurs auteurs, dont Schantz et coll. (2003), reconnaissent que ces deux tests sont similaires. Chez les enfants des cohortes américaines, celles de la Caroline du Nord, du Michigan et de l'Oswego, les auteurs respectifs ont employé le test « McCarthy » alors que c'est le test « K-ABC » qui a été utilisé chez les enfants de la cohorte allemande. Quant à la cohorte des Pays-Bas, les enfants ont été évalués à l'âge préscolaire par le test « K-ABC » (42 mois ou 3,5 ans) et exceptionnellement par le test « McCarthy » au début de l'âge scolaire (84 mois ou 7 ans).

Le test « McCarthy » consiste en 18 sous-tests à partir desquels sont composées six échelles d'évaluation : *i*) verbale, *ii*) perceptuelle et de performance, *iii*) quantitative, *iv*) de mémorisation et *v*) motrice (Vreugdenhil et coll., 2002). L'Index Cognitif Général (CGI) standardisé en fonction de l'âge est une échelle dérivée qui englobe les échelles verbale, perceptuelle et de la performance ainsi que l'échelle quantitative (Vreugdenhil et coll., 2002). C'est la raison pour laquelle certains auteurs fournissent les résultats pour le « McCarthy » uniquement selon les échelles CGI, de mémorisation et de motricité. Les résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition prénatale aux BPC et les scores au test « McCarthy » sont résumés dans le Tableau 11-6.

Tableau 11-6 Résultats des études ayant analysées l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « McCarthy »

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats du test « McCarthy » |
|--|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Rogan et Gladen et coll. (1991) États-Unis - Caroline du Nord Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Lait maternel à la naissance</i> | | À 3, 4 et 5 ans - « McCarthy » - Analyse de covariance ♦ CGI : NS ♦ Capacité de mémorisation : NS ♦ Habilité motrice : NS (À 3 ans, n = 645; à 4 ans, n = 628, à 5 ans, n = 636) |
| | Médiane : 1700 Catégories d'exposition : 0 – 990 - 1 000 – 1 490 - 1 500 – 1 990 - 2 000 – 2 490 - 2 500 – 2 990 - 3 000 – 3 490 - 3 500 – 3 990 - ≥ 4 000 | Médiane : 1 269 Catégories d'exposition : - 0 – 739 ^d - 746 – 1 112 ^d - 1 119 – 1 485 ^d - 1 492 – 1 858 ^d - 1 865 – 2 231 ^d - 2 239 – 2 604 ^d - 2 612 – 2 978 ^d - ≥ 2 985 ^d | |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | |
| | Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue. | | À 3, 4 et 5 ans - « McCarthy » - Analyse de covariance ♦ CGI : NS ^e ♦ Capacité de mémorisation : NS ^e ♦ Habilité motrice : NS ^e |
| Jacobson et Jacobson (2001) États-Unis – Michigan Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Composite (lipides de lait)</i> | | À 4 ans – Analyse de régression multiple ♦ GCI : NS ♦ Échelle perceptuelle : NS ♦ Échelle quantitative : ↓ (p < 0,01) ♦ Capacité mémorisation : ↓ (p < 0,01) ♦ Habilité motrice : NS (n = 156) |
| | Moyenne : 943 ^a SD : 1 239 ^a | Moyenne : 704 ^{a,d} SD : 924,6 ^{a,d} | |
| Stewart et coll. (2003a) États-Unis - Oswego Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Sang total du cordon ombilical</i> | | À 3 et à 4,5 ans – Analyse de tendance linéaire À 3 ans (38 mois) ♦ GCI : ↓ (p < 0,01); ♦ Échelle perceptuelle : ↓ (p < 0,05); ♦ Échelle quantitative : ↓ (p < 0,05). (n = 197) À 4,5 ans (54 mois) ♦ GCI, les échelles perceptuelle et quantitative : NS (n = 197) |
| | « 1 ^{er} quartile » : ND « 2 ^e quartile » : 0 – 110,2 ^b « 3 ^e quartile » : 111 – 630 ^b « 4 ^e quartile » : > 630 ^b | « 1 ^{er} quartile » : ND « 2 ^e quartile » : 0 – 180 ^{b,d} « 3 ^e quartile » : 180 – 1 027 ^{b,d} « 4 ^e quartile » : > 1 027 ^{b,d} | |

Tableau 11-6 Résultats des études ayant analysées l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « McCarthy » (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats du test « McCarthy » |
|--|--|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Vreugdenhil et coll. (2002a) Pays-Bas Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | À 84 mois ou 7 ans – Groupe allaité vs groupe non allaité |
| | Médiane (Étendue) « Groupe allaité » : 547 (180 – 1 812) ^c « Groupe non allaité » : 456 (145 – 1 248) ^c | Médiane (Étendue) « Groupe allaité » : 547 (180 – 1 812) ^c « Groupe non allaité » : 456 (145 – 1 248) ^c | <ul style="list-style-type: none"> ♦ GCI : ↓ (p < 0,05) ♦ Capacité mémorisation : ↓ (p < 0,05) ♦ Habileté motrice : NS (n = 372) À 84 mois ou 7 ans – Régression multiple <ul style="list-style-type: none"> ♦ GCI : NS (n = 372) ♦ Échelle de mémorisation : NS (n = 372) ♦ Échelle de la motricité : NS (n = 372) |
| | <i>Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après la naissance</i> | | À 84 mois ou 7 ans – Régression multiple |
| | Médiane (étendue) 926 (363 – 2 812) ^b Total TEQ : 63,3 (24,16 – 136,54) | Médiane (étendue) 691 (271 – 2 098) ^{b,d} Total TEQ : 63,3 (24,16 – 136,54) | Aucune association observée avec les scores au test Mc Carthy (n = 194) |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur fournie dans Jacobson et Jacobson (2003).

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^c Valeur pondérée pour être exprimée en terme de BPC totaux ajustée aux lipides.

^d Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^e L'effectif n'est pas disponible dans l'étude.

À l'analyse des résultats obtenus au test « McCarthy » (Tableau 11-6), Gladen et Rogan (1991) n'ont obtenu aucun lien statistiquement significatif entre l'exposition prénatale aux BPC chez les enfants de la Caroline du Nord et les scores obtenus alors que les concentrations mesurées atteignaient plus de 2 612 µg/kg de lipides EQPM. Dans l'Oswego, pour des niveaux d'exposition vraisemblablement plus faibles, Stewart et coll. (2003) ont rapporté une association significative entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et de plus faibles scores au test « McCarthy » à l'âge de trois ans et demi mais pas à l'âge de quatre ans et demi. L'ensemble de ces résultats montre une inconstance entre les différents résultats des études ayant évalué l'effet de l'exposition prénatale aux BPC sur le score au test « McCarthy ».

Concernant l'Index Cognitif Général (CGI) standardisé en fonction de l'âge, aucun lien n'a été observé avec l'exposition prénatale aux BPC dans les cohortes du Michigan, de la Caroline du Nord, des Pays-Bas (avec l'analyse multivariée) et de l'Oswego, pour les enfants âgés de quatre ans et demi (54 mois). En revanche, dans cette dernière cohorte, une relation statistiquement significative entre l'augmentation de l'exposition aux BPC et des scores moindres obtenus pour le CGI a été rapportée à l'âge de trois ans (38 mois). Une telle association significative a aussi été obtenue pour l'échelle de mémorisation chez les enfants de la cohorte du Michigan mais pas ceux des Pays-Bas (dans l'analyse multivariée) ni de la Caroline du Nord. Il est à noter que, dans cette dernière cohorte, les charges corporelles maximales des BPC étaient des plus élevées. Quant à l'échelle de la motricité, aucun lien significatif n'a été mis en évidence entre l'exposition aux BPC et ce score, que ce soit dans la cohorte de la Caroline du Nord, dans celle du Michigan ou celle des Pays-Bas. De plus, chez des enfants Inuits du Nunavik (Canada) à l'âge préscolaire, Després et coll. (2005) ont analysé les effets de l'exposition pré- et postnatale aux BPC sur la motricité fine et grossière, évaluées par des tests quantitatifs et ces auteurs n'ont pu identifier clairement des associations négatives entre ces différents paramètres (Tableau synthèse XV). Par ailleurs, étant donné que les échelles de mémorisation et de la motricité n'ont pas été appliquées à la cohorte de l'Oswego, cette dernière ne peut être comparée à ce niveau avec les trois autres (Caroline du Nord, Michigan et Pays-Bas).

À la lumière de l'ensemble des résultats reliés à l'exposition prénatale, il apparaît que jusqu'à l'âge de quatre ans et demi, en tenant compte de l'analyse multivariée dans la cohorte des Pays-Bas, les BPC n'ont pas produit d'effet sur l'échelle de la motricité ni sur celle du CGI. Pour l'échelle de la mémorisation, les données sur les cohortes de la Caroline du Nord et des Pays-Bas (selon l'analyse multivariée) corroborent entre elles mais ces dernières ne s'accordent pas avec celles obtenues au Michigan. Il sera intéressant de vérifier la persistance de l'effet mnésique des BPC, observé dans la cohorte du Michigan à l'âge de quatre ans, dans l'analyse du suivi prospectif de ces enfants.

Quant à l'analyse des données sur la relation entre l'exposition postnatale et les scores du « McCarthy », elle montre une constance; sur la base des études revues, aucun effet sur le « McCarthy » n'a été attribué à cette exposition. La différence dans les scores observée pour ce test entre les groupes d'enfants allaités et non allaités de la cohorte des Pays-Bas disparaissait après ajustement pour certains facteurs de dont le « HOME ». Pour l'instant, sur la base des données analysées, on ne peut mettre en évidence l'existence d'un lien causal entre l'exposition aux BPC et une modification des scores obtenus au test « McCarthy ».

Le test « K-ABC »

Le test « K-ABC » consiste en onze sous-tests standardisés adaptés aux enfants à l'âge préscolaire (entre 2,5 et 4,5 ans) (Patandin et coll., 1999). Les sous-tests peuvent être classés selon deux échelles évaluant le processus mental : une échelle pour le processus séquentiel et une échelle pour le processus simultané. La combinaison de ces deux scores forme celui de l'échelle cognitive, ce qui porte à trois le nombre des échelles qui composent ce test.

Le Tableau 11-7 montre que le développement mental et moteur des enfants de deux cohortes européennes à l'âge de 42 mois a été évalué à l'aide du test « K-ABC » : la cohorte des Pays-Bas et la cohorte d'Allemagne. Cependant, dans la cohorte des Pays-Bas, Patandin et coll. (1999) ont considéré à la fois l'effet d'une exposition pré- et postnatale, alors que, dans la cohorte allemande, Walkowiak et coll. (2001) n'ont considéré que l'effet d'une exposition postnatale. Les résultats de ces études sont résumés au Tableau 11-7.

Tableau 11-7 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores au test « K-ABC »

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats du test « K-ABC » à 42 mois | |
|--|---|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | | |
| Patandin et coll. (1999) Pays-Bas | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | Analyse de régression linéaire multiple <ul style="list-style-type: none"> Processus séquentiel : ↓; p = 0,005 Processus simultané : ↓; p = 0,02 Échelle cognitive : ↓; p = 0,02 (n = 415) | |
| | « 5 ^e centile » : 247 ^a « 50 ^e centile » : 503 ^a « 95 ^e centile » : 939 ^a | « 5 ^e centile » : 247 ^a « 50 ^e centile » : 503 ^a « 95 ^e centile » : 939 ^a | | |
| | Catégories d'exposition : « Groupe 1 » : < 370 ^a « Groupe 2 » : 370 – 491 ^a « Groupe 3 » : 493 – 614 ^a « Groupe 4 » : 612 – 737 ^a « Groupe 5 » : ≥ 740 ^a | | Catégories d'exposition : « Groupe 1 » : < 370 ^a « Groupe 2 » : 370 – 491 ^a « Groupe 3 » : 493 – 614 ^a « Groupe 4 » : 612 – 737 ^a « Groupe 5 » : ≥ 740 ^a | « Groupe 1 » vs « Groupe 5 » <ul style="list-style-type: none"> Processus séquentiel : ↓ 4 points^d Processus simultané : ↓ 4 points^d Échelle cognitive : ↓ 4 points^d (n = 158) |
| | <i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i> | | Analyse de régression linéaire multiple <ul style="list-style-type: none"> Processus séquentiel : NS (n = 373) Processus simultané ↓; p = 0,02 (n = 345) Échelle cognitive : NS (n = 373) | |
| | « 5 ^e centile » : 147 ^a « 50 ^e centile » : 311 ^a « 95 ^e centile » : 704 ^a | « 5 ^e centile » : 240 ^{a,c} « 50 ^e centile » : 507 ^{a,c} « 95 ^e centile » : 1 147 ^{a,c} | | |
| | <i>Lait maternel 2 semaines après la naissance</i> | | Analyse de régression linéaire multiple <ul style="list-style-type: none"> Processus séquentiel : NS Processus simultané ↓; p < 0,05 Échelle cognitive : NS (n = 193) | |
| « 5 ^e centile » : 470 ^b « 50 ^e centile » : 929 ^b « 95 ^e centile » : 1 658 ^b | « 5 ^e centile » : 351 ^{b,c} « 50 ^e centile » : 693 ^{b,c} « 95 ^e centile » : 1 237 ^{b,c} | | | |
| <i>Plasma sanguin des enfants à 42 mois</i> | | Analyse de régression linéaire multiple en relation avec l'exposition prénatale^e avec contrôle du « HOME » | | |
| Enfants non allaités « 5 ^e centile » : 31 ^a « 50 ^e centile » : 62 ^a « 95 ^e centile » : 465 ^a | | | | |
| Enfants allaités « 5 ^e centile » : 90 ^a « 50 ^e centile » : 243 ^a « 95 ^e centile » : 593 ^a | | Les enfants non allaités <ul style="list-style-type: none"> Processus séquentiel ↓; p = 0,006 Processus simultané ↓; p = 0,002 Échelle cognitive ↓; p = 0,007 (n = 178) | | |
| | | Les enfants allaités : NS (n = 195) | | |
| Walkowiak et coll. (2001) Allemagne | <i>Plasma sanguin des enfants à 42 mois selon la durée d'allaitement</i> | | Analyse par régression multiple | |
| | Médiane (5 ^e – 95 ^e centile) < 2 semaines : 134 (52 – 1 630) ^a De 2 semaines – 4 mois : 252 (115 – 665) ^a Plus de 4 mois : 657,2 (108 – 1 307) ^a | | | |
| | | Sans contrôle du « HOME » : ↓ (p < 0,028 ; n = 87) | | |
| | | Avec contrôle du « HOME » : NS (n = 87) | | |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux ajustée aux lipides.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de BPC totaux.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^d La signification statistique de ces résultats (p) n'a pas été fourni dans l'étude.

^e Dans la stratification selon l'allaitement, lorsque l'exposition prénatale a été considérée dans le cordon ombilical, seul le processus simultané chez les enfants non allaités présentait une association significative (↓; p = 0,02; n = 167).

L'analyse du Tableau 11-7 montre que pour l'effet d'une exposition prénatale aux BPC sur le score au test « K-ABC », des observations sont seulement disponibles pour la cohorte des Pays-Bas. Les observations reliées à l'exposition prénatale estimée dans le plasma maternel et dans le plasma du cordon ombilical sont contradictoires autant pour les scores de l'échelle cognitive globale que pour ceux de l'échelle séquentielle. La comparaison du « Groupe exposé » au « Groupe non exposé » a montré une association négative entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus au « K-ABC » pour les trois échelles, mais la signification statistique de ces résultats n'a pas été fournie. Pour le processus simultané, l'analyse par régression multiple a montré que le score était significativement plus faible lorsque l'exposition prénatale augmentait, et ce, peu importe la matrice biologique de référence. Il faut souligner que lorsque Patandin et coll. (1999) ont analysé l'impact de l'exposition prénatale aux BPC sur les scores du « K-ABC » chez les enfants allaités et non allaités, l'association entre ces deux paramètres ne persistait que chez les enfants non allaités.

Concernant l'exposition postnatale, il est possible de considérer que les données obtenues, après contrôle du « HOME », par Patandin et coll. (1999) et par Walkowiak et coll. (2001) aboutissent aux mêmes conclusions. L'étude de Patandin et coll. (1999) suggère que l'allaitement contrecarre l'effet sur le score au test « K-ABC » qui serait attribuable à l'exposition prénatale aux BPC puisque les enfants allaités obtiennent des scores plus élevés comparés aux enfants nourris au lait de formule. Les résultats obtenus par Walkowiak et coll. (2001) n'attribuent pas à l'augmentation de la durée d'allaitement, un accroissement du nombre d'enfants avec un faible score au test « K-ABC » (Tableau 11-7).

Ainsi, les données disponibles ne permettent pas d'attribuer clairement les plus faibles scores obtenus au test « K-ABC » à l'âge de 42 mois à l'exposition prénatale aux BPC, aux niveaux étudiés. Quant à l'exposition postnatale aux BPC par l'allaitement, elle ne semble pas, aux niveaux décrits, altérer la fonction cognitive des enfants âgés de 42 mois.

Le test « RDLS »

Dans le cadre de l'étude menée par Patandin et coll. (1999), le test « RDLS » a été utilisé pour évaluer la compréhension verbale des enfants de la cohorte des Pays-Bas à l'âge préscolaire (3,5 ans ou 42 mois) dont les résultats sont résumés au Tableau 11-8.

Tableau 11-8 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenu au test « RDLS »

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats du test « RDLS » à trois ans et demi (42 mois) |
|--|--|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Patandin et coll. (1999) Pays-Bas Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | Compréhension verbale – Analyse de régression linéaire multiple |
| | « 5 ^e centile » : 247 ^a « 50 ^e centile » : 503 ^a « 95 ^e centile » : 939 ^a | « 5 ^e centile » : 247 ^a « 50 ^e centile » : 503 ^a « 95 ^e centile » : 939 ^a | NS (n = 190) |
| | <i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i> | | Compréhension verbale – Analyse de régression linéaire multiple |
| | « 5 ^e centile » : 147 ^a « 50 ^e centile » : 311 ^a « 95 ^e centile » : 704 ^a | « 5 ^e centile » : 240 ^{a,c} « 50 ^e centile » : 507 ^{a,c} « 95 ^e centile » : 1 147 ^{a,c} | NS (n = 373) |
| | <i>Lait maternel 2 semaines après la naissance</i> | | Compréhension verbale – Analyse de régression linéaire multiple |
| | « 5 ^e centile » : 470 ^b « 50 ^e centile » : 929 ^b « 95 ^e centile » : 1 658 ^b | « 5 ^e centile » : 351 ^{b,c} « 50 ^e centile » : 693 ^{b,c} « 95 ^e centile » : 1 237 ^{b,c} | NS (n = 145) |
| | <i>Plasma sanguin des enfants à 42 mois</i> | | Compréhension verbale – Analyse de régression linéaire multiple tenant compte de l'exposition prénatale |
| | Enfants non allaités « 5 ^e centile » : 31 ^a « 50 ^e centile » : 62 ^a « 95 ^e centile » : 465 ^a | | Par le plasma maternel : ♦ Enfants non allaités : ↓; p = 0,03 (n = 90) ♦ enfants allaités : NS (n = 100) |
| | Enfants allaités « 5 ^e centile » : 90 ^a « 50 ^e centile » : 243 ^a « 95 ^e centile » : 593 ^a | | Par le plasma ombilical : ♦ Enfants non allaités : ↓; p = 0,01 (n = 79) ♦ Enfants allaités : NS (100) |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux ajustée aux lipides.

^b Valeur pondérée pour être exprimées en terme de concentration de BPC totaux.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

Les résultats montrent que les enfants qui ont été allaités avaient un score significativement plus élevé que ceux nourris au lait de formule. Ceci est encore une fois en faveur d'un effet bénéfique de l'allaitement sur le développement de l'enfant, même si l'exposition postnatale aux BPC est beaucoup plus importante. Les résultats synthétisés dans le Tableau 11-8 montrent par ailleurs une constance entre les effets de l'exposition prénatale sur le score du test « RDLS » selon que cette dernière ait été estimée dans le plasma maternel ou dans le plasma du cordon ombilical; peu importe la matrice biologique de mesure, l'exposition prénatale aux BPC n'a pas été associée significativement à la compréhension verbale dans la cohorte d'enfants des Pays-Bas.

En résumé, aux Pays-Bas, l'exposition postnatale aux BPC n'a pas été reliée significativement aux scores des tests « K-ABC » et « RDLS ». La stratification de l'exposition selon la durée de l'allaitement apparaît même en faveur de l'effet bénéfique de ce dernier. Sur le plan statistique, cela suggère soit une protection par les constituants du lait, soit un avantage que fournirait l'attention qui entoure l'allaitement aux enfants allaités. Il pourrait aussi simplement s'agir, pour cette cohorte, de l'inexistence d'effet relié à l'exposition aux BPC aux niveaux décrits. Indirectement, la stratification selon l'allaitement a mis en évidence, pour les deux tests, un plus faible score lorsque l'exposition prénatale aux BPC était de plus de 740 µg/kg de lipides plasmatiques maternels. Implicitement, ces résultats attribuent à une telle exposition prénatale moyenne de plus faibles performances du processus simultané et/ou de la compréhension verbale. Cependant, la constance dans les résultats ne peut être appréciée sur la seule base de données d'une seule cohorte.

11.2.1.4 Constance dans les associations entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests évaluant le développement de l'enfant à l'âge scolaire

Sur l'ensemble des cohortes ayant fait l'objet d'un suivi prospectif du développement mental et moteur, quatre ont été suivies jusqu'à l'âge scolaire. Il s'agit des enfants des cohortes : *i*) du Michigan, suivis jusqu'à l'âge de 11 ans; *ii*) des Pays-Bas, suivis jusqu'à l'âge de neuf ans; *iii*) du CPP suivis jusqu'à l'âge de sept ans; *iv*) des Îles Faroe, également suivis jusqu'à l'âge de sept ans. Bien que, d'une cohorte à l'autre, les tests appliqués lors du suivi n'étaient pas toujours les mêmes, les mêmes fonctions du développement étaient souvent ciblées. De ce fait, les tests ont été comparés lorsqu'ils analysaient les mêmes fonctions.

Les tests utilisés dans la cohorte du Michigan ont été le « WISC », le « WRMT » et le « WRAT ». Le « WISC » a permis la mesure du quotient intellectuel (QI) des enfants ainsi que l'évaluation de leur fonction cognitive. Le test « WRMT » a été utilisé pour l'évaluation du niveau de compréhension non seulement de mots mais aussi de textes et, finalement, le « WRAT » a permis d'apprécier les niveaux en orthographe et en calcul (Jacobson et Jacobson, 1996, 2001, 2002). Outre ces tests, dans cette cohorte, Jacobson et Jacobson (2003) ont évalué la mémoire de travail (mémoire à court terme) avec le « Sternberg Memory paradigm » et la fonction exécutive avec les tests « Wisconsin Card Sorting » de même que « Stroop Color-Word Test ». Dans la cohorte des Pays-Bas, Vreugdenhil et coll. (2004) ont employé le « Rey Complex Figure Test » pour évaluer l'organisation de la perception visuelle, d'une part, et la mémoire visuelle spatiale, d'autre part. Ces auteurs ont par ailleurs utilisé le test « SRTT » pour la mesure de l'attention, le test « TOL » pour l'évaluation de la fonction exécutive et le « Auditory-Verbal Learning Test » pour l'appréciation de la mémoire à long et à court terme. Dans l'évaluation de la cohorte du CPP, seul le test « WISC » a été employé. Finalement, pour la cohorte des Îles Faroe, en plus du « WISC », différents tests ont été utilisés. Il s'agit du « NES » qui évalue la coordination motrice et visuelle ainsi que l'attention, du « Bender Visual Motor Gestalt Test » qui

évalue la fonction visuelle spatiale ainsi que les tests « CVLT » et « Boston Naming Test » qui permettent d'apprécier la fonction mnésique (mémoire à court et à long terme) et la connaissance linguistique, respectivement.

Il est à noter que, dans la cohorte des Îles Faroe, il n'est pas possible d'établir un équivalent EQPM puisque Grandjean et coll. (2001) ont considéré les bioindicateurs de la charge corporelle de BPC en termes de concentrations tissulaires dans le cordon ombilical. Néanmoins, en raison de la corrélation élevée ($r = 0,90$) entre le tissu et le sang ombilical, d'une part (Grandjean et coll., 2001), et entre les différents milieux biologiques, d'autre part, les effets observés dans les différentes cohortes peuvent tout de même être comparés. Par ailleurs, dans le but de vérifier la constance dans les observations et étant donné qu'une variété de tests a été employée dans l'évaluation des effets des BPC sur le développement psychomoteur et mental de l'enfant d'âge scolaire (section 10.1), les données disponibles ont été catégorisées selon les aspects du développement de l'enfant qu'elles ont explorés. Les éléments ont été regroupés et sont présentés dans des Tableaux comme suit : i) au Tableau 11-9, le QI selon le « WISC » ; ii) au Tableau 11-10, les résultats des échelles de l'organisation perceptuelle et de la capacité à la concentration évalués par le « WISC » et les résultats pour la mémoire visuelle et spatiale par le « Rey Complex Figure Test » et pour l'attention par à la fois le « SRTT » et le « NES » ; iii) au Tableau 11-11, la compréhension verbale évaluée par le « WISC », le « WRMT » et le « Boston Naming » ; iv) au Tableau 11-12, la fonction mnésique évaluée par le « Auditory-Verbal Learning Test », le « CVLT », le « Stenberg Memory paradigm » et l'échelle « Digit Span » du « WISC » ; v) au Tableau 11-13, la fonction exécutive évaluée par les tests « Wisconsin Card Sort », le « Stroop Color-Word Test » et « TOL ».

Analyse de l'association entre l'exposition aux BPC et les scores du quotient intellectuel

Le quotient intellectuel (QI) a été évalué par une des échelles du test « WISC » et les résultats sont résumés au Tableau 11-9.

Tableau 11-9 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores QI évalués par le « WISC » à l'âge scolaire

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle en BPC | | Score QI mesuré par le « WISC » à l'âge scolaire |
|---|--|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Jacobson et Jacobson (1996, 2002) États-Unis -Michigan | <i>Exposition prénatale : Composite (lipides de lait)</i> | | À 11 ans – RR – Enfants exposés vs enfants non exposés |
| | Groupe exposé : ≥ 1250 Groupe non exposé : < 1250 | Groupe exposé : ≥ 933 ^c Groupe non exposé : < 933 ^c | Score : ↓; RR = 3,64; p < 0,001 (n = 178) |
| | <i>Exposition postnatale : La durée de l'allaitement</i> | | À 11 ans – enfants allaités < 6 semaines vs enfants allaités ≥ 6 semaines |
| | Groupe allaité < 6 semaines vs Groupe allaité ≥ 6 semaines. | | <ul style="list-style-type: none"> Enfants allaités < 6 semaines : Score : ↓; p < 0,05 (n = 56) Enfants allaités ≥ 6 semaines : NS (n = 122) |
| | <i>Exposition postnatale : Plasma enfants à l'âge de 11 ans</i> | | À 11 ans – Analyse de régression multiple avec contrôle de l'exposition prénatale |
| | Moyenne : 136 ^a SD : 136 ^a Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement | Moyenne : 136 ^a SD : 136 ^a Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement | NS : (n = 179) Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement : NS (n = 113) |
| Gray et coll. (2005) 12 centres à travers les États-Unis (CCP) | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | À 7 ans – Analyse de régressions multiples |
| | « 1 ^{er} interquartile » : 0 – 221 ^b « 2 ^e interquartile » : 223– 444 ^b « 3 ^e interquartile » : 446– 666 ^b « 4 ^e interquartile » : 669 – 891 ^b « 5 ^e interquartile » : ≥ 892 ^b | « 1 ^{er} interquartile » : 0 – 221 ^b « 2 ^e interquartile » : 223– 444 ^b « 3 ^e interquartile » : 446– 666 ^b « 4 ^e interquartile » : 669 – 891 ^b « 5 ^e interquartile » : ≥ 892 ^b | NS (n = 894) 1^{er} interquartile vs le 5^e (moyenne ± SE) « 1 ^{er} interquartile » : 93,2 ± 1,8 (n = 180) « 5 ^e interquartile » : 97,6 ± 1,2 (n = 180) NS (n = 360) |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée le contenu lipidique.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration de BPC totaux et ajustée aux lipides.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

À l'analyse des données du Tableau 11-9, on constate que Jacobson et coll. (1996 et 2002) ont observé une association entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et un plus faible score QI chez les enfants à l'âge de 11 ans (RR = 3,64; $p < 0,001$) alors que Gray et coll. (2005) ne rapportent aucun lien entre ces deux paramètres chez les enfants du CPP pour une exposition prénatale au cinquième interquartile du même ordre de grandeur. Par ailleurs, on peut noter que la charge corporelle maximale chez les enfants du premier interquartile de la dernière cohorte est beaucoup plus faible que celle du Michigan. De plus, Gray et coll. (2005) ont noté un score plus élevé chez les enfants exposés aux BPC par rapport au groupe contrôle mais la différence était non significative. Dans tous les cas, l'exposition aux BPC est concomitante à celle d'autres substances qui lui sont fortement corrélées dont les dioxines et furannes. De ce fait, il est possible d'expliquer ces contradictions par la présence de facteurs de confusion non contrôlés reliés notamment à la consommation de poissons du Lac Michigan. Les altérations observées ne peuvent être ainsi indubitablement attribués aux BPC seuls. Concernant l'exposition postnatale, un effet bénéfique sur le score QI a été attribué à une durée d'allaitement supérieure à six semaines par rapport à une durée inférieure dans la cohorte du Michigan.

Analyse de l'association entre l'exposition aux BPC et l'organisation perceptuelle ou l'attention

Les échelles visant à analyser l'organisation perceptuelle et l'attention font partie du « WISC ». En effet, en plus du QI, le « WISC » évalue trois dimensions du processus cognitif, soit l'habileté verbale, la performance perceptuelle (exprime la relation entre les perceptions visuelle et spatiale) et la capacité de l'enfant à faire abstraction des distractions (une mesure de l'attention) (Jacobson et Jacobson, 2002). Aux Pays-Bas, la mémoire visuelle et spatiale de même que l'attention ont été évaluées à l'aide des tests « Rey Complex Figure Test » et « SRTT ». Ainsi, même si le « WISC » n'a pas été utilisé aux Pays-Bas, il est possible de comparer les résultats des tests utilisés pour cette dernière cohorte à ceux du « WISC » employé dans les autres cohortes, soit celles du Michigan, du CPP et des Îles Faroe. Par ailleurs, dans la cohorte des Îles Faroe, la perception de même que l'attention ont aussi été évaluées par le « NES2 ». Pour l'ensemble de ces tests, les résultats obtenus sont résumés au Tableau 11-10.

Tableau 11-10 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus pour la mémoire visuelle et spatiale par le « Rey Complex Figure Test », pour l'attention par le « SRTT » et le « NES2 », pour l'organisation perceptuelle et la capacité à la concentration par le « WISC » à l'âge scolaire

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats obtenus pour l'organisation perceptuelle et l'attention à l'âge scolaire |
|--|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Jacobson et Jacobson (1996 et 2002) États-Unis – Michigan Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Composite (lipides de lait)</i> | | À 11 ans – RR – Enfants exposés vs enfants non exposés « WISC » <ul style="list-style-type: none"> ♦ Capacité à la concentration : ↓; RR = 3,08; p < 0,001 (n = 178) ♦ Organisation perceptuelle : NS (n = 178) |
| | Groupe exposé : ≥ 1250 Groupe non exposé : < 1250 | Groupe exposé : ≥ 933 ^{b,e} Groupe non exposé : < 933 ^{b,e} | À 11 ans – Analyse de régression – Enfants allaités < 6 semaines et enfants allaités ≥ 6 semaines <ul style="list-style-type: none"> ♦ Enfants allaités < 6 semaines : Score : ↓; p < 0,05 (n = 56) ♦ Enfants allaités ≥ 6 semaines : NS (n = 122) |
| | <i>Exposition postnatale : Plasma enfants à l'âge de 11 ans</i> | | À 11 ans – Analyse de régression multiple avec contrôle de l'exposition prénatale |
| | Moyenne : 136 ^a SD : 136 ^a Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement | Moyenne : 136 ^a SD : 136 ^a Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement | NS (n = 179) Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement : NS (n = 113) |
| Gray et coll. (2005) 12 centres à travers les États-Unis (CCP) Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | À 7 ans – Analyse de régression multiple |
| | Médiane : 509 ^b 95 ^e centile : 1 205 ^b « 1 ^{er} interquartile » : 0 – 221 ^b « 2 ^e interquartile » : 223 – 444 ^b « 3 ^e interquartile » : 446 – 666 ^b « 4 ^e interquartile » : 669 – 891 ^b « 5 ^e interquartile » : ≥ 892 ^a | Médiane : 509 ^b 95 ^e centile : 1 205 ^b « 1 ^{er} interquartile » : 0 – 221 ^b « 2 ^e interquartile » : 223 – 444 ^b « 3 ^e interquartile » : 446 – 666 ^b « 4 ^e interquartile » : 669 – 891 ^b « 5 ^e interquartile » : ≥ 892 ^b | « WISC » <ul style="list-style-type: none"> ♦ Capacité à la concentration : NS (n = 894) ♦ Organisation perceptuelle : NS (n = 894) |

Tableau 11-10 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus pour la mémoire visuelle et spatiale par le « Rey Complex Figure Test », pour l'attention par le « SRTT » et le « NES2 », pour l'organisation perceptuelle et la capacité à la concentration par le « WISC » à l'âge scolaire (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats obtenus pour l'organisation perceptuelle et l'attention à l'âge scolaire |
|--|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Grandjean et coll. (2001) Danemark – Îles Faroe Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Tissu du cordon ombilical^e</i> | | À 7 ans – Analyse de régression « WISC » : <ul style="list-style-type: none"> ♦ Sur la base du poids humide et du contenu lipidique : <ul style="list-style-type: none"> – Capacité à la concentration : NS (n = 288) – Organisation perceptuelle NS (n = 417) « NES2 » : <ul style="list-style-type: none"> ♦ Sur la base du poids humide : <ul style="list-style-type: none"> – Le temps de réaction : NS (n = 425) – Nombre de réponses manquées : ↑; p = 0,03 (n = 420) ♦ Sur la base du contenu lipidique : <ul style="list-style-type: none"> – Le temps de réaction : NS (n = 425) – Nombre de réponses manquées : NS (n = 420) |
| | Médiane (interquartile) 1,88 (1,12 – 3,10) µg/kg de poids humide 2 147 (1 116 – 3 600) ^d µg/kg de lipides | | |
| Vreugdenhil et coll. (2004a) Pays-Bas Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | À 9 ans -Analyse par régression multiple – Exposition élevée vs exposition basse « SRTT » : <ul style="list-style-type: none"> ♦ Temps de réponse : ↑; p = 0,04 (n = 82) ♦ Variation de SD : ↑; p = 0,002 (n = 82) |
| | Médiane (Étendue) « Élevé » : 794 ^b (619 – 1 253) ^b « Bas » : 345 ^b (145 – 476) ^b | Médiane (Étendue) « Élevé » : 794 ^b (619 – 1 253) ^b « Bas » : 345 ^b (145 – 476) ^b | |
| | <i>Exposition postnatale : Durée de l'allaitement</i> | | « Rey Complex Figure Test » - Stratégie de copie seulement – Enfants allaités de 6 à 16 semaines et enfants allaités > de 16 semaines vs enfants non allaités ♦ Enfants allaités de 6 à 16 semaines : ↓; p = 0,038 (n = 61) ♦ Enfants allaités > 16 semaines : ↓; p = 0,028 (n = 61) Enfants allaités > 16 semaines vs enfants allaités entre 6 et 16 semaines NS (n = 44) |
| | Enfants allaités de 6 à 16 semaines et enfants allaités > 16 semaines | | |

Note : NS = non significatif, SD = écart type.

^a Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux et ajustée aux lipides.

^c Les concentrations des BPC dans le tissu et le sang ombilical étaient hautement corrélées (r = 0,90) que ce soit en termes de poids humide ou ajustées au contenu lipidique.

^d Valeur pondérée pour être exprimée en terme de BPC totaux.

^e Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

Le Tableau 11-10 montre qu'au Michigan, un enfant qui était exposé en période prénatale à un niveau de BPC de plus de 933 µg/kg de lipides EQPM avait trois fois plus de risque d'avoir une plus faible capacité de concentration qu'un enfant qui était exposé à un niveau de BPC inférieur à cette valeur (Jacobson et Jacobson, 1996 et 2002). Dans la cohorte des Pays-Bas, en réalisant une analyse de régression multiple avec variable d'exposition dichotomique (« Bas » et « Élevé »), Vreugdenhil et coll. (2004) ont observé une association significative entre l'augmentation de la concentration des BPC dans le plasma maternel et une plus faible capacité de concentration chez les enfants du « Groupe élevé » (*i.e* entre 619 et 1 250 µg/kg de lipides maternels) comparés à ceux du « Groupe bas » (*i.e* entre 145 et 476 µg/kg de lipides maternels). En revanche, dans le cadre du projet CPP, aucun effet sur la capacité de concentration n'a été attribué aux BPC chez des enfants dont les expositions observées pouvaient varier de moins de 221 à 1 205 µg/kg de lipides plasmatiques maternels (Gray et coll., 2005). Par ailleurs, dans la cohorte des Îles Faroe, alors qu'aucune association significative n'a été observée entre l'exposition aux BPC et la capacité à la concentration selon les scores au « WISC », une incohérence dans les résultats a été observée selon les scores au test « NES2 ». Pour ce dernier, les résultats en relation avec la même charge corporelle de BPC variaient selon que cette dernière était considérée en termes de poids humide ou de contenu lipidique des tissus du cordon ombilical (Grandjean et coll., 2001).

Concernant le processus perceptuel, la seule cohorte pour laquelle l'exposition prénatale aux BPC a été reliée à une plus faible performance est celle des Pays-Bas. Dans les autres cohortes, celles du Michigan, du CPP et des Îles Faroe, une constance entre les résultats est observée et cette fonction n'était pas altérée par l'exposition prénatale aux BPC. Il est difficile d'expliquer toutes ces contradictions par autre chose que la présence de facteurs de confusion non contrôlés et, conséquemment, il apparaît que les altérations observées dans certaines études ne peuvent être indubitablement attribués aux BPC seuls. Concernant l'exposition postnatale, les résultats obtenus par Vreugdenhil et coll. (2004a) corroborent ceux observés par Jacobson et Jacobson (2002) puisque les enfants allaités ont obtenu de meilleurs scores aux tests que les enfants nourris au lait de formule.

Analyse de l'association entre l'exposition aux BPC et la connaissance linguistique

La connaissance linguistique a été évaluée à partir de l'échelle de la compréhension verbale du « WISC » dans les cohortes du Michigan (Jacobson et Jacobson, 1996 et 2002), du CPP (Gray et coll., 2005) et des Îles Faroe (Grandjean et coll. 2001). Dans la cohorte du Michigan, la connaissance linguistique des enfants a aussi été évaluée par le score obtenu au « WRMT » et au « WRAT »; dans les cohortes du CPP et des Îles Faroe, elle a été également évaluée par les tests « WRAT » et « Boston Naming Test », respectivement. Les résultats de ces analyses sont présentés au Tableau 11-11.

Tableau 11-11 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus pour la connaissance linguistique évaluée par le « WISC », le « WRAT », le « WRMT » et le « Boston Naming Test » à l'âge scolaire

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats pour la connaissance linguistique à l'âge scolaire |
|---|--|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Jacobson et Jacobson (1996 et 2002) États-Unis - Michigan | <i>Exposition prénatale : Composite (lipides de lait)</i> | | À 11 ans – RR – Enfants exposés vs enfants non exposés |
| | « Groupe exposé » : < 1 250 « Groupe non exposé » : ≥ 1 250 | « Groupe exposé » : ≥ 933 ^e « Groupe non exposé » : < 933 ^e | <p>« WISC » :</p> <ul style="list-style-type: none"> Compréhension verbale : ↓; RR = 3,64; p < 0,001 (n = 178) <p>« WRMT » :</p> <ul style="list-style-type: none"> Compréhension des mots : ↓; RR=2,3; p = 0,03 (n = 178) Compréhension des textes : NS (n = 178). <p>« WRAT » connaissance d'orthographe : NS (n = 176)</p> |
| | | | À 11 ans – Enfants allaités < 6 semaines vs enfants allaités ≥ 6 semaines |
| | | | <p>« WISC » – compréhension verbale :</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfants allaités < de 6 semaines : Score : ↓; p < 0,05 (n = 56) Enfants allaités ≥ 6 semaines : NS (n = 122) <p>« WRAT » –connaissance orthographe :</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfants allaités < de 6 semaines : NS (n = 56) Enfants allaités ≥ 6 semaines : NS (n = 122) <p>« WRMT » –compréhension des mots :</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfants allaités < de 6 semaines : Score : ↓; p < 0,05 (n = 56) Enfants allaités ≥ 6 semaines : NS (n = 122) |
| <i>Exposition postnatale : Plasma enfants à l'âge de 11 ans</i> | | À 11 ans – Analyse de régression multiple avec contrôle de l'exposition prénatale | |
| | | Aucun effet (n = 179) | |
| | | Aucun effet (n = 113) | |

Tableau 11-11 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus pour la connaissance linguistique évaluée par le « WISC », le « WRAT », le « WRMT » et le « Boston Naming Test » à l'âge scolaire (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats pour la connaissance linguistique à l'âge scolaire |
|---|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Gray et coll. (2005) 12 centres à travers les États-Unis (CPP) | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i> | | <p>À 7 ans – « WISC » et « WRAT » – Analyse de régressions multiples</p> <p>NS (n = 894)</p> <p>À 7 ans – « WISC » et « WRAT » – 5^e interquartile vs le 1^{er}</p> <p>« WISC » : NS (n = 360)</p> <p>« WRAT » : NS (n = 180)</p> |
| | Médiane : 509 ^b 95 ^e centile : 1 205 ^b « 1 ^{er} interquartile » : 0 – 221 ^b « 2 ^e interquartile » : 223– 444 ^b « 3 ^e interquartile » : 446– 666 ^b « 4 ^e interquartile » : 669 – 891 ^b « 5 ^e interquartile » : ≥ 892 ^b | Médiane : 509 ^b 95 ^e centile : 1 205 ^b « 1 ^{er} interquartile » : 0 – 221 ^b « 2 ^e interquartile » : 223– 444 ^b « 3 ^e interquartile » : 446– 666 ^b « 4 ^e interquartile » : 669 – 891 ^b « 5 ^e interquartile » : ≥ 892 ^b | |
| Grandjean et coll. (2001) Danemark- Îles Faroe | <i>Exposition prénatale : Tissu du cordon ombilical^c</i> | | <p>À 7 ans – Analyse de régression</p> <p>♦ Sur la base du poids humide : « WISC » : NS (n = 288)</p> <p>« Boston Naming » : – Sans repère : NS (n = 393) – Avec repère : ↓; p = 0,03; (n = 392)</p> <p>♦ Sur la base du contenu lipidique : « WISC-R » : NS (n = 288)</p> <p>« Boston Naming » : – Sans repère : NS (n = 393) – Avec repères : NS (n = 292)</p> |
| | Médiane (interquartile) 1,88 (1,12 – 3,10) µg/kg de poids humide 2 147 (1 116 – 3 600) ^d µg/kg de lipides | | |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration de BPC totaux et ajustée aux lipides.

^c Les concentrations des BPC dans le tissu et le sang ombilical étaient hautement corrélées (r = 0,90) que ce soit en termes de poids humide ou ajustées au contenu lipidique.

^d Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^e Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

L'analyse des données du Tableau 11-11 a conduit à plusieurs observations. D'abord, aux Îles Faroe, une incohérence apparaît entre les résultats du test « WISC » et du test « Boston Naming ». En effet, alors que les scores au test « WISC » n'ont pas été reliés à la charge corporelle de BPC, qu'elle soit exprimée en terme de poids humide ou ajustée aux lipides des tissus du cordon ombilical, les résultats du « Boston Naming » sont contradictoires selon l'unité considérée. Par ailleurs, au Michigan, les enfants exposés en période prénatale à plus de 933 µg de BPC totaux /kg de lipides EQPM semblaient plus à risque d'avoir une plus faible compréhension à l'oral et à la lecture évaluée respectivement avec le « WISC » et le « WRMT » que ceux exposés à un niveau inférieur (Jacobson et Jacobson, 1996). Cependant, dans cette cohorte, ni la compréhension à la lecture de passages ou de textes, évaluée par le « WRMT », ni la connaissance de l'orthographe, évaluée par le « WRAT », n'étaient affectées par l'augmentation de l'exposition aux BPC (Jacobson et Jacobson, 1996 et 2001). En revanche, dans le cadre du projet CPP, aucun effet sur la compréhension verbale n'a été attribué à une exposition prénatale aux BPC à des niveaux dépassant 893 µg/kg de lipides plasmatiques maternels.

Il ressort de cette analyse que seuls Jacobson et Jacobson (1996 et 2002) et Grandjean et coll. (2001) ont observé un lien entre l'augmentation de l'exposition aux BPC et une plus faible connaissance linguistique. L'information contenue dans ces articles ne permet pas d'expliquer ces contradictions. Si des facteurs confondants sont à l'origine de ces contradictions, il nous est impossible de dire dans quels sens ils affecteraient les résultats. Grandjean et coll. (2001) ont discuté de cet aspect et rapportent, dans leur étude, qu'après ajustement en fonction de la concentration de méthylmercure, l'association entre les concentrations de BPC, exprimée sur une base de poids humide, et la performance aux tests neuropsychologiques était substantiellement réduite et devenait non significative ($p > 0,05$). Grandjean et coll. (2001) ont conclu que l'exposition au méthylmercure était un facteur de confusion qui les empêchait d'attribuer un effet neuropsychologique aux BPC dans leur cohorte des Îles Faroe. Sur la base de ces études, l'absence de convergence dans les résultats ne permet pas d'associer l'exposition aux BPC aux scores des différents tests.

Analyse de l'association entre l'exposition aux BPC et la fonction mnésique

La relation entre l'exposition aux BPC et la fonction mnésique a été explorée dans les cohortes du Michigan, des Pays-Bas et des Îles Faroe. Pour évaluer la mémoire à long et à court terme, aux Pays-Bas, Vreugdenhil et coll. (2004) ont utilisé le « Auditory-Verbal Learning Test » et, aux Îles Faroe, Grandjean et coll. (2001) ont employé le « CVLT ». Dans la cohorte du Michigan, Jacobson et Jacobson (2003), comme chez les enfants de la cohorte des Îles Faroe étudiés par Grandjean et coll. (2001), ont évalué la mémoire à court terme à partir de l'échelle « Digit Span » d'une version révisée du « WISC ». Outre ce test, cette dernière fonction a notamment été mesurée avec le « Sternberg Memory Paradigm » par Jacobson et Jacobson (2003). Les résultats de ces études sur la relation entre l'exposition aux BPC et la fonction mnésique sont résumés au Tableau 11-12.

Tableau 11-12 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus à l'âge scolaire pour la fonction mnésique évaluée avec les tests « Sternberg Memory Paradigm », « Auditory Verbal Learning Test » et le « CVLT »

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle en BPC | | Effets observés sur la fonction mnésique à l'âge scolaire |
|--|---|---|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Jacobson et Jacobson (2003) États-Unis-Michigan | <i>Exposition prénatale : Composite (lipides de lait)</i> | | À 11 ans – Analyse par régression multiple « WISC » <ul style="list-style-type: none"> ♦ Arithmétique : NS (n = 147) ♦ « Digit Span » : NS (n = 147) « Sternberg Memory Paradigm » <ul style="list-style-type: none"> ♦ Temps de réaction : NS (n = 145) ♦ Nombre de réponses correctes : ↓; p < 0,05 (n = 145) |
| | Moyenne ± SD : 943 ± 1 239 | Moyenne ± SD : 704 ± 925 ^d | |
| Vreugdenhil et coll. (2004a) Pays-Bas | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de grossesse</i> | | À 9 ans – Analyse par régression multiple « Auditory Verbal Learning Test » <ul style="list-style-type: none"> ♦ Mémoire à court : NS (n = 83) ♦ Mémoire à long terme : NS (n = 83). |
| | Médiane (Étendue) « Groupe élevé » : 794 (618,9 – 1253) ^a « Groupe bas » : 345 (145 – 476) ^a | Médiane (Étendue) « Groupe élevé » : 794 (619 – 1 253) ^d « Groupe bas » : 345 (145 – 476) ^a | |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | « AVLTL » - Analyse par régression multiple NS |
| | Médiane (étendue) « Exposition basse » : 632 (398 – 1 298) ^b « Exposition élevée » : 1 313 (765 – 1 845) ^b | Médiane (étendue) « Exposition basse » : 472 (297 – 969) ^{b,d} « Exposition élevée » : 980 (571 – 1 451) ^{b,d} | |

Tableau 11-12 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus à l'âge scolaire pour la fonction mnésique évaluée avec les tests « Sternberg Memory Paradigm », « Auditory Verbal Learning Test » et le « CVLT » (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle en BPC | | Effets observés sur la fonction mnésique à l'âge scolaire |
|--|---|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Grandjean et coll. (2001) Danemark-Îles Faroe | <i>Exposition prénatale : Tissu du cordon ombilical^c</i> | | À 7 ans – Analyse de régression « CVLT » <ul style="list-style-type: none"> ♦ Sur la base du poids humide : <ul style="list-style-type: none"> – Mémoire à court terme : NS (n = 408) – Mémoire à long terme : NS (n = 387) ♦ Sur la base du contenu lipidique : <ul style="list-style-type: none"> – Mémoire à court terme : NS (n = 408) – Mémoire à long terme : NS (n = 387) « WISC » <ul style="list-style-type: none"> ♦ « Didit Span » : NS (n = 418) |
| | Médiane (interquartile) <ul style="list-style-type: none"> ♦ 1,88 (1,12 – 3,10) µg/kg de poids humide ♦ 2 147 (1 116 – 3 600)^b µg/kg de lipides | | |

Note : NS = non significatif, SD = écart type.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration de BPC totaux et ajustée aux lipides.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^c Les concentrations des BPC dans le tissu et le sang ombilical étaient hautement corrélées ($r = 0,90$) que ce soit en termes de poids humide ou ajustées au contenu lipidique.

^d Valeur convertie en termes de concentrations exprimées en équivalent plasmatique maternel.

Le Tableau 11-12 indique qu'au Michigan, des résultats contradictoires ont été obtenus sur les effets de l'exposition prénatale aux BPC sur la mémoire de travail (à court terme). D'un côté, une association significative a été observée entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et un score de réponses correctes plus faible au « Sternberg Memory Paradigm », ce qui signifiait un affaiblissement de la mémoire à court terme. De l'autre côté, aucune relation n'a été obtenue entre cette exposition et les scores du « WISC » pour l'arithmétique et le « Digit Span » évaluant la même fonction. Dans la cohorte des Pays-Bas, alors que l'intervalle des charges corporelles se chevauche avec celles observées dans la cohorte du Michigan, aucune relation n'a été observée que ce soit avec la mémoire à court ou à long terme. En effet, aux Pays-Bas, aucun effet sur la fonction mnésique n'a été attribué à l'exposition aux BPC pour des concentrations se situant entre 145 et 1 253 µg/kg de lipides plasmatiques maternels alors qu'au Michigan, une diminution de la mémoire à court terme a été associée à une augmentation de l'exposition aux BPC rapportée en moyenne (\pm SD) à 704 ± 925 µg/kg de lipides EQPM. Il est important de signaler que Jacobson et Jacobson (2003) ont seulement présenté l'exposition moyenne (\pm SD) du « composite »; il n'est donc pas possible de déterminer le niveau à partir duquel un effet a été observé. Quant aux résultats observés dans la cohorte des Îles Faroe, ils étaient non significatifs à la fois pour la mémoire à long et à court terme, sans que l'on puisse déterminer un EQPM. *A priori*, sur la base de ces données, il est difficile de statuer sur une association entre l'exposition prénatale aux BPC et une altération de fonction mnésique à l'âge scolaire.

Analyse de l'association entre l'exposition aux BPC et la fonction exécutive

L'évaluation de la fonction exécutive repose sur un modèle de fonctionnement mnésique basé sur des postulats. Les tâches de cette fonction sont en général complexes et multifactorielles; les performances dépendent des fonctions du lobe frontal ou encore de la partie du cerveau qui lui est postérieure (Vreugdenhil et coll., 2004). Les performances à un test tel que le « TOL » font appel à des fonctions de planification, de la mémoire de travail spatiale, d'attention et d'inhibition. En plus de ces fonctions, une tâche d'exécution va dépendre de la capacité d'intégration d'éléments isolés dans un ensemble cohérent tel qu'une habileté spatiale ou motrice. Il s'agirait, d'une certaine façon, de la gestion de l'information au niveau mnésique (Vreugdenhil et coll., 2004).

L'association entre l'exposition aux BPC et la fonction exécutive a été évaluée à partir du test « TOL » dans les cohortes des Pays-Bas. Dans la cohorte du Michigan, l'évaluation de cette relation a été effectuée en employant le « Wisconsin Card Sort » et le « Stroop Color-Word Test ». La synthèse des résultats des études dans lesquelles ces tests ont été appliqués est présentée dans le Tableau 11-13.

Tableau 11-13 Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus à l'âge scolaire pour la fonction exécutive évaluée avec les tests « Wisconsin Card Sort », « Stroop Color-Word Test » et le « TOL »

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle en BPC | | Résultats pour la fonction exécutive à l'âge scolaire |
|--|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Jacobson et Jacobson (2003) États-Unis-Michigan | <i>Exposition prénatale : Composite (lipides de lait)</i> | | À 11 ans – « Wisconsin Card Sort » et « Stroop Color-Word » – Analyse de régression multiple « Wisconsin Card Sort »: NS (n = 147) « Stroop Color-Word »: NS (n = 146) |
| | Moyenne ± SD : 943 ± 1 239 | Moyenne ± SD : 704 ± 925 ^c | |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | Enfants allaités < 6 semaines vs enfants allaités ≥ 6 semaines Enfants allaités < 6 semaines : ♦ « Wisconsin Card Sorting Test » : NS (n = 45) ♦ « Stroop Color-Word Test » : NS (n = 45) Enfants allaités ≥ 6 semaines : ♦ « Wisconsin Card Sorting Test » : NS (n = 102) ♦ « Stroop Color-Word Test » : NS (n = 101) |
| | Moyenne : 859 SD : 388 | Moyenne : 641 ^c SD : 289 ^c | |
| Vreugdenhil et coll. (2004a) Pays-Bas | <i>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de grossesse</i> | | À 9 ans – « TOL » – Analyse de régression multiple Performance : ↓; p = 0,007 (n = 83) |
| | Médiane (Étendue) « Groupe élevé » : 794 ^a (618,9 – 1 253) ^a « Groupe bas » : 345 ^a (145 – 476) ^a | Médiane (Étendue) « Groupe élevé » : 794 ^a (619 – 1 253) ^a « Groupe bas » : 345 ^a (145 – 476) ^a | |
| | <i>Exposition postnatale : Lait maternel</i> | | À 9 ans – « TOL » – Analyse de régression multiple - « Groupe élevé » vs « Groupe bas » Score : ↓; p < 0,007 (n = 83) Enfants allaités de 6 - 16 semaines ou > de 16 semaines vs enfants non allaités : ♦ Enfants allaités >16 semaines: ↓; p = 0,015 (n = 61) ♦ Enfants allaités de 6 à 16 semaines : NS (n = 61) Enfants allaités > 16 semaines vs enfants allaités de 6 - 16 semaines NS (n = 44) |
| | Médiane (Étendue) « Groupe élevé » : 1 313 (765 – 1 845) ^b « Groupe bas » : 632,2 (398 – 1 298) ^b | Médiane (Étendue) « Groupe élevé » : 980 ^{b,c} (571 – 1 377) ^{b,c} « Groupe bas » : 472 ^{b,c} (297 – 969) ^{b,c} | |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration de BPC totaux et ajustée aux lipides.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration de BPC totaux.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

Dans la cohorte des Pays-Bas, en comparant le « Groupe élevé » au « Groupe bas » dans l'analyse par régression multiple, Vreugdenhil et coll. (2004) ont observé une relation significative entre l'accroissement de la charge corporelle de BPC et des scores plus faibles pour la fonction exécutive, pour une étendue allant de 619 à 1 253 µg/kg de lipides plasmatiques maternels. En revanche, dans la cohorte du Michigan, aucun effet sur la fonction exécutive n'a été relié à l'exposition prénatale aux BPC pour des concentrations moyennes (\pm SD) de 704 ± 925 µg/kg de lipides EQPM. En somme, les données sur l'évaluation de la fonction exécutive sont très limitées et les résultats disponibles montrent une inconstance, de sorte qu'il n'est pas possible de statuer sur un effet des BPC sur la fonction exécutive à l'âge scolaire.

11.2.1.5 Synthèse de l'analyse de la constance des résultats obtenus dans les études évaluant les effets des BPC sur le développement psychomoteur et mental de l'enfant

Les résultats de l'exposition prénatale

En analysant les données des Tableaux 11-1 à 11-13, il ressort clairement que l'exposition prénatale a été plus fréquemment associée à des plus faibles scores à différents tests que l'exposition postnatale. Toutefois, des inconstances ou incohérences sont souvent notées pour un même effet entre les études et parfois dans une même étude. À ce stade-ci, avec autant d'observations contradictoires, il devient difficile de se faire une idée précise de l'impact des BPC sur le développement de l'enfant. Pour faciliter l'intégration de toutes les observations, il a semblé essentiel de les résumer dans un tableau récapitulatif. Le Tableau 11-14 présente de façon synthétique un portrait de l'ensemble des résultats de l'analyse des effets de l'exposition prénatale aux BPC sur le développement psychomoteur et mental de l'enfant de la naissance à l'âge scolaire.

Tableau 11-14 Résumé des résultats des études ayant analysé les effets de l'exposition prénatale aux BPC sur le développement psychomoteur et mental de l'enfant de la naissance à l'âge scolaire

| Cohorte à l'étude | Intervalle de la charge corporelle prénatale ^a | Tests à la naissance | | Tests au jeune âge | | Tests à l'âge préscolaire | | | Tests à l'âge scolaire | | | | |
|-------------------------|---|------------------------|--|--|--|---|-------------------------------------|---|------------------------|---------------------------------------|---|---|--|
| | | Poids à la naissance | «NBAS» / «Prechtl's neurological exam» | «Bayley» | «FTII» | «Mc Carthy» 1, 2, 3 ^b | «K-ABC» | «RDLS» | QI | Attention (perception) ^c | Connaissance linguistique 4, 5, 6, 7 ^b | Fonction mnésique 8, 9, 10, 11 ^b | Fonction exécutive 12, 13, 14 ^b |
| Caroline du Nord | 0 – > 2 985 | NS | ↓ S | MDI : NS PDI : Δ âge ^f | - | 1,2 et 3 : NS | - | - | - | - | - | - | - |
| Michigan | ND -7 160 ^d 21 – 2 484 ^e | ↓ S ^d | NS ^d | - | S ^d | 1, 2: NS ^e 3 : ↓ S ^e | - | - | ↓ S ^e | ↓ S ^e (NS) ^e | 4: ↓ S ^e , 5: ↓ S ^e , 6: NS ^e | 8: ↓ S ^e 11 : NS ^e | 11: NS ^e , 12: NS ^e |
| Grands Lacs (US) | 49 – 1 299 | NS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Oswego | 0 – >1 048 | - | Δ matrice ^d Δ âge ^b | - | Δ matrice ^d Δ âge ^b | Δ âge ^d | - | - | - | - | - | - | - |
| CPP | 0 – 2 897 | - | - | MDI : NS PDI : NS | - | - | - | - | NS | NS (NS) | 4 : NS, 5 : NS | - | - |
| Îles Féroé | Tissu ombilical | - | NS | - | - | - | - | - | - | NS | 4 : NS, 7 : Δ matrice ^d | 10 : NS 11 : NS | - |
| Pays-Bas | 107 – 1 812 | Δ matrice ^f | Δ matrice ^f | MDI : NS PDI : Δ âge ^f | - | 1,2 et 3 : NS ^g | Δ matrice Δ allaité ^f | Δ allaité/ non, Δ matrice ^e | - | ↓ S (↓ S) | - | 9 : NS | 13: ↓ S |
| Allemagne | 370 – 1 581 | - | - | MDI : NS ^g PDI : NS ^g | NS | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Suède | 249 – 4 848 | ↓ S | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ukraine | 691 – 7 073 | NS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Note : NS = non significatif; S = significatif pour la relation entre l'augmentation de la charge corporelle et un plus faible score au test, ND = non détectable.

^a Limite maximale de la concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) rapportée dans la cohorte.

^b Résultats des 1) CGI; 2) échelle de la motricité; 3) échelle de la mémorisation, 4) « WISC », 5) « WRMT », 6) « WRAT », 7) « Boston Naming », 8) « Stenberg Memory paradigm », 9) « AVLT », 10) « CVLT », 11) « Digit Span » évalué avec le « WISC-R » 12), « Wisconsin Card Sort », 13) « Stroop Color-Word Test » et 14) « TOL ».

^c Les résultats entre parenthèse concernent la perception qui a été évaluée par le « WISC ». L'attention a été évaluée par le « WISC » au Michigan et au CPP, le « SRTT » et le « Rey Complex Figure test » aux Pays-Bas et le « NES » aux Îles Féroé.

^d L'exposition prénatale aux BPC est estimée par la mesure dans le plasma du cordon ombilical.

^e L'exposition prénatale aux BPC est estimée par la mesure du « composite » (l'étendue de charges corporelles obtenues dans le plasma maternel selon Jacobson et Jacobson 2001 est rapportée).

^f Δ âge, matrices : variations des associations selon les âges ou les matrices considérés.

Δ allaité/non : variations des associations entre le groupe allaité et non-allaité.

^g Selon l'analyse par régression multivariée.

Le Tableau 11-14 fait clairement ressortir les inconstances dans les résultats, autant pour des niveaux comparables d'exposition que pour le suivi prospectif des effets observés. En fait, l'analyse des données de ce Tableau permet d'examiner ces études sous un angle nouveau, soit sur le plan prospectif à l'intérieur d'une même cohorte. Cette analyse permettra ainsi de vérifier si un problème relié au développement mental et moteur, observé à un âge donné, sera persistant à tous les âges. On constate que pour l'étude des effets d'une exposition prénatale aux BPC sur le développement, certaines cohortes ont été suivies jusqu'à l'âge préscolaire (groupe 1) alors que d'autres l'ont été jusqu'à l'âge scolaire (groupe 2). Le premier groupe comprend les cohortes de la Caroline du Nord, de l'Oswego et d'Allemagne et le second, les cohortes du Michigan, du CPP, des Îles Faroe et des Pays-Bas. Pour la cohorte d'Allemagne, l'exposition prénatale a seulement été étudiée en relation avec le test « FTII » et le « Bayley » à l'âge de sept mois. La cohorte des Îles Faroe n'a été évaluée, quant à elle, qu'à l'âge scolaire. De ce fait, pour ces deux dernières cohortes, le suivi prospectif des effets des BPC sur le développement de l'enfant n'est pas disponible.

Dans le groupe 1, l'absence de constance dans les résultats obtenus dans les cohortes de la Caroline du Nord et de l'Oswego est évidente. De plus, une inconstance a aussi été mise en évidence entre les résultats obtenus pour un même test dans les deux cohortes, les effets observés ne peuvent, de ce fait, être attribués à l'exposition aux BPC

Quant à l'analyse du suivi prospectif des différentes cohortes (groupe 2), elle met en évidence une inconstance dans les données obtenues entre les cohortes. Toutefois, parmi ces dernières, deux cohortes ont montré une constance temporelle mais dans une direction inverse : celles du Michigan et du CPP. Dans la cohorte du Michigan, lors du suivi prospectif, les faibles scores attribués à l'augmentation de l'exposition prénatale au bas âge persistaient à l'âge scolaire. À l'inverse, le suivi de la cohorte du CPP montre la constance temporelle de l'absence d'association significative entre l'exposition aux BPC et les scores aux différents tests. En effet, dans la cohorte du Michigan, des effets ont été rapportés lorsque les concentrations de BPC étaient supérieures à 933 µg/kg de lipides EQPM et pouvant atteindre 2 484 µg/kg de lipides plasmatique maternel (calculé à partir de Jacobson et Jacobson (2001)) alors que, dans la cohorte du CPP, aucun effet n'a été observé pour des niveaux supérieurs à 893 µg/kg de lipides EQPM et pouvant atteindre 2 897 µg/kg de lipides EQPM. Concernant la cohorte des Pays-Bas, bien qu'aucune constance n'ait été observée dans les résultats obtenus lors du suivi prospectif jusqu'à l'âge préscolaire, un lien significatif entre l'accroissement de l'exposition prénatale aux BPC et de plus faibles scores à l'âge scolaire a été observé pour deux des trois tests appliqués. Dans la cohorte des Îles Faroe, bien que les résultats corroborent ceux du CPP, ils demeurent incomparables, puisque les charges corporelles ont été estimées en termes de poids humide de tissu ombilical.

L'exposition postnatale

L'exposition postnatale a été estimée, le plus souvent, par le produit de la concentration de BPC dans le lait maternel et du nombre de semaines d'allaitement, ou encore, directement par des mesures des BPC dans le sang de l'enfant. Dans la majorité des cohortes, l'exposition postnatale n'a pas été reliée à de plus faibles scores aux tests chez les enfants et ce, de la naissance à l'âge scolaire. C'est le cas des cohortes de la Caroline du Nord, du Michigan, de l'Oswego, des Îles Faroe, des Pays-Bas et d'Allemagne (Rogan et coll., 1986; Gladen et coll., 1988; Rogan et Gladen, 1991; Jacobson et Jacobson 1996, 2002, 2003; Darvill et coll., 2000; Steuerwald et coll., 2000 ; Koopman-Esseboom et

coll., 1996; Patandin et coll., 1999; Vreugdenhil et coll., 2002a; Walkowiak et coll., 2001). Bien au contraire, Jacobson et Jacobson (2002) ont même observé l'effet bénéfique d'une durée d'allaitement de plus de six semaines comparée à une durée plus courte, sur les scores du « WISC », du « WRAT » et du « WRMT ».

Exceptionnellement, des auteurs ont attribué à l'exposition postnatale de plus faibles scores à certains tests. Walkowiak et coll. (2001) ont aussi attribué de plus faibles scores au test « K-ABC » à cette exposition, évaluée sur la base des BPC mesurés dans le plasma des enfants de la cohorte allemande. Toutefois, Walkowiak et coll. (2001) ont démontré que cet effet était contrecarré par le score du « HOME ». Par ailleurs, dans la cohorte des Pays-Bas, chez les enfants allaités âgés de deux semaines, un plus faible score au test « NBAS » a été associé à l'exposition aux BPC par le lait maternel (OR = 3,4; IC 95 % = 1,6 – 7,1) (Huisman et coll., 1995) (Tableau 11-3). Des réserves au sujet qu'une telle durée d'allaitement puisse refléter une exposition postnatale ont déjà été exprimées; Walkowiak et coll. (2001) ont d'ailleurs considéré, dans leur étude, les enfants nourris au sein deux semaines ou moins comme étant non allaités. De plus, dans la cohorte des Pays-Bas, non seulement l'augmentation de l'exposition postnatale n'a pas été reliée à de plus faibles scores au test « McCarthy » à l'âge de sept ans mais, en plus, un effet bénéfique a été attribué à l'allaitement (Patandin et coll., 1999). L'allaitement maternel contrecarrerait donc l'effet attribué d'une manière significative à l'exposition prénatale aux BPC, sur les faibles scores obtenus au test « McCarthy ». Cependant, toujours dans la même cohorte, Vreugdenhil et coll. (2004a) ont observé qu'à l'âge de neuf ans, les enfants qui avaient été allaités montraient des performances plus faibles aux tests « TOL » et « Rey Complex Figure » que ceux nourris au lait de formule. Il est à noter que dans cette cohorte des Pays-Bas, les dioxines et furannes ont aussi été détectés dans le lait maternel, empêchant d'attribuer les effets observés uniquement aux BPC. Il est important de signaler que dans les autres cohortes où aucune association n'a été observée à l'âge scolaire, les dioxines et furannes étaient probablement présentes.

En résumé, dans une large mesure, l'allaitement a été considéré bénéfique au développement de l'enfant. Par ailleurs, il y avait absence de constance dans les résultats obtenus lors du suivi de la cohorte des Pays-Bas et il y avait absence d'association entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests développementaux dans la cohorte allemande, après contrôle du « HOME ».

Il ressort, de l'analyse globale de la constance, une grande variation dans les résultats à travers les études, d'une part, et lors des suivis prospectifs, d'autre part. Selon Kimbrough et Krouskas (2003), la variation des résultats peut être due au fait que les déficits psychomoteurs et mentaux souvent attribués aux BPC sont plutôt faibles et n'auraient pas d'impact sur le développement futur de l'enfant. La confusion causée par la présence d'autres contaminants chez la mère durant le développement et dans l'alimentation, notamment dans le lait maternel, pourrait être une autre explication possible des contradictions entre les études. Le manque de spécificité des tests est aussi un paramètre important à considérer dans cette variation. En revanche, il ressort nettement de cette analyse que l'allaitement, le niveau d'éducation parental et surtout maternel de même qu'un environnement familial stimulant (déterminé par un score élevé au test du « HOME ») sont des paramètres bénéfiques au développement de l'enfant.

11.2.2 L'existence d'un gradient « concentration-réponse »

L'existence d'un gradient « concentration-réponse » a été analysée d'abord pour les effets de l'exposition prénatale et ensuite pour les effets de l'exposition postnatale aux BPC sur le développement psychomoteur et mental.

11.2.2.1 Exposition prénatale

Dans certaines études, prises individuellement, une association statistiquement significative a été observée entre l'accroissement de l'exposition prénatale aux BPC et certains effets sur le développement de l'enfant. Toutefois, de l'analyse précédente sur la constance des associations observées dans les différentes études, il ressort clairement que l'intégration de l'ensemble des recherches ayant étudié l'impact de l'exposition des BPC sur le développement de l'enfant ne permet pas d'établir une relation « concentration-réponse » claire. Néanmoins, en matière de gestion de risque relié à des substances toxiques, il peut être utile d'établir une valeur limite pour laquelle aucun effet n'a été observé. En effet, la détermination d'une norme en deçà de cette valeur garantit une certaine sécurité pour la population exposée. C'est la raison pour laquelle un effort est fait pour vérifier la possibilité d'établir un tel niveau biologique en-dessous duquel le risque d'effets sur le développement de l'enfant psychomoteur et mental devrait être négligeable.

Afin de déterminer cette valeur limite, seuls les résultats montrant une constance, soit au niveau d'un test donné, soit au niveau du suivi prospectif des différentes cohortes, ont été considérés. Il s'agit donc des résultats des études évaluant l'impact de l'exposition aux BPC sur le poids à la naissance et sur le quotient intellectuel de même que l'ensemble des données obtenues lors des suivis prospectifs du développement des enfants de deux cohortes américaines : celles du Michigan et du CPP.

Le poids à la naissance

Pour le poids à la naissance, alors qu'une relation entre l'accroissement de l'exposition prénatale aux BPC et un plus faible poids à la naissance n'a pas été observée dans des populations parmi les plus exposées, soit celle de la Caroline du Nord (0 – > 2 612 µg/kg de lipides EQPM) et celle d'Ukraine (691 – 7 073 µg/kg de lipides EQPM), une telle association a été rapportée dans la cohorte Suédoise (124 – 3 543 µg/kg de lipides de lipides plasmatiques maternels) de même que dans celles des Pays-Bas (267 – 1 068 µg/kg de lipides EQPM) et du Michigan (lorsque les concentrations étaient de 1 746 µg/kg de lipides EQPM ou plus) (Tableau 11-2). Toutefois, dans ces deux dernières cohortes, l'affaiblissement du poids était de 160 g environ et restait dans l'intervalle physiologique pour ce paramètre. De plus, au Pays-Bas, non seulement les résultats de l'effet des BPC sur le poids à la naissance se contredisaient selon que l'exposition était estimée dans le plasma maternel ou dans le plasma du cordon ombilical, mais l'étendue de la distribution du poids à la naissance dans cette cohorte demeurait dans un intervalle normal pour ce paramètre, c'est-à-dire entre 3 300 et 3 800 g (Patandin et coll., 1998). Quant à l'étude suédoise menée par Rylander et coll. (1998), l'intervalle de confiance du rapport de côtes (OR), exprimant le risque relié à l'exposition prénatale aux BPC sur le faible poids à la naissance, comprenait soit la valeur de 1, soit une limite inférieure égale à 1 (Tableau 11-2).

En conclusion, aucune association entre une exposition prénatale pouvant atteindre 7 073 µg/kg de lipides EQPM et un poids anormal à la naissance (< 2500 g) n'a pu être mise en évidence.

Le quotient intellectuel

L'analyse de l'ensemble des données au sujet du score du QI (Tableau 11-9) avait montré que Jacobson et Jacobson (1996, 2001, 2002) ont observé une association entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et un plus faible score QI (RR = 3,64; p < 0,001) pour des concentrations de plus de 933 µg/kg de lipides EQPM alors que Gray et coll. (2005) n'ont rapporté aucun lien entre ces deux paramètres pour une exposition du même ordre (\geq 893 µg/kg de lipides EQPM). Dans les Îles Feroe, alors que l'exposition au MeHg concomitante à celle des BPC était élevée, aucun effet sur le QI n'a été attribué aux BPC.

Sur la base de ces études, l'absence de convergence des résultats et le chevauchement des intervalles des charges corporelles, d'une part, et la confusion possible avec d'autres contaminants environnementaux, d'autre part, ne permettent pas d'associer les niveaux d'exposition aux BPC décrits dans les effets observés sur les scores QI. Il est donc impossible de statuer, avec certitude, qu'une concentration de plus de 933 µg/kg de lipides EQPM diminue le QI des enfants. Néanmoins, dans une optique de prudence, à partir de ces données, il est possible d'exclure avec certitude cet effet pour une exposition aux BPC en-dessous de 933 µg/kg de lipides EQPM.

Effet des BPC sur le développement intellectuel et moteur

De l'analyse de la constance (section 11.2.1.4), seules les études réalisées dans la cohorte du Michigan montraient une certaine constance de l'impact des BPC sur le développement psychomoteur et mentale des enfants en fonction de l'âge. À l'inverse, dans la cohorte des enfants évalués dans le cadre du CPP, une constance de l'absence d'impact a été constatée au fil des âges, aux niveaux d'exposition aux BPC étudiés. Au Michigan, Jacobson et Jacobson (1996, 2001 et 2002) n'ont observé aucune relation entre une charge corporelle inférieure à 933 µg/kg de lipides EQPM et les scores aux tests « NBAS », « FTII », « McCarthy », « WISC » et « WRMT ». Cependant, des plus faibles scores ont été attribués à une exposition de 933 µg/kg de lipides EQPM ou plus pour les tests « McCarthy », « WISC » et « WRMT », et une exposition de plus de 2 096 µg/kg de lipides EQPM pour le test « FTII ». Aucun effet n'a par contre été attribué à une exposition aux BPC pouvant atteindre 7 000 µg/kg de lipides EQPM sur le score du « NBAS ». Dans la cohorte du CPP, aucune relation significative n'a été observée entre l'exposition prénatale aux BPC et les scores aux tests « Bayley » et « WISC », alors que les niveaux d'exposition dépassaient 893 µg/kg de lipides EQPM et pouvaient atteindre 2 897 µg/kg de lipides EQPM. Néanmoins, dans la cohorte du Michigan, comme dans celle du CPP, aucune association n'a été observée entre l'exposition aux BPC et les scores au test « WRAT ». Par ailleurs, dans la cohorte du Michigan présentant une charge corporelle moyenne de 703 µg/kg de lipides EQPM, Jacobson et Jacobson (2003) ont établi, à l'aide d'une analyse de régression, qu'une relation positive statistiquement existait entre l'accroissement de l'exposition aux BPC et des effets sur la fonction mnésique à l'âge scolaire, sans toutefois qu'un seuil ne puisse être établi (voir section 11.2.1.4). Ces auteurs n'ont par contre établi aucune relation significative pour l'effet sur la fonction exécutive.

En résumé, les enfants examinés dans le cadre du projet CPP n'ont montré aucun déficit relié à une exposition pouvant dépasser 893 µg/kg de lipides EQPM. En revanche, dans la cohorte du Michigan, des affaiblissements dans les scores de certains tests pouvaient apparaître à partir d'un niveau de concentration de 933 µg/kg de lipides EQPM. Sur la base de ces deux études, il apparaît peu probable que des effets toxiques surviennent pour un niveau d'exposition prénatale inférieur à 933 µg/kg de lipides EQPM.

Si on compare les niveaux d'exposition prénatale aux BPC observés dans la population canadienne ces dernières décennies à ceux des cohortes du Michigan et du CPP, la probabilité que la population canadienne soit exposée, dans le futur, à des niveaux équivalents à ceux pour lesquels des altérations ont été rapportées est très faible. En effet, entre 1992 et 2001, même dans les populations canadiennes les plus exposées aux BPC, soit les autochtones, les concentrations moyennes observées dans le plasma des femmes enceintes au dernier mois de grossesse étaient déjà au plus de 441 µg/kg de lipides EQPM, (voir Chapitre 7).

11.2.2.2 Exposition postnatale

Sur la base de l'ensemble des études, aucun gradient « concentration-réponse » n'a pu être mis en évidence pour l'exposition postnatale aux BPC. Aucune association n'a été observée entre cette exposition et des altérations du développement des enfants dans les cohortes de la Caroline du Nord, du Michigan, de l'Oswego et des Îles Faroe, pour des concentrations de BPC dans le lait maternel pouvant dépasser 4 000 µg de BPC totaux/kg de lipides (Rogan et coll., 1986; Gladen et coll., 1988; Rogan et Gladen, 1991; Jacobson et Jacobson 1996, 2002, 2003; Darvill et coll., 2000; Steuerwald et coll., 2000).

11.2.3 La force d'association

Afin d'étudier la force des associations rapportées dans ces cohortes, les limites méthodologiques des études et des analyses statistiques effectuées sont importantes à considérer dans l'interprétation des résultats, particulièrement les biais, la puissance – lorsque faible, les observations pouvant être le simple résultat du hasard – et les facteurs de confusion.

La cohorte du CPP se composait de 1 207 enfants alors que celle du Michigan de 313 enfants et les conditions de recrutement étaient aussi différentes. En effet, au Michigan, le recrutement dépendait de la consommation maternelle de poissons provenant du Lac Michigan (saumon et truite) sur les six années précédant la naissance. Les enfants considérés exposés (n = 212) étaient nés de mères ayant consommé au moins 11,8 kg de ces poissons (sur la période de six ans précédant l'accouchement) alors que les mères des enfants non exposés (n = 113) n'avaient jamais consommé de poissons de ce lac (Jacobson et Jacobson, 1996). Au total, sur les 313 enfants de cette cohorte, 148 ont été suivis jusqu'à l'âge de 11 ans. La classification de l'exposition a donc été basée sur le souvenir des mères de leur consommation de poissons et, de ce fait, un biais de classification, dû à un biais de mémoire, pourrait avoir été introduit. Il est toutefois possible que cette erreur ait été répartie également entre les groupes « exposé » et « non exposé » et qu'elle n'ait pas entraîné de biais. Concernant la cohorte du CPP, sur 43 628 enfants éligibles, 1 207 enfants ont été recrutés d'une manière aléatoire. Au total 890 enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de sept ans. Comme la « randomisation » du recrutement réduit par définition la possibilité de biais, *a priori*, la probabilité de biais de classification apparaît moindre dans cette cohorte comparée à celle du Michigan.

En termes de puissance, pour détecter une faible différence d'une manière significative entre deux groupes (« exposé » et « non exposé »), la taille de l'échantillon doit être suffisante, ce qui réduit l'intervalle de confiance accordé aux résultats et, par conséquent, augmente la précision. Dans ce sens, les résultats obtenus dans la cohorte du CPP ont une probabilité plus faible que ceux de la cohorte du Michigan d'être attribuable au hasard, puisque l'échantillon était trois fois plus grand.

Dans les études réalisées au Michigan, des risques relatifs élevés statistiquement significatifs, ont été rapportés. Toutefois, seules les valeurs de p étaient disponibles et l'intervalle de confiance n'a pas été fourni, ce qui ne permet pas d'apprécier la précision de ces résultats. En effet, bien que les intervalles de confiance et les valeurs de p soient étroitement liés au plan mathématique (puisque une valeur de p significative ($< 0,05$) correspond à un IC 95 % qui exclut la valeur indiquant l'égalité entre les exposés et non exposés), la valeur de p , à elle seule, ne fournit aucune information sur l'importance d'une différence. En effet, la valeur de p est une indication de la significativité et n'est pas une estimation quantitative; elle estime la probabilité qu'un résultat observé soit dû au hasard et ne vérifie, à ce titre, que la force de la preuve de l'hypothèse nulle, traduisant « l'absence d'effet » ($p > 0,05$). Seul l'intervalle de confiance indique un niveau quantitatif de preuves d'association entre une exposition et un effet observé.

Cependant, si la valeur de p et l'intervalle de confiance renseignent sur la probabilité que les résultats observés soient attribuables au hasard, ils ne permettent pas d'exclure que les facteurs de confusion potentiels puissent être une explication possible. Ces derniers peuvent en effet être distribués différemment entre le « groupe exposé » et le « groupe non exposé ». Au Lac Michigan, bien que les poissons soient parmi les plus contaminés en BPC, surtout au début des années 1980, ils contiennent d'autres contaminants qui leur sont fortement corrélés, notamment les dioxines et furannes. De même, dans la population générale américaine, ces deux contaminants ainsi que les BPC sont présents dans l'alimentation. Les considérations de cet ordre ont été développées dans la section suivante portant sur la spécificité des tests (section 11.2.4).

En conclusion, à la lumière de l'analyse de ces études, les contradictions dans les résultats empêchent d'établir une association claire, encore moins d'établir la force de l'association pour les effets observés, si une telle association existait.

11.2.4 Spécificité de l'association entre l'agent et l'effet sanitaire

La spécificité d'une association se définit comme étant la proportion de l'effet étudié attribuable à l'agent à l'étude. Ainsi, si la seule cause possible de l'effet étudié est l'exposition à l'agent, on dira que la spécificité de l'association est de 100 %. Ainsi, plus la proportion de l'effet attribuable à l'agent à l'étude est faible par rapport à la proportion attribuable à d'autres facteurs causals potentiels, plus il est difficile de mesurer son ampleur. Il y a fort à parier qu'il existe plusieurs causes, autres que les BPC, qui peuvent avoir un impact sur le développement mental et moteur d'un enfant. L'absence d'un contrôle adéquat de ces autres facteurs peut rendre impossible la mesure de l'association entre l'exposition aux BPC et ces effets, même si cette association est existante. Dans ce contexte, l'excès de risque ne pourrait être attribuable aux BPC seuls.

D'un autre côté, si un test est utilisé pour étudier un effet sur la santé, sa spécificité à mesurer l'effet se définit comme étant la capacité de ce test à dépister adéquatement l'effet sanitaire étudié, c'est-à-dire la capacité de minimiser les faux positifs. Ainsi, pour une même prévalence de l'effet mesuré dans la population à l'étude, plus la spécificité du test est élevée plus sa valeur prédictive est aussi élevée et conséquemment, plus le nombre de tests positifs s'approche de celui de vrais malades. Cependant, si plusieurs facteurs peuvent être la cause d'un effet à l'étude, même si un test a une forte spécificité, cela ne lui permet pas de mesurer la part attribuable au facteur à l'étude, en l'occurrence, les BPC. En effet, le « WISC » tout comme le « CVLT » et bien d'autres tests peuvent à la fois mesurer les effets sur le développement reliés à une exposition au MeHg qu'à une exposition aux BPC (Grandjean et coll., 1997 et 2001) et bien d'autres facteurs causals (facteurs de confusion) tels une mauvaise alimentation ou un manque de stimulation.

Donc, en plus d'avoir une spécificité inférieure à 100 % (0 % de faux positifs) pour la mesure de l'effet, la capacité des tests utilisés ne permettent pas de mesurer la part attribuable à l'agent à l'étude, rendant presque impossible de mesurer sa valeur avec précision. On peut aussi penser que la présence d'un facteur de confusion qui n'est pas uniformément réparti entre les groupes d'exposition dans les diverses études, expliquerait en partie du moins, les contradictions observées entre les études.

11.3 EFFETS DES BPC SUR LA REPRODUCTION

Les effets des BPC sur la reproduction ont été étudiés, d'une part, chez l'adulte et, d'autre part, chez l'adolescent. Chez la femme comme chez l'homme, cette association a été examinée en évaluant des paramètres spécifiques et non spécifiques de la fonction de reproduction. Ainsi, chez la femme, l'état de la fécondité a été spécifiquement analysé par la relation entre l'exposition aux BPC et l'atteinte d'endométriose, la prévalence des avortements spontanés ou encore l'âge de la ménopause. Chez l'homme, l'évaluation spécifique de la fonction de reproduction a été réalisée en tenant compte des paramètres du sperme suivants : *i*) la morphologie, *ii*) la motilité et *iii*) la numération des spermatozoïdes ainsi que *iv*) l'intégrité de l'ADN séminal. Chez les deux partenaires, une analyse non spécifique de la fonction de reproduction a consisté en une estimation du délai à concevoir tel qu'une incapacité à avoir un enfant après 12 mois d'essai. Par ailleurs, dans les études réalisées chez l'adolescent, autant chez la fille que chez le garçon, les stades cliniques du développement pubertaire (caractères sexuels secondaires) de même que la taille et le poids ajusté à la taille ont été utilisés comme indicateurs non spécifiques du développement pubertaire. Outre ces indicateurs, chez la fille, l'âge de la ménarche a été considéré pour évaluer spécifiquement les effets de l'exposition aux BPC sur la fonction de reproduction.

11.3.1 Constance de l'association observée

Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur la reproduction. Toutefois, d'une étude à l'autre, des paramètres différents de la fonction de reproduction ont été analysés. La constance dans les résultats pour un effet donné de cette fonction ne peut donc pas être établie comme cela a été fait dans la section sur le développement mental et moteur de l'enfant. Par ailleurs, l'exposition aux BPC a été évaluée dans certains cas par la mesure des charges corporelles en BPC et, dans d'autres cas, par la consommation de poissons riches en BPC. L'analyse de la constance dans les résultats observés dans les différentes études sur la reproduction a donc été réalisée en termes d'effet observé ou non sur la reproduction, indépendamment du paramètre

utilisé pour évaluer cet effet. En outre, autant les études évaluant l'exposition aux BPC à partir des mesures biologiques de BPC ou de la consommation du poisson ont été considérées. Les différents résultats ont été synthétisés, dans un premier temps, pour les effets des BPC sur la fécondité de la femme (Tableau 11-15 et Tableau 11-16) puis celle de l'homme (Tableau 11-17 et Tableau 11-18) et, dans un deuxième temps, pour les effets rapportés chez l'adolescent à l'âge de la puberté (Tableau 11-19 et Tableau 11-20).

Il faut souligner que, dans le cadre des effets sur la reproduction, la charge corporelle de BPC a été déterminée à partir de leurs mesures soit dans le sang total, soit dans le plasma sanguin. Dans l'analyse qui suit, en assumant que 90 % des lipides sanguins sont contenus dans le plasma (Wolff, 1985), les charges corporelles exprimées en BPC totaux ajustées au contenu lipidique ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) dans le plasma ont été considérées du même ordre de grandeur que celles exprimées dans le sang total.

11.3.1.1 Effets des BPC sur la fécondité chez la femme

Les effets des BPC sur la reproduction chez la femme ont été étudiés soit par une évaluation non spécifique de l'état de sa fécondité (le délai à concevoir), soit par une évaluation spécifique (l'atteinte d'endométriase, le nombre d'avortements spontanés récurrents et l'âge de la ménopause).

Évaluation non spécifique de la fécondité de la femme

Les résultats des études ayant évalué, par des indicateurs non spécifiques, la relation entre l'exposition aux BPC et l'état de la fécondité chez la femme sont présentés au Tableau 11-15.

L'effet des BPC sur le délai à concevoir chez la femme a été étudié en évaluant l'exposition aux BPC par la consommation de poissons ou par des mesures biologiques. C'est dans les cohortes américaines (cohortes de l'État du Michigan et de New York) que l'exposition aux BPC a été évaluée par la consommation de poissons, rapportée par les participants selon un questionnaire ou une enquête téléphonique. Dans cette évaluation, les différents auteurs ont tenu compte à la fois du nombre de repas de poissons consommés pendant les 12 derniers mois précédant l'étude et de la durée de consommation de poissons, mesurée en nombre d'années (Tableau 11-15). Dans la cohorte du Michigan, la consommation de poissons des Grands Lacs, estimée en multipliant le nombre de repas de poissons consommés durant les 12 derniers mois précédant l'étude par le nombre d'années de consommation de poissons depuis 1970, n'a été reliée à aucun effet sur le délai à concevoir (Courval et coll., 1999). Dans la cohorte de New York, Buck et coll. (2000) ont considéré la consommation de poissons du Lac Ontario comme indicateur de l'exposition aux BPC et des incohérences ont été constatées entre les différents résultats de cette même étude. En effet, dans cette dernière étude, alors qu'aucun effet sur le délai à concevoir, évalué par le rapport de fécondité conditionnel, n'a été attribué à une durée de consommation de poissons de plus de sept ans, une durée de trois à six ans affectait significativement la fertilité des femmes (Tableau 11-15). On s'attendrait à ce que l'effet persiste pour une exposition de plus longue durée.

Tableau 11-15 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le délai à concevoir chez la femme

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | Résultats observés sur le délai à concevoir |
|--|--|---|
| Courval et coll. (1999) États-Unis-Michigan Étude transversale | <i>Nombre de repas de poissons du Lac Michigan consommés les 12 derniers mois x le nombre d'années de consommation de poissons depuis 1970 (repas)</i> | Analyse de régression logistique – OR (IC 95%) p/r niveau bas « Niveau moyen » : NS ^a « Niveau élevé » : NS ^a |
| | Nombre de repas consommés sur les 12 derniers mois x le nombre d'années de consommation de poissons depuis 1970 : « Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : 1 – 54 « Niveau moyen » : 55 – 138 « Niveau élevé » : 139 – 1 127 | |
| Buck et coll. (2000) États-Unis-État de New York Étude transversale | <i>Durée de consommation de poissons du Lac Ontario entre 1955 et 1991(ans)</i> | Rapport de fécondité conditionnel (RFC) p/r niveau de référence « Groupe 1 » : NS (n = 439) « Groupe 2 » : ↓; p < 0,05 (n = 459) « Groupe 3 » : NS (n = 371) |
| | « Niveau de référence » : 0 « Groupe 1 » : 1 – 2 « Groupe 2 » : 3 – 6 « Groupe 3 » : 7+ | |
| | <i>Fréquence de repas de poissons du Lac Ontario en 1991</i> | Rapport de fécondité conditionnel (RFC) p/r niveau de référence « Niveau bas » : NS (n = 416) « Niveau élevé » : ↓; p < 0,05 (n = 410) |
| | <i>Indice de BPC (mg)</i> | Rapport de fécondité conditionnel (RFC) p/r niveau de référence « Niveau bas » : NS (n = 436) « Niveau moyen » : NS (n = 378) « Niveau élevé » : NS (n = 354) |
| | Moyenne ± SD : 3,4 ± 24,1 « Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : ≤ 1 « Niveau moyen » : 1,0 – 7,0 « Niveau élevé » : > 7,0 | |
| Axmon et coll. (2004) Suède Étude transversale | <i>Plasma sanguin (µg/kg lipides)</i> | Délai à concevoir– Rapport de fécondité (RF) p/r au « Niveau bas » « Niveau moyen » : NS (n = 67) « Niveau élevé » : NS (n = 84) Remarque : Les femmes qui présentaient plus de fausses couches avaient des concentrations plasmatiques de BPC plus faibles. |
| | « Niveau bas » (référence) : 149 – 1 106 ^b « Niveau moyen » : 1 119 – 1 659 ^b « Niveau élevé » : 1 684 – 6 905 ^b | |

Note : NS=non significatif, RFC=rapport de fécondité conditionnel est le rapport des probabilités de fécondité durant un cycle menstruel chez le groupe exposé p/r au groupe de référence, RF=rapport de fécondité est le rapport des OR pour chaque intervalle de temps qui exprime la probabilité d'un certain délai d'attente chez les femmes plus exposées p/r à celles moins exposées.

^a L'effectif pour chacune des strates n'est pas disponible. Le nombre total de la population à l'étude est de 626 couples.

^b Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux.

Par ailleurs, une inconstance a été observée en comparant les résultats obtenus par Buck et coll. (2000) à ceux de Courval et coll. (1999). En effet, alors que Buck et coll. (2000) ont observé un lien significatif entre une consommation de plus d'un repas de poissons pendant les 12 derniers mois précédant l'étude et une augmentation du délai à concevoir, Courval et coll. (1999) n'ont pas observé de relation significative avec le nombre total de repas consommés depuis 1970. Toutefois, ces derniers ne fournissent pas le nombre de repas annuel avec précision.

Concernant l'étude menée en Suède par Axmon et coll. (2004), pour une concentration plasmatique de BPC s'étalant de 149 à 6 905 µg/kg de lipides, le rapport de fécondité, qui exprime la probabilité de l'occurrence d'un certain délai d'attente, était similaire chez les femmes plus exposées par rapport à celles de référence. Il est important de souligner que cette population était composée de sœurs ou d'épouses de pêcheurs suédois dont la source principale d'exposition aux BPC était la consommation de poissons de la mer Baltique. En assumant que la consommation de poissons soit corrélée à la concentration plasmatique des BPC, les résultats observés par Axmon et coll. (2004) corroboreraient ceux observés par Courval et coll. (1999) et contrediraient ceux observés par Buck et coll. (2000) sur la base de la consommation de poissons. Toutefois, lorsque Buck et coll. (2000) ont considéré l'indice de BPC des poissons consommés, aucune relation significative n'a émergé entre la consommation de poissons, en termes de durée et de fréquence, et une altération de la fertilité des femmes.

Ces résultats sont donc en faveur de l'absence de lien entre l'exposition aux BPC et le délai à concevoir chez la femme aux niveaux d'exposition étudiés mais la constance pour les données biologiques ne peut être vérifiée. Concernant l'exposition aux BPC estimée par la consommation de poissons, l'inconstance entre les résultats des études de Buck et coll. (2000) et de Courval et coll. (1999) pourrait s'expliquer par le fait que le poisson ne contient pas que les BPC mais aussi d'autres contaminants qui n'étaient peut-être pas uniformément distribués dans les deux études.

Évaluation spécifique de la fécondité de la femme

Les résultats des études ayant évalué spécifiquement la relation entre l'exposition aux BPC et la fécondité chez la femme sont présentés au Tableau 11-16. Ce Tableau montre que l'exposition aux BPC a été estimée par des mesures dans les matrices biologiques (sang total ou plasma sanguin) et les effets considérés ont été l'atteinte d'endométriose, les avortements spontanés récurrents et l'âge de la ménopause.

Tableau 11-16 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et l'atteinte d'endométriose, la prévalence des avortements spontanés et l'âge de la ménopause

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats observés chez la femme |
|---|---|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | | |
| Lebel et coll. (1998) Canada-Québec Étude cas-témoin | <i>Plasma sanguin</i> | | Différence de charges corporelles entre les femmes avec et sans endométriose (témoins) NS (n = 156) |
| | Moyenne géométrique (IC95 %) Femmes avec endométriose (n = 86) : 185 (170 – 202) ^a Femmes témoins (n = 70) : 178 (163 – 195) ^a | | |
| Sugiura-Ogasawara et coll. (2003) Japon Étude cas-témoin | <i>Sang</i> | | Différence de charges corporelles entre les cas, présentant en moyenne 4 avortements spontanés et les témoins NS (n = 75) |
| | Moyenne \pm SD « Cas » (4,0 \pm 1,7 avortements spontanés) (n = 45) : 264 \pm 137 « Femmes témoins » (0 avortement spontané) (n = 30) : 320 \pm 190 | | |
| Cooper et coll. (2002) États Unis- Caroline du Nord Étude transversale | <i>Plasma sanguin</i> | | Âge de la ménopause – Risque ajusté (RA) p/r au < 50 ^e centile « 50 ^e – 74 ^e centile » : NS (n = 1 007) « 75 ^e – 89 ^e centile » : NS (n = 865) « \geq 90 ^e centile » : NS (n = 826) |
| | Médiane : 302 ^b Étendue : 43 – 4 374 ^b « 50 ^e centile » (référence) : < 444 ^b « 50 ^e – 74 ^e centile » : 444 – 641 ^b « 75 ^e – 89 ^e centile » : 653 – 900 ^b « \geq 90 ^e centile » : \geq 912 ^a | | |

Note : NS=non significatif, RA=risque ajusté exprime le rapport du taux de l'âge de la survenue de la ménopause naturelle des groupes exposés p/r au groupe de référence.

^a Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

Le Tableau 11-16 montre que ni l'atteinte d'endométriose, ni les avortements spontanés récurrents ou l'âge de la ménopause n'ont été reliés à l'exposition aux BPC. En effet, dans une étude épidémiologique cas-témoin, Lebel et coll. (1998) n'ont observé aucune différence entre les charges corporelles en BPC mesurées chez le groupe de femmes avec endométriose et celui de femmes sans endométriose, recrutées dans la population générale canadienne (Québec). Au Japon, en utilisant le même type de devis, Sugiura-Ougasawara et coll. (2003) ont conclu que leur étude, tout en ne permettant pas d'écarter un effet possible de BPC sur la reproduction, permettait d'exclure celui d'un agent causal possible des fausses couches récurrentes. L'intervalle de confiance à 95 % des concentrations décrites dans l'étude canadienne s'étalait de 163 à 202 µg/kg de lipides alors que dans l'étude japonaise, il peut être estimé à 223 – 389 µg/kg de lipides sur la base de la sommation de la moyenne ± 2SE. De même, en Caroline du Nord, les résultats obtenus par Cooper et coll. (2002) n'ont permis d'attribuer aucun effet des BPC sur l'âge de la ménopause, pour des concentrations plasmatiques s'étalant de 44 à 4 374 µg/kg de lipides, (Tableau 11-16).

En somme, chez la femme, sur la base des résultats obtenus au sujet de la relation entre soit les charges corporelles en BPC, soit l'indice de BPC dans les poissons et la fertilité de la femme, aucun effet ne peut être attribué aux BPC, aux niveaux d'exposition décrits. Pour la consommation de poissons, les contradictions observées entre les études menées dans la cohorte de New York et celle du Michigan ne permettent pas d'établir clairement un lien entre la consommation de poissons contenant des BPC et la fonction de reproduction chez la femme.

11.3.1.2 Effets des BPC sur la fécondité de l'homme

Comme il a été présenté précédemment, dans le cadre de l'évaluation des effets des BPC sur la fertilité de l'homme, l'évaluation de la constance dans les résultats a été envisagée dans un premier temps, par une évaluation non spécifique des effets (le délai à concevoir) et, dans un deuxième temps, par une évaluation spécifique des effets (la vérification de la qualité du sperme).

Évaluation non spécifique de la fécondité de l'homme

Les résultats des études ayant évalué la relation entre l'exposition aux BPC et le délai à concevoir chez l'homme sont présentés au Tableau 11-17. Ce dernier montre que, pour cet effet, l'exposition aux BPC a été évaluée à partir de la consommation de poissons.

Tableau 11-17 Résultats des études ayant analysé les effets des BPC sur le délai à concevoir chez l'homme

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC selon la consommation de poissons | Résultats observés sur le délai à concevoir |
|--|--|---|
| Courval et coll.(1999) États Unis – Michigan Étude transversale | <i>Nombre de repas de poissons du Lac Michigan consommés les 12 derniers mois x le nombre d'années de consommation de poissons depuis 1970 (repas)</i> | Analyse de régression logistique – OR (IC 95 %) – Niveau moyen et niveau élevé vs niveau bas « Niveau bas » : NS ^a « Niveau moyen » : NS ^a « Niveau élevé » : NS ^a |
| | Nombre de repas consommés sur les 12 derniers mois x le nombre d'années de consommation de poissons depuis 1970 : « Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : 1 – 54 « Niveau moyen » : 55 – 138 « Niveau élevé » : 139 – 1 127 | |
| Buck et coll. (2000) États-Unis - État de New York Étude transversale | <i>Durée de consommation de poissons du Lac Ontario entre 1955 et 1991(ans)</i> | Rapport de fécondité conditionnel (RCF) – Groupes 1, 2 et 3 vs niveau de référence « Niveau bas » : NS (n = 308) « Niveau moyen » : NS (n = 357) « Niveau élevé » : NS (n = 331) |
| | « Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : 1 – 2 « Niveau moyen » : 3 – 6 « Niveau élevé » : 7+ | |
| | <i>Fréquence de repas de poissons du Lac Ontario en 1991</i> | Rapport de fécondité conditionnel (RCF) – Groupes 1, 2 et 3 vs niveau de référence « Niveau moyen » : NS (n = 382) « Niveau élevé » : NS (n = 247) |
| | « Niveau de référence » : 0 « Niveau moyen » : ≤ 1 « Niveau élevé » : > 1 | |
| | <i>Indice de BPC (mg)</i> | Rapport de fécondité conditionnel (RCF) – Groupes 1, 2 et 3 vs niveau de référence « Niveau bas » : NS (n = 286) « Niveau moyen » : NS (n = 271) « Niveau élevé » : NS (n = 163) |
| | Moyenne ± SD : 3,4 ± 24,1 « Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : ≤ 1 « Niveau moyen » : 1,0 – 7,0 « Niveau élevé » : > 7,0 | |

Note : NS=non significatif; RFC=rappport de fécondité conditionnel est le rapport des probabilités de fécondité durant un cycle menstruel chez le groupe exposé p/r au groupe de référence; RF=rappport de fécondité est le rapport des OR pour chaque intervalle de temps qui exprime la probabilité d'un certain délai d'attente chez les femmes plus exposées p/r à celles moins exposées.

^a L'effectif pour chacune des strates n'est pas disponible. Le nombre total de la population à l'étude est de 626 couples.

Le Tableau 11-17 montre que le délai à concevoir chez l'homme n'a pas été relié à la consommation de poissons des Grands Lacs ou du Lac Ontario, qu'elle ait été exprimée en termes de fréquence et/ou de durée de consommation ou encore par l'indice de BPC dans les poissons.

Évaluation spécifique de la fécondité de l'homme

L'évaluation spécifique de la fécondité de l'homme a été réalisée en considérant les paramètres du sperme comme biomarqueurs d'effets. La synthèse des résultats des études dans lesquelles ces paramètres ont été mesurés est présentée au Tableau 11-18. Les paramètres du sperme qui ont été considérés sont la morphologie, la motilité et la numération des spermatozoïdes de même que l'intégrité de l'ADN séminal.

L'analyse du Tableau 11-18 montre que Dalinga et coll. (2002) ont évalué les charges corporelles de BPC à la fois à partir de mesures dans le sang et dans le plasma séminal. Ceci a ainsi offert l'opportunité de comparer les résultats de ces derniers auteurs avec ceux de Hauser et coll. (2003a), sur la base de la mesure des concentrations de BPC dans le sang, et ceux de Rozati et coll. (2002), sur la base de la mesure des concentrations de BPC dans le plasma séminal.

Tableau 11-18 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la qualité du sperme

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | Résultats observés pour la qualité du sperme |
|---|---|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | |
| Hauser et coll. (2003a, b) Massachusetts- États Unis Études transversales | <i>Plasma sanguin</i> | Paramètres du sperme – OR du 2^e et du 3^e tertile comparé au 1^{er} tertile (IC 95 %) – Analyse de tendance <ul style="list-style-type: none"> ♦ Morphologie : BPC 138 : tendance significative ΣBPC : NS (n = 212) BPC 118, 153 : NS (n = 212) BPC des groupes 1, 2 et 3 : NS (n = 212) ♦ Motilité : BPC 138 : tendance significative (n = 212) ΣBPC : NS (n = 212) BPC 118, 153 : NS (n = 212) BPC des groupes 1, 2 et 3 : NS (n = 212) ♦ Numération des spermatozoïdes : BPC des groupes 1, 2 et 3 : NS (n = 212) Paramètres de la comète – Analyse de régression – r relié à IQR (IC95 %) de l'exposition aux BPC NS (n = 212) |
| | Moyenne géométrique (5 ^e au 95 ^e centile) Σ BPC : 226 (116 – 568) BPC 118 : 12,6 (5,3 – 35,7) BPC 138 : 33,6 (14,1 -102,3) BPC 153 : 43,8 (19,5-128,0) BPC Groupes 1 ^a : 16,7 (7,4 - 47,8) BPC Groupes 2 ^a : 80,9 (36,9 - 227) BPC Groupes 3 ^a : 92,9 (40,1 - 263) | |
| Dallinga et coll. (2002) Pays-Bas Étude transversale | <i>Sang</i> | Différence de charges corporelles entre les deux groupes selon les paramètres du sperme <ul style="list-style-type: none"> ♦ PMSC : la différence est NS (n = 65) ♦ Numération des spermatozoïdes : la différence est NS (n = 65) ♦ Concentration BPC dans le sperme : plus élevée chez les sujets contrôles mais la différence était non significative (n = 65) |
| | Moyenne \pm SD (n = 65) : 597 \pm 306 ^b Sujets avec qualité de sperme faible : 546 \pm 321 ^b Sujets contrôles : 648 \pm 286 ^b | |
| | <i>Plasma séminal ($\mu\text{g}/\text{L}$)</i> | |
| | Moyenne \pm SD : 0,13 \pm 0,09 ^c Sujets avec qualité de sperme faible : 0,05 \pm 0,03 ^c Sujets contrôles : 0,16 \pm 0,09 ^c | |
| Rozati et coll. (2002) Inde Étude transversale | <i>Plasma séminal ($\mu\text{g}/\text{L}$)</i> | Comparaison des paramètres du sperme entre les deux groupes p < 0,05 (n = 53) Régression linéaire chez les hommes infertiles <ul style="list-style-type: none"> ♦ Volume éjaculat\downarrow, motilité progressive totale\downarrow, vitalité du sperme\downarrow, DNA simple brin\uparrow, capacité de régulation de l'osmolarité\downarrow : p < 0,05 (n = 53) ♦ Numération des spermatozoïdes, morphologie, décondensation de la chromatine nucléaire séminale, motilité rapide linéaire progressive, % d'anomalies de la tête des spermatozoïdes : NS (n = 53) |
| | Sujets avec qualité de sperme faible : 7 630 \pm 5 350 ^d Sujets avec qualité de sperme normale : 0 | |

Note : NS=non significatif, OR = odd ratio, PMSC = mobilité progressive du sperme.

^a BPC Groupes 1 = BPC 44, 49, 52, 101, 187, 174, 177, 157/201; BPC Groupes 2 = BPC 95/66, 74, 77/110, 105/141, 118, 156, 167, 128, 138, 170; BPC Groupes 3 = BPC 99, 153, 180, 196/203, 183.

^b Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^c Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux

^d Selon Rozati et coll. (2002) pour le total des congénères BPC présents à l'état de trace (BPC 1, 5, 29, 47, 98, 154, 171 et 200).

Les études menées par Hauser et coll. (2003a, b) ont montré que l'augmentation de l'exposition aux BPC totaux, pour des charges corporelles s'étalant de 116 à 568 µg/kg de lipides, n'a pas été associée à la qualité du sperme, évaluée par la morphologie, la motilité et la numération des spermatozoïdes, ni à une détérioration de l'ADN séminal. Cependant, Hauser et coll. (2003a) ont observé une association significative entre l'augmentation de la concentration plasmatique du BPC 138 et une détérioration de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes. Bien que le BPC 138 ait été classé dans le Groupe 2 (« dioxin-like ») par Wolff et coll. (1997) (section 4.6), il demeure corrélé aux autres congénères BPC et par conséquent aux autres contaminants qui leur sont corrélés; à ce titre, un effet ne pourrait lui être attribué spécifiquement. De ce fait, les résultats observés pour le BPC 138 et pour les BPC totaux se contredisent et l'effet observé ne peut être indubitablement associé à l'exposition au BPC 138.

Par ailleurs, les résultats rapportés par Hauser et coll. (2003a) lorsque l'exposition aux BPC avait été estimée par les BPC totaux (Σ BPC) confirment ceux observés par Dallinga et coll. (2002) dans une population des Pays-Bas. Les charges corporelles en BPC totaux étaient du même ordre de grandeur dans l'étude de Dallinga et coll. (2002) et dans celle américaine de Hauser et coll. (2003a) (moyenne \pm 2 SE de 521 – 673 µg/kg de lipides sanguins versus un intervalle de confiance à 95 % de 116 à 568 µg/kg de lipides plasmatiques, respectivement).

D'autre part, la comparaison des résultats obtenus dans l'étude de Dallinga et coll. (2002), dans une population des Pays-bas, et de Rozati et coll. (2002), dans une population de l'Inde, a montré des contradictions. En effet, alors qu'aux Pays-Bas, l'exposition aux BPC n'a été reliée à aucun effet sur les paramètres du sperme que se soit la mobilité progressive du sperme (PMSC) ou la numération des spermatozoïdes, dans la population indienne, la détérioration de certains paramètres du sperme, notamment de la mobilité progressive totale, a été attribuée à cette exposition. L'analyse de ces dernières données présentées au Tableau 11-18 montre cependant que les concentrations de BPC rapportées par Rozati et coll. (2002) chez les individus avec une faible qualité de sperme sont 150 000 fois plus élevées que celles rapportées par Dallinga et coll. (2002). De ce fait, a priori, une telle association ne peut être écartée. En revanche, il est possible qu'une erreur ait été introduite dans les données de Rozati et coll. (2002) puisqu'il apparaît improbable voire même impossible, selon la revue de la littérature effectuée, que de telles charges corporelles puissent être atteintes, d'autant plus que les congénères mesurés par ces auteurs se retrouvent normalement à l'état de traces.

Il est à noter que, même si les différents auteurs ont réalisé des études épidémiologiques transversales dans lesquelles le même bioindicateur d'effet a été considéré, la méthode statistique variait, ce qui ne permet pas l'établissement d'une relation « charge corporelle – effet évalué » claire. En effet, alors que Dallinga et coll. (2002) de même que Rozati et coll. (2002) ont comparé les charges corporelles en BPC chez un groupe de sujets sains par rapport à un groupe de sujet avec une qualité de sperme faible, Hauser et coll. (2003a, b) ont vérifié si l'augmentation de la charge corporelle en BPC était reliée à une détérioration de la qualité du sperme (Tableau 11-18). De plus, il faut souligner, comme cela a déjà été le cas dans la section 10.2.3, que la variabilité d'un paramètre tel que la numération des spermatozoïdes (totale ou mobiles) par unité de volume est peu fiable dans un intervalle normal. Cela expliquerait l'inconstance dans les résultats observés. Les résultats de cet examen ne peuvent donc pas être considérés comme absolus ni être retenus pour statuer sur un effet des BPC sur la fonction de reproduction aux niveaux d'exposition décrits.

11.3.1.3 Effets des BPC sur le développement pubertaire

Les effets des BPC sur le développement pubertaire ont été évalués, d'une part, en considérant des paramètres non spécifiques, soit les stades de la maturation sexuelle (caractères sexuels secondaires) et la taille et le poids ajusté à la taille, à la fois chez le garçon et chez la fille et, d'autre part, avec un paramètre spécifique, l'âge de la ménarche.

Effets observés chez la fille

Les résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et le développement pubertaire chez la fille sont résumés au Tableau 11-19. Les indicateurs de la maturation sexuelle considérés ont consisté en deux échelles de mesure dont une pour les stades du développement de la poitrine (B1 à B5) et une pour les stades de la pilosité pubienne (PH1 à PH2). L'analyse des données du Tableau 11-19 montre que les auteurs, dans l'étude des effets des BPC, ont considéré soit l'effet de l'exposition prénatale, soit l'effet de la charge corporelle mesurée chez la fille pendant le stade pubertaire.

Tableau 11-19 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le développement pubertaire chez la fille

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats observés sur le développement pubertaire de la jeune fille |
|---|---|-----------------------------|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | | |
| Gladen et coll. (2000) États Unis-Caroline du Nord Étude de cohorte | <i>Indice transplacentaire^a</i> | | Analyse de régression - Taille et poids (ajusté à la taille) – Analyse de régression multiple ♦ Taille : NS (n = 310) ♦ Poids ajusté à la taille : NS (n = 312) |
| | Médiane : | 1 700 | |
| | Étendue : | 500 – 5 500 | |
| | « 1 ^{er} quartile » : | 0 – 1 000 | |
| | « 2 ^e quartile » : | 1 000 – 2 000 | Stades pubertaires (B1–B5 et PH1–PH5) et âge de la ménarche – Analyse de régression multiple NS (n = 316) |
| | « 3 ^e quartile » : | 2 000 – 3 000 | |
| | « 4 ^e quartile » : | 3 000+ | |
| | <i>Indice de l'allaitement</i> | | NS (n = 283) |
| Blanck et coll. (2002) États Unis-Michigan Étude de cohorte | <i>Plasma sanguin maternel pendant la grossesse (extrapolés à l'aide d'un modèle)</i> | | Régression linéaire pour chaque groupe, r (IC 95 %) |
| | « Groupe de référence » : | < 538 ^b | Taille « Groupe moyen » : NS (n = 247) « Groupe élevé » : NS (n = 206) « Perdu de vue » : NS (n = 199) |
| | « Groupe moyen » : | > 538 – 968 ^b | |
| | « Groupe élevé » : | ≥ 968 ^b | Poids ajusté à la taille « Groupe moyen » : r = -11,76 (-4,2 ; -19,3) (n = 247) « Groupe élevé » : r = -11,49 (-0,9 ; -22) (n = 206) « Perdu de vue » : NS (n = 199) |
| « Perdus de vue » : | | | |
| Vasilu et coll. (2004) États-Unis-Michigan Étude de cohorte | <i>Plasma sanguin maternel pendant la grossesse</i> | | Corrélation entre la charge corporelle en BPC et l'âge de la ménarche |
| | « De 9 à 11 ans » : | 409 (0 – 1731) ^b | NS (n = 71) |
| | « De 12 à 14 ans » : | 312 (0 – 1430) ^b | |
| | « De 14 à 17 ans » : | 237 (0 – 1376) ^b | |
| Den Hond et coll. (2002) Belgique Étude transversale | <i>Plasma sanguin</i> | | Différence du % des filles ayant atteint le stade de maturation dans chacune des trois régions : |
| | « Peer » (rurale contrôle) : | 134 ^c | ♦ Poitrine (B5) : ↓ à Wilrijk comparé à Peer; p < 0,05 (n = 81) ♦ Pilosité pubienne (PH5) : ↑ à Hoboken comparé à Wilrijk; p < 0,001 (n = 60) ♦ Âge de la ménarche : NS (n = 120) |
| | « Wilrijk » (urbaine polluée) : | 137 ^{c,d} | |
| | « Hoboken » (urbaine polluée) : | 130 ^{c,d} | |
| | | | OR de ne pas atteindre un stade de maturation lorsque la concentration BPC x 2 : ♦ Stade B3 – B4 – BPC 138, 153, 180, Σ BPC : NS (n = 120) – BPC « dioxin-like » : OR = 2,3; p = 0,02 (n = 120) ♦ Stade PH3 – PH4 – BPC 138, 153, 180, Σ BPC, BPC « dioxin-like » : NS (n = 120) |

Note : NS=non significatif, B1–B5=stades du développement de la poitrine, PH1–PH5=stades de la pilosité pubienne.

^a L'index transplacentaire est une estimation de l'exposition prénatale.

^b Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^c Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^d Les charges corporelles décrites ne sont pas statistiquement différentes de celles mesurées dans la région contrôle.

Le Tableau 11-19 montre que, dans la cohorte du Michigan, Blanck et coll. (2002) ont observé une association significative entre une charge corporelle en BPC de plus de 537 µg/kg de lipides de plasma maternel pendant la grossesse et un plus faible poids ajusté à la taille chez un groupe de filles âgées entre 5 et 24 ans. Cependant, chez les enfants de la cohorte de la Caroline du Nord, âgés en moyenne de 14 ans, Gladen et coll. (2000) n'ont rapporté aucune modification du poids ajusté à la taille alors que l'exposition prénatale pouvait atteindre plus de 3 000 µg/kg de lipides; ceci représente une charge corporelle cinq fois plus élevée que celle rapportée par Blanck et coll. (2002). Dans ces deux études, aucun effet sur la taille n'a été attribué à l'exposition aux BPC.

Concernant l'association entre l'exposition aux BPC et l'âge de la ménarche, trois groupes d'adolescentes ont été examinés. Il s'agit, d'une part, d'un groupe du Michigan appartenant à des familles de pêcheurs (Vasiliu et coll., 2004) et d'un autre de Belgique résidant dans trois régions de niveaux de pollution environnementale différents (Den Hond et coll., 2002) et, d'autre part, des filles de la cohorte de la Caroline du Nord suivies depuis la naissance dans le cadre des effets des BPC sur le développement de l'enfant (Vasiliu et coll., 2004).

Le Tableau 11-19 montre une constance dans les résultats obtenus au sujet de l'effet de l'exposition aux BPC sur l'âge de la ménarche. En effet, aucun lien n'a été observé entre l'exposition aux BPC et une modification de l'âge de la ménarche autant pour une exposition prénatale (Gladen et coll., 2000; Vasiliu et coll., 2004) que pour une exposition évaluée par la charge corporelle de BPC chez la fille (Den Hond et coll., 2002).

Deux études ont analysé si l'exposition aux BPC pouvait interférer avec la maturation sexuelle; il s'agit des études de Gladen et coll. (2000) et de Den Hond et coll. (2002) (Tableau 11-19). Dans la cohorte de la Caroline du Nord, une exposition prénatale aux BPC de plus de 3 000 µg/kg de lipides plasmatiques maternels n'a été reliée à aucune modification des âges auxquels les stades pubertaires devaient être atteints (Gladen et coll., 2000). Cependant, dans une population belge, Den Hond et coll. (2002) ont rapporté que les concentrations des BPC « dioxin-like » étaient inversement corrélées au stade du développement de la poitrine B3 – B4 (OR = 2,3; p = 0,02). Il est toutefois important de souligner que, dans les groupes étudiés par Den Hond et coll. (2002), aucune différence significative n'a été observée entre les charges corporelles de BPC totaux des individus résidant dans les villes étudiées (Den Hond et coll., 2002). Dans ce contexte, si avec cette indication on comprend qu'aucune association significative n'ait été observée entre cette exposition et l'âge de la ménarche, les observations faites pour les stades du développement de la poitrine ne peuvent elles être indubitablement attribuées aux BPC.

En résumé, la synthèse des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur le développement pubertaire chez la fille a montré une constance de l'inexistence d'une relation entre l'exposition aux BPC et l'âge de la ménarche ou la taille des adolescentes aux niveaux d'exposition étudiés. Les effets attribués à l'exposition aux BPC sur le poids ajusté à la taille et sur la maturation sexuelle ont par contre montré une inconstance. Il est néanmoins difficile d'expliquer les contradictions au sujet des effets des BPC sur les stades de la maturation sexuelle rapportés par autre chose que la présence de facteurs de confusion non contrôlés. En effet, il apparaît que les altérations observées dans l'étude de Den Hond et coll. (2002) ne peuvent être attribuées aux BPC puisque les charges corporelles décrites chez les groupes « exposés » et « non exposés » ne sont pas significativement différentes. Le manque de spécificité de tels indicateurs d'effets constituerait aussi une explication à cette variation.

Effets observés chez les garçons

Chez les garçons, une seule étude a évalué les effets d'une exposition aux BPC sur taille et le poids ajusté à la taille et, de ce fait, la constance ne peut être envisagée sur la base d'une seule étude. Par ailleurs, le développement pubertaire a été évalué par le stade génital (G1 à G5), par le stade de la pilosité pubienne (PH1 à PH5) ainsi que par le volume testiculaire. Les résultats observés pour les différents paramètres sont résumés au Tableau 11-20.

Tableau 11-20 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le développement pubertaire chez le garçon

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats observés sur le développement pubertaire chez le garçon |
|---|---|--------------------|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | | |
| Gladen et coll. (2000) États Unis- Caroline du Nord Étude de cohorte | <i>Indice transplacentaire^a</i> | | Taille et poids (ajusté à la taille) – Analyse de régression multiple ♦ Taille : NS (n = 275) ♦ Poids (ajusté à la taille) : NS (n = 277) |
| | Médiane: | 1 700 | |
| | Étendue : | 500 – 5 500 | |
| | « 1 ^{er} quartile » : | 0 – 1 000 | |
| | « 2 ^e quartile » : | 1 000 – 2 000 | Stades pubertaires (G1 – G5 et PH1 à PH5) – Analyse de régression multiple NS (n = 244) |
| | « 3 ^e quartile » : | 2 000 – 3 000 | |
| | « 4 ^e quartile » : | 3 000+ | |
| | <i>Indice de l'allaitement</i> | | NS (n = 245) |
| Den Hond et coll. (2002) Belgique Étude transversale | <i>Plasma sanguin</i> | | Différence du % des garçons ayant atteint le stade de maturation dans chacune des trois régions : ♦ Génital (G5) : – différents à Hoboken comparé à Wilrijk; p = 0,001 (n = 40) – ↓ à Wilrijk et à Hoboken comparé à Peer; p ≤ 0,01 (n = 62) ♦ Pilosité pubienne (PH5) : p < 0,001 – ↓ à Wilrijk et à Hoboken comparé à Peer; p ≤ 0,01 (n = 48) ♦ Volume testiculaire : Plus faible dans les régions polluées versus la région contrôle sans être relié au BPC. Concentration BPC x 2 ⇒ OR de ne pas atteindre un stade ♦ Stade G3-G4 – BPC 138: OR = 3,5; p = 0,04 (n = 77) – BPC 153, 180 et Σ BPC et « dioxin-like » : NS (n = 77) ♦ Stade PH3-PH4 – BPC 138, Σ BPC et « dioxin-like » : NS (n = 77) – BPC153 : OR = 3,5; p = 0,04 (n = 77) – BPC180 : OR = 3,4; p = 0,05 (n = 77) |
| | « Peer » (région rurale contrôle) : | 212 ^b | |
| | « Wilrijk » (région urbaine polluée) : | 237 ^{b,c} | |
| | « Hoboken » (région urbaine polluée) : | 223 ^b | |

Note : NS = non significatif, G1–G5=stades du développement génital, PH1–PH5=stades de la pilosité pubienne.

^a L'indice transplacentaire est une estimation de la charge corporelle maternelle.

^b Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^c Charge corporelle statistiquement différente de celle mesurée dans la région contrôle.

Comme chez les filles, les garçons faisant partie de la cohorte de la Caroline du Nord n'ont montré aucune variation du poids ajusté à la taille ou de la taille à la puberté en relation avec une exposition prénatale aux BPC pouvant atteindre plus de 3 000 µg/kg de lipides (Gladden et coll., 2000).

Pour les stades de la maturation sexuelle, des résultats contradictoires ont été observés entre les études de Gladden et coll. (2000) et de Den Hond et coll. (2002) (Tableau 11-20). En effet, dans la cohorte de la Caroline du Nord, aucun effet sur les stades de la maturation sexuelle n'a été attribué à l'exposition (Gladden et coll., 2000). En Belgique, un plus faible pourcentage de garçons ayant atteint le stade de maturation G5 et PH5 a été rapporté dans une des régions polluées de la Belgique, Wilrijk, par rapport à la région contrôle, Peer (Den Hond et coll., 2002). Cependant, dans une autre région polluée, Hoboken, aucune différence significative avec le groupe contrôle n'a été observée. Den Hond et coll. (2002) ont néanmoins rapporté que la charge corporelle de BPC, évaluée dans le plasma des garçons à la puberté, était seulement statistiquement différente à Wilrijk (région polluée) par rapport à Peer (région contrôle). Ces derniers résultats pourraient *a priori* être attribués aux BPC mais aussi à tous les polluants environnementaux qui leurs sont corrélés.

Par ailleurs, lorsque Den Hond et coll. (2002) ont évalué la relation entre une charge corporelle de BPC deux fois plus élevée et la probabilité de ne pas atteindre les différents stades de maturité, seul le BPC 138 a été associé à un risque de ne pas atteindre le stade G3-G4 et seuls les BPC 153 et 180 ont été associés à un risque de ne pas atteindre le stade PH3-PH4. L'exposition aux BPC, évaluée par la somme des expositions aux congénères précédents ou celle des congénères « dioxin-like », n'a en effet montré aucune association de ce type. Quant au nombre de garçons avec un plus faible volume testiculaire, il était plus élevé dans les deux régions polluées (Wilrijk et Hoboken) sans qu'une relation avec la charge corporelle en BPC ne soit mise en évidence. Il faut souligner que la comparaison des résultats obtenus dans ces deux populations, américaine de la Caroline du Nord et Belge, ne peut être réalisée sur la base des niveaux d'exposition aux BPC. En effet, alors que Gladden et coll. (2000) ont considéré l'exposition prénatale, Den Hond et coll. (2002) ont tenu en compte de la charge corporelle courante mesurée chez les adolescents.

En résumé, concernant les effets de l'exposition aux BPC sur la taille et le poids ajusté à la taille des adolescents, il n'est pas possible de statuer sur la constance puisqu'une seule étude est disponible sur le sujet. Pour les stades du développement pubertaire chez le garçon, des contradictions et des inconstances ont certes été observées entre les effets rapportés dans les études de Den Hond et coll. (2002) et de Gladden et coll. (2000), mais ne peuvent être confirmées sur la base de la comparaison des niveaux d'exposition respectifs.

11.3.2 Gradient « concentration-réponse »

L'existence d'un gradient « concentration-réponse » a été analysée d'abord pour les effets de l'exposition aux BPC chez la femme et ensuite chez l'homme puis chez l'adolescent.

11.3.2.1 Analyse des résultats obtenus chez la femme

L'analyse du Tableau 11-16 montre qu'aucun effet de l'exposition aux BPC sur différents paramètres de la fécondité de la femme (atteinte d'endométriose, avortements spontanés, âge de la ménopause) n'a été mis en évidence par les différents auteurs aux niveaux d'exposition étudiés. Cependant, étant donné que l'association de l'exposition prénatale aux BPC avec chacun de ces effets n'a été étudiée que dans une seule étude à chaque fois, l'ensemble de ces données ne permettent pas de vérifier la constance pour un paramètre défini de la fonction de reproduction et donc d'établir clairement, pour chaque paramètre, une relation « charge corporelle – effet évalué ». Par ailleurs, bien qu'une constance ait été observée dans les résultats sur la relation entre l'exposition aux BPC et le délai à concevoir chez la femme, une charge corporelle maximale sans effet chez la femme pour ce paramètre n'a pas pu être établie, l'exposition aux BPC ayant été évaluée par la consommation de poissons.

11.3.2.2 Analyse des résultats obtenus chez l'homme

La synthèse des données obtenues chez l'homme a montré que les effets des BPC sur la reproduction chez l'homme ont été étudiés par l'analyse de la qualité du sperme essentiellement. Des contradictions et inconstances ont été observées dans une même étude et entre les études (Tableau 11-18). À cette limite s'ajoute celle reliée au fait que la variabilité des paramètres du sperme tels que la numération des spermatozoïdes (totale ou mobiles) par unité de volume est peu fiable dans un intervalle normal (section 10.2.3). La constance observée dans les résultats de la relation entre l'exposition aux BPC et le délai à concevoir ne permet pas d'établir une charge corporelle maximale sans effet chez l'homme, l'exposition aux BPC ayant été évaluée par la consommation de poissons. Ainsi, les données obtenues chez l'homme ne peuvent servir à l'établissement d'un seuil dans le cadre d'une évaluation du risque relié à une substance chimique.

11.3.2.3 Analyse des résultats obtenus chez l'adolescent

Les résultats des études ayant évalué l'impact de l'exposition aux BPC à la fois sur le poids ajusté à la taille et sur les stades de la maturation sexuelle chez l'adolescent ont montré des inconstances et des contradictions d'une étude à l'autre et à l'intérieur d'une même étude, ce qui ne permet pas de statuer sur le lien causal et donc d'établir un gradient « concentration – réponse ». Cependant, pour les résultats observés pour l'effet de l'exposition prénatale, d'une part, sur la taille des filles et, d'autre part, sur l'âge de la ménarche, une constance a été mise en évidence.

Âge de la ménarche

L'analyse du Tableau 11-19 montre qu'aucun lien n'a été observé entre l'exposition aux BPC et une modification de l'âge de la ménarche autant pour une exposition prénatale (Gladden et coll., 2000; Vasiliu et coll., 2004) que pour une exposition évaluée par la charge corporelle de BPC chez la jeune fille (Den Hond et coll., 2002). Toutefois, étant donné que l'analyse statistique a été réalisée par une régression dans les différentes études, l'intégration de l'ensemble de ces données ne permet pas d'établir un seuil. Sur la base des données de Gladden et coll. (2000) et de Vasiliu et coll. (2004), on peut exclure un effet des BPC sur l'âge de la ménarche pour une exposition prénatale pouvant atteindre 3 000 µg/kg de lipides plasmatiques maternels. Bien entendu, il faut tenir en compte le fait que plusieurs auteurs aient mentionné que les charges corporelles mesurées chez les enfants de la Caroline du Nord pouvaient être surestimées d'un facteur de deux environ (Faroon et coll., 2000;

Korrick, 2001). Par ailleurs, un seuil basé sur une charge corporelle courante chez la jeune fille ne peut être établi, puisque seule l'étude de Den Hond et coll. (2002) est disponible.

Taille

Chez les filles, le Tableau 11-19 montre que sur la base des résultats obtenus par Blanck et coll. (2002), dans la cohorte du Michigan, et par Gladen et coll. (2000), dans la cohorte de la Caroline du Nord, on peut exclure une relation entre une charge corporelle en BPC de plus de 968 µg/kg de lipides de plasma maternel pendant la grossesse et un plus faible poids ajusté à la taille ou une plus petite taille chez un groupe de filles âgées entre 5 et 24 ans. Chez les garçons, un tel seuil ne peut être établi puisque seule l'étude menée par Gladen et coll. (2000) a analysé cette association et, par conséquent, la constance de ces données n'a pu être vérifiée.

11.3.3 Force de l'association

Il ressort de l'analyse des résultats obtenus chez l'adolescent qu'une valeur seuil pour les effets de l'exposition aux BPC sur le système reproducteur ne peut être établie que chez la jeune fille et la taille serait l'effet le plus sensible. Il faut souligner que les résultats de l'étude de Blanck et coll. (2002), sur la base de laquelle la valeur de 968 µg/kg de lipides a été établie, présente plusieurs limites. D'abord, la taille et le poids des progénitures filles ont été obtenus à partir d'une enquête, soit par questionnaires adressés aux parents pour les filles âgées de 5 à 17 ans, soit par entrevue téléphonique pour les jeunes filles âgées de plus de 18 ans. De ce fait, un biais de réponse aurait pu être introduit puisque le poids et la taille avaient été rapportés par les jeunes filles ou par les mères. Notamment, dans cette étude, le niveau de l'exposition prénatale aux BPC, ayant été obtenu par extrapolation à l'aide d'un modèle mathématique, n'était pas très bien corrélé avec l'année de collecte de l'échantillon (dans la régression linéaire, $\beta = -0,32$, $SD = 0,24$), d'où des incertitudes sur les concentrations des BPC décrites. De plus, la spécificité, que ce soit d'un effet tel qu'une variation de la taille ou celle de cet effet à évaluer une affection de la croissance ou de la fonction de reproduction de ces jeunes filles, est faible. Il apparaît, selon cette analyse, que les données épidémiologiques revues ne peuvent servir à l'établissement d'un seuil sans effet toxique sur le système reproducteur pour l'exposition aux BPC.

11.4 LES EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME NEUROLOGIQUE

L'impact des BPC sur le système neurologique a été examiné chez la personne âgée et chez l'enfant.

11.4.1 Effets des BPC sur le système neurologique des personnes âgées : constance de l'association observée des résultats des tests

Chez la personne âgée, les recherches ont porté sur la relation entre les concentrations biologiques des BPC et les altérations de la motricité fine, de la fonction mnésique, de la fonction exécutive ainsi que de la fonction visuelle spatiale. Dans l'évaluation de la motricité fine des sujets âgés, Schantz et coll. (1999) ont étudié la coordination entre la motricité et la fonction visuelle en utilisant le test « Grooved Pegboard Test » (« GPT ») et le niveau de stabilité manuelle avec le test « Static Motor Steadiness Test » (« SMST »). La fonction mnésique, concernant la mémoire à long et à court terme, a été évaluée à la fois avec le test « Wechsler Memory Scale » (« WMS ») et le test « California verbal Learning Test » (« CVLT ») (Schantz et coll., 2001). Outre la fonction mnésique, Schantz et coll.

(2001) ont évalué la fonction exécutive avec le « Wisconsin Card Sorting Test » (« WCST »), le « Stroop Color-Word » et le « Trail-Making Test ». Par ailleurs, ces auteurs ont employé « The Digit Symbol Subtest », (élaboré à partir du « Wechsler Adult Intelligence Scale » (« WAIS »)) afin d'évaluer la fonction visuelle spatiale et le « Hooper Visual Organisation Test » pour évaluer l'organisation visuelle (Schantz et coll., 2001).

La synthèse des résultats des études évaluant la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur la fonction neurologique chez la personne âgée est présentée au Tableau 11-21. Il faut souligner que les deux études disponibles, soit celles de Schantz et coll. (1999 et 2001), ont été menées chez le même groupe de personnes recrutées dans une cohorte formée en 1980 dans l'État du Michigan. Ces études visaient à étudier l'impact de la consommation de poissons provenant du Lac du Michigan, présumés être largement contaminés par les BPC et le DDE. Le nombre réduit d'études portant sur cette problématique n'a pas permis d'analyser la constance dans les résultats entre diverses études réalisées sur des populations différentes; toutefois, la reproductibilité des divers tests appliqués pour l'analyse d'une même fonction a pu être étudiée. C'est le cas de la mémoire à long et à court terme et de la fonction exécutive.

L'analyse du Tableau 11-21 montre que seuls les résultats obtenus aux tests « WMS » et « CVLT » montrent une relation significative entre l'augmentation des charges corporelles en BPC et de plus faibles aptitudes mnésiques. En effet, aucun lien n'a été mis en évidence entre cette exposition et les scores aux autres tests appliqués (« GPT », « SMST », « WCST », « Stroop Color-Word », « Trail-Making Test », « Hooper Visual Organisation Test » et « The Digit Symbol Subtest »).

Tableau 11-21 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur le système neurologique chez la femme et chez l'homme âgés

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats observés chez la personne âgée |
|--|--|-----------------------------|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale | | |
| Schantz et coll. (1999) États-Unis-Michigan Étude transversale | <i>Sérum sanguin (µg/kg de lipides)^a</i> | | <p>Analyse de régression multiple avec variable d'exposition catégorique</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Score « GPT » <ul style="list-style-type: none"> – Main dominante : NS (n = 164) – Main non dominante : NS (n = 161) ♦ Score « SMST » <ul style="list-style-type: none"> – Main dominante : NS (n = 165) – Main non dominante : NS (n = 163) <p>Remarque : L'âge et le sexe étaient les meilleurs prédicteurs du score aux tests « GPT » et du « SMST » (p < 0,0001)</p> |
| | « Niveau bas » : | < 1 075 ^b | |
| | « Niveau moyen » : | 1 075 – 1 877 ^b | |
| | « Niveau haut » : | ≥ 1891 ^b | |
| Schantz et coll. (2001) États-Unis-Michigan Étude transversale | <i>Sérum sanguin (µg/kg de lipides)^c</i> | | <p>Analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ « WMS » <ul style="list-style-type: none"> – Mémoire à long terme: p = 0,001 (n = 179) – Mémoire à court terme: NS ♦ « CVLT » <ul style="list-style-type: none"> – Mémoire à long terme : p = 0,006 (n = 174) – Mémoire à court terme : p = 0,037 (n = 175) ♦ « WCST » : NS (n = 178) ♦ « Stroop Color-Word » : NS (n = 164) ♦ « Trail-Making Test » : NS (n = 178) ♦ « Hooper Visual Organisation Test » : NS (n = 178) ♦ « The Digit Symbol Subtest » : NS (n = 176) <p>Remarque : Pour le DDE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ « WMS » : La mémoire à long terme, ↓ (p = 0,02) et la mémoire à court terme, NS. ♦ « CVLT » : La mémoire à long terme et la mémoire à court terme sont NS. ♦ « The Digit Symbol Subtest » : ↓ (p = 0,06) <p>Comparaison groupe 4 vs groupe 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ « WMS » <ul style="list-style-type: none"> – Mémoire à long terme : ↓ 2 points (n = 89) – Mémoire à court terme: NS ♦ « CVLT » <ul style="list-style-type: none"> – Mémoire à long terme : ↓ 0,53 points (n = 86) – Mémoire à court terme : ↓ 1,5 points (n = 89) |
| | Médiane : | 1 075 ^b | |
| Étendue : | ND – 10 203 ^b | | |
| | « Groupe 1 » : | ≤ 625,8 ^b | |
| | « Groupe 2 » : | 952,3 – 1 061 ^b | |
| | « Groupe 3 » : | 1 075 – 1 877 ^b | |
| | « Groupe 4 » : | 1 891 – 10 203 ^b | |

Note : NS=non significatif, ND =non détectable.

^a L'exposition aux BPC et au DDE dans le sérum sanguin a été considérée conjointement à cause de leur corrélation élevée (r = 0,64; p = 0,0001).

^b Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^c L'exposition aux BPC et au DDE dans le sérum sanguin a été considérée séparément.

Dans l'étude menée en 1999, Schantz et coll. n'ont observé aucune association significative entre l'augmentation des concentrations sériques des BPC/DDE, dans un intervalle s'étalant de moins de 1 075 à plus de 1 891 µg/kg de lipides, et la vitesse d'insertion des objets évaluée par les tests « GPT » et « SMST » (Tableau 11-21). Le test « GPT » vise à mesurer la capacité de la personne âgée à intégrer des informations visuelles dans l'accomplissement d'un mouvement. Sa réalisation consiste à insérer une cheville portant une crête, de directions variables, dans un des 25 emplacements possibles. Le « SMST » consiste, quant à lui, à insérer un stylet dont le diamètre diminue progressivement dans un des orifices. Pour les deux tests, plus la vitesse d'insertion était rapide, meilleur était le score (Schantz et coll., 1999).

Dans l'analyse de régression multiple, contrairement aux BPC, l'âge et le sexe se sont avérés les facteurs pouvant affecter le plus significativement les scores obtenus aux tests « GPT » et « SMST » ($p < 0,001$) suivi de l'usage de médicaments de type sympatholytique ($p = 0,002$) et le revenu personnel ($p < 0,01$). Il est important de souligner, à ce stade de l'analyse que, dans cette étude, les concentrations de BPC et celles du DDE dans le plasma sanguin présentait une telle corrélation ($r = 0,64$; $p = 0,0001$) qu'il en a été tenu compte en une seule variable (BPC/DDE) dans la mesure de l'exposition (Schantz et coll., 1999).

Concernant la fonction mnésique évaluée dans Schantz et coll. (2001), le Tableau 11-21 montre une corrélation négative significative entre l'augmentation des concentrations des BPC (étendue = ND – 10 203 µg/kg de lipides plasmatiques) et les scores au test « WMS », pour la mémoire à long terme, et au test « CVLT », pour la mémoire à long et à court terme. Par ailleurs, un plus faible score aux tests « WMS » et « CVLT », pour la mémoire à long terme, a été observé chez le groupe fortement exposé (groupe 4), dont les concentrations en BPC étaient supérieures à 1 891 µg/kg de lipides, par rapport au groupe de référence, dont les concentrations étaient inférieures à 625 µg/kg de lipides (groupe 1). Pour la mémoire à court terme, le test « CVLT », mais pas le « WMS », montrait une différence entre ces deux groupes. Ainsi, les résultats obtenus aux tests « WMS » et « CVLT » pour la mémoire à court terme se contredisent. Toutefois, le test « CVLT » consiste en 27 scores dont neuf ont été sélectionnés pour évaluer les différents aspects de l'apprentissage chez la personne âgée (Schantz et coll., 2001). La question se pose à savoir si les résultats des 18 autres scores auraient eu une influence sur les conclusions de l'étude. Par ailleurs, l'étude de la relation entre l'exposition au DDE et la mémoire à long terme a montré une association similaire à celle observée avec l'exposition aux BPC pour le test « WMS » mais pas pour le « CVLT ». Compte tenu, d'une part, de l'effet de facteurs tels que l'âge, la prise de médicaments et le revenu sur la fonction mnésique et, d'autre part, de la forte corrélation généralement observée entre les concentrations en BPC, DDE, dioxines et furannes, l'effet observé sur la fonction mnésique ne pourrait être attribuable indubitablement à l'exposition aux BPC seulement.

Concernant la fonction exécutive (section 11.2.1.4), telle que mentionné précédemment, trois tests ont servi à son évaluation; il s'agit des tests « WCST », « Stroop Color-Word » et « Trail-Making Test ». Le Tableau 11-21 montre une constance dans les résultats de ces tests. En effet, aucune corrélation n'a été détectée entre des concentrations sériques des BPC, dans un intervalle allant de la limite de détection à 10 203 µg/kg de lipides, et les scores obtenus pour ces différents tests. Pour ce qui est de la fonction visuelle considérée dans son ensemble, aucune relation avec l'augmentation des charges corporelles en BPC, dans les limites décrites, n'a été observée (Schantz et coll., 2001).

11.4.2 Effets des BPC sur le système neurologique chez l'enfant

Les effets d'une exposition prénatale aux BPC sur le système neurologique de l'enfant ont été évalués chez les enfants appartenant à trois cohortes suivies antérieurement pour étudier l'impact des BPC sur le développement mental et moteur, soit les cohortes de l'Oswego, du CPP et des Pays-Bas. Globalement, les effets étudiés étaient l'inhibition de la réponse aux stimuli « chat » ou « chiffre 9 », les altérations de l'audition et le développement de la vision.

11.4.2.1 Effet sur l'inhibition de la réponse

L'inhibition de la réponse a été évaluée dans deux études, celles de Stewart et coll. (2003b et 2005), chez les enfants de la cohorte de l'Oswego âgés de quatre ans et demi, de huit et de neuf ans et demi. Cette évaluation a été réalisée, chez les enfants à l'âge de quatre ans et demi, à l'aide du test « Catch-the-Cat », une version du test « Continuous Performance Testing (CPT) » (Stewart et coll., 2003b). Chez les enfants d'âge scolaire, Stewart et coll. (2005) ont évalué les effets neurologiques de l'exposition prénatale aux BPC avec le « NES2 – CPT », une autre version du test « CPT » qui emploie aussi le stimulus « chat » comme dans « Catch-the-Cat ». Stewart et coll. (2005) ont opté pour cette version du test afin de pouvoir comparé les données obtenues chez ces enfants à l'âge de huit ans avec ceux observées lorsqu'ils étaient âgés de 4,5 ans. Chez les enfants âgés de neuf ans, ces auteurs ont utilisé le « Extended Continuous Performance Tests » (« E-CPT ») qui emploie des stimuli numériques (0 à 9) et l'enfant devait capter cette fois le signal « 9 ». Le test comportait cinq blocs dans lesquels la fréquence d'apparition du signal « 9 » était de 10, 30, 50, 70 ou de 90 %. Les résultats de ces deux études sont présentés au Tableau 11-22.

Tableau 11-22 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur l'inhibition de la réponse chez l'enfant

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur l'inhibition de la réponse chez l'enfant |
|---|---|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Stewart et coll. (2003b) États-Unis- Oswego (Cohorte de l'Oswego) Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Sang du cordon ombilical</i> | | À 4,5 ans – Test « Catch-the-Cat » ^c – Analyse de variance ↓ du % de réponses correctes du bloc 1 vers les blocs 2 et 3 (Fisher $p < 0,0009$). ♦ Tout le groupe (n = 77) – Bloc 1 : 64,60 % – Bloc 2 : 58,65 % – Bloc 3 : 53,65 % Comparaison groupe « bas » vs « élevé » ♦ Bloc 3 – Élevé : % ↓; p = 0,006 (n = 50) Remarque : La taille du splénium apparaît comme un modificateur d'effet. |
| | 4 niveaux d'exposition : Non détectable Bas (n=24) : 3 – 55 ^a Moyen (n=27) : 55 – 250 ^a Élevé (n=26) : > 250 ^a | 4 groupes d'exposition : Non détectable Bas (n=24) : 4 – 90 ^{a, b} Moyen (n=27) : 90 – 407 ^{a, b} Élevé (n=26) : > 407 ^{a, b} | |
| | <i>Lait maternel</i> | | |
| | Médiane : 153 ^a 25 ^e – 75 ^e centile : 87 – 249 ^a | Médiane : 114 ^{a, b} 25 ^e – 75 ^e centile : 65 – 186 ^{a, b} | |
| Stewart et coll. (2005) États-Unis- Oswego (Cohorte de l'Oswego) Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale : Sang du cordon ombilical</i> | | À 8 ans – « NES2 CPT » – Analyse de tendance Nombre d'erreurs de commande : ↑; p = 0,026 (n = 174) À 8 ans – « NES2 CPT » – Analyse de covariance – « Élevé » vs « Non détectable » Nombre d'erreurs de commande : ↑; p = 0,022 (n = 127) À 9,5 ans – « E-CPT » ^d – Analyse de covariance « Élevé » vs « Non détectable » Nombre d'erreurs de commande : ♦ Bloc 10 % : NS (n = 136) ♦ Bloc 30 % : NS (n = 136) ♦ Bloc 50 % : NS (n = 136) ♦ Bloc 70 % : ↑; p = 0,057 (n = 136) ♦ Bloc 90 % : ↑; p = 0,02 (n = 136) |
| | ♦ «Non détectable » (n = 102) : ND ♦ « Bas » (n = 23) : 0 – 55 ^a ♦ « Moyen » (n = 24) : 55 – 250 ^a ♦ « Élevé » (n = 25) : > 250 ^a | ♦ «Non détectable » (n = 102) : ND ♦ « Bas » (n = 23) : 0 – 90 ^{a, d} ♦ « Moyen » (n = 24) : 90 – 407 ^{a, d} ♦ « Élevé » (n = 25) : > 407 ^{a, d} | |

Note : NS=non significatif.

^a Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée aux lipides.

^b Valeur convertie en termes de concentrations exprimées en équivalent plasmatique maternel..

^c Le test « Catch-the-cat » comporte trois blocs de 42 stimuli.

^d Le test « E-CPT » comporte cinq blocs dans lesquels la fréquence d'apparition du signal « 9 » était de 10, 30, 50,70 ou de 90 %.

Le test « Catch-the-Cat », tel qu'indiqué à la section 10.3.1, exige de l'enfant de capter le signal « chat » en poussant aussi rapidement que possible sur un bouton lorsque celui-ci apparaît sur l'écran d'ordinateur. De plus, une réponse était considérée correcte lorsqu'elle intervenait entre 200 et 3000 millisecondes et toute réponse en dehors de cet intervalle était considérée anormale. Le temps de réaction est un indicateur des mécanismes qui contribuent à l'exécution précise de cette tâche. Par conséquent, une altération des mécanismes intervenant dans l'inhibition de la réponse affecterait le temps de réaction. Stewart et coll. (2003b) ont observé que le groupe dont l'exposition prénatale était la plus élevée ($> 407 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM), montrait un pourcentage d'erreurs plus fréquent pendant le déroulement du test et en particulier durant le dernier bloc de stimuli ($p = 0,006$). Dans l'étude de Stewart et coll. (2005), le stimulus « chat » apparaissait à intervalles réguliers toutes les 1 000 millisecondes et sur un total de 200 stimuli, ce signal apparaissait 48 fois. Dans cette étude, l'accroissement de l'exposition aux BPC a été associé à une augmentation du nombre total des erreurs de commande obtenu avec le « NES2 CPT » ($p = 0,026$). Comme à l'âge de quatre ans et demi, le groupe « Élevé » ($> 407 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM) avait un score d'erreurs de commande significativement plus élevé que le groupe « Bas » (i.e., > 0 à $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM) ($p = 0,02$). De même, à l'âge de 9,5 ans, pour les blocs « 90 % » du test « E-CPT », le nombre d'erreurs de commande était significativement plus élevé dans le groupe « Élevé » comparé au groupe « Bas » ($p = 0,02$).

Stewart et coll. (2005) ont conclu que les données de leur étude confirmaient celles obtenues précédemment en 2003, c'est-à-dire que l'exposition prénatale aux BPC était associée à l'augmentation des erreurs de commande. De plus, les données obtenues chez ces enfants à l'âge de 9,5 ans montreraient que l'augmentation des erreurs de commande serait associée à une inhibition de la réponse plutôt qu'à une altération de l'attention soutenue. Néanmoins, Stewart et coll. (2003b) ont souligné que l'association BPC – pourcentage d'erreur demeurerait faible ($r^2 = 0,03$), bien que statistiquement significative. De plus, la taille du splénium du corps calleux (en millimètres carrés), une voie impliquée dans la commande de l'inhibition de la réponse, évaluée par imagerie par résonance magnétique, a été associée à l'incidence des erreurs de réponse ($p = 0,001$). La taille du splénium apparaissait comme un facteur modifiant et, par conséquent, des interrogations sur l'effet qu'aurait un tel paramètre sur les résultats obtenus avec le « NES2 – CPT » persistent.

11.4.2.2 Effets sur l'audition

Deux études épidémiologiques ont analysé l'effet des BPC sur l'audition chez des enfants d'âge scolaire. La première a été réalisée par Longnecker et coll. (2004) chez deux groupes d'enfants, ceux de la cohorte du CPP et des enfants souffrant de surdité de perception; la seconde a été réalisée par Vreugdenhil et coll. (2004b) dans la cohorte d'enfants des Pays-Bas. Concernant la cohorte du CPP, 726 enfants ayant eu une évaluation audiométrique réalisée à l'âge de huit ans ont été sélectionnés. En plus de ce groupe (CPP), 200 enfants souffrant d'une surdité de perception établie lors d'une évaluation au même âge (SNHL) ont été recrutés. Chez l'ensemble du groupe (CPP + SNHL), Longnecker et coll. (2004) ont évalué l'effet d'une exposition prénatale aux BPC sur le test audiométrique réalisé à l'âge de huit ans. Quant à Vreugdenhil et coll. (2004b), ils ont étudié si une exposition périnatale aux BPC avait un effet sur le potentiel événementiel (le temps de latence et l'amplitude du signal P 300) obtenu chez 60 enfants âgés de neuf ans. Les résultats de ces deux études sont présentés au Tableau 11-23.

Tableau 11-23 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur l'audition chez l'enfant

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur l'audition chez l'enfant |
|---|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Longnecker et coll. (2004) États-Unis – CPP Association d'enfants souffrant d'une surdité de perception (SNHL) à l'étude. Étude de cohorte | <i>Plasma maternel au dernier mois de grossesse</i> | | <p>À 8 ans – Analyse de régression logistique – OR (IC 95 %) suivie d'une analyse de tendance</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Test audiométrique : <ul style="list-style-type: none"> – Enfants CPP : NS – Enfants souffrant d'une surdité de perception (SNHL) : NS ♦ Audition par fréquence : NS |
| | <p>Médiane</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Enfants CPP (n = 615) : 500^a ♦ Enfants SNHL (n = 195) : 437^a <p>« 1^{er} interquartile » : 0 – 221^a</p> <p>« 2^e interquartile » : 223 – 444^a</p> <p>« 3^e interquartile » : 446 – 668^a</p> <p>« 4^e interquartile » : 669 – 891^a</p> <p>« 5^e interquartile » : 892 – 2 845^a</p> | <p>Médiane</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Enfants CPP (n = 615) : 500^a ♦ Enfants SNHL (n = 195) : 437^a <p>« 1^{er} interquartile » : 0 – 221^a</p> <p>« 2^e interquartile » : 223 – 444^a</p> <p>« 3^e interquartile » : 446 – 668^a</p> <p>« 4^e interquartile » : 669 – 891^a</p> <p>« 5^e interquartile » : 892 – 2 845^a</p> | |
| Vreugdenhil et coll. (2004b) Pays-Bas Étude de cohorte | <i>Plasma maternel au dernier mois de grossesse</i> | | <p>Régressions multiples avec variable d'exposition catégorique (« Bas » vs « Élevé »)</p> <p>À 9 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Temps de latence <ul style="list-style-type: none"> – P300 Cz et Pz : ↑; p < 0,05 (n = 60) – P300 Fz : NS (n = 60) ♦ Amplitude de P300 : NS (n = 60) |
| | <p>« Bas » : 345^a (392,1 – 476)^a</p> <p>« Élevé » : 789^a (619 – 1 161)^a</p> | <p>« Bas » : 345^a (392,1 – 476)^a</p> <p>« Élevé » : 789^a (619 – 1 161)^a</p> | |
| Vreugdenhil et coll. (2004b) Pays-Bas Étude de cohorte | <i>Lait maternel</i> | | <p>Régressions multiples avec variable d'exposition catégorique « Bas » versus « Élevé »</p> <p>Selon la durée de l'allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Temps de latence <ul style="list-style-type: none"> – P 300 Fz, Pz et Cz : ↓ chez enfants allaités > 16 semaines vs ceux allaités de 6 à 16 semaines (p < 0,05). – P300 Pz : ↓ chez les enfants allaités > 17 semaines par rapport à ceux non allaités (p < 0,05). ♦ Amplitude de P300 : NS |
| | <p>« Bas » : 556^b (398 – 851)^b</p> <p>« Élevé » : 1 313^b (765 – 1 845)^b</p> | <p>« Bas » : 415^{b,c} (297 – 608)^{b,c}</p> <p>« Élevé » : 980^{b,c} (571 – 1 377)^{b,c}</p> | |

Note : NS=non significatif.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration des BPC totaux et ajustée aux lipides.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration des BPC totaux.

^c Valeur convertie en termes de concentrations exprimées en équivalent plasmatique maternel.

Le Tableau 11-23 montre que l'exposition prénatale aux BPC, évaluée par les niveaux de BPC dans le plasma maternel au dernier mois de grossesse, était plus élevée dans la cohorte américaine que celle des Pays-Bas. Concernant les effets sur la fonction auditive attribués à cette exposition dans ces deux groupes d'enfants, des résultats contradictoires ont été obtenus. Dans la cohorte du CPP, alors que l'exposition prénatale aux BPC pouvait atteindre 2 845 µg/kg de lipides plasmatiques maternels, aucun effet sur le test audiométrique n'a été observé. De même, chez les enfants atteints de surdité de perception, aucun lien n'a été mis en évidence entre ce diagnostic et l'exposition prénatale aux BPC aux niveaux décrits (Longnecker et coll., 2004).

Dans la cohorte des Pays-bas, une exposition prénatale aux BPC de plus de 619 µg/kg de lipides plasmatiques maternels et pouvant atteindre 1 161 µg/kg de lipides plasmatiques maternels, a été associée à une augmentation du temps de latence de la composante Cz et Pz de l'onde P300, ce qui signifiait une détérioration de l'audition chez ces enfants (Vreugdenhil et coll., 2004b). En revanche, aucun lien n'a été observé entre l'exposition prénatale aux BPC et le temps de latence de la composante Fz de même que l'amplitude de l'onde P300 (section 10.3.2). Par ailleurs, dans la cohorte des Pays-Bas, aucun effet néfaste sur l'audition n'a été attribué à l'exposition postnatale aux BPC par le lait maternel (Tableau 11-23). En effet, les temps de latence du signal P300 étaient plus courts chez les enfants allaités plus de 16 semaines par rapport à ceux allaités entre six et 16 semaines. Aussi, le signal Pz de l'onde P300 était plus court chez les enfants allaités plus de 17 semaines par rapport à ceux nourris au lait de formule.

Ces données montrent une inconstance entre les résultats observés dans la cohorte des Pays-Bas par rapport à ceux obtenus dans le groupe CPP/SNHL pour l'effet de l'exposition prénatale aux BPC sur l'audition sans que la constance ne puisse être analysée pour l'exposition postnatale.

11.4.2.3 Effets sur le développement de la vision

L'effet de l'exposition aux BPC sur la fonction visuelle des enfants a été étudié seulement dans une étude, en Italie, celle de Riva et coll. (2004). Ces derniers se sont intéressés à l'impact de l'exposition prénatale ainsi que celui de l'exposition postnatale aux BPC par l'allaitement sur la fonction visuelle. Cette dernière a été évaluée par les temps de latence des ondes P100 des potentiels visuels évoqués, chez des enfants âgés de 12 mois. Seuls les enfants allaités dès les premières 24 heures et jusqu'à l'âge de quatre mois étaient admissibles à participer à l'étude. Riva et coll. (2004) ont vérifié si, chez ces enfants âgés de 12 mois, une corrélation existait entre l'augmentation de la charge corporelle en BPC et l'altération du temps de latence des ondes P100. Il faut rappeler que Riva et coll. (2004) avaient étudié la nature de cette association en considérant la charge corporelle pour chacun des congénères de BPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180. Ces corrélations ont été analysées pour l'exposition prénatale, sur la base de la concentration dans le colostrum, et pour l'exposition postnatale, sur la base de la concentration dans le lait maternel. Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 11-24.

En résumé, dans la cohorte d'enfants italiens, avant contrôle de facteurs de confusion, les concentrations des congénères de BPC 118, 138, 153, 156 et 180 mesurées dans le colostrum à la naissance (exposition prénatale) ont été reliées significativement au temps de latence de l'onde P100 à 15 minutes; seul le congénère 105 n'était pas significativement associé à ce paramètre à 15 minutes. Par contre, aucune association significative n'a été observée entre les concentrations des congénères de BPC 105, 118, 138, 153 et 156 et le temps de latence de l'onde P100 à 60 minutes; seul le congénère 180 a été associé avec ce paramètre à 60 minutes. Néanmoins, après contrôle des facteurs de confusion, aucune association entre les charges corporelles de BPC et le temps de latence de l'onde P100 n'a été observée. D'un autre côté, aucune association n'a été obtenue entre les charges corporelles estimées dans le lait maternel (exposition postnatale) et ces deux temps de latence.

Dans cette cohorte, comme il a déjà été mentionné, l'exposition prénatale aux BPC a été estimée par la concentration (moyenne \pm SD) de BPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180. Cependant, en estimant l'exposition aux BPC totaux à partir de la somme des concentrations des différents congénères, l'écart type, pour le total des BPC, n'a pu être évalué. De ce fait, on s'est proposé de calculer l'exposition moyenne (\pm SD) aux BPC totaux sur la base de celle du BPC 153. Ceci a permis d'évaluer l'étendue de la distribution de la concentration des BPC totaux dans cette cohorte. Ainsi, à partir de la concentration moyenne en BPC totaux (\pm SD) estimée à 631 ± 321 μ g/kg de lipides EQPM (Tableau 11-24), il a été établi que les charges corporelles dans cette cohorte pouvaient s'étaler de 438 à 824 μ g/kg de lipides EQPM (sur la base de la sommation de la moyenne \pm 3 SE).

Il est à noter que la charge corporelle moyenne ainsi évaluée est du même ordre que celle estimée à partir de la sommation des différents congénères de BPC mesurés (BPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180), soit 631 versus 560 μ g/kg de lipides EQPM.

11.4.3 L'existence d'un gradient « concentration-réponse »

L'existence d'un gradient « concentration-réponse » a été analysée d'abord pour les effets de l'exposition aux BPC sur le système neurologique chez la personne âgée et ensuite pour ces effets chez l'enfant. Comme il a été exprimé précédemment dans le cadre de l'analyse sur l'impact de l'exposition aux BPC sur le développement de l'enfant, l'intégration de l'ensemble des recherches portant sur l'impact de l'exposition aux BPC sur le système neurologique ne permet pas d'établir une relation « concentration-réponse » claire. Néanmoins, comme en matière de gestion de risque relié à des substances toxiques, il est utile d'établir un seuil pour lequel aucun effet n'a été observé, un effort a été fait pour établir une charge corporelle seuil en-dessous de laquelle le risque d'effets sur le système neurologique devrait être négligeable. Dans cette perspective, les résultats montrant une constance ont alors été retenus.

11.4.3.1 L'analyse du gradient « concentration-réponse » chez la personne âgée

En résumé, les données du Tableau 11-21 montrent l'absence de relation « charge corporelle-effet sur le système neurologique » pour la stabilité manuelle et la fonction exécutive pour des charges corporelles lipidiques en BPC totaux de plus 1 891 μ g/kg de lipides. Pour la fonction mnésique, Schantz et coll. (2001) ont observé une relation significative entre des charges supérieures à 1 891 μ g/kg de lipides et des scores plus faibles de la mémoire à long terme évaluée à la fois avec le « WMS » et le « CVLT ». La confusion possible avec d'autres contaminants, notamment le DDE, ne permet pas d'impliquer l'exposition aux BPC seulement dans les effets décrits. Néanmoins, dans une

optique de prudence, à partir de ces données, il est possible d'exclure avec un bon degré de confiance cet effet pour une exposition aux BPC en-dessous de 1 891 µg/kg de lipides.

En conclusion, sur la base de l'ensemble des données observées chez les sujets âgés, on peut exclure un effet des BPC sur la fonction neurologique à des charges corporelles en dessous de 1 891 µg/kg de lipides.

11.4.3.2 L'analyse du gradient « concentration-réponse » chez l'enfant

Chez l'enfant, le gradient « charge corporelle-effet » ne peut être envisagé que pour la fonction d'audition, le seul effet neurologique pour lequel plus d'une étude est disponible et donc pour lequel la constance a pu être analysée. À ce sujet, les données du Tableau 11-23 ont montré que, d'une part, Vreugdenhil et coll. (2004) ont observé une association entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et un affaiblissement de l'état de l'audition ($p < 0,05$) pour des concentrations de plus de 619 µg/kg de lipides plasmatiques maternels. D'autre part, Longnecker et coll. (2004) n'ont rapporté aucun lien entre ces deux paramètres pour une exposition pouvant atteindre 2 845 µg/kg de lipides plasmatiques maternels. Longnecker et coll. (2004) ont conclu en l'absence d'une association entre l'exposition prénatale et un problème d'audition non seulement chez les enfants de la cohorte du CPP mais aussi chez le groupe d'enfants souffrant d'une surdité de perception.

Sur la base des données de ces deux études seulement, des contradictions persistent pour les effets sur l'audition attribués à des charges corporelles en BPC supérieures à 619 µg/kg de lipides, mais il apparaît peu probable que ces effets toxiques surviennent pour un niveau d'exposition prénatale inférieur à ce seuil. Concernant la vision, la constance dans les résultats n'a pas pu être vérifiée puisqu'une seule étude était disponible. Quant aux études sur l'inhibition de la réponse, réalisées dans la cohorte de l'Oswego, elles suscitent des interrogations. En effet, dans l'étude menée chez les enfants de cette cohorte âgés de quatre ans et demi, Stewart et coll. (2003b) ont bien souligné que, même significative, l'association entre l'exposition aux BPC et le pourcentage d'erreur demeurait faible ($r^2 = 0,03$). En d'autres termes, ce résultat signifie que la concentration des BPC et des contaminants qui leur sont corrélés n'expliquerait que 3 % de la variance du total des erreurs de commande. De plus, la taille du splénium du corps calleux (en millimètres carrés), une voie impliquée dans la commande de l'inhibition de la réponse, apparaissait modifier cette association (Stewart et coll., 2003b). Chez les enfants de cette cohorte âgés de huit et de neuf ans et demi, les résultats obtenus par Stewart et coll. (2005) n'ayant pas tenu compte de ce facteur modifiant potentiel, ne permettent pas d'attribuer indubitablement les effets observés à l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits.

En résumé, en tenant compte de l'ensemble des études analysées dans le cadre de ce rapport sur les effets des BPC sur le système neurologique, il ressort que, chez la personne âgée comme chez l'enfant, une valeur seuil en-dessous de laquelle aucun effet de l'exposition aux BPC sur le système neurologique n'a été observé ne peut être précisément établie.

11.4.4 La force de l'association

Afin d'étudier la force des associations considérées dans l'analyse du gradient « concentration-réponse » chez la personne âgée et chez l'enfant, la possibilité de biais, de facteurs de confusion ainsi que la puissance des études respectives ont été réévaluées.

11.4.4.1 Force de l'association dans les études portant sur la mémoire à long terme chez les sujets âgés

Concernant les études réalisées chez la personne âgée, Schantz et coll. (1999 et 2001) ont évalué la même cohorte et, par conséquent, l'échantillon était approximativement de la même taille, de sorte que la puissance de ces études était du même ordre. Des facteurs de confusion paraissent cependant plus probables dans l'étude de Schantz et coll. (2001) que dans celle de Schantz et coll. (1999). En effet, dans l'évaluation de l'exposition aux BPC, Schantz et coll. (1999) avaient rapporté une corrélation significative élevée entre les concentrations plasmatiques du DDE et de BPC, justifiant la considération de l'exposition à ces deux contaminants en une seule variable. Cependant, dans la seconde étude, l'exposition aux deux contaminants a été analysée séparément et des associations inverses ont été observées (Schantz et coll., 2001). Dans cette dernière étude, seuls les résultats obtenus pour les effets du DDE et des BPC sur la mémoire à long terme évaluée avec le « WMS » corroboraient. De plus, dans leur analyse statistique, Schantz et coll. (2001) ont étudié l'interaction possible de l'âge ou du sexe avec les charges corporelles en BPC et aucune relation significative n'a émergé. Les altérations de la fonction mnésique observées ne pouvaient, de ce fait, être attribuées à l'âge ou au sexe. On peut s'interroger toutefois si ces variations demeuraient dans l'intervalle normal pour de tels scores chez la personne âgée dans une population.

11.4.4.2 Force de l'association dans les études portant sur l'audition chez l'enfant

Parmi les études réalisées chez l'enfant, celle de Vreugdenhil et coll. (2004b) portait sur une population des Pays-Bas composée d'un groupe de citadins (Rotterdam) et d'un groupe rural (Groningen) en proportions égales. Les sujets considérés exposés étaient les enfants allaités pendant plus de six semaines (BF) et les sujets de référence étaient les enfants nourris au lait de formule durant sept mois (FF) (section 10.3.2). Ce lait de formule était fourni aux parents car devait provenir d'un même lot de fabrication dans lequel les BPC et les dioxines n'étaient pas détectables. Cet élément a pu introduire un biais relié au fait que le lait de formule était gratuit.

Concernant la cohorte du CPP (Longnecker et coll., 2004), sur 44 075 enfants éligibles, 1 200 enfants ont été sélectionnés d'une manière aléatoire. Parmi ceux-là, 726 possédaient une évaluation audiométrique réalisée à l'âge de huit ans. En plus de ce groupe d'enfants (CPP), 200 enfants éligibles ont été recrutés d'une manière aléatoire parmi 440 enfants souffrant d'une surdité de perception établie lors d'une évaluation au même âge (SNHL). Comme la « randomisation » réduit par définition la possibilité de biais, *a priori*, la probabilité de biais de classification apparaît moindre dans cette cohorte comparée à celle des Pays-Bas.

Par ailleurs, étant donné le nombre de participants plus grand dans l'étude menée par Longnecker et coll. (2004) (CPP/SNHL; 810 enfants) comparé à celui de l'étude de Vreugdenhil et coll. (2004b), les résultats obtenus dans la cohorte du CPP ont une probabilité plus faible que ceux de la cohorte des Pays-Bas d'être attribuable au hasard. L'échantillon était, en effet, au moins 13 fois plus grand.

11.5 LES EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN

Les effets des BPC sur le système endocrinien ont été examinés chez la femme en période de grossesse ou en dehors de cette période, chez l'homme, chez l'adolescent et chez l'enfant en bas âge. Pour l'ensemble de ces groupes populationnels, la revue de la littérature portant sur la nature de cette association a permis de constater que les auteurs, en grande majorité, se sont intéressés plus particulièrement aux effets thyroïdiens. Toutefois, Persky et coll. (2001) de même que Hagmar et coll. (2001a), en plus des effets thyroïdiens, ont examiné l'effet possible de l'exposition aux BPC sur la fonction sexuelle chez l'homme. Par ailleurs, dans une étude récente, Rylander et coll. (2005) se sont penchés sur les effets des BPC sur la prévalence du diabète chez l'adulte.

La fonction thyroïdienne, comme indicateur d'un dysfonctionnement endocrinien, a été évaluée à partir des concentrations sanguines des hormones T_3 et T_4 sous forme totale (concentration de la fraction libre + celle liée aux protéines telles que la TBG) ou libre, ou encore à partir des niveaux de TSH. Langer et coll. (2003) ont considéré, outre l'hormone TSH, le volume thyroïdien, les diagnostics d'une hypoéchogénéité, de nodules froids ainsi que la présence d'anticorps anti-TPO. Dans la présente analyse, la constance de l'association entre l'exposition aux BPC et une altération de la fonction endocrinienne a été vérifiée d'abord chez la femme enceinte, l'enfant en bas âge, puis chez l'adolescent et, en dernier lieu, chez l'adulte (la femme non enceinte et l'homme).

11.5.1 Effets des BPC sur le système endocrinien chez la femme enceinte ou chez l'enfant en bas âge

Les effets des BPC sur le système endocrinien chez la femme enceinte et/ou chez l'enfant en bas âge ont été examinés dans deux populations canadiennes (Québec) de même que dans deux autres populations, une danoise et une espagnole, et dans deux cohortes suivies dans le cadre de l'étude des effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant, la cohorte de la Caroline du Nord et la cohorte des Pays-Bas. Une population néerlandaise ne faisant pas partie de cette dernière cohorte a aussi été évaluée. Seuls les effets thyroïdiens ont été analysés et les résultats obtenus dans ces études sont synthétisés dans les Tableau 11-25 et Tableau 11-27.

11.5.1.1 Effets des BPC sur les niveaux des hormones thyroïdiennes et la TSH chez la femme enceinte

Les effets de l'exposition aux BPC sur les niveaux des hormones thyroïdiennes et de TSH chez la femme enceinte ont été examinés au Canada par Takser et coll. (2005) dans une population du Sud-Ouest du Québec, par Koopman-Esseboom et coll. (1994) dans la cohorte des Pays-Bas et dans une population danoise aux Îles Faroe par Steuerwald et coll. (2000). Les résultats obtenus sur la relation entre l'exposition aux BPC et les niveaux des hormones thyroïdiennes et de TSH chez la femme enceinte sont présentés dans le Tableau 11-25.

Tableau 11-25 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur les hormones thyroïdiennes et sur TSH chez la femme enceinte

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur les hormones thyroïdiennes |
|---|--|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | | |
| Takser et coll. (2005) Canada – Québec Étude transversale | <i>Plasma maternel</i> | | Concentration de TT₃, FT₄ et TSH dans le plasma maternel durant la grossesse – Analyse de régression TT₃ : Corrélation négative; $p < 0,01$ (n = 285) avec : <ul style="list-style-type: none"> ♦ BPC 138 ♦ BPC 153 ♦ BPC 180 ♦ BPC totaux^c FT₄ : NS (n = 285) TSH : <ul style="list-style-type: none"> ♦ BPC 138 : NS ♦ BPC 153 : NS ♦ BPC 180 : Corrélation positive; $p < 0,01$ (n = 285) ♦ BPC totaux^c : NS Remarque : Pendant la grossesse : TT ₃ et TSH ↑ alors que FT ₄ ↓ |
| | Médiane (5 ^e – 95 ^e centile) 1 ^{er} trimestre (n = 39) : 58 (28 – 230) ^a 2 ^e trimestre (n = 145) : 61 (31 – 184) ^a 3 ^e trimestre (n = 101) : 68 (35 – 214) ^a | | |
| Steuerwald et coll. (2000) Îles Faroe- Étude de cohorte | <i>Sérum maternel</i> | | TT₃, FT₃, TT₄, FT₄ et TSH dans le plasma maternel à 34 semaines de grossesse – analyse de régression NS (n = 179) |
| Moyenne: 1 528 ^b Étendue : 55 – 25 109 ^b | | | |
| Koopman- Esseboom et coll. (1994) Pays-Bas Étude de cohorte | <i>Exposition par le lait maternel prélevé deux semaines après l'accouchement</i> | | Niveaux de TT₃, TT₄ et TSH dans plasma maternel – Analyse de tendance <ul style="list-style-type: none"> ♦ TSH : NS (n = 160) ♦ Plasma maternel au 9^e mois grossesse : ♦ TT₃ : ↓; $p < 0,001$ (n = 160) ♦ Plasma maternel à 2 semaines : <ul style="list-style-type: none"> – TT₃ : ↓; $p < 0,03$ (n = 160) – TT₄ : NS (n = 160) |
| TEQ /kg de lipides BPC non planaires Moyenne ± SD: 22,75 ± 8,96 Étendue : 8,52 – 58,19 | | | |

Note : NS = non significatif; TT₃ = T₃ totale; FT₃ = T₃ libre, TT₄ = T₄ totale; FT₄ = T₄ libre.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration des BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration des BPC totaux.

^c Les relations observées pour les BPC totaux concernent la somme des concentrations des BPC 138, 153 et 180 telle que définie par Takser et coll. (2005).

L'analyse des données du Tableau 11-25 montre une constance dans les résultats obtenus sur l'effet de l'exposition aux BPC sur le niveau de l'hormone T4. En effet, même si Steuerwald et coll. (2000) sont les seuls à avoir mesuré à la fois la concentration totale et celle de la fraction libre pour cette hormone, Takser et coll. (2005) et Koopman-Esseboom et coll. (1994) n'ayant mesuré que la FT₄ et TT₄ respectivement, une constance dans les résultats a été observée. En effet, aucun lien n'a été mis en évidence entre l'exposition aux BPC et les niveaux plasmatiques de cette hormone. Concernant l'hormone T3, une inconstance dans les résultats obtenus sur l'effet de l'exposition aux BPC sur son niveau plasmatique a été observée. En effet, alors que Takser et coll. (2005) comme Koopman-Esseboom et coll. (1994) ont obtenu une association significative entre ces deux paramètres, aucune relation de ce type n'a été remarquée par Steuerwald et coll. (2000).

Tout d'abord, les données obtenues dans l'étude de Takser et coll. (2005) montrent non seulement des contradictions avec les résultats de Steuerwald et coll. (2000) mais aussi entre les différents résultats rapportés dans cette même étude et avec ceux obtenus par Koopman-Esseboom et coll. (1994). Aux Îles Féroé, alors que les concentrations plasmatiques maternelles pouvaient atteindre 25 109 µg/kg de lipides, aucun lien avec les taux plasmatiques des hormones T3 et T4 (totales ou libres) n'a été observé (Steuerwald et coll., 2000). Cependant, bien que les concentrations plasmatiques des BPC totaux atteignaient seulement 230 µg/kg de lipides plasmatiques EQPM, Takser et coll. (2005) ont rapporté une corrélation négative entre cette concentration et celle de TT3. Il en est de même pour la relation entre les congénères des BPC considérés individuellement (BPC 138, 153 et 180) et la TT3. Takser et coll. (2005) ont reconnu, cependant, que les variations des taux des hormones thyroïdiennes observées dans leur étude pourraient être attribuables à d'autres facteurs biologiques notamment à l'apport d'iode ou de sélénium ou encore à une variation circadienne. Étant donné les inconstances observées, il apparaît en effet prudent qu'une relation « concentration-réponse » ne soit établie sur la base d'un effet sur les hormones thyroïdiennes notamment à cause de cette variation circadienne.

Par ailleurs, les résultats obtenus par Steuerwald et coll. (2000) ne peuvent être comparés à ceux de Koopman-Esseboom et coll. (1994) sur la base des niveaux des charges corporelles, ces derniers auteurs ayant exprimé l'exposition prénatale aux BPC en équivalents toxiques (TEQ/kg de lipides). Toutefois, l'analyse du Tableau 11-25 montre une inconstance quant aux effets observés sur la TT3 dans ces deux études. Néanmoins, les variations des taux hormonaux mesurées dans la cohorte des Pays-Bas, demeuraient dans l'intervalle physiologique et ne pouvaient être attribués, sur la base des résultats de l'étude, aux BPC ou aux dioxines seules (Koopman-Esseboom et coll., 1994).

Concernant l'hormone TSH, une constance dans les résultats a été observée entre les trois études. En effet, sur la base des données décrites dans les études de Koopman-Esseboom et coll. (1994), Steuerwald et coll. (2000) et Takser et coll. (2005), aucun effet n'a été attribué à une exposition prénatale aux BPC, exprimée sous forme de concentration de BPC totaux, pouvant atteindre 25 109 µg/kg de lipides sur le taux de TSH dans le plasma maternel. Toutefois, dans l'étude menée de Takser et coll. (2005), alors qu'aucune corrélation n'a été observée entre les niveaux de TSH et les concentrations respectives des congénères BPC 138, 153 ou entre la somme de leurs concentrations additionnée de celle du BPC 180, une corrélation positive significative a été observée pour ce dernier lorsque considéré individuellement ($p < 0,01$). Il est en effet difficile d'expliquer cette relation pour le BPC 180 en particulier sachant, d'une part, que cela ne se reproduit pas lorsque ce dernier a été considéré conjointement avec les congénères BPC 138 et 153 et, d'autre part, que les congénères BPC sont corrélés entre eux.

Le Tableau 11-26 résume de l'ensemble des résultats obtenus sur la relation entre l'exposition aux BPC et les niveaux des hormones thyroïdiennes et de TSH chez la femme enceinte. Il à noter que les variations du taux de l'hormone TT3 n'a pas induit de régulation hypophysaire par l'hormone TSH.

Tableau 11-26 Résumé des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur les hormones thyroïdiennes et de TSH chez la femme enceinte

| Étude/population | Intervalle de la charge corporelle normalisée aux BPC totaux et ajustée aux lipides dans le plasma ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | Effets sur les hormones thyroïdiennes et sur l'hormone TSH observés chez la femme enceinte | | | | |
|---|--|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | TT ₃ | FT ₃ | TT ₄ | FT ₄ | TSH |
| Takser et coll. (2005) | | | | | | |
| Canada – Québec | Au 3 ^e trimestre 5 ^e – 95 ^e centile : 35 – 214 | ↓ | nd | Nd | NS | NS ^b |
| Étude transversale | | | | | | |
| Steuerwald et coll. (2000) | | | | | | |
| Îles Faroe | À 34 semaines de grossesse Étendue = 55 – 25 109 | NS | NS | NS | NS | NS |
| Étude de cohorte | | | | | | |
| Koopman-Esseboom et coll. (1994) | | | | | | |
| Pays-Bas | BPC non planaires ^a | ↓ | nd | NS | nd | NS |
| Étude de cohorte | | | | | | |

Note : NS = non significatif; nd = non disponible; ↓ = corrélation négative significative entre l'exposition aux BPC et le taux de l'hormone.

^a L'exposition aux BPC a été exprimée en terme d'équivalent toxique ajusté aux lipides. Les mêmes associations ont été obtenues avec le total BPC-dioxines-TEQ, le total dioxine-TEQ, et pour les BPC coplanaires.

^b Ce résultat a été observé pour les BPC totaux (la somme des concentrations des BPC 138, 153 et 180). Takser et coll. (2005) ont toutefois obtenu une corrélation positive significative entre le BPC 180 et le niveau de TSH dans le plasma maternel.

11.5.1.2 Effets des BPC sur les niveaux des hormones thyroïdiennes et la TSH chez l'enfant en bas âge

Les effets de l'exposition aux BPC sur les niveaux des hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né ont été examinés au Canada par Takser et coll. (2005) dans une population du Sud-Ouest du Québec et par Sandau et coll. (2002) au Nunavik et sur la Côte-Nord. Aux États-Unis, Longnecker et coll. (2000) ont évalué cette association dans la cohorte d'enfants de la Caroline du Nord suivie par ailleurs pour les effets des BPC sur le développement mental et moteur et sur la reproduction. Finalement en Europe, Koopman-Esseboom et coll. (1994) de même que Fiolet et coll. (1997) ont étudié cette relation dans deux populations néerlandaises, soit la cohorte des Pays-Bas et une population recrutée dans 20 maternités, respectivement. Ribas-Fido et coll. (2003) ont, pour leur part, évalué une population espagnole et Steuerwald et coll. (2000), une population danoise. L'étude de Koopman-Esseboom et coll. (1994) porte, comme mentionné précédemment, sur un groupe d'enfants faisant partie de la cohorte des Pays-Bas suivie par ailleurs pour les effets des BPC sur les systèmes immunitaire et neurologique ainsi que sur le développement mental et moteur, notamment par Vreugdenhil et coll. (2004a) à l'âge de neuf ans (section 10.1.4). Les résultats des effets des BPC sur le niveau des hormones thyroïdiennes chez l'enfant en bas âge sont synthétisés au Tableau 11-27.

Dans l'étude réalisée par Koopman-Esseboom et coll. (1994) dans la cohorte des Pays-Bas, les concentrations des BPC, dioxines et furannes ont été exprimées en équivalents toxiques (TEQ BPC non planaires, TEQ BPC-dioxines et furannes, TEQ dioxines et furannes et TEQ BPC coplanaires). La toxicité de chaque congénère a été établie en multipliant sa concentration par son facteur d'équivalence toxique (TEF = le ratio du potentiel toxique du congénère/ potentiel toxique du TCDD). Étant donné que cette étude ne fournit pas les différentes valeurs des TEF utilisées, les concentrations ne peuvent être déduites et la comparaison des charges corporelles décrites dans cette étude avec les autres études ne pouvait ainsi être réalisée sur cette base. Dans le cadre de l'analyse de la constance des effets des BPC sur la glande thyroïde, l'accent a été mis sur les effets sur les hormones thyroïdiennes reliés au TEQ BPC non planaires. Les résultats obtenus sur la relation entre l'exposition aux BPC et les niveaux des hormones thyroïdiennes et de TSH chez l'enfant en bas âge sont rapportés dans le Tableau 11-27.

Tableau 11-27 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur les hormones thyroïdiennes et sur la TSH chez l'enfant en bas âge.

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur les hormones thyroïdiennes |
|--|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Takser et coll. (2005) Canada – Québec Étude transversale | <i>Plasma maternel</i> | | Concentration dans le plasma du cordon ombilical de TT₃, FT₄ et de TSH – Analyse de régression multiple ♦ TT ₃ : NS (n = 92) ♦ FT ₄ : NS (n = 92) ♦ TSH : NS (n = 92) |
| | Médiane (5 ^e – 95 ^e centile) 1 ^{er} trimestre : 58 (28 – 230) ^a 2 ^e trimestre : 61 (31 – 184) ^a 3 ^e trimestre : 68 (35 – 214) ^a | Médiane (5 ^e – 95 ^e centile) 1 ^{er} trimestre : 58 (28 – 230) ^a 2 ^e trimestre : 61 (31 – 184) ^a 3 ^e trimestre : 68 (35 – 214) ^a | |
| Sandau et coll. (2002) Canada – Québec Étude transversale | <i>Plasma du cordon ombilical</i> | | FT₄, T₃, TBG et TSH dans cordon ombilical – Comparaison des trois régions ♦ Similaire dans le Nunavik et la Côte Nord ♦ Non mesurés dans la ville de Québec Taux de FT₄, T₃, et TBG – Analyse de régression ♦ FT ₄ , T ₃ et TBG : NS (n = 20) ♦ TSH au Nunavik et sur la Côte Nord – $\Sigma \text{BPC} \uparrow \Rightarrow \text{TSH} \downarrow$; $r = -0,46$; $p = 0,04$ (n = 20) – $\Sigma \text{HO-BPC} \uparrow \Rightarrow \text{TSH} \downarrow$; $r = -0,45$; $p = 0,04$ (n = 20) |
| | Moyenne (étendue) Nunavik (n = 10) : 539 (107 – 3 365) ^b Côte Nord (n = 10) : 968 (187 – 2 757) ^b Québec (n = 10) : 301 (104 – 589) ^b | Moyenne (étendue) Nunavik : 879 (175 – 5 485) ^{b,e} Côte Nord : 1 577 (306 – 4 494) ^{b,e} Québec : 491 (169 – 961) ^{b,e} | |
| Longnecker et coll. (2000) États-Unis – Caroline du Nord Étude de cohorte | <i>Exposition prénatale par lait maternel à 0 mois^c</i> | | Taux de TT₄ et FT₄ dans le sérum du cordon - Régression multiple ♦ TT ₄ : NS (n = 160) ♦ FT ₄ : NS (n = 160) ♦ LnTSH : NS (n = 160) |
| | ♦ « Bas » : < 1530 ♦ « Moyen » : 1530 – 2 070 ♦ « Élevé » : > 2 070 | « Bas » : 1 142 ^e ♦ « Moyen » : 1 142 – 1 545 ^d ♦ « Élevé » : > 1 545 ^e | |
| Steuerwald et coll. (2000) Îles Féroé Étude de cohorte | <i>Sérum maternel</i> | | Taux de TT₄, FT₄ et de TSH dans le cordon ombilical – analyse de régression ♦ TT ₄ : NS (n = 182) ♦ FT ₄ : NS (n = 182) ♦ TSH : NS (n = 182) |
| | Moyenne : 1 528 ^d Étendue : 55 – 25 109 ^d | Moyenne : 1 528 ^d Étendue : 55 – 25 109 ^d | |

Tableau 11-27 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur les hormones thyroïdiennes et sur la TSH chez l'enfant en bas âge (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur les hormones thyroïdiennes |
|---|--|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Fiolet et coll. (1997) Pays-Bas Étude transversale | <i>Exposition prénatale par le lait maternel prélevé entre le 6^e et le 10^e jour après la naissance</i> | | Taux de T4 dans le sérum de l'enfant entre le 5 ^e et le 7 ^e jour – « Niveau élevé » vs « Niveau bas » |
| | Médiane ^f : 263 Étendue ^f : 102 – 607 « Niveau bas »: < 263 ^f « Niveau élevé »: > 263 ^f | Médiane ^f : 196 ^e Étendue ^f : 76 – 453 ^e « Niveau bas »: < 196 ^{f,e} « Niveau élevé »: > 196 ^{f,e} | NS (n = 93) Taux de T4 dans le sérum de l'enfant entre le 5 ^e et le 7 ^e jour – analyse multivariée NS (n = 93) |
| Koopman- Esseboom et coll. (1994) Pays-Bas (Cohorte des Pays-Bas) Étude de cohorte | <i>Exposition par le lait maternel prélevé deux semaines après l'accouchement</i> | | Niveaux de TSH dans le plasma du cordon ombilical – analyse de tendance |
| | BPC 137, 138 et 153 : NR ^g TEQ BPC non planaires ^h : Moyenne ± SD : 22,75 ± 8,96 Étendue : 8,52 – 58,19 | | BPC 137, 138 et 153 : ♦ TSH : ↑ (r = 0,31; p < 0,01) TEQ BPC non planaires ^h : ♦ TT3 : NS (n = 160) ♦ TT4 : NS (n = 160) ♦ FT ₄ : NS (n = 160) ♦ TSH : NS (n = 160) |
| | <i>Exposition prénatale par le plasma maternel et par le cordon ombilical</i> | | Niveaux de TSH dans le plasma des enfants à 2 semaines – analyse de tendance |
| | BPC 118, 138, 153 et 180 ^g | | TSH : ↑ (p < 0,05) <i>Remarque :</i> Lorsque le TEQ BPC ↑ dans le lait maternel, TSH ↑ (p < 0,05) dans plasma enfants à 2 semaines et 3 mois |
| Ribas-Fido et coll. (2003) Espagne – Flix (Catalogne) Étude transversale | <i>Sérum du cordon ombilical</i> | | Niveau de TSH dans le plasma du nouveau-né – analyse de régression logistique |
| | Médiane : 206 ^a ♦ Enfants avec taux TSH < 25 mU/L : Médiane : 260 ^a Étendue : 214 – 321 ^a ♦ Enfants avec taux TSH > 25 mU/L : Médiane : 336 ^a Étendue : 176 – 627 ^a | Médiane : 334 ^{a,e} ♦ Enfants avec taux TSH < 25 mU/L : Médiane : 424 ^{a,e} Étendue : 349 – 523 ^{a,e} ♦ Enfants avec taux TSH > 25 mU/L : Médiane : 548 ^{a,e} Étendue : 287 – 1 022 ^{a,e} | NS (n = 70) Pas de différence significative entre les deux groupes |

Note : NS^a = non significatif

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration des BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^b Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^c Moyenne des mesures dans le lait maternel à 0 mois, 6 semaines, 3 et 6 mois et celles dans le plasma maternel à 0 mois et à 6 semaines, exprimée en concentration de BPC dans le lait maternel à la naissance.

^d Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration des BPC totaux

^e Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^f L'exposition aux BPC ayant été estimée par 15 congénères de BPC non identifiés, la standardisation en termes de BPC totaux n'a pu être réalisée.

^g Les concentrations des congénères BPC dans cette matrice n'ont pas été fournies dans cette étude.

^h Les mêmes associations ont été obtenues avec le total BPC-dioxines-TEQ, le total dioxine-TEQ, et pour les BPC coplanaires (BPC 28, 52, 66,70, 99, 101, 105,118, 128, 137, 138, 141, 151, 153, 156, 170, 177, 180, 183, 187, 194, 195et 200).

L'analyse de l'ensemble des données synthétisées dans le Tableau 11-27 montre la constance de l'absence de relation entre l'exposition prénatale aux BPC, aux niveaux décrits, et les taux des hormones thyroïdiennes, que ces dernières aient été mesurées dans le cordon ombilical ou directement dans le plasma des nouveau-nés. Concernant la TSH, seules deux études, la première menée par Koopman-Esseboom et coll. (1994) et la seconde menée par Sandau et coll. (2002), ont mis en évidence une association entre l'exposition prénatale aux BPC et une variation statistiquement significative du taux de cette hormone. Cette dernière, dans l'étude de Koopman-Esseboom et coll. (1994), a été mesurée à la fois dans le cordon ombilical et dans le plasma de l'enfant à l'âge de deux semaines, tandis que Sandau et coll. (2002) ont mesuré sa concentration uniquement dans le cordon ombilical.

L'analyse plus attentive de l'étude menée au Canada par Sandau et coll. (2002) montre que ces auteurs ont évalué la relation des concentrations des BPC et de leurs métabolites hydroxylés (HO-BPC) avec celles des hormones thyroïdiennes et de TSH dans le plasma du cordon ombilical dans seulement deux régions du Québec, soit le Nunavik et la Côte Nord mais pas dans la ville de Québec (section 10.4.2). Aucune différence n'a été observée entre les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes (T_3 et FT_4), de TBG et de TSH dans le Nunavik et la Côte-Nord. Ceci pourrait être attribué au fait que les charges corporelles observées dans les deux régions n'étaient pas significativement différentes. Toutefois, l'analyse de régression a montré une corrélation négative significative ($p = 0,04$) entre l'exposition prénatale aux BPC et à leurs métabolites hydroxylés et le niveau ombilical de TSH. Il faut souligner que la puissance statistique pouvant être accordée à ces résultats ne permet pas d'attribuer avec certitude les effets observés aux BPC. En effet, le nombre de participants était faible dans cette étude puisqu'il était de dix dans chacune des deux régions ($n = 20$).

Concernant la cohorte des Pays-Bas, comme il a été mentionné précédemment, Koopman-Esseboom et coll. (1994) ont observé une corrélation positive significative entre l'exposition prénatale aux BPC, évaluée par la concentration des BPC 137, 138 et 153 dans le lait maternel, et le taux de TSH dans le cordon ombilical ($r = 0,31$; $p < 0,01$). De même, dans cette étude, une corrélation positive significative ($p < 0,05$) a été obtenue entre l'exposition prénatale aux BPC, évaluée par la concentration des BPC 118, 138, 153 et 180 dans le plasma du cordon ombilical et dans le plasma maternel, et le taux de TSH dans le plasma de l'enfant à l'âge de deux semaines. Cependant, étant donné que Koopman-Esseboom et coll. (1994) n'ont pas fourni les concentrations des deux groupes de congénères de BPC dans les matrices respectives, la comparaison de la relation « charge corporelle – effet » n'a pu être réalisée sur cette base (Tableau 11-27). Il est à noter que lorsque Koopman-Esseboom et coll. (1994) ont examiné la relation de l'exposition prénatale aux BPC sur la base des TEQ BPC non planaires, établi avec 23 congénères dont les BPC 137, 138 et 153, aucune relation significative avec l'hormone TSH n'a été remarquée.

Dans la cohorte de la Caroline du Nord, Longnecker et coll. (2000) ont réévalué l'exposition aux BPC au moment de l'étude dans le but de faciliter sa comparaison. Ainsi, en estimant la moyenne des concentrations de BPC totaux dans le sérum maternel et dans le lait maternel, l'exposition aux BPC a été exprimée sous forme de concentration de BPC totaux dans le lait maternel à la naissance. Longnecker et coll. (2000) ont aussi comparé les niveaux d'exposition des enfants de la cohorte de la Caroline du Nord avec ceux observés chez les enfants de la cohorte des Pays-Bas, ce qui a fourni une alternative à l'analyse de la constance des résultats observés, d'abord entre ces deux cohortes et, ensuite, entre l'ensemble des études.

Longnecker et coll. (2000) disposaient, pour la cohorte de la Caroline du Nord, de concentrations individuelles de 36 congénères de BPC dans le lait maternel prélevé à l'accouchement et, pour la cohorte des Pays-Bas, de celles de 23 congénères dans le lait maternel prélevé deux semaines après l'accouchement. Au total, ces auteurs pouvaient comparer les concentrations de 19 congénères identiques des BPC entre les deux cohortes. En tenant compte de la somme des concentrations de ces congénères et en assumant que la charge corporelle en BPC évaluée dans le lait maternel diminue de 5 % au cours des deux premières semaines d'allaitement, Longnecker et coll. (2000) ont estimé l'exposition médiane par le lait maternel à la naissance à 525 et à 483 µg/kg de lipides dans les cohortes des Pays-Bas et de la Caroline du Nord, respectivement. Les charges corporelles seraient alors du même ordre de grandeur dans ces deux cohortes (Longnecker et coll., 2000). Il apparaît ainsi que les résultats obtenus par Koopman-Esseboom et coll. (1994) contredisent à la fois ceux obtenus par Longnecker et coll. (2000) et ceux obtenus par les autres auteurs, notamment Steuerwald et coll. (2000); ces derniers ont en effet mesuré des concentrations pouvant atteindre 25 000 µg/kg de lipides plasmatiques maternels sans détecter de lien avec la fonction thyroïdienne ou avec sa régulation.

Il est important de souligner à ce stade de l'analyse que Koopman-Esseboom et coll. (1994) admettent qu'il est impossible, à partir de cette étude, d'attribuer aux BPC ou aux dioxines seuls les effets observés sur les hormones thyroïdiennes ou sur TSH. Longnecker et coll. (2000) ont par ailleurs expliqué que les divergences entre leurs résultats et ceux obtenus par Koopman-Esseboom et coll. (1994) pouvaient être attribuables au fait qu'aux Pays-Bas, l'exposition aux dioxines et aux furannes était plus élevée qu'en Caroline du Nord. Longnecker et coll. (2000) ont aussi remarqué que les concentrations des BPC et celles des dioxines, des furannes et des BPC « dioxin-like » présentaient une corrélation si élevée dans la cohorte des Pays-Bas qu'il était impossible d'attribuer l'association observée avec l'hormone TSH à un composé en particulier.

De plus, dans la cohorte des Pays-Bas, Koopman-Esseboom et coll. (1994) ont précisé que les mères comme leur enfant, comparés au groupe contrôle du même âge, présentaient des niveaux des hormones thyroïdiennes et de TSH dans l'intervalle physiologique normal. Dans une étude ultérieure, réalisée chez la même cohorte dans le cadre des effets des BPC sur le développement mental et moteur, Koopman-Esseboom et coll. (1996) ont admis qu'aucune relation entre le niveau des hormones thyroïdiennes et de développement mental et moteur de l'enfant n'a été mise en évidence.

Le Tableau 11-28 présente un résumé de l'ensemble des résultats obtenus sur la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et les niveaux des hormones thyroïdiennes et de TSH chez l'enfant en bas âge.

Tableau 11-28 Résumé des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur les hormones thyroïdiennes et la TSH chez l'enfant en bas âge

| Étude/population | Intervalle de la charge corporelle normalisée aux BPC totaux et ajustée aux lipides dans le plasma maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | Effets sur les hormones thyroïdiennes et sur l'hormone TSH observés chez les nouveau-nés | | | | |
|--|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----|
| | | TT ₃ | FT ₃ | TT ₄ | FT ₄ | TSH |
| Takser et coll. (2005) Canada – Québec | Au 3 ^e trimestre 5 ^e – 95 ^e centile : 35 – 214 | NS | nd | Nd | NS | NS |
| Étude transversale | | | | | | |
| Sandau et coll. (2002) Canada – Québec | Nunavik : 175 – 5 485 Côte Nord : 306 – 4 494 | NS | nd | Nd | NS | ↓ |
| Étude transversale | | | | | | |
| Longnecker et coll. (2000) États-Unis – Caroline du Nord | < 1 142 – > 1 545 | nd | nd | NS | NS | NS |
| Étude de cohorte | | | | | | |
| Steuerwald et coll. (2000) Îles Féroé | À 34 semaines de grossesse Étendue = 55 – 25 109 | nd | NS | NS | NS | NS |
| Étude de cohorte | | | | | | |
| Fiolet et coll. (1997) Pays-Bas | 76 – 453 ^a | nd | nd | NS | nd | nd |
| Étude transversale | | | | | | |
| Koopman-Esseboom et coll. (1994) Pays-Bas | BPC 137, 138 et 153 BPC 118, 138, 153 et 180 | nd | nd | nd | nd | ↑ |
| Étude de cohorte | | | | | | |
| Ribas-Fido et coll. (2003) Espagne-Flix (Catalogne) | BPC non planaires ^b 176 – 627 | NS | NS | NS | NS | NS |
| Étude transversale | | | | | | |

Note : NS = non significatif; nd = non disponible; ↓ = corrélation négative significative entre l'exposition aux BPC et le taux de l'hormone; ↑ = corrélation positive significative entre l'exposition aux BPC et le taux de l'hormone.

^a L'exposition aux BPC ayant été estimée par 15 congénères de BPC non identifiés, la standardisation en termes de BPC totaux n'a pu être réalisée.

^b L'exposition aux BPC a été exprimée en terme d'équivalent toxique ajusté aux lipides. Les mêmes associations ont été obtenues avec le total BPC-dioxines-TEQ, le total dioxine-TEQ, et pour les BPC coplanaires.

L'observation du Tableau 11-28 montre la constance de l'absence de relation entre l'exposition prénatale aux BPC et les niveaux des hormones thyroïdiennes chez les nouveau-nés. Les effets attribués à l'exposition prénatale aux BPC sur l'hormone TSH ont par contre montré une inconstance. Comme mentionné précédemment, il est néanmoins possible d'expliquer les contradictions obtenues par Sandau et coll. (2002) par le manque de puissance dans cette étude. Concernant l'étude menée par Koopman-Esseboom et coll. (1994), les variations des taux de TSH observées demeuraient dans l'intervalle physiologique pour cette hormone.

11.5.2 Effets des BPC sur le système endocrinien chez l'adolescent

Les effets de l'exposition aux BPC sur la fonction thyroïdienne chez l'adolescent n'ont été examinés que dans deux études, celles de Osius et coll. (1999) menée en Allemagne et de Schell et coll. (2002) menée aux États-Unis à Akwesasne. Les résultats des deux études sont résumés dans le Tableau 11-29. Il faut rappeler que, par souci de comparaison de données, Schell et coll. (2002) ont étudié la relation entre l'exposition aux sept congénères mesurés par Osius et coll. (1999) et les niveaux de TSH et des hormones thyroïdiennes. Dans le cadre de l'analyse de la constance des effets des BPC sur la fonction thyroïdienne, il a donc été tenu compte seulement des effets de l'exposition aux sept congénères sur la fonction thyroïdienne dans les deux études. Par ailleurs, le Tableau 11-29 montre qu'Osius et coll. (1999) ont estimé la charge corporelle de BPC à partir de leurs mesures dans le sang total alors que c'est dans le plasma sanguin que Schell et coll. (2002) ont obtenu cette évaluation. Dans l'analyse qui suit, en assumant que 90 % des lipides sanguins sont contenus dans le plasma (Wolff, 1985), les charges corporelles exprimées en BPC totaux ajustées au contenu lipidique ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) dans le plasma ont été considérées du même ordre de grandeur que celles exprimées dans le sang total.

Tableau 11-29 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur le niveau des hormones thyroïdiennes chez l'adolescent

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats observés chez l'adolescent |
|--|--|-----------------------|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | | |
| Schell et coll. (2002) États-Unis – Akweasane Étude transversale | <i>Plasma sanguin</i> | | Adolescents âgés entre 10 et 16,9 ans – niveaux de TT_4 , FT_4 et TSH dans le plasma – analyse de régression – coefficient β^c <ul style="list-style-type: none"> ♦ TT_3 : NS (n = 113) ♦ FT_4 : \downarrow ($\beta = -0,35$; $p \leq 0,01$; n = 113) ♦ TT_4 : \downarrow ($\beta = -0,28$; $p \leq 0,01$; n = 113) ♦ TSH : \uparrow ($\beta = 0,36$; $p \leq 0,05$; n = 113) |
| | Moyenne : | 246 ^a | |
| | Maximum : | 645 ^a | |
| Osius et coll. (1999) Allemagne Étude transversale | <i>Sang total</i> | | Adolescents âgés de 7 à 10 ans – niveaux des hormones FT_3 et FT_4 et TSH dans le sang – Régression linéaire multiple ^d <ul style="list-style-type: none"> ♦ FT_3 : \downarrow ($\beta = -0,248$; $p = 0,024$; n = 320) ♦ FT_4 : NS (n = 310) ♦ TSH : NS^e (n = 310) Stratification selon le sexe : Garçons : <ul style="list-style-type: none"> ♦ FT_3 : NS (n = 182) ♦ FT_4 : NS (n = 182) ♦ TSH : NS (n = 182) Filles : <ul style="list-style-type: none"> ♦ FT_3 : \downarrow ($p < 0,05$) ♦ FT_4 : NS (n = 138) ♦ TSH : NS (n = 138) |
| | Moyenne géométrique : | 237 ^b | |
| | 5 ^e au 95 ^e centile : | 85 – 753 ^b | |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration des BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^c Seules les relations observées entre l'exposition aux BPC pour les mêmes congénères que ceux mesurés par Osius et coll. (1999) et les niveaux hormonaux sont rapportées dans ce Tableau.

^d Dans un but de comparaison, seules les relations des sept congénères BPC avec les taux des hormones thyroïdiennes sont rapportées.

^e Une corrélation positive significative a été observée entre l'exposition au BPC 118 et le niveau de TSH.

L'analyse des données du Tableau 11-29 montre une inconstance entre les études pour les résultats obtenus sur l'effet de l'exposition aux BPC sur les taux des hormones thyroïdiennes et la TSH. Dans leur étude, Osius et coll. (1999) ont obtenu une corrélation significative entre l'augmentation de la concentration des BPC totaux (*i.e.*, la somme de la concentration des sept congénères BPC) et un niveau plus faible de FT_3 circulante (Tableau 11-29). Cependant, aucune association entre cette exposition aux BPC totaux et les niveaux de FT_4 ou de TSH n'a été remarquée. Néanmoins, Osius et coll. (1999) ont observé une association significative positive ($p < 0,05$) entre l'augmentation de la concentration du congénère BPC 118 mono-orthosubstitué et le niveau de TSH. D'autre part, l'analyse des données synthétisées au Tableau 11-29 montre qu'en considérant l'exposition aux mêmes congénères de BPC que ceux mesurés par Osius et coll. (1999), Schell et coll. (2002) ont observé, d'une part, une corrélation positive significative avec le taux de TSH sérique et, d'autre part, une corrélation négative significative avec la T_4 , à la fois totale et sous forme libre, mais pas pour la T_3

totale. La constance dans les résultats obtenus pour l'hormone T₃ ne peut être vérifiée entre les deux études, Schell et coll. (2002) ayant mesuré la concentration totale de cette hormone alors qu'Osius et coll. (1999) n'ont mesuré que sa fraction libre. Ainsi, étant donné que les niveaux d'exposition dans les deux études se chevauchent, les résultats obtenus sur la relation entre l'exposition aux BPC avec les niveaux des hormones FT₄ et TSH se contredisent. Ces données ne permettent pas d'impliquer l'exposition aux BPC comme le facteur pouvant être la cause des variations des niveaux hormonaux observés.

Les différences observées entre les deux études peuvent être attribuées au fait que l'exposition aux BPC dans les populations respectives est d'une origine différente. En effet, alors que dans la population allemande, l'exposition aux BPC est d'origine industrielle, aux États-Unis, cette exposition est d'origine alimentaire par la consommation de poissons. L'absence d'un contrôle de facteurs de confusion potentiels simultanément dans les deux études peut être à l'origine de la différence dans les résultats obtenus. Il est important de souligner que dans l'étude de Osius et coll. (1999), les auteurs ont précisé que les variations significatives statistiquement étaient toutes comprises dans l'intervalle clinique normal et 5,3 % des individus qui présentaient des niveaux de FT₃ en-dessous de la référence pour cette hormone ne présentaient aucun symptôme pouvant lui être attribué. Quant à Schell et coll. (2002), ils n'ont pas précisé si les taux des hormones thyroïdiennes et de la TSH mesurés étaient ou non dans les intervalles physiologiques respectifs.

Le Tableau 11-30 présente un résumé des résultats obtenus sur les effets de l'exposition aux BPC sur les niveaux des hormones thyroïdiennes et de la TSH chez les adolescents.

Tableau 11-30 Résumé des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur les hormones thyroïdiennes et de TSH chez l'adolescent

| Étude/population | Intervalle de la charge corporelle normalisée aux BPC totaux et ajustée aux lipides dans le plasma ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | Effets sur les hormones thyroïdiennes et sur l'hormone TSH observés chez les adolescents | | | | |
|-------------------------------|--|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | TT ₃ | FT ₃ | TT ₄ | FT ₄ | TSH |
| Schell et coll. (2002) | | | | | | |
| États-Unis – Akwesasne | | | | | | |
| | Limite maximale ^a = 645 | NS | nd | ↓ | ↓ | ↑ |
| Étude transversale | | | | | | |
| Osius et coll. (1999) | | | | | | |
| Allemagne | | | | | | |
| | 85 – 753 | nd | ↓ | nd | NS | NS ^b |
| Étude transversale | | | | | | |

Note : NS = non significatif; nd = non disponible; ↓ = corrélation négative significative entre l'exposition aux BPC et le taux de l'hormone; ↑ = corrélation positive significative entre l'exposition aux BPC et le taux de l'hormone.

^a La limite inférieure de l'intervalle de la charge corporelle n'est pas fournie dans l'étude.

^b Une corrélation positive significative a été observée entre l'exposition au BPC 118 et le niveau de TSH.

Sur la base des résultats obtenus dans ces deux études et à partir de la présente analyse, les contradictions et les inconstances observées entre ces études ne permettent pas d'établir clairement un lien entre l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits, et les niveaux des hormones thyroïdiennes ou de TSH chez les adolescents.

11.5.3 Effets des BPC sur le système endocrinien chez la femme non enceinte et chez l'homme

Les effets des BPC sur la fonction endocrinienne ont été étudiés chez la femme non enceinte et chez l'homme par leurs effets sur la fonction thyroïdienne, la fonction sexuelle et la prévalence du diabète.

11.5.3.1 Effets des BPC sur la fonction thyroïdienne chez la femme non enceinte et chez l'homme

Les effets des BPC sur la fonction thyroïdienne ont été étudiés chez la femme non enceinte et chez l'homme en analysant leurs effets sur les hormones thyroïdiennes, T3 et T4, parallèlement à leurs effets sur la TSH; ceci avait pour but de vérifier si un dysfonctionnement de la glande thyroïde était compensé par la régulation hypophysaire (section 10.4.1).

Effets des BPC sur les niveaux des hormones thyroïdiennes et de l'hormone TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme

Les résultats des études ayant analysé la relation entre les charges corporelles en BPC, chez la femme non enceinte et chez l'homme, et le taux des hormones thyroïdiennes et de TSH sont synthétisés au Tableau 11-31. Quatre études sont disponibles à la fois sur les hormones thyroïdiennes et sur la TSH, celles de Persky et coll. (2001), de Hagmar et coll. (2001a et b) et de Sala et coll. (2000). Quant à Langer et coll. (2003), ils n'ont considéré dans leur étude que l'effet de l'exposition aux BPC sur l'hormone TSH.

Tableau 11-31 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les niveaux sanguins des hormones thyroïdiennes et la TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | Résultats observés pour les concentrations de T ₃ , T ₄ , FT ₃ , FT ₄ et TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme |
|--|---|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | |
| Persky et coll. (2001) États-Unis - Wisconsin, Michigan, Ohio, Illinois et Indiana (Consortium pour l'évaluation de l'effet de la consommation de poissons sur la santé de la région des Grands Lacs) Étude transversale | <i>Sérum sanguin</i> | Niveaux T₃, T₄, FT₃ et TSH – Régression linéaire multiple sur l'ensemble des hommes ou des femmes à l'étude Hommes : <ul style="list-style-type: none"> ♦ T₄ : ↓ (p < 0,05; n = 158) ♦ T₃ : NS (n = 158) ♦ FT₄ : NS (n = 158) ♦ TSH : NS (n = 169) Femmes : <ul style="list-style-type: none"> ♦ T₄ : ↓ (p < 0,05; n = 49)^c ♦ FT₄ : ↓ (p < 0,05; n = 49) ♦ T₃ : NS (n = 49) ♦ TSH : NS (n = 49) |
| | Moyenne géométrique^a Hommes (n = 178) : « Groupe exposé » (> 117 repas de poissons /année) : 822 « Groupe témoin » (0 repas/année ou < 6 depuis 1970) : 201 Femmes (n = 51) : « Groupe exposé » (> 117 repas de poissons /année) : 305 « Groupe témoin » (0 repas/année ou < 6 depuis 1970) : 157 | |
| Langer et coll. (2003) Slovaquie – région industrielle Étude transversale | <i>Sérum sanguin</i> | % d'individus avec un taux de TSH en dehors de l'intervalle normal (< 0,15 - > 3 mU/L) – différence entre les deux secteurs Hommes : p < 0,001 « Secteur non pollué » : 3,8 % (n = 181) « Secteur pollué » : 10,1 % (n = 59) Femmes : NS « Secteur non pollué » : 13,4 % (n = 179) « Secteur pollué » : 11,9 % (n = 42) |
| | Moyenne ± SD Hommes « Secteur non pollué » : 4 379 ± 290 ^b « Secteur pollué » : 17 707 ± 2 717 ^b Femmes « Secteur non pollué » : 4 546 ± 944 ^b « Secteur pollué » : 12 081 ± 1 863 ^b | |
| Sala et coll. (2001) Espagne – Flix (Catalogne) Étude transversale | <i>Plasma sanguin</i> | Taux de TSH, FT₄ et T₄ – Analyse de régression multiple - Coefficient β <ul style="list-style-type: none"> ♦ Ln (TSH) : NS (n = 608) ♦ FT₄ : NS (n = 192) ♦ TT₄ : NS (n = 192) Taux de TSH, FT₄ et T₄ – Analyse de régression logistique <ul style="list-style-type: none"> ♦ Ln (TSH) : NS (n = 608) ♦ FT₄ : NS (n = 192) ♦ T₄ totale : NS (n = 192) |
| | Moyenne ± SD « Non ouvriers » (n = 249) : 932 (\pm 903) ^d « Ouvriers » (n = 359) : 1 952 (\pm 3 642) ^d Quartiles de l'exposition « 1 ^{er} quartile » : 379 – 757 ^b « 2 ^e quartile » : 757 – 1 457 ^b « 3 ^e quartile » : > 1 457 | |

Tableau 11-31 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les niveaux sanguins des hormones thyroïdiennes et la TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Résultats observés pour les concentrations de T ₃ , T ₄ , FT ₃ , FT ₄ et TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme |
|---|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | | |
| Hagmar et coll. (2001a) Suède- Côte Est Îles de Lettonie Étude transversale | <i>Plasma sanguin</i> | | Niveau plasmatique de TT ₃ , FT ₃ , TT ₄ , FT ₄ et TSH – analyse de régression multiple Hommes : TT ₃ , FT ₃ , TT ₄ et TSH : NS (n = 110) ♦ TSH : NS (n = 110) ♦ TT ₃ : NS (n = 110) ♦ FT ₃ : NS (n = 110) ♦ TT ₄ : NS (n = 110) ♦ FT ₄ : NS (n = 110) |
| | Hommes (n = 110) : « 10 ^e centile » : 672 ^b « 50 ^e centile » : 1 900 ^b « 90 ^e centile » : 6 043 ^b | | |
| Hagmar et coll. (2001b) Suède- Côte Est Îles de Lettonie Étude transversale | <i>Plasma sanguin</i> | | Niveau plasmatique de TT ₃ , FT ₃ , TT ₄ , FT ₄ et TSH – analyse de régression multiple Femmes : ♦ TSH : NS (n = 182) ♦ TT ₃ : ↓; r = - 0,29; p < 0,001 (n = 182) ♦ FT ₃ : NS (n = 182) ♦ TT ₄ : ↓; NS (n = 182) ♦ FT ₄ : NS (n = 182) |
| | Femmes (182 épouses de pêcheurs): Médiane : 988 ^b Étendue : 99 – 4 823 ^b | | |

Note : NS = non significatif; T₃ ou TT₃ = T₃ totale; T₄ ou TT₄ = T₄ totale; FT₃ = T₃ libre; FT₄ = T₄ libre.

^a Les moyennes et étendues pour l'ensemble des femmes ou femmes à l'étude n'ont pas été données, bien que l'analyse par régression ait été faite en considérant l'exposition de l'ensemble des femmes ou des hommes.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration des BPC totaux.

^c Diminution significative seulement avant contrôle pour le nombre de repas de poissons des Grands Lacs consommés par année.

^d Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration des BPC totaux et ajustée aux lipides.

Le Tableau 11-31 montre que deux études sur quatre ont mis en évidence une association significative entre l'exposition aux BPC et une variation du niveau des hormones thyroïdiennes : celle menée par Persky et coll. (2001), à la fois chez les hommes et chez les femmes, et celle réalisée par Hagmar et coll. (2001b), chez les femmes seulement. Dans les deux autres études, celle de Hagmar et coll. (2001a) chez des hommes et celle de Sala et coll. (2000), aucune association entre l'exposition aux BPC et les niveaux des hormones thyroïdiennes n'a été observée. Il ressort donc une inconstance pour l'ensemble des résultats disponibles.

Persky et coll. (2001) ont examiné la relation entre l'exposition aux BPC et les niveaux sériques de T₃ totale, T₄ totale et T₄ libre chez la femme. L'examen plus approfondi de ces données montre que, dans l'analyse de régression multiple, une corrélation négative significative a été observée entre l'augmentation des charges corporelles de BPC et les niveaux hormonaux de T₄ totale, T₄ libre mais pas de T₃ totale. Toutefois, après contrôle de la consommation de poissons en termes de nombre de repas de poissons des Grands Lacs consommés par année, l'association entre l'exposition aux BPC et de plus faibles taux de T₄ totale disparaissait. La consommation de poissons apparaît ainsi pouvant être liée à la présence d'un facteur de confusion, d'autant plus que les groupes d'exposition ont été formés selon la fréquence et la durée, en termes d'années, de la consommation de poissons des Grands Lacs. Il faut souligner que les variations dans les niveaux hormonaux demeuraient dans un intervalle considéré normal sur le plan physiologique (Persky et coll., 2001).

Par ailleurs, il est à noter que les concentrations mesurées aux États-Unis par Persky et coll. (2001) sembleraient plus faibles que celles mesurées dans l'étude espagnole de Sala et coll. (2000) qui n'a pas montré d'association BPC – hormones thyroïdiennes, bien que l'étendue des charges corporelles pour cette première population n'a pas été rapportée (moyenne géométrique disponible seulement). En effet, alors que dans la population américaine à l'étude, l'exposition aux BPC était d'origine environnementale par la consommation de poissons des Grands Lacs, en Espagne, le fait que Sala et coll. (2001) aient considéré, parmi la population à l'étude, des personnes ayant déjà travaillé dans une usine d'électrochimie, *a priori*, les charges corporelles pourraient dépasser celles mesurées dans la population américaine (Tableau 11-31). D'ailleurs, sur la base de la somme de la moyenne \pm 3 SE, l'étendue des concentrations plasmatiques chez les « Ouvriers » dans l'étude de Sala et coll. (2001) pourrait être estimée entre 1 375 et 2 529 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (Tableau 11-31).

Quant à Hagmar et coll. (2001b), ils ont obtenu une association statistiquement significative entre l'augmentation de l'exposition aux BPC dans un intervalle s'étalant de 99 à 4 823 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides et un plus faible taux de T₃ totale. Aucune association n'a cependant été obtenue entre cette exposition et la concentration totale de T₄ ou celle des fractions libres de T₃ et T₄. De plus, dans cette étude, la concentration des BPC et l'âge des participants réunis n'expliquaient que 6 % de la variance de la concentration de T₃ totale. Par ailleurs, dans l'étude menée chez les hommes, Hagmar et coll. (2001a) n'ont observé aucune corrélation significative entre l'augmentation de l'exposition aux BPC et les niveaux des hormones thyroïdiennes alors que les charges corporelles pouvaient atteindre des niveaux plus élevés comparés à ceux obtenues chez les femmes. Même si les différences observées entre les études de Persky et coll. (2001) et Hagmar et coll. (2001b) ne peuvent être analysées clairement sur la base des étendues de charges corporelles, ils peuvent être expliqués en totalité ou en partie par le fait que, dans ces deux études, la consommation de poissons peut avoir introduit un facteur de confusion n'ayant pas été contrôlé.

Par ailleurs, mise à part l'étude de Langer et coll. (2003), aucune association n'a été obtenue entre l'exposition aux BPC et le niveau de l'hormone TSH. Ainsi, dans l'étude menée par Persky et coll. (2001) tout comme celle de Hagmar et coll. (2001b) chez les femmes non enceintes, les variations observées dans les hormones thyroïdiennes n'ont pas été compensées par une variation du taux de TSH. En effet, dans cette dernière étude, l'analyse de régression multiple n'a montré aucune association entre l'augmentation des charges corporelles en BPC entre 99 et 4 823 µg/kg de lipides et la variation du taux de TSH (Hagmar et coll., 2001b). Ces données corroborent ceux obtenus par Sala et coll. (2001) pour cette hormone. En d'autres termes, dans l'étude de Sala et coll. (2001), comme pour les hormones thyroïdiennes, aucun lien n'a été observé entre l'exposition aux BPC, pour des concentrations plasmatiques pouvant être supérieures à 1 457 µg/kg de lipides, et le taux de TSH, que les résultats aient été analysés par régression multiple ou logistique. Toutefois, pour des niveaux d'exposition plus élevés, Langer et coll. (2001) ont observé une association entre les charges corporelles de BPC et les niveaux de TSH. Il faut rappeler que, dans l'étude slovaque de Langer et coll. (2003), le groupe considéré exposé était formé d'anciens travailleurs d'une entreprise qui fabriquait de l'AR 1242 et qui était fermée depuis 1985 alors que la collecte des données a été réalisée en 1998 (section 10.4.8). Langer et coll. (2001) ont comparé, d'une part, les charges corporelles des BPC et, d'autre part, les taux de l'hormone TSH chez des hommes demeurant dans un secteur pollué par rapport à un secteur non pollué. Lorsque la charge corporelle moyenne (\pm SD) passait de $4\,379 \pm 286$ µg/kg de lipides, chez les individus du secteur non pollué, à $17\,705 \pm 2\,717$ µg/kg de lipides, chez les personnes du secteur pollué, le pourcentage d'individus avec un taux de TSH en dehors de l'intervalle considéré normal ($< 0,15 - > 3$ mU/L) passait de 3,8 à 10,1 % ($p < 0,001$), ce qui représente un rapport de 2,7.

Le Tableau 11-32 présente un résumé de l'ensemble des relations obtenues entre l'exposition aux BPC et les effets sur les niveaux des hormones thyroïdiennes et de TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme.

Tableau 11-32 Résumé des résultats des études ayant analysé l'effet des BPC sur les hormones thyroïdiennes et la TSH chez la femme non enceinte et chez l'homme

| Étude/population | Intervalle de la charge corporelle normalisée aux BPC totaux et ajustée au lipides dans le plasma ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | Effets sur les hormones thyroïdiennes et sur l'hormone TSH observés | | | | |
|---|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----|
| | | TT ₃ | FT ₃ | TT ₄ | FT ₄ | TSH |
| Persky et coll. (2001) États-Unis – États aux abords des Grands Lacs <i>Étude transversale</i> | Groupe exposé vs non exposé Hommes : 822 vs 201 Femmes : 305 vs 157 | NS | nd | ↓ | NS | NS |
| Langer et coll. (2003) Slovaquie – région industrielle <i>Étude transversale</i> | Hommes : 4 315 – 18 766 Femmes : 4 334 – 12 942 | nd | nd | nd | nd | ↑/↓ |
| Sala et coll. (2001) Espagne – Flix <i>Étude transversale</i> | Hommes et femmes : (ND – 12 878) | nd | nd | NS | NS | NS |
| Hagmar et coll. (2001a) Suède <i>Étude transversale</i> | Hommes : « 10 ^e centile au 90 ^e centile » : (672 – 6 043) | NS | NS | NS | NS | NS |
| Hagmar et coll. (2001b) Suède <i>Étude transversale</i> | Femmes : (99 – 4 823) | ↓ | NS | NS | NS | NS |

Note : NS = non significatif; nd = non disponible; variation anormale = variation en dehors de l'intervalle normal; ↓ = taux de l'hormone significativement diminué; ↑/↓ = taux d'hormone en dehors de l'intervalle considéré normal (< 0,15 - > 3 mU/L).

En résumé, l'analyse des résultats synthétisés dans le Tableau 11-32 montre que Persky et coll. (2001) ont obtenu une corrélation négative significative entre l'exposition aux BPC et des variations, d'une part, des niveaux de T₄ total et de FT₄ chez les femmes non enceintes et, d'autre part, des niveaux de T₄ total chez les hommes. Quant à Hagmar et coll. (2001b), ils ont observé, chez la femme non enceinte, une relation entre cette exposition et des variations des niveaux de T₃ totale. Dans ces deux études, aucun lien avec le taux de TSH n'a pu être mis en évidence. Dans l'étude de Sala et coll. (2001), alors que les niveaux d'exposition obtenus apparaissaient supérieurs à ceux de Persky et coll. (2001) et de Hagmar et coll. (2001b), aucun lien avec les hormones thyroïdiennes n'a été remarqué. Il faut souligner que, d'abord, dans l'étude de Persky et coll. (2001), les variations des niveaux hormonaux demeuraient dans l'intervalle physiologique et, ensuite, dans l'étude réalisée par Hagmar et coll. (2001b), la concentration des BPC et l'âge des participants réunis n'expliquaient que 6 % de la variance de la concentration de T₃ totale. Cependant, les résultats se rapportant au taux de TSH corroboraient entre les quatre études (Persky et coll., 2001; Sala et coll., 2001; Hagmar et coll., 2001a et b). Les résultats obtenus par Langer et coll. (2003) chez les femmes des secteurs pollués et contrôles et chez les hommes du secteur contrôle corroborent ceux des précédents auteurs. Langer et coll. (2003) ont observé une association avec une variation du taux de TSH en dehors de l'intervalle considéré normal seulement chez les hommes du secteur pollué dont les charges corporelles en BPC étaient de $17\,707 \pm 2\,717 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides.

Effet des BPC sur le volume thyroïdien chez la femme non enceinte et chez l'homme

L'effet de l'exposition aux BPC, évaluée par des mesures dans les tissus biologiques, sur le volume thyroïdien chez la femme non enceinte et chez l'homme a été analysé dans une étude seulement, celle de Langer et coll. (2001). De ce fait, la constance d'une telle association ne peut être vérifiée à partir des résultats obtenus dans plusieurs études. Néanmoins, d'une part, le volume thyroïdien a été évalué par échographie réduisant ainsi certaines incertitudes pouvant être liées à l'examineur et, d'autre part, différentes stratifications de l'exposition ont été considérées, donnant l'opportunité d'analyser la constance des différents résultats de l'étude. Les résultats obtenus par Langer et coll. (2001) sont synthétisés au Tableau 11-33.

Tableau 11-33 Résultats de l'étude ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le volume thyroïdien chez la femme non enceinte et chez l'homme

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | Résultats observés pour le volume thyroïdien chez la femme non enceinte et chez l'homme |
|--|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | |
| Langer et coll. (2003) Slovaquie – région industrielle Étude transversale | <i>Sérum sanguin</i> | Volume de la glande thyroïde |
| | « Groupe bas » : < 19 463 ^a « Groupe élevé » : > 19 463 ^a | - Comparaison groupe « bas » vs « élevé » : p = 0,001 Moyenne \pm SE : ♦ « Groupe bas » : 14,2 \pm 0,29 mL (n = 438) ♦ « Groupe élevé » : 18,7 \pm 2,32 mL (n = 23) |
| | 4^e quartiles des 2 secteurs Moyenne \pm SD (étendue) | - Comparaison du 4^e quartile des 2 secteurs : p = 0,016 ^b Moyenne \pm SE : ♦ « Secteur non pollué » : 13,32 \pm 5,26 mL ♦ « Secteur pollué » : 18,78 \pm 7,80 mL |
| | « Secteur non pollué » : 5 455 \pm 858 ^a (4 297 – 7 121) ^a « Secteur pollué » : 37 209 \pm 22 205 ^a (18 974 – 114 183) ^a | |
| | Comparaison des deux sexes (Moyenne \pm SD) | - Comparaison secteur pollué vs contrôle pour chacun des deux sexes : |
| | ♦ Femmes « Secteur non pollué » : 4 546 \pm 944 ^a « Secteur pollué » : 12 080 \pm 1 862 ^a ♦ Hommes « Secteur non pollué » : 4 379 \pm 286 ^a « Secteur pollué » : 17 705 \pm 2 717 ^a | ♦ Femmes : NS (n = 221) ♦ Hommes - % de volume thyroïdien > 20 mL : p = 0,001 (n = 240) « Secteur non pollué » : 6,1 % « Secteur pollué » : 30,5 % |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration des BPC totaux.

^b L'effectif n'est pas disponible.

Le Tableau 11-33 montre que Langer et coll. (2003) ont analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le volume thyroïdien de trois façons. Dans un premier temps, les volumes thyroïdiens de l'ensemble des individus à l'étude, secteur pollué et secteur non pollué confondus, ont été comparés selon les niveaux plasmatiques de BPC, dichotomisés comme suit : inférieurs ou supérieurs à 19 463 µg/kg de lipides plasmatiques. Langer et coll. (2003) ont obtenu des volumes de la thyroïde (moyenne ± SE) de $18,7 \pm 2,32$ mL chez 23 sujets (17 hommes et six femmes) qui présentaient des niveaux de BPC dans les lipides plasmatiques au-dessus de 19 463 µg/kg de lipides (« Groupe élevé »). Chez les 438 sujets restants, pour lesquels la charge corporelle en BPC était inférieure à cette valeur (« Groupe bas »), le volume de la thyroïde était significativement plus faible ($p < 0,001$) et se situait à $14,2 \pm 0,29$ mL. Dans un deuxième temps, Langer et coll. (2003) ont séparé le groupe du secteur pollué de celui du secteur non pollué et les charges corporelles, dans chaque secteur, ont été catégorisées en quartiles. Dans le secteur pollué, les volumes thyroïdiens moyens dans les différents quartiles étaient significativement plus élevés que ceux obtenus dans la région contrôle ($p < 0,001$). La comparaison du dernier quartile des deux groupes a montré que le volume thyroïdien était de $13,32 \pm 5,26$ mL dans le groupe de la région non polluée, pour lequel l'étendue de la concentration sérique moyenne était de 4 297– 7 121 µg/kg de lipides, et de $18,78 \pm 7,80$ mL dans le groupe de la région polluée, pour lequel cette variable se situait entre 18 974 – 114 183 µg/kg de lipides. La différence entre les volumes ainsi mesurés était statistiquement significative ($p = 0,016$).

Dans une analyse finale, Langer et coll. (2001) ont stratifié l'exposition aux BPC selon le sexe à la fois dans le secteur pollué et le secteur contrôle. Les femmes présentaient des charges corporelles moyennes (\pm SD) de $12\,080 \pm 1\,862$ µg/kg de lipides dans le secteur pollué et de $4\,546 \pm 944$ µg/kg de lipides dans le secteur contrôle; les valeurs correspondantes chez les hommes étaient de $17\,705 \pm 2\,717$ µg/kg de lipides dans le secteur pollué et de $4\,379 \pm 286$ µg/kg de lipides dans le secteur contrôle. Concernant les volumes thyroïdiens mesurés dans les deux secteurs, alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée chez les femmes du secteur pollué par rapport à celles du secteur contrôle, chez les hommes, les volumes de plus de 20 mL étaient significativement plus fréquents dans le secteur pollué comparée au secteur contrôle. Sur la base des résultats obtenus dans cette étude, il est possible d'écarter un effet d'exposition aux BPC sur le volume thyroïdien chez l'adulte pour des charges corporelles équivalentes ou inférieures à celles obtenues chez les femmes.

Dans une étude antérieure, Langer et coll. (1998) avaient réalisé un devis transversal dans lequel ils ont évalué la prévalence de volumes thyroïdiens élevés chez des travailleurs de la même entreprise ayant fabriqué de l'AR 1242 entre 1955 et 1985 (« Groupe exposé ») par rapport à des individus n'ayant jamais travaillé dans l'entreprise (« Groupe de référence »). Dans cette étude, les résultats obtenus montraient que les employés de l'entreprise présentaient des volumes de la glande thyroïde significativement plus élevés que les sujets contrôles, sans qu'une confirmation par des mesures biologiques ait pu être obtenue.

11.5.3.2 Effets des BPC sur la prévalence du diabète chez la femme non enceinte et chez l'homme

L'effet des BPC sur la prévalence du diabète chez la femme non enceinte et chez l'homme a été étudié dans une seule étude menée en Suède par Rylander et coll. (2005). De ce fait, la constance des résultats ne peut être vérifiée sur la base de la comparaison de plusieurs études. Néanmoins, étant donné que les auteurs ont analysé l'association entre l'exposition aux BPC et la prévalence du diabète en effectuant deux types d'analyses statistiques, la constance peut au moins être vérifiée sur la base des résultats obtenus pour chacune des analyses. Le Tableau 11-34 résume les résultats obtenus dans cette étude.

Tableau 11-34 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le diabète chez la femme non enceinte et chez l'homme

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | Résultats observés pour le diabète sucré chez la femme non enceinte et chez l'homme |
|--------------------------|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | |
| Rylander et coll. (2005) | <i>Sérum sanguin</i> | Prévalence du diabète selon les niveaux d'exposition (tertiles) – Analyse de tendance |
| | Hommes (n = 196) et femmes (n = 184) : « 1 ^{er} tertile » : < 1 802 ^a « 2 ^e tertile » : 1 802 – 2952 ^a « 3 ^e tertile » : > 2 952 ^a | Hommes : \uparrow ; p = 0,005 (n = 196) Femmes : NS (n = 184) OR si la charge corporelle de BPC 153 est augmentée de 1 609^a $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides Hommes + femmes : OR = 1,16 IC 95 % = (1,03 – 1,32); p = 0,03 (n = 380) Hommes : OR = 1,20 IC 95 % = (1,04 – 1,39); p = 0,01 (n = 196) Femmes : OR = 1,06 IC 95 % = (0,75 – 1,50); p = 0,94 (n = 184) |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration des BPC totaux.

Le Tableau 11-34 montre que, dans la population à l'étude, composée de pêcheurs de la mer Baltique et de leurs épouses, les concentrations sériques s'étalaient, du premier tertile au troisième, entre moins de 1 802 à plus de 2 952 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (Rylander et coll., 2005). Dans un premier temps, Rylander et coll. (2005) ont comparé la prévalence du diabète selon les tertiles de l'exposition aux BPC. L'analyse de tendance a montré que l'augmentation de la charge corporelle en BPC était reliée de manière significative à une augmentation de la prévalence du diabète sucré chez l'homme (p = 0,05). En revanche, chez la femme, aucun lien significatif n'a été observé entre ces deux paramètres (p = 0,94). De plus, Rylander et coll. (2005) ont obtenu qu'une augmentation de la concentration plasmatique des BPC totaux équivalente à 1 609 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides était associée significativement à une augmentation de la prévalence du diabète sucré (OR = 1,16; IC 95 % = 1,03 – 1,32; p = 0,03). Cependant, après stratification selon le sexe, cette association demeurait significative seulement chez les hommes (OR = 1,20; IC 95 % = 1,04 – 1,39; p = 0,01) et disparaissait chez les femmes (Tableau 11-28). Il apparaît donc, sur la base de ces données, que le sexe pourrait être un modificateur d'effet. Toutefois, sur la base d'une seule étude, la constance de la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence du diabète sucré chez l'adulte ne peut être vérifiée.

11.5.3.3 Effets des BPC sur les hormones stéroïdiennes chez l'homme

Les résultats des études ayant évalué la relation entre l'exposition aux BPC et le niveau des hormones stéroïdiennes chez l'homme sont présentés au Tableau 11-29. Dans l'étude menée par Persky et coll. (2001), l'exposition aux BPC a été estimée à partir de la mesure des BPC dans le sérum sanguin ou encore en termes de consommation de poissons. En revanche, dans leur étude, Hagmar et coll. (2001a) ont seulement tenu compte de l'exposition aux BPC selon leurs niveaux plasmatiques (Tableau 11-29). Les hormones stéroïdiennes mesurées ont été : *i*) la « Estrone sulfate » (Oestrone), *ii*) la « Follicule-Stimulating Hormone » (FSH ou hormone folliculo-stimulante), *iii*) la « Luteinizing Hormone » (LH ou Lutéostimuline), *iv*) la « Sexual-Hormone Binding Globulin » (SHBG), ainsi que *v*) SHBG lié à la testostérone et *vi*) la testostérone totale ou sous forme libre (Tableau 11-35).

Tableau 11-35 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et le taux des hormones stéroïdiennes

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | Résultats observés pour les hormones stéroïdiennes chez l'homme |
|--|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | |
| Persky et coll. (2001) États-Unis - Wisconsin, Michigan, Ohio, Illinois et Indiana (Consortium pour l'évaluation de l'effet de la consommation de poissons sur la santé de la région des Grands Lacs) Étude transversale | Sérum sanguin | Niveau plasmatique de estrone sulfate, FSH, LH, testostérone totale et libre SHBG et SHBG lié à la testostérone – Groupe exposé vs Groupe témoin |
| | Moyenne géométrique Hommes : « Groupe exposé » (> 117 repas de poissons /année) : 822,2 « Groupe témoin » (0 repas/année ou < 6 repas depuis 1970) : 201 | <ul style="list-style-type: none"> ♦ Estrone sulfate : NS (n = 178) ♦ FSH : NS (n = 178) ♦ LH : NS (n = 178) ♦ SHBG : NS (n = 178) ♦ Testostérone : NS (n = 178) ♦ Testostérone libre : NS (n = 178) ♦ SHBG lié à la testostérone : ↓; p < 0,05 (n = 178) |
| | Consommation de poissons des Grands Lacs | |
| | Le nombre de repas de poissons des Grands Lacs | NS |
| | Le nombre d'années de consommation des Grands Lacs | NS |
| Hagmar et coll. (2001a) Suède – Côte Est Île de Lettonie Étude transversale | Plasma sanguin | Niveau plasmatique de FSH, LH, prolactine, testostérone totale et libre et SHBG – analyse de régression multiple |
| | Hommes suédois et lettons : « 10e centile » : 672 ^a « 50e centile » : 1 900 ^a « 90e centile » : 6 043 ^a | <ul style="list-style-type: none"> ♦ Testostérone libre : $r^2 = 0,12$; p = 0,03; (n = 110) ♦ Testostérone totale : NS (n = 110) ♦ FSH : NS (n = 110) ♦ LH : NS (n = 110) ♦ SHBG : NS (n = 110) |

Note : NS = non significatif; «Estrone sulfate» = Oestrone; FSH = « Follicule-Stimulating Hormone » (Hormone folliculo-stimulante); LH = « Luteinizing Hormone » (Lutéostimuline); SHBG = « Sexual-Hormone Binding Globulin »

^a Valeur pondérée pour être exprimée en terme de concentration des BPC totaux

L'analyse des données synthétisées dans le Tableau 11-35 montre une constance dans les résultats obtenus pour l'effet des BPC sur le niveau des hormones FSH, LH, SHBG et la testostérone totale. En effet, Persky et coll. (2001) comme Hagmar et coll. (2001a) n'ont mis en évidence aucune relation entre l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits, et une variation du taux de ces hormones (Tableau 11-35). Concernant l'effet de l'exposition aux BPC sur le niveau de testostérone libre, l'inconstance observée entre les deux études pourrait être attribuée au fait que dans l'étude de Hagmar et coll. (2001a), les charges corporelles atteindraient des limites supérieures. Toutefois, Persky et coll. (2001) ayant exprimé l'exposition aux BPC par la moyenne géométrique des concentrations plasmatiques obtenues sans fournir l'écart type de la distribution, l'étendue des charges corporelles pour cette population ne peut être approximée. Ainsi, ces deux études ne peuvent être comparées sur la base des charges corporelles respectives. Il faut souligner que Hagmar et coll. (2001a) admettaient que leurs résultats ne soutiennent pas l'hypothèse que l'exposition aux composés organohalogénés, dont les BPC, par la consommation de poissons contaminés puisse affecter les niveaux des hormones thyroïdiennes ou stéroïdiennes chez les hommes. La constance des données disponibles sur la relation entre l'exposition aux BPC et les niveaux de SHBG liée à la testostérone ne peut être déterminée, Persky et coll. (2001) ayant été les seuls à avoir analysé cette association.

11.5.4 L'existence d'un gradient « concentration-réponse »

L'existence d'un gradient « concentration-réponse » a été analysée d'abord pour les effets de l'exposition aux BPC sur les hormones thyroïdiennes et sur la TSH et, ensuite, pour ces effets sur le volume thyroïdien.

11.5.4.1 Les hormones thyroïdiennes

Dans certaines études, prises individuellement, une association statistiquement significative a été observée entre l'accroissement de l'exposition aux BPC et des variations du taux des hormones T₃ et T₄ sous forme de concentrations totales ou de fractions libres. Toutefois, il ressort clairement de l'intégration de l'ensemble des recherches que cette variation demeurerait le plus souvent dans un intervalle physiologique et qu'elle était sans impact clinique sur la santé.

Comme il a été discuté dans la section 10.4.1, il est difficile de mettre en évidence des altérations de la fonction thyroïdienne sur la base des concentrations hormonales; d'une part, la production hormonale n'est pas égale au cours d'une journée et, d'autre part, des mécanismes de régulation peuvent compenser un effet négatif sans que ce dernier ne puisse être détecté. De ce fait, les données se rapportant à la T₃ ou à la T₄, qu'elles soient exprimées sous forme de concentrations totales ou de fractions libres, n'ont pas été utilisées pour la détermination d'une charge corporelle de BPC pouvant induire une détérioration de la fonction thyroïdienne. La revue de la littérature a montré, en effet, que non seulement ces variations peuvent être simplement circadiennes mais qu'en plus, un grand nombre de facteurs de confusion pourrait en être l'origine. Ces facteurs sont d'autant plus difficiles à contrôler lorsqu'il s'agit de populations exposées à différents contaminants, fortement corrélés aux BPC, par la consommation de poissons.

11.5.4.2 L'hormone TSH

L'analyse du Tableau 11-32 montre que chez la femme non enceinte et chez l'homme, l'étude menée par Langer et coll. (2003) a montré une association entre l'exposition aux BPC et une variation significative du taux de TSH en dehors de l'intervalle physiologique. La détermination d'un seuil en-dessous duquel aucune relation entre ces deux paramètres n'a été observée pourrait être basée sur les résultats obtenus chez les femmes. En effet, alors que chez les hommes, Langer et coll. (2003) ont mesuré des taux de TSH en dehors de l'intervalle physiologique pour cette hormone pour les hommes du secteur pollué comparé au secteur contrôle, aucune différence n'a été observée entre les deux secteurs pour les femmes. De plus, la variation du taux de TSH chez les hommes était accompagnée d'une augmentation du volume thyroïdien. Étant donné que l'hormone TSH favorise la croissance des cellules de la thyroïde, cet indicateur d'effet peut paraître pertinent à considérer dans le cadre de ce rapport. Les concentrations moyennes (\pm SD) décrites chez les femmes étaient de $4\,546 \pm 944$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques dans le secteur non pollué et de $12\,080 \pm 1\,862$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques dans le secteur contrôle.

Chez la femme enceinte, l'analyse de la relation entre l'exposition aux BPC totaux et la variation du taux de TSH n'a pas montré d'association significative. En effet, sur la base de l'analyse des résultats obtenus par Takser et coll. (2005), Steuerwald et coll. (2000) et Koopman_Esseboom et coll. (1994), aucune variation de TSH, en dehors de l'intervalle physiologique pour cette hormone, n'a été attribuée à une exposition aux BPC pouvant atteindre 25 109 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (Tableau 11-26).

Chez l'enfant en bas âge, deux études sur sept, celles menées par Sandau et coll. (2002) et par Koopman-Esseboom et coll. (1994) ont montré une corrélation significative entre l'exposition aux BPC et les taux de TSH (Tableau 11-28). Cependant, alors que les premiers ont observé une corrélation négative entre les deux paramètres, les seconds ont obtenu la corrélation positive. D'autre part, Sandau et coll. (2002) n'ont observé aucune corrélation significative entre les BPC et les niveaux de FT₄ et de TT₃, ce qui ne permet pas d'impliquer ces deux dernières hormones dans la variation du taux de TSH. Toutefois, cette dernière pourrait être attribuée, en partie ou en totalité, à la faible puissance de cette étude (n = 20).

Concernant l'étude menée par Koopman-Esseboom et coll. (1994) dans la cohorte des Pays-Bas, en assumant que les niveaux d'exposition sont du même ordre que ceux mesurés par Longnecker et coll. (2000) dans la cohorte de la Caroline du Nord, comme l'ont suggéré ces derniers auteurs, les résultats des deux études se contredisent. Or, Koopman-Esseboom et coll. (1994) admettent que leur étude ne peut permettre d'attribuer indubitablement aux BPC ou aux dioxines et furannes les effets observés. De plus, l'exposition à ces deux derniers contaminants apparaîtrait plus élevée aux Pays-Bas qu'en Caroline du Nord (Longnecker et coll., 2000). Ainsi, en tenant compte des limites statistiques des études menées, d'une part, par Koopman-Esseboom et coll. (1994) et, d'autre part, par Sandau et coll. (2002), les données disponibles ne permettent pas d'établir clairement un lien entre l'exposition prénatale aux BPC, aux niveaux décrits dans l'ensemble des études, et le taux de TSH chez les enfants en bas âge. Quant à l'adolescent, les contradictions observées entre l'étude de Osius et coll. (1999) et celle de Schell et coll. (2002) ne permettent pas de conclure en une relation causale entre l'exposition aux BPC et la variation du taux de TSH (Tableau 11-30).

Comme pour les hormones thyroïdiennes, il faut être conscient que la TSH connaît aussi une variation circadienne. Maes et coll. (1997) ont mis en évidence, en plus d'une variation circadienne du taux de TSH, une variation saisonnière significative et les auteurs ont observé les valeurs les plus faibles de TSH au printemps. La variation annuelle exprimée en pourcentage de la moyenne obtenue était de 29,1 % pour la TSH. Par ailleurs, ces auteurs ont obtenu un coefficient de variation intra-individuelle de 29,3 % et celui de la variation inter-individuelle de 48,4 % respectivement. De ce fait, les concentrations des hormones sont telles que les intervalles de référence basés sur une moyenne de la population ne peuvent identifier correctement des variations importantes chez les différents sujets (Maes et coll., 1997). Il apparaît que même si, sur la base de cette revue de la littérature des études épidémiologiques, une relation « charge corporelle – effet » n'ayant pas induit d'effet sur TSH peut être mise en évidence, ces indicateurs d'effet demeurent imprégnés d'incertitudes et peu spécifiques aux BPC, aux niveaux d'exposition décrits.

11.5.4.3 Le volume thyroïdien

Comme il a été déjà mentionné précédemment, l'étude réalisée par Langer et coll. (2003) est la seule à avoir évalué le volume thyroïdien comme indicateur d'un dysfonctionnement de la glande thyroïde. De plus, les résultats obtenus sur la relation entre l'exposition aux BPC et le volume thyroïdien, selon différentes analyses statistiques, corroboraient et aucune inconstance n'a pu être relevée. En effet, la comparaison des participants du secteur pollué avec ceux du secteur non pollué (Tableau 11-33) a montré que des concentrations moyennes (\pm SD) inférieures à $4\,546 \pm 944$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides sériques chez les femmes et inférieures à $4\,379 \pm 286$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides sériques chez l'homme n'était pas reliée à une prévalence accrue de volumes thyroïdiens supérieurs à 20 mL. Cette relation « charge corporelle – effet » n'a pas été contredite par les résultats obtenus par Langer et coll. (2003) dans l'ensemble de la population, puisque seul le groupe dont les concentrations des BPC dans le sérum sanguin étaient supérieures à $19\,463$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides présentaient un volume thyroïdien moyen de plus de 18 mL. De même, la comparaison des participants du quatrième quartile des deux secteurs a montré que dans le secteur pollué, où ces niveaux s'étaient entre $18\,974$ et $114\,183$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, un pourcentage de volumes thyroïdiens supérieurs à 20 mL était cinq fois plus élevé comparé au secteur contrôle (Tableau 11-33). Dans ce dernier, les concentrations mesurées se situaient entre $4\,297$ et $7\,121$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (Tableau 11-33).

Concernant le groupe du secteur pollué, il était composé d'anciens employés de l'entreprise qui fabriquaient de l'AR-1254 et comprenait 59 hommes et 42 femmes. La comparaison des personnes résidant dans la région polluée et présentant un volume thyroïdien supérieur à 20 mL a montré une proportion d'hommes trois fois plus élevée que celle des femmes (18 hommes versus six femmes). Il peut être déduit que les 23 personnes qui présentaient un volume thyroïdien supérieur à 20 mL étaient surtout des hommes. Par ailleurs, c'est chez les hommes du secteur pollué que les auteurs ont observé des anomalies indiquant certains changements de la fonction thyroïdienne, comparativement aux hommes de la région contrôle. Les changements de la fonction thyroïdienne (volumes thyroïdiens de plus de 20 mL, hypoéchogénéité, nodules froids, anticorps anti-TPO et niveaux anormaux de l'hormone TSH) ont été retrouvés de 2,5 à 10 fois plus chez les hommes de la région polluée par rapport aux hommes de la région contrôle. Parmi les femmes, aucune différence significative n'a été observée entre le secteur pollué et le secteur contrôle.

Sur la base de ces données et en tenant compte des concentrations observées chez les femmes dans les deux secteurs, il est possible d'établir un niveau de BPC sans effet sur la fonction thyroïdienne chez la femme non enceinte et chez l'homme de 11 218 µg/kg de lipides plasmatiques. Cette valeur tient compte de la limite inférieure de l'étendue des charges corporelles observées chez les femmes du secteur pollué, estimée avec la moyenne \pm 3 SE. Cependant, étant donné que la charge corporelle maximale obtenue dans le secteur non pollué, à la fois chez les femmes et les hommes, est moindre, cette dernière apparaît encore plus sécuritaire. Cette dernière valeur limite serait alors établie à 7 121 µg/kg de lipides et tiendrait compte de la limite supérieure de l'étendue des concentrations sériques mesurées dans le secteur non pollué pour le quatrième quartile de l'exposition aux BPC. Langer et coll. (2003) ont proposé un niveau le plus faible avec effet de 19 463 µg/kg de lipides plasmatiques pour l'exposition aux BPC; cette analyse permet de proposer un niveau sans effet correspondant à 7 121 µg/kg pour l'exposition aux BPC et aux contaminants qui leurs sont corrélés dont les dioxines et furannes. Toutefois, il est important de souligner que le vrai niveau sans effet se situerait entre 7 121 et 19 463 µg/kg de lipides plasmatiques ou, plus précisément, entre 11 218 et 19 463 µg/kg de lipides.

11.5.5 La force d'association

Parmi les études réalisées chez l'adulte, les femmes non enceintes et les hommes, celle de Langer et coll. (2003) portait sur une population slovaque. Cette étude présente l'intérêt d'avoir, parmi les personnes exposées aux BPC, des anciens travailleurs d'une industrie fabriquant des composés similaires à l'AR-1242, ce qui a permis d'observer des charges corporelles en BPC élevées pouvant induire des effets toxiques. Les différences de volumes thyroïdiens entre les participants du « Groupe exposé » comparés au « Groupe contrôle », dans les différentes analyses statistiques, étaient franches. Cette différence du volume moyen pouvait être de 30 à 40 % environ entre le « Groupe élevé » ou dans le secteur pollué comparé au « Groupe bas » ou dans le secteur contrôle, respectivement (Tableau 11-27). La taille de la population à l'étude était élevée et était composée de 461 participants dont 221 femmes et 240 hommes. Par ailleurs, en terme de puissance, étant donné que la différence entre les groupes (« exposé » et « non exposé ») n'était pas faible et que la taille de l'échantillon apparaît être suffisante, on s'attendrait à ce que la précision des résultats soit élevée. Dans ce sens, les résultats obtenus par Langer et coll. (2003) ont une probabilité faible d'être attribuable au hasard. Le fait d'évaluer le volume thyroïdien par échographie réduit aussi un certain nombre d'incertitudes pouvant être reliées à l'examineur.

11.6 LES EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les effets de l'exposition aux BPC sur le système immunitaire ont été examinés uniquement chez l'enfant et ces effets ont été évalués entre la naissance et l'âge de sept ans. Parmi les études portant sur le sujet et revues dans le cadre de ce rapport, celles de Weisglass-Kuperus et coll. (1995, 2000 et 2004) ont été réalisées dans la cohorte des Pays-Bas, suivie par ailleurs pour les effets des BPC sur le développement mental et moteur ainsi que sur les systèmes endocrinien et neurologique. Les études publiées restantes, au nombre de quatre, ont été réalisées au Canada, au Nord du Québec, mais ont été menées dans différentes cohortes (Dewailly et coll., 2000; Belles-Isles et coll., 2002; Dallaire et coll., 2004; Dallaire, 2005).

11.6.1 Constance de l'association observée

Les effets des BPC sur système immunitaire de l'enfant ont été évalués en se basant, d'une part, sur la prévalence ou l'incidence d'infections dans un intervalle d'âge précis et, d'autre part, sur un ensemble de paramètres immunitaires susceptibles d'être stimulés afin d'assurer la défense de l'organisme contre les substances étrangères que sont les BPC. De ce fait, dans l'analyse comparative des résultats obtenus dans les différentes études publiées, la constance des associations observées a été vérifiée, dans un premier temps, entre l'exposition aux BPC et la prévalence ou l'incidence d'infections et, dans un deuxième temps, entre cette exposition et la variation des paramètres immunitaires.

11.6.1.1 Effets de l'exposition aux BPC sur la prévalence d'infections

La revue de la littérature portant sur la nature de l'association entre l'exposition aux BPC et les effets sur le système immunitaire a permis de constater que les auteurs, en grande majorité, se sont intéressés plus particulièrement aux infections de l'oreille moyenne. Un nombre plus restreint d'auteurs s'est aussi penché sur la relation entre cette exposition et la prévalence ou l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures (LRTI) et supérieures (URTI). Étant donné que l'accent a été plus particulièrement mis sur ces trois types d'infections, la constance des résultats obtenus sur leurs relations avec l'exposition aux BPC a été conduite. Outre ce type d'infections, au Canada, Dallaire et coll. (2004) ont considéré les infections gastro-intestinales et Dewailly et coll. (2000), une variété de problèmes dermatologiques (impétigo, cellulite, allergies et eczéma). Aux Pays-Bas, en plus des otites moyennes, Weisglas-Kuperus et coll. (2000, 2004) ont considéré la varicelle, les réactions allergiques et l'asthme. De plus, Weisglas-Kuperus et coll. (2000) ont aussi évalué l'effet des BPC sur la prévalence de la scarlatine et de l'eczéma. Ainsi, pour ces dernières infections considérées d'une manière marginale dans l'une ou l'autre des études, la constance des résultats n'a pas été réalisée.

Les otites moyennes

Les résultats des études ayant évalué la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des otites moyennes chez l'enfant sont présentés dans le Tableau 11-36.

Tableau 11-36 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des otites moyennes

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur la prévalence ou l'incidence des otites moyennes (OM) |
|-------------------------------------|---|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Dewailly. et coll. (2000) | <i>Exposition prénatale : le lait maternel au 3^e jour après la naissance</i> | | De 0 à 12 mois – Nombre d'épisodes d'OM^d – enfants allaités vs enfants non allaités NS (n = 118) |
| Canada-Nord du Québec | « 1 ^{er} tertile » (référence) : < 1 179 ^a « 2 ^e tertile » : 1 179 - 2 803 ^a « 3 ^e tertile » : > 2 803 ^a | « 1 ^{er} tertile » (référence) : < 880 ^{a, c} « 2 ^e tertile » : (880 – 2 092) ^{a, c} « 3 ^e tertile » : > 2 092 ^{a, c} | De 0 à 12 mois – RR (IC 95 %) de ≥ 1 ou ≥ 3 épisodes d'OM aiguës - 2^e, 3^e tertile vs le 1^{er} chez les enfants allaités ♦ 2 ^e tertile : NS (n = 43) ♦ 3 ^e tertile : NS (n = 44) |
| Étude de cohorte prospective | | | |
| Dallaire et coll. (2004) | <i>Exposition prénatale : le plasma maternel à la naissance</i> | | De 0 à 6 et de 0 à 12 mois – Incidence OM – RR (IC 95 %) pour 2^e, 3^e et 4^e quartiles vs le 1^{er} |
| Canada-Nord du Québec | « 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a « 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a « 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a | « 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a « 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a « 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a | De 0 à 6 mois et de 0 à 12 mois : « 2 ^e quartile » : NS (n = 86) « 3 ^e quartile » : NS (n = 92) « 4 ^e quartile » : NS (n = 91) |
| Étude de cohorte prospective | <i>Exposition postnatale évaluée : le plasma des enfants à 7 mois</i> | | De 6 à 12 mois - Incidence OM – RR (IC 95 %) pour 2^e, 3^e et 4^e quartiles vs le 1^{er} |
| | 1 ^{er} quartile (référence) (n = 46): < 174 ^a « 2 ^e quartile » : 174 – 592 ^a « 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a | 1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a « 2 ^e quartile » : 174 – 592,3 ^a « 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a | NS ^e |
| Dallaire (2005) | <i>Sang du cordon ombilical</i> | | De 0 à 5 ans – Incidence des OM aiguës – analyse de régression multiple et logistique |
| Canada-Nunavik | Moyenne géométrique : 582 ^a « 1 ^{er} quartile » : 239 ^a « 2 ^e quartile » : 483 ^a « 3 ^e quartile » : 751 ^a « 4 ^e quartile » : 1 424 ^a | Moyenne géométrique : 949 ^{a, c} « 1 ^{er} quartile » : 390 ^{a, c} « 2 ^e quartile » : 787 ^{a, c} « 3 ^e quartile » : 1 224 ^{a, c} « 4 ^e quartile » : 2 321 ^{a, c} | ♦ Modèle A (n = 330) - Variable exposition continue : NS - Variable exposition catégorique : RR (IC 95 %) - pour 2 ^e , 3 ^e et 4 ^e quartiles vs le 1 ^{er} « 2 ^e quartile » : 1,15 (1,01 – 1,31) « 3 ^e quartile » : 1,26 (1,11 – 1,43) « 4 ^e quartile » : 1,37 (1,20 – 1,55) ♦ Modèle B (n = 90) - Variable exposition continue : NS - Variable exposition catégorique : NS |
| Étude de cohorte prospective | | | |

Tableau 11-36 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des otites moyennes (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur la prévalence ou incidence des otites moyennes (OM) |
|---|---|---|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides) | |
| Weisglas-Kuperus et coll. (1995) | <i>Plasma maternel</i> | | De 0 à 18 mois – Nombre d'épisodes d'otites moyennes – analyse de corrélation |
| Pays-Bas | Moyenne : 555 ^b SD : 242 ^b | Moyenne : 555 ^b SD : 242 ^b | NS (n = 206) |
| Étude de cohorte prospective | | | |
| | <i>Exposition prénatale : le plasma maternel</i> | | De 0 à 42 mois – Prévalence des OM – OR (IC95 %) relié à \uparrow de 247 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides |
| | Médiane : 510 ^b Étendue : 145 – 1 812 ^b | Médiane : 510 ^b Étendue : 145 – 1 812 ^b | |
| | <i>Exposition prénatale : le plasma du cordon ombilical</i> | | NS (n = 175) |
| | Médiane : 328 ^b Étendue : 65 – 1 703 ^b | Médiane : 328 ^b Étendue : 65 – 1 703 ^b | |
| | <i>Exposition prénatale : le lait maternel (ng TEQ/Kg de lipides)</i> | | De 0 à 42 mois – Prévalence des OM récurrentes – OR (IC 95 %) relié à \uparrow de 1 ng TEQ/kg lipides |
| Weisglas-Kuperus et coll. (2000) | Médiane (étendue) TEQ BPC coplanaires (n=81) : 14,9(4,4 – 45,7) TEQ mono-ortho BPC (n=85) : 14,0 (3,2 – 44,4) TEQ dioxines (n=71): 35,8 (10,2 – 87,2) | Médiane (étendue) TEQ BPC coplanaires (n=81) : 14,9(4,4 – 45,7) TEQ mono-ortho BPC (n=85) : 14,0 (3,2 – 44,4) TEQ dioxines (n=71): 35,8 (10,2 – 87,2) | <ul style="list-style-type: none"> ♦ TEQ BPC coplanaires : 1,10 (1,00 – 1,20); p = 0,04 (n = 81) ♦ TEQ mono-orthoBPC : 1,17 (1,04 – 1,32); p = 0,01 (n = 85) ♦ TEQ dioxines : 1,06 (1,00 – 1,11); p = 0,04 (n=71) |
| Pays-Bas | | | |
| Étude de cohorte prospective | | | |
| | <i>Charge corporelle courante par le plasma enfants à 42 mois</i> | | De 0 à 42 mois – Prévalence des OM – OR (IC95 %) relié à \uparrow de 312 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides |
| | Médiane (étendue) 112 (25 – 1 841) ^b ♦ Enfants non allaités : 65 (25 – 143) ^b ♦ Enfants allaités : 280 (72 – 1 841) ^c - Allaités < 16 semaines : 187 (75 – 359) ^b - Allaités \geq 16 semaines : 324 (72-1 841) ^b | Médiane (étendue) 112 (25 – 1 841) ^b ♦ Enfants non allaités : 65 (25 – 143) ^b ♦ Enfants allaités : 280 (72 – 1 841) ^c - Allaités < 16 semaines : 187 (75 – 359) ^b - Allaités \geq 16 semaines : 324 (72-1 841) ^b | 3,06 (1,17 – 7,98); p = 0,02 (n = 175) De 0 à 42 mois – OM selon la durée d'allaitement – OR (IC95 %) ♦ Enfants allaités vs non allaités : NS (n=175) ♦ Enfants allaités < 16 vs allaités \geq 16 semaines : NS (n = 91) |

Tableau 11-36 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des otites moyennes (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur la prévalence ou incidence des otites moyennes (OM) |
|----------------------------------|---|---|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Weisglas-Kuperus et coll. (2004) | <i>Plasma maternel</i> | | De 3 à 7 ans – OM récurrentes – OR (IC 95 %), « Élevé » vs « Bas » |
| | Médiane (n = 167) : 508 ^b Étendue : (180 – 1 256) ^b | Médiane (n = 167) : 508 ^b Étendue : (180 – 1 256) ^b | |
| | <i>Plasma cordon ombilical</i> | | NS (n = 167) |
| | Médiane (n = 152) : 336 ^b Étendue : (65 – 1 630) ^b | Médiane (n = 152) : 547 ^{b,c} Étendue : (107 – 2 657) ^{b,c} | |
| Pays-Bas | <i>Lait maternel</i> | | 3 à 7 ans – OM récurrentes – OR (IC 95 %) : |
| Étude de cohorte prospective | Médiane (n = 86) : 894 ^a Étendue : (390 – 1 834) ^a ♦ Enfants allaités < 16 semaines : 917 (459 – 1 834) ^a ♦ Enfants allaités ≥ 16 semaines : 871 (390 – 1 834) ^a | Médiane (n = 86) : 667 ^{a,c} Étendue : (291 – 1 369) ^{a,c} ♦ Enfants allaités < 16 semaines : 684 (342 – 1 369) ^{a,c} ♦ Enfants allaités ≥ 16 semaines : 650 (291 – 1 369) ^{a,c} | ♦ « Élevé » vs « Bas » : 1,19 (1,01 – 1,41); p = 0,04 (n = 167) ♦ Allaités < 16 vs ≥ 16 semaines : 0,04 (0,00 – 0,89) (n = 92) ♦ Enfants allaités vs non allaités : NS (n = 167) |

Note : NS = non significatif; URTI = infections des voies respiratoires supérieures; LRTI = infections des voies respiratoires inférieures; Modèle A = un modèle qui tient compte des données recueillies dans les dossiers médicaux des participants; Modèle B = un modèle qui tient compte des données recueillies lors d'entrevues avec les participants.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^d En considérant des enfants avec ≥ 3 épisodes.

^e Effectif (n) non rapporté.

L'analyse du Tableau 11-36 montre deux tendances. D'une part, une constance est observée entre les résultats de Weisglas-Kuperus et coll. (1995), Dewailly et coll. (2000) et de Dallaire et coll. (2004). En effet, dans les trois études, aucune relation entre l'exposition pré- ou postnatale aux BPC et la prévalence des otites moyennes n'a été mise en évidence. D'autre part, les études menées par Weisglass-Kuperus et coll. (2000, 2004) et Dallaire (2005) ont montré la constance inverse; dans ces trois études, les auteurs ont observé une relation significative entre l'exposition aux BPC et la prévalence des otites moyennes. Néanmoins, certaines des divergences dans les résultats observés pourraient être en partie attribuées au fait que la collecte des données ne couvrait pas la même période de vie des enfants. En effet, alors que Dewailly et coll. (2000) et Dallaire et coll. (2004) ont répertorié les données sur l'incidence de cette infection chez les enfants entre la naissance et l'âge d'un an, la période couverte dans l'étude de Weisglass-Kuperus et coll. (1995) s'étalait entre la naissance et l'âge de 18 mois, et celle de l'étude de Weisglass-Kuperus et coll. (2000), entre la naissance et 42 mois. Par

ailleurs, l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (2004) portait sur la période entre l'âge préscolaire et scolaire soit de trois à sept ans et celle de Dallaire (2005) entre la naissance et l'âge de cinq ans.

En analysant les données se rapportant à l'exposition pré- et postnatale séparément, les données du Tableau 11-36 montrent que seuls Dallaire (2005) et Weisglas-Kuperus et coll. (2000) ont obtenu une association entre l'exposition prénatale aux BPC et l'incidence des otites moyennes. En effet, dans l'étude menée par Weisglas-Kuperus et coll. (2000), l'augmentation de l'exposition prénatale aux congénères BPC coplanaires et mono-ortho-chlorés de même que l'exposition aux dioxines, correspondant à 1 ng TEQ/kg de lipides, a été associée significativement à une recrudescence des otites moyennes récurrentes (Tableau 11-36). D'abord, les OR obtenus montrent que cette association était faible et la limite inférieure des intervalles de confiance était d'environ 1 (1,00 pour les congénères BPC coplanaires et pour les dioxines et 1,04 pour les congénères mono-ortho-chlorés). Ensuite, bien que la comparaison ne peut se faire sur la base des charges corporelles mesurées (Weisglas-Kuperus et coll. (2000) ayant exprimé les concentrations dans le lait maternel en équivalents toxiques, TEQ/kg de lipides), ces données contredisent celles observées, dans cette même étude, pour l'exposition prénatale évaluée dans le plasma maternel et dans le cordon ombilical. Aucun lien entre l'exposition prénatale ainsi évaluée et la prévalence des otites moyennes n'a été mis en évidence. Étant donné la corrélation élevée entre les différentes matrices biologiques (*i.e.*, plasma maternel, plasma du cordon ombilical et lait maternel à la naissance), les effets observés ne peuvent être attribués avec certitudes à l'exposition aux BPC.

Quant à l'étude de Dallaire (2005), l'analyse des données obtenues avec le modèle A montre des inconstances. En effet, alors qu'aucune association n'a été observée entre l'incidence des otites moyennes et l'exposition prénatale aux BPC considérée comme une variable continue, une association positive significative avec cette infection a émergé chez les enfants du 2^e, 3^e et 4^e quartiles comparés à ceux du premier (Tableau 11-36). De plus, avec le modèle B, aucune association entre les BPC et l'incidence des otites moyennes aiguës n'a été mise en évidence. Encore une fois, les différentes contradictions ne permettent pas d'attribuer les effets observés indubitablement à l'exposition aux BPC.

Concernant l'exposition postnatale, Weisglas-Kuperus et coll. (2004) sont les seuls à avoir observé une association avec la prévalence des otites moyennes. Cependant, différentes contradictions peuvent être soulevées. Tout d'abord, une plus forte exposition postnatale aux BPC estimée par les concentrations dans le lait maternel a été associée à une prévalence plus élevée d'otites moyennes. Cependant, bien que significative, la limite inférieure de l'intervalle de confiance pour cette association était de 1,01 (Tableau 11-36). Parallèlement à ce résultat, les auteurs ont obtenu une prévalence des otites moyennes de 14 % chez les enfants allaités entre six et 16 semaines et de 6,8 % chez les enfants allaités 16 semaines ou plus. Par ailleurs, bien que la durée d'allaitement n'ait pas été reliée à une recrudescence des otites moyennes, une augmentation significative de la prévalence de ces infections a été associée à l'augmentation de la charge corporelle courante en BPC des enfants à l'âge de 42 mois (Weisglas-Kuperus et coll., 2000). Ces résultats suscitent effectivement des interrogations d'autant que la charge corporelle courante chez les enfants allaités était en moyenne trois à quatre fois plus élevée comparées à celles des enfants nourris au lait de formule.

Sur la base des données analysées, on ne peut mettre clairement en évidence l'existence d'une relation causale entre l'exposition pré- ou postnatale aux BPC, aux charges corporelles décrites, et une variation de la prévalence ou de l'incidence des otites moyennes.

Les infections des voies respiratoires supérieures

Les résultats des études ayant évalué la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des infections des voies respiratoires supérieures chez l'enfant sont présentés dans le Tableau 11-37. Ces données montrent que les trois études portant sur le sujet (Dewailly et coll., 2000; Dallaire et coll., 2004; Dallaire, 2005) ont été réalisées au Canada. Dans l'étude de Dewailly et coll. (2000), les résultats se rapportant aux infections des voies respiratoires supérieures (URTI) n'ont pas été classés sous ce nom. Dewailly et coll. (2000) ont plutôt rapporté plus spécifiquement les effets des BPC sur la prévalence des pharyngites, sinusites, rhinites, amygdalites, laryngites et trachéites. Dans la présente analyse, ces infections ont été analysées dans la catégorie des URTI (Tableau 11-37).

Tableau 11-37 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des infections des voies respiratoires supérieures

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur la prévalence des infections des voies respiratoires supérieures (URTI) |
|---|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Dewailly. et coll. (2000) | <i>Exposition prénatale : le lait maternel au 3^e jour après la naissance</i> | | De 0 à 12 mois - Pharyngite, sinusite, rhinite, amygdalite, laryngite et trachéite – RR (IC 95%) |
| Canada-Nord du Québec Étude de cohorte prospective | « 1 ^{er} tertile » (référence) : < 1 179 ^a « 2 ^e tertile » : 1 179 - 2 803 ^a « 3 ^e tertile » : > 2 803 ^a | « 1 ^{er} tertile » (référence) : < 880 ^{a,b} « 2 ^e tertile » : (880 – 2 092) ^{a,b} « 3 ^e tertile » : > 2 092 ^{a,b} | ♦ Enfants allaités vs non allaités : NS (de 0 à 3 mois, n = 155; de 4 à 7 mois, n = 158; de 8 à 12 mois, n = 133) |
| Dallaire et coll. (2004) | <i>Exposition prénatale : le plasma maternel à la naissance</i> | | De 0 à 6 mois et de 0 à 12 mois – RR (IC 95 %), 2^e, 3^e, 4^e quartile vs le 1^{er} |
| Canada-Nord du Québec Étude de cohorte prospective | « 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a « 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a « 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a | « 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a « 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a « 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a | « 2 ^e quartile » : NS (n = 86) « 3 ^e quartile » : NS (n = 92) « 4 ^e quartile » : NS (n = 91) |
| Canada-Nord du Québec Étude de cohorte prospective | <i>Exposition postnatale : le plasma des enfants à 7 mois</i> | | De 6 à 12 mois - Incidence des infections, RR (IC 95 %) pour 2^e, 3^e et 4^e quartiles vs le 1^{er} |
| | « 1 ^{er} quartile (référence) » : < 174 ^a « 2 ^e quartile » : 174 – 592 ^a « 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a | 1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a 2 ^e quartile : 174 – 592 ^a 3 ^e quartile : 592 – 1 237 ^a 4 ^e quartile : > 1 237 ^a | NS ^c |
| Dallaire (2005) | <i>Sang du cordon ombilical</i> | | De 0 à 5 ans, incidence des URTI – Analyse de régression multiple et logistique |
| Canada-Nunavik Étude de cohorte prospective | Moyenne géométrique : 582 ^a « 1 ^{er} quartile » (référence) : 239 ^a « 2 ^e quartile » : 483 ^a « 3 ^e quartile » : 751 ^a « 4 ^e quartile » : 1 424 ^a | Moyenne géométrique : 949 ^{a,b} « 1 ^{er} quartile » (référence) : 390 ^{a,b} « 2 ^e quartile » : 787 ^{a,b} « 3 ^e quartile » : 1 224 ^{a,b} « 4 ^e quartile » : 2 321 ^{a,b} | Modèle A (n = 330) ♦ Variable d'exposition continue : NS ♦ Variable d'exposition catégorique : RR (IC 95 %) – 2 ^e , 3 ^e et 4 ^e quartiles vs 1 ^{er} : NS Modèle B (n = 90) ♦ Variable d'exposition continue : NS ♦ Variable d'exposition catégorique : RR (IC 95 %) – 2 ^e , 3 ^e et 4 ^e quartiles vs 1 ^{er} : NS |

Note : NS = non significatif; URTI = infection des voies respiratoires supérieures; Modèle A = un modèle qui tient compte des données recueillies dans les dossiers médicaux des participants; Modèle B = un modèle qui tient compte des données recueillies lors d'entrevues avec les participants.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^b Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^c Effectif (n) non rapporté.

L'analyse des données du Tableau 11-37 montre une constance de l'absence de relation entre l'exposition pré- ou postnatale aux BPC et l'incidence des URTI chez les enfants entre la naissance et l'âge de cinq ans et entre la naissance et l'âge de 12 mois, respectivement. En effet, jusqu'à l'âge préscolaire (de 0 à 5 ans), aucun effet sur la prévalence des URTI n'a été attribué à une exposition prénatale pouvant être supérieure à 2 321 µg/kg de lipides EQPM. De même, durant la première année de vie, aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition postnatale et ce type d'infection pour des charges corporelles courantes atteignant plus de 1 237 µg/kg de lipides mesurées chez les enfants à l'âge de sept mois.

Les infections des voies respiratoires inférieures

Les effets des BPC sur l'incidence ou la prévalence des infections des voies respiratoires inférieures ont été analysés dans trois études menées au Canada et dans une étude réalisée dans la cohorte des Pays-Bas. Les résultats obtenus par Dewailly et coll. (2000), Dallaire et coll. (2004) et par Dallaire (2005) au Canada de même que ceux observés par Weisglas-Kuperus et coll. (2000) aux Pays-Bas sont synthétisés dans le Tableau 11-38. Dans l'étude de Dewailly et coll. (2000), à des fins de comparaison, les maladies pulmonaires, les bronchites et les bronchiolites ont été considérées la catégorie des infections de voies respiratoires inférieures (LRTI).

Tableau 11-38 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des infections des voies respiratoires inférieures

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur la prévalence des infections des voies respiratoires inférieures |
|-------------------------------------|---|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Dewailly. et coll. (2000) | <i>Exposition prénatale : le lait maternel au 3^e jour après la naissance</i> | | De 0 à 12 mois – RR (IC 95 %) – Enfants allaités vs non allaités |
| Canada-Nord du Québec | « 1 ^{er} tertile » (référence) : < 1 179 ^a « 2 ^e tertile » : 1 179 - 2 803 ^a « 3 ^e tertile » : > 2 803 ^a | « 1 ^{er} tertile » (référence) : < 880 ^{a,c} « 2 ^e tertile » : 880 – 2 092 ^{a,c} « 3 ^e tertile » : > 2 092 ^{a,c} | <ul style="list-style-type: none"> ♦ Infections pulmonaires : ↑ chez enfants non allaités (p ≤ 0,05; n = 133) ♦ Maladies pulmonaires, bronchites, bronchiolites : NS (de 0 à 3 mois, n = 155; de 4 à 7 mois, n = 158; de 8 à 12 mois, n = 133) |
| Dallaire et coll. (2004) | <i>Exposition prénatale : le plasma maternel à la naissance</i> | | De 0 à 6 mois et de 0 à 12 mois – RR (IC 95 %) - 2^e, 3^e, 4^e quartile vs le 1^{er} |
| Canada-Nord du Québec | « 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a « 2 ^e quartile » : 358,0 – 612 ^a « 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a | « 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a « 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a « 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a | De 0 à 6 mois : <ul style="list-style-type: none"> ♦ « 2^e quartile » : NS (n = 86) ♦ « 3^e quartile » : 1,68 (1,00 - 2,81); (n = 92) ♦ « 4^e quartile » : NS (n = 91) De 6 à 12 mois : NS |
| Étude de cohorte prospective | <i>Exposition postnatale : le plasma des enfants à 7 mois</i> | | De 6 à 12 mois - Incidence des infections, RR (IC 95 %) pour 2^e, 3^e et 4^e quartiles vs le 1^{er} |
| | « 1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a « 2 ^e quartile » : 174 – 592 ^a « 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a « 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a | 1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a 2 ^e quartile : 174 – 592 ^a 3 ^e quartile : 592 – 1 237 ^a 4 ^e quartile : > 1237 ^a | NS ^d |
| Dallaire (2005) | <i>Sang du cordon ombilical</i> | | De 0 à 5 ans, incidence des LRTI – Régression multiple et logistique |
| Canada-Nunavik | Moyenne géométrique : 582 ^a « 1 ^{er} quartile » (référence) : 239 ^a « 2 ^e quartile » : 483 ^a « 3 ^e quartile » : 751 ^a « 4 ^e quartile » : 1 424 ^a | Moyenne géométrique : 949 ^{a,c} « 1 ^{er} quartile » (référence) : 390 ^{a,c} « 2 ^e quartile » : 787 ^{a,c} « 3 ^e quartile » : 1 224 ^{a,c} « 4 ^e quartile » : 2 321 ^{a,c} | Modèle A (n = 330) <ul style="list-style-type: none"> ♦ Variable exposition continue : 1,135 (1,036 – 1,243) ♦ Variable exposition catégorique : RR (IC 95 %) - pour 2^e, 3^e et 4^e quartiles vs le 1^{er} <ul style="list-style-type: none"> « 2^e quartile » : 1,39 (1,16 – 1,66) « 3^e quartile » : 1,25 (1,04 – 1,50) « 4^e quartile » : 1,44 (1,20 – 1,72) Modèle B (n = 90) <ul style="list-style-type: none"> ♦ Variable exposition continue : NS ♦ Variable exposition catégorique : RR (IC 95 %) - pour 2^e, 3^e et 4^e quartiles vs le 1^{er} <ul style="list-style-type: none"> « 2^e quartile » : 2,56 (1,70 – 3,85) « 3^e quartile » : NS « 4^e quartile » : 1,71 (1,14 – 2,57) |

Tableau 11-38 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la prévalence des infections des voies respiratoires inférieures (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur la prévalence des infections des voies respiratoires inférieures |
|----------------------------------|--|--|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Weisglas-Kuperus et coll. (2000) | <i>Exposition prénatale : le lait maternel (ng TEQ/Kg de lipides)</i> | | De 0 à 3,5 ans – Prévalence des LRTI – OR (IC 95 %) relié à ↑ de 1 ng TEQ/kg lipides |
| | Médiane (étendue) TEQ BPC coplanaires (n=81) : 14,9(4,4 – 45,7) | Médiane (étendue) TEQ BPC coplanaires : 14,9(4,4 – 45,7) | TEQ BPC coplanaires : NS (n=81) |
| Pays-Bas | TEQ mono-ortho BPC (n=85) : 14,0 (3,2 – 44,4) | TEQ mono-ortho BPC : 14,0 (3,2 – 44,4) | TEQ mono-ortho BPC : NS (n=85) |
| | TEQ dioxines (n=71): 35,8 (10,2 – 87,2) | TEQ dioxines : 35,8 (10,2 – 87,2) | TEQ dioxines : NS (n=71) |
| Étude de cohorte prospective | <i>Charge corporelle courante : le plasma enfants à 42 mois</i> | | De 0 à 3,5 ans – Prévalence des LRTI – OR (IC95 %) relié à ↑ de 312 µg/kg de lipides |
| | Médiane (étendue) 112 (25 – 1 841) ^b | Médiane (étendue) 112 (25 – 1 841) ^b | NS (n = 175) |

Note : NS = non significatif; LRTI = infection des voies respiratoires inférieures; Modèle A = un modèle qui tient compte des données recueillies dans les dossiers médicaux des participants; Modèle B = un modèle qui tient compte des données recueillies lors d'entrevues avec les participants.

^a Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^d Effectif (n) non rapporté.

L'analyse des données synthétisées dans le Tableau 11-38 montre une inconstance dans les résultats obtenus à travers les études sur la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et les effets sur l'incidence ou la prévalence des LRTI. Alors que Dewailly et coll. (2000) de même que Weisglas-Kuperus et coll. (2000), n'ont obtenu aucune association significative entre ces deux paramètres, Dallaire et coll. (2004) ainsi que Dallaire (2005) ont mis en évidence une relation significative entre L'exposition prénatale aux BPC et l'incidence des LRTI. Concernant l'exposition postnatale aux BPC, les données du Tableau 11-38 montrent une constance et aucun effet sur l'incidence ou la prévalence des LRTI ne lui a été attribuée. Encore une fois, cette analyse montre que les périodes de vie de l'enfant considérées ne correspondent pas entre les différentes études.

Dans les études menées par Dewailly et coll. (2000), chez des enfants entre la naissance et 12 mois, et par Weisglas-Kuperus et coll. (2000), chez des enfants entre la naissance et 3,5 ans, l'exposition prénatale aux BPC n'a pas été reliée aux LRTI. Les niveaux d'exposition aux BPC ne pouvaient cependant être comparés entre les deux études puisque Weisglas-Kuperus et coll. (2000) ont exprimé cette exposition en équivalents toxiques (TEQ/kg de lipides). Les concentrations de BPC dans l'étude menée par Dewailly et coll. (2000) atteignaient plus de 2 092 µg/kg de lipides EQPM.

Les résultats de l'étude de Dallaire et coll. (2004) corroborent ceux obtenus par Dewailly et coll. (2000); dans les deux études, chez les enfants entre la naissance et l'âge de 12 mois, l'exposition prénatale aux BPC n'a pas été reliée à l'incidence des LRTI (Tableau 11-38). Toutefois, Dallaire et

coll. (2004), pour la période de vie entre zéro et six mois, ont rapporté une différence significative ($p < 0,05$) entre les enfants du 3^e quartile seulement par rapport au premier quartile ($RR = 1,68$; $IC95 \% = 1,00 - 2,81$). Il faut noter que l'intervalle de confiance comprenait la valeur de 1 et qu'aucune association n'a été obtenue entre ces deux paramètres pour le 2^e et 4^e quartile de l'exposition aux BPC. Il serait difficile de s'appuyer sur ce dernier résultat pour affirmer une association positive entre l'exposition prénatale aux BPC et l'incidence des LRTI chez l'enfant durant les six premiers mois de vie.

Concernant l'étude de Dallaire (2005), la constance des résultats ne peut être évaluée sur la base de la période de la collecte des données. Cette dernière couvrait en effet la période de la naissance à l'âge de cinq ans alors que, pour les autres cohortes, les enfants ont été suivis au maximum jusqu'à l'âge de 3,5 ans. Néanmoins, l'étude de Dallaire (2005) montre certaines inconstances entre les résultats obtenus avec les deux modèles. Avec le modèle A, les auteurs ont obtenu une association significative entre l'exposition prénatale aux BPC, qu'elle ait été considérée comme une variable continue ou catégorique (Tableau 11-38). En utilisant dans l'analyse statistique le modèle B, d'une part, aucune association entre l'exposition aux BPC considérée comme variable continue et les incidences des LRTI n'a été mise en évidence et, d'autre part, celles observées avec la variable catégorique ne mettaient pas en évidence une relation « charge corporelle – effet » claire (Tableau 11-38). Toutefois, le nombre de participants dans ce dernier modèle était plus faible, ce qui pourrait expliquer en partie ou en totalité ces inconstances ($n = 90$ versus $n = 330$). Par ailleurs, sur la base des données synthétisées dans le Tableau 11-38, il est possible d'exclure un lien entre l'exposition postnatale aux BPC, aux niveaux décrits, et l'incidence ou la prévalence des LRTI pour une période de vie s'étalant de la naissance à 3,5 ans.

11.6.1.2 Effets de l'exposition aux BPC sur les paramètres immunitaires

Les résultats des études ayant évalué la relation entre l'exposition aux BPC et la variation des paramètres immunitaires chez l'enfant sont présentés dans le Tableau 11-39. Les paramètres immunitaires considérés dans les études analysées étaient surtout ceux intervenant dans la réponse spécifique ou innée qui impliquait les lymphocytes. Ainsi, les différents auteurs ont considéré soit le pourcentage des lymphocytes T, B et des « Naturel Killer » (NK), soit les cellules portant les marqueurs des lymphocytes respectifs. Pour les lymphocytes T, il s'agissait des CD3 et des deux grands groupes, les CD4 pour les lymphocytes T auxiliaires (helper T) et les CD8 pour les lymphocytes T cytotoxiques. Les marqueurs des lymphocytes B considérés ont été les CD19 ou 20 et ceux des NK ont été les CD56 ou 16. Dans certains cas, des sous-populations ont aussi été déterminées. C'était le cas pour les cellules T avec : les CD3+CD4+ (auxiliaire), les CD3+CD8+(cytotoxique), les CD4+CD45RA+, les TcR $\alpha\beta$ + et les TcR $\gamma\delta$ + (naïve), les CD4+CD45RO+ (mémoire) et les CD3+HLA-DR+(activés) (Dewailly et coll., 2000 et Weiglas-Kuperus et coll., 2000). Par ailleurs, les immunoglobulines produites par les lymphocytes B ont été mesurées; il s'agit des IgG, IgM et IgA. Belles-Isles et coll. (2002) ont aussi considéré, comme indicateur d'une stimulation du système immunitaire par l'exposition aux BPC, la prolifération des cellules T réalisée in vitro avec le mitogène ConA 5 et 15. Étant donné que ce paramètre n'avait pas été considéré par Dewailly et coll. (2000) et par Weiglas-Kuperus et coll. (2000), l'analyse de la constance de l'association entre l'exposition aux BPC et ce paramètre n'a pu être obtenue.

Tableau 11-39 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la variation des paramètres immunitaires

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur les paramètres immunitaires |
|---|--|--|--|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Dewailly. et coll. (2000) Canada-Nord du Québec Étude de cohorte prospective | <i>Exposition prénatale^a : lait maternel au 3^e jour après la naissance</i> | | À 3, 7 et 12 mois - Analyse de corrélation |
| | Moyenne géométrique : 1 695 ^b IC 95 % : (1 446 – 1 984) ^b « 1 ^{er} tertile » : < 1 179 ^b « 2 ^e tertile » : 1 179 - 2 803 ^a « 3 ^e tertile » : > 2 803 ^b | Moyenne géométrique : 1 265 ^{b,d} IC 95 % : (1 079 – 1 481) ^{b,d} « 1 ^{er} tertile » : < 880 ^{a,c} « 2 ^e tertile » : 880 – 2 092 ^{b,d} « 3 ^e tertile » : > 2 092 ^{b,d} | Aucune association avec l'exposition prénatale (n = 98) À 3, 7 et 12 mois – Comparaison enfants allaités vs non allaités : À 3 mois : <ul style="list-style-type: none"> Leucocytes : ↓; p ≤ 0,05 (n = 60) CD4 : ↓; p ≤ 0,05 (n = 52) Les lymphocytes, CD20, CD3, CD8, ratio CD4/CD8, Ig A, I G, IgM : NS (n = 52 – 63) À 7 et à 12 mois : <ul style="list-style-type: none"> Leucocytes, lymphocytes, IgG, IgM, CD4, CD20, CD3, CD8, ratio CD4/CD8 : NS (n = 60 – 69) IgA : ↓; p ≤ 0,05 (n = 65 à 7 mois et 66 à 12 mois) |
| Belles-Isles et coll. (2002) Canada-Nord du Québec Étude transversale | <i>Plasma du cordon ombilical</i> | | À la naissance – Sujets exposés vs sujets de référence |
| | Moyenne géométrique (IC 95 %) Sujets exposés (résidants de la Côte Nord) : 333 (254 – 434) ^b Sujets de référence (résidants de Sept-Îles) : 115 (98 – 131) ^b | Moyenne géométrique (IC 95 %) Sujets exposés (résidants de la Côte Nord) : 543 (414 – 707) ^{b,d} Sujets de référence (résidants de Sept-Îles) : 187 (160 – 213) ^{b,d} | Proportion des lymphocytes et des cellules NK et de leurs marqueurs <ul style="list-style-type: none"> Lymphocytes, NK : NS (n = 89) CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 et ratio CD4/CD8 : NS (n = 96) % CD45RA+CD4+ : <ul style="list-style-type: none"> Sujets exposés : 65,3 % Sujets de référence : 76,6 % La différence : p < 0,05 (n = 95) IgM : ↓ de 26 %; p < 0,05 (n = 96) IgG : ↑ de 18 %; p < 0,05 (n = 97) À la naissance - Analyse de corrélation^e <ul style="list-style-type: none"> CD45RA+CD4+ : ↓; p = 0,03 (n = 96) IgG : ↑; p < 0,001 (n = 97) IgM : NS (n = 96) |

Tableau 11-39 Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et la variation des paramètres immunitaires (suite)

| Étude / Population | Indicateurs de la charge corporelle de BPC | | Effets observés sur les paramètres immunitaires |
|--|--|---|---|
| | Concentration de BPC totaux normalisée dans la matrice originale (µg/kg lipides) | Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides) | |
| Weisglas-Kuperus et coll. (1995) Pays-Bas Étude de cohorte prospective | <i>Exposition prénatale : plasma maternel</i> | | À 0, 3 et 18 mois ^f – analyse bivariée |
| | Moyenne : 518 ^c SD : 242 ^c | Moyenne : 518 ^c SD : 242 ^c | À 0 mois : NS (n = 48) À 3 mois : NS (n = 48) À 18 mois : ♦ CD3+CD8+ ↑ : p ≤ 0,05 (n = 43) ♦ Tous les autres paramètres : NS (n = 43) |
| | <i>Exposition prénatale lait maternel deux semaines après la naissance</i> | | À 0, 3 et 18 mois ^f – analyse bivariée |
| | Moyenne (± SD) ng/kg de lipides 17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC (n = 55) : 64,20 ± 19,08 | | À 0 mois (n = 19) : ♦ TcRγδ+ : ↑ ; p ≤ 0,05 ♦ Tous les autres paramètres : NS À 3 mois (n = 19) : ♦ Monocytes : ↓ ; p ≤ 0,01 ♦ Granulocytes : ↓ ; p ≤ 0,05 ♦ Tous les autres paramètres : NS À 18 mois (n = 12) : ♦ CD4+CD3+ : ↑ ; p ≤ 0,01 ♦ TcRαβ+ : ↑ ; p ≤ 0,01 ♦ Tous les autres paramètres : NS |
| | <i>Exposition postnatale : lait maternel deux semaines après la naissance</i> | | À 0, 3 et 18 mois – Analyse bivariée |
| ng/kg de lipides 17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC (n = 55) : (64,20 ± 19,08) x le nombre de semaines d'allaitement | | À 3 mois (n = 19) : ♦ Monocytes : ↓ ; p ≤ 0,01 ♦ Granulocytes : ↓ ; p ≤ 0,05 ♦ CD19 et/ou 20 : ↓ ; p ≤ 0,05 ♦ Tous les autres paramètres : NS À 18 mois (n = 12) : NS | |
| Weisglas-Kuperus et coll. (2000) Pays-Bas Étude de cohorte prospective | <i>Exposition prénatal : Plasma maternel</i> | | À 3,5 ans – Analyse de corrélation ^g |
| | Médiane (étendue) Sous-groupe de 85 enfants : 446 (145 – 1 174) ^f | Médiane (étendue) Sous-groupe de 85 enfants : 446 (145 – 1 174) ^e | ♦ Monocytes, granulocytes, les CD3+CD4+, CD4+CD45RA+, TcRγδ+ et les marqueurs cellules B, NK : NS (n = 84) ♦ Lymphocytes B + T : ↑ ; p < 0,02 ♦ CD3+, CD3+CD8+, TcRαβ+, CD4+CD45RO+, CD3+HLA-DR+ : ↑ ; p < 0,02 (n = 84) |
| | <i>Exposition prénatal : Plasma cordon</i> | | À 3,5 ans – Analyse de corrélation ^g |
| Médiane (étendue) Sous-groupe de 85 enfants : 287 (65 – 1 621) ^e | Médiane (étendue) Sous-groupe de 85 enfants : 467 (107 – 2 642) ^{e,d} | ♦ Monocytes granulocytes, les CD3+, CD3+CD4+, TcRαβ+, CD4+CD45RA+, TcRγδ+ et les marqueurs cellules B, NK : NS ♦ Lymphocytes B + T : ↑ (p < 0,05) ♦ CD3+CD8+, CD4+ CD45RO+, CD3+ HLA-DR+ : ↑ ; p < 0,04 | |

Note : NS = non significatif.

^a L'exposition prénatale a été estimée chez les enfants allaités seulement par le lait maternel. L'exposition postnatale chez les enfants non allaités a été considérée négligeable comparée à celle des enfants allaités.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^c Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^d Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^e Une sélection de paramètres immunitaires a été évaluée.

^f Les paramètres immunitaires mesurés sont : les leucocytes (monocytes, granulocytes et lymphocytes), les marqueurs CD3+, CD3CD4+CD3+CD8+, CD4+CD45RA+, CD4+CD45RO+, TcRαβ+, TcRγδ+, CD3+HLA-DR+, CD19/20, CD16+ et/ou CD56+/CD3+.

^g Les corrélations étaient faibles (r = 0,24 à 0,31).

Mise à part l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (2000) réalisée chez des enfants à l'âge de 42 mois, celles menée par Dewailly et coll. (2000), Belles-Isles et coll. (2002) et de Weisglas-Kuperus et coll. (1995) ont été réalisées entre la naissance et l'âge de 18 mois (Tableau 11-39), ce qui permet une meilleure comparaison des différents résultats obtenus. L'analyse du Tableau 11-39 montre une inconstance entre les résultats obtenus sur la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et la variation des paramètres immunitaires. En effet, alors que Dewailly et coll. (2000) n'ont obtenu aucune association significative entre ces deux paramètres, Belles-Isles et coll. (2002) comme Weisglas-Kuperus et coll. (1995, 2000) ont observé des variations des paramètres immunitaires en relation avec l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC. Dewailly et coll. (2000) n'ont en effet observé aucune association entre l'exposition prénatale aux BPC et la variation des paramètres immunitaires pour des charges corporelles atteignant plus de 2 092 µg/kg de lipides EQPM. Quant à Belles-Isles et coll. (2002), ils ont obtenu une association significative entre ces deux paramètres chez des sujets exposés (*i.e.*, charges s'étalant de 414 à 707 µg/kg de lipides EQPM) comparés à des sujets de référence (*i.e.*, charges s'étalant de 160 à 213 µg/kg de lipides EQPM).

Il faut souligner que, dans l'étude de Belles-Isles et coll. (2002), les sujets exposés étaient des consommateurs de poissons. De ce fait, lorsque les auteurs ont comparé les sujets exposés avec les sujets de références, il était possible d'attribuer aux BPC ce qui serait plutôt relié à la présence d'un autre contaminant dans de poisson, corrélé aux BPC. Les corrélations significatives obtenues dans cette étude doivent cependant être analysées dans le contexte de l'étude. Les auteurs ont certes obtenu une corrélation négative significative entre l'exposition aux BPC et le niveau de CD4CD45RA+ ($r = -0,22$; $p = 0,03$) mais une corrélation de même type a été obtenue entre l'exposition au mercure et ce paramètre ($r = -0,27$; $p = 0,008$). Pour les IgG, une corrélation positive significative a été observée non seulement avec l'exposition aux BPC ($r = 0,35$; $p < 0,001$) mais aussi avec celles du DDE ($r = 0,27$; $p = 0,07$) et du plomb ($r = 0,31$; $p = 0,002$). Sur la base de ces données, il n'est pas possible d'inférer les différentes corrélations observées à l'exposition aux BPC seulement.

Par ailleurs, comme il a été mentionné précédemment, les enfants n'ont pas toujours été évalués aux mêmes âges, ce qui ne permet pas une comparaison claire des résultats. Toutefois, Dewailly et coll. (2000) de même que Weisglas-Kuperus et coll. (1995) ont réalisé une évaluation des paramètres immunitaires chez les enfants à l'âge de trois mois, ce qui a fourni l'opportunité de confronter leurs résultats respectifs. Cette analyse montre des contradictions non seulement entre les résultats des deux études mais aussi entre les résultats obtenus pour les différentes matrices dans l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (1995). En effet, Dewailly et coll. (2000) tout comme Weisglas-Kuperus et coll. (1995) n'ont observé aucune association entre l'exposition prénatale aux BPC, évaluée dans le plasma maternel, et les paramètres immunitaires chez l'enfant à l'âge de trois mois. Weisglas-Kuperus et coll. (1995) ont cependant attribué une plus faible proportion de monocytes et de granulocytes à l'exposition prénatale aux BPC/dioxines, évaluée dans le lait maternel prélevé trois jours après la naissance (Tableau 11-39). Il faut souligner que la puissance pouvant être attribuée à ce dernier résultat est faible ($n = 19$ versus $n > 100$). Ces données soulèvent des interrogations d'autant plus que les concentrations obtenues dans l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (1995) seraient trois fois plus faibles que celles obtenues dans l'étude de Dewailly et coll. (2000). En effet, sur la base de moyenne \pm 2 SE, le 95^e centile de l'exposition aux BPC peut être estimé à 552 µg/kg de lipides dans la cohorte des Pays-Bas alors qu'il était de 1 481 µg/kg de lipides au Canada (Tableau 11-39). Il faut souligner que, dans l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (1995), l'exposition prénatale, évaluée par le lait maternel, a été reliée de manière significative à seulement deux paramètres immunitaires sur 13

évalués à l'âge de trois mois, soit dans 15,4 % des cas. Les associations observées dans la cohorte des Pays-Bas peuvent par ailleurs être attribuées en partie ou en totalité aux dioxines. Il faut rappeler que d'autres auteurs, dont Koopman-Esseboom et coll. (1994), dans le cadre d'études réalisées dans la cohorte des Pays-Bas, ne pouvaient attribuer un effet observé aux BPC ou aux dioxines en particulier.

Quant à l'étude menée dans la cohorte des Pays-Bas par Weisglas-Kuperus et coll. (2000), certaines inconstances entre les différents résultats peuvent être notées. Lorsque l'exposition prénatale aux BPC a été évaluée par les concentrations dans le plasma maternel, une corrélation positive significative a été obtenue entre cette exposition et les marqueurs des lymphocytes, les CD3+ et les TcR $\alpha\beta$ +. Cependant, une corrélation entre ces deux paramètres n'était plus observée lorsque cette exposition était considérée plutôt par les concentrations dans le cordon ombilical. Il est toutefois important de souligner que l'exposition aux BPC, lorsqu'elle a été évaluée dans le plasma maternel, a été reliée d'une manière significative à seulement six paramètres sur 13 et ce rapport était de quatre sur 13 lorsque cette exposition a été évaluée dans le cordon ombilical. De plus, dans l'ensemble, les coefficients de corrélation de Pearson obtenus étaient faibles puisqu'ils se situaient entre 0,24 et 0,31.

Il ressort de l'analyse de la constance des résultats obtenus sur la relation entre l'exposition aux BPC et les paramètres immunitaires à travers les études, une grande variation. Cette dernière peut s'expliquer par le fait que la fonction du système immunitaire est de défendre l'organisme contre différentes substances étrangères et qu'il est, de ce fait, difficile de mettre en évidence une altération du système immunitaire en relation avec l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits. Sur la base des études revues, les inconstances et les contradictions observées ne permettent pas d'établir clairement un lien entre l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits, et la variation des paramètres immunitaires chez l'enfant de la naissance à l'âge préscolaire.

11.6.2 L'existence d'un gradient « concentration-réponse »

L'existence d'un gradient « concentration-réponse » a été analysée d'abord pour les effets de l'exposition prénatale aux BPC sur la prévalence ou l'incidence des otites moyennes, des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et, ensuite, pour les effets de cette exposition sur la variation des paramètres immunitaires.

11.6.2.1 Les effets des BPC sur la prévalence ou l'incidence des infections

L'analyse des études publiées sur la relation entre l'exposition aux BPC sur la prévalence ou l'incidence des URTI permet de conclure en l'absence de relation entre ces deux paramètres pour des niveaux de charges corporelles atteignant 2 321 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM. Concernant les effets des BPC sur la prévalence ou l'incidence des otites moyennes et des LRTI, mise à part l'étude de Dallaire (2005), aucun gradient « concentration-réponse » n'a été observé à travers les études. Dallaire (2005) ont cependant obtenu des résultats contradictoires pour les otites moyennes à la fois entre les deux modèles (*i.e.*, A et B) et entre les résultats obtenus avec l'analyse de régression multiple et logistique pour le modèle A. Par ailleurs, pour les LRTI, ces auteurs ont obtenu une constance entre les résultats du modèle A (*i.e.*, variable d'exposition continue versus catégorique) et un gradient « concentration-réponse. Toutefois, ces données ont été contredites en partie par celles obtenues avec le modèle B. Avec ce dernier, l'étude de Dallaire (2005) montre des inconstances puisque les résultats de la régression multiple et logistique se contredisent. De tels résultats ne permettent pas de conclure en une

association causale entre l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits, et les effets sur la prévalence ou incidence des LRTI.

Il ressort de cette analyse que dans les études prises individuellement, aucune association statistiquement significative claire n'a été observée entre l'accroissement de l'exposition prénatale aux BPC et certains effets sur la prévalence ou l'incidence des infections chez l'enfant. D'une part, les intervalles de confiance des risques relatifs ou des odds ratios à 95 % comprenaient souvent la valeur de 1 ou avaient une limite qui lui était proche. D'autre part, les tendances analysées pour une augmentation des risques relatifs ou des odds ratios entre le deuxième et le quatrième quartile, comparés au premier, étaient en général non significatives. Ces données ne permettent pas ainsi d'impliquer avec certitude l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits, dans l'incidence ou prévalence des infections.

11.6.2.2 Les effets des BPC sur les paramètres immunitaires

L'analyse des données sur la relation entre l'exposition aux BPC et les paramètres immunitaires a mis en évidence des inconstances et des contradictions dans une même étude ou entre les études. Dans les études de Weisglas-Kuperus et coll. (2000) et de Belles-Isles et coll. (2002), les corrélations étaient faibles ($r = 0,04 - 0,35$) et dans celle de Dewailly et coll. (2000), tout comme celle de Weisglas-Kuperus et coll. (2000), les intervalles de confiance des risques relatifs ou des rapports de côtes, lorsqu'ils ne comprenaient pas la valeur 1 avaient une limite qui lui était proche. De plus, la proportion des résultats significatifs demeurait faible. Dans l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (1995), l'analyse de la relation entre l'exposition prénatale aux BPC et les paramètres immunitaires a montré que sur 78 corrélations étudiées, six ont été significatives ($p < 0,05$). Weisglas-Kuperus et coll. (2000) ont obtenu chez 85 participants des corrélations positives significatives, d'une part, entre l'exposition prénatale évaluée par les concentrations dans le plasma maternel et six paramètres sur 13 et, d'autre part, entre l'exposition prénatale évaluée par les concentrations dans le cordon ombilical et quatre paramètres sur 13. En plus de l'inconstance entre les résultats obtenus pour les deux matrices biologiques, les coefficients de Pearson pour ces dix corrélations s'étaient entre 0,12 et 0,31.

Il faut souligner, comme il a été mentionné dans la section 10.5.1, que la variation du bilan des cellules immunitaires est une réponse normale en présence d'une infection et de ce fait, les cellules immunitaires ne représentent pas un paramètre spécifique pour la mesure de l'effet des BPC sur ce système, ce que démontre l'intégration de l'ensemble des données épidémiologiques. Dans ce contexte, la force de cette association ne peut être envisagée.

11.7 LES EFFETS CANCÉROGÈNES DES BPC

L'objectif visé dans cette section est de vérifier si les études épidémiologiques réalisées jusqu'à présent pour étudier l'association entre l'exposition aux BPC et les cancers permettent de conclure en une relation causale. Ces études sont celles décrites à la section 10.7. Comme pour les autres effets, la grille de critères proposée par Bradford Hill (voir section 5.3.3) pour juger de la possibilité d'une relation causale pour des maladies non infectieuses a été appliquée à l'ensemble de ces études épidémiologiques. La démarche consiste donc à comparer les différentes séries d'observations à l'intérieur de chaque étude sur l'existence ou non d'une association entre l'exposition aux BPC et l'augmentation de l'incidence de cancers. Cette comparaison permet de vérifier qu'une cohérence est

maintenue entre plusieurs études pour le même type d'observation sous des conditions d'exposition similaires. Bien sûr, le jugement de la qualité des études incluses dans l'analyse est également un élément important. En somme, ce type d'analyse permet de confirmer si, aux conditions et aux niveaux d'exposition des populations étudiées dans ces études épidémiologiques, les BPC ont contribué significativement et avec un degré de certitude acceptable à accroître l'incidence des cancers étudiés. Par exemple, l'absence de constance entre les études ou l'absence de démonstration de l'existence du gradient « concentrations-réponse » n'invalident pas nécessairement un lien de cause à effet entre BPC et cancer, mais indique qu'aux niveaux d'exposition de ces populations, si un lien existait, il serait trop faible pour être observé à l'aide d'un ensemble d'études épidémiologiques.

Dans l'analyse des critères de Hill présentée ci-dessous, les critères « séquence temporelle » et « plausibilité biologique » ont d'abord été analysés pour l'ensemble des études épidémiologiques, soit celles réalisées en milieu professionnel et celles réalisées dans la population générale. Par la suite, l'application des autres critères a été effectuée dans un premier temps pour les études portant sur les risques de développer des cancers en milieu professionnel et, dans un deuxième temps, pour les études réalisées dans la population générale. Ces dernières études ont été de plus séparées en fonction des cancers ciblés, soit le cancer du sein, de l'endomètre, de la prostate, du pancréas et des lymphomes non hodgkiniens.

11.7.1 Séquence temporelle

Dans les études épidémiologiques reliées à l'exposition environnementale, la séquence temporelle entre exposition et l'apparition de cancer est toujours respectée. En effet, la majorité des études en lien avec la population générale a été réalisée après le début des années 1990 en incluant des cas de cancers ayant eu leur diagnostic après 1990, soit plus de 30 ans après la contamination des BPC dans l'environnement. Ainsi, l'exposition environnementale assure un temps de latence entre l'exposition et le développement du cancer.

Contrairement à l'ensemble des études épidémiologiques reliées à l'exposition environnementale, la séquence temporelle entre l'exposition professionnelle aux BPC et l'apparition de cancer chez les travailleurs n'a pas toujours été respectée. En fait, certains individus ont été admis dans les cohortes de travailleurs sans qu'il y ait une exposition professionnelle aux BPC. Notamment, Brown (1987) et Mallin et coll. (2003) ont inclus dans leurs analyses statistiques des individus ayant travaillé dans les usines uniquement avant l'exploitation des mélanges de BPC. Mallin et coll. (2004) ont, dans une seconde analyse, exclu ces travailleurs, ce qui a eu pour conséquence de modifier certaines conclusions.

11.7.2 Plausibilité biologique

L'étude du développement des cancers, appelée cancérogenèse, fait l'objet de recherches intensives en toxicologie depuis plusieurs décennies. Les spécialistes sont arrivés à un consensus pour établir un modèle simplifié des étapes de la cancérogenèse. Ces étapes comprennent une phase d'initiation dans laquelle une mutation génétique doit être produite pour initier une cellule potentiellement cancérogène, condition essentielle au développement ultérieur d'un cancer, et une seconde phase appelée phase de promotion qui favorise la division et la prolifération des cellules initiées à un taux supérieur à la capacité de nos cellules à réparer les gènes mutés. Aujourd'hui, la plupart des spécialistes s'entendent pour dire que la phase d'initiation peut impliquer plusieurs mutations pour qu'une cellule acquière un

pouvoir cancérigène, c'est-à-dire la capacité de se multiplier de façon anarchique sans subir l'influence des médiateurs chimiques ou hormones produits par d'autres cellules du tissu d'origine ou autres tissus de l'organisme.

Ce modèle a amené les toxicologues à classer les substances cancérigènes en trois catégories : *i*) les cancérigènes initiateurs ou génotoxiques qui peuvent induire une mutation génétique en interagissant avec l'ADN des cellules, *ii*) les cancérigènes épigénétiques qui facilitent la promotion des cellules initiées et *iii*) les cancérigènes qui possèdent les propriétés des deux catégories précédentes.

11.7.2.1 Potentiel génotoxique des BPC

Plusieurs expériences *in vitro* ou *in vivo* ont été réalisées pour étudier le pouvoir mutagène de congénères spécifiques ou mélanges de BPC. La presque totalité des expériences indiquaient des résultats négatifs quant à leur potentiel génotoxique (Silberhorn et coll., 1990). Notamment, tous les tests *in vitro* d'Ames sur le système de bactéries *Salmonella* ont montré que les molécules de BPC n'avaient pas la capacité de modifier le code génétique de cette famille de bactéries. Toutefois, les rares résultats significatifs de mutations génétiques de cellules exposées à des mélanges de BPC observés dans des expériences *in vivo* ou *in vitro* empêchent la communauté scientifique de qualifier les molécules de BPC de substances non génotoxiques. Par exemple, Sargent et coll. (1989) ont observé des bris de chromosomes et un délai de la mitose chez des lymphocytes humains incubés avec différents dosages de congénères 77 et 153 ainsi qu'à des mélanges de deux congénères, soit la combinaison des BPC 52 et 77 et la combinaison des BPC 77 et 153.

Les congénères de BPC, particulièrement ceux avec le moins de chlores tels les congénères 52 et 77, semblent produire un effet génotoxique en formant un arène oxydé lors du processus de biotransformation (Silberhorn et coll., 1990): les métabolites produisent une réaction d'alkylation avec les macromolécules cellulaires. Par contre, du fait que les molécules de BPC avec le plus de chlore ont un faible potentiel à induire des arènes oxydés (voir section 6.3), ces observations sur l'effet génotoxique ne permettent pas d'expliquer que l'incidence de cellules pré-cancéreuses et cancéreuses chez les rats et souris exposés à des molécules de BPC est beaucoup plus élevée lorsque les animaux sont exposés à des congénères plus chlorés (Shaeffer et coll., 1984; Mayes et coll., 1998 ; Ito et coll., 1973) (voir section 10.7.1).

11.7.2.2 Potentiel épigénétique des BPC

Cancers du foie

Les études expérimentales chez les rats et les souris ont permis de démontrer un effet épigénétique des mélanges de BPC sur la prolifération de cellules cancéreuses déjà induites par l'exposition à priori des animaux à des substances ayant un pouvoir génotoxique élevé (voir section 10.7.1). Bien que les mécanismes d'action favorisant la multiplication de cellules initiées ne soient pas clairement identifiés, des auteurs ont notés que les congénères de BPC qui induisent les cytochromes de type P-450, autant les CYP-1A que les CYP-2B, étaient davantage associés à l'augmentation de tumeurs cancéreuses (Silberhorn et coll., 1990). Selon ces auteurs, cette induction enzymatique aurait comme conséquence, soit d'augmenter la division cellulaire ou soit de diminuer la capacité de défenses cellulaires. Ceci expliquerait possiblement le potentiel cancérigène des BPC observé au niveau du foie (voir section 10.7.1), organe où se produit la biotransformation des BPC.

En revanche, quelques études expérimentales ont montré que les BPC peuvent également inhiber le développement de cancer (voir section 10.7.1). Certains auteurs expliquent que cet effet protecteur soit causé par l'interférence des molécules de BPC dans la gluconéogenèse, ce qui diminuerait l'activité d'une enzyme fortement corrélée avec l'augmentation de tumeurs (Silberhorn et coll., 1990).

Cancers hormono-dépendants

La capacité de certains congénères de BPC et leurs métabolites à imiter l'hormone œstrogène a été indiquée à la section 4.6; ces molécules sont considérées hormono-mimétiques. Il a été démontré, d'une part, que l'activité œstrogénique au cours de la vie d'une femme est un facteur promoteur dans l'étiologie des cancers du sein et de l'endomètre (Weiderpass et coll., 2000), de même que dans l'étiologie du cancer des testicules chez des hommes exposés à cette famille d'hormones lors du développement *in utero* (Hardell et coll., 2003). D'autre part, l'œstrogène aurait un effet inhibiteur du cancer de la prostate chez l'homme, au point que des molécules imitatrices d'œstrogènes sont utilisées dans le traitement du cancer de la prostate (UroCHUM, 2006). Néanmoins, les observations d'un effet hormono-mimétique de certains congénères de BPC préoccupent le monde la santé publique et les chercheurs dans le domaine du cancer. Plusieurs études épidémiologiques ont d'ailleurs été réalisées pour étudier le lien entre l'exposition aux BPC et le cancer du sein chez la femme (voir section 10.7.3.1). Avant d'analyser l'existence de la relation causale à partir de ces études épidémiologiques, une revue de la littérature portant sur les études animales et *in vitro* a été effectuée dans le but de mettre en évidence la plausibilité biologique de certains congénères d'être la cause de cancers à caractère hormono-dépendant.

Des expériences réalisées *in vivo* ont démontré le potentiel œstrogénique de certains de ces congénères de BPC ou de leurs métabolites en induisant une augmentation significative du poids de l'utérus de rats exposés à une ou deux doses variant de 0,4 à 40 mg/kg pc d'AR-1242 (Jansen et coll., 1993) et de souris exposées à une dose variant de 0,5 à 5 mg/kg pc de métabolites de BPC hydroxylés (Korach et coll., 1988). L'effet hormono-mimétique des BPC semble principalement être produit par l'entremise d'une réaction d'hydroxylation lors de la biotransformation de phase I des BPC par le foie. Par ailleurs, plusieurs études expérimentales *in vitro* ont analysé le potentiel œstrogénique des métabolites hydroxylés des BPC (OH-BPC) (Korach et coll., 1988 ; Kuiper et coll., 1998; Arulmozhiraja et coll., 2005, Schultz, 2002). Certains congénères de OH-BPC ont démontré une

affinité avec les récepteurs d'oestrogènes (ER_{β} et ER_{α}) situés dans les noyaux des cellules des tissus hormono-dépendants qui leur permet d'entrer en compétition avec l'oestrogène 17- β -estradiol (E_2). Toutefois, la plupart des congénères étudiés présentaient une affinité de liaison qui était plus de 400 fois inférieure à l'affinité de l'hormone E_2 (Korach et coll., 1988; Kuiper et coll., 1998), ce qui confère à cette hormone naturelle un caractère beaucoup plus cancérigène que les congénères de BPC analysés. Les molécules ayant un groupement hydroxyle en position para et des chlores substitués en position ortho semblent toutefois favoriser l'activité oestrogénique de ceux-ci (McKinney et Waller, 1994; Schultz, 2002; Arulmozhiraja et coll., 2005).

Certains congénères de BPC, soit les congénères 138, 153 et 180, ont également montré une certaine affinité pour les récepteurs d'androgènes (Bonefeld-Jørgensen et coll., 2001). Ainsi, les congénères ayant une affinité pour les récepteurs d'oestrogènes auraient un pouvoir protecteur contre les cancers de la prostate, et probablement contre les cancers des testicules, tandis que ceux ayant une affinité pour les récepteurs d'androgènes pourraient avoir un effet contraire.

En revanche, certains congénères de BPC, et particulièrement les dioxin-likes, affichent des mécanismes d'action qui agissent en opposition aux oestrogènes. L'effet anti-oestrogénique a été observé dans différentes expériences *in vivo* et *in vitro* (Jansen et coll., 1993; Moore et coll., 1997; Bonefeld-Jørgensen et coll., 2001; Rattenborg et coll., 2002). En particulier, il y a l'expérience *in vitro* de Moore et coll. (1997) dans laquelle des cellules MCF-7, cellules cancéreuses du cancer du sein, ont été incubées avec l'hormone E_2 et un congénère de OH-BPC. Sur les sept congénères hydroxylés étudiés, la prolifération des cellules cancéreuses diminuait lorsque les quantités de quatre OH-BPC augmentaient. Des résultats semblables a été observés dans l'expérience *in vitro* de Bonefeld-Jørgensen et coll. (2001) : l'accroissement des cellules MCF-7 incubées avec l'hormone E_2 tendait à diminuer avec une présence élevée d'un des trois congénères à l'étude (*i.e.*, BPC 138, 153 ou 180). De manière générale, les congénères anti-oestrogènes inhiberaient le messenger ARN du gène de susceptibilité du cancer du sein (BRCA1) dans les cellules MCF-7. Cette dérégulation de l'activité du gène BRCA1 se fait essentiellement par les récepteurs oestrogéniques, quoiqu'il y ait possiblement d'autres mécanismes qui interviennent (Rattenborg et coll., 2002).

Le caractère anti-oestrogène de ces BPC pourrait en partie expliquer la diminution de cancers des glandes mammaires chez des rats femelles exposés aux AR-1254 et AR-1260 dans l'étude de Mayes et coll. (1998). De plus, dans l'étude de Jansen et coll. (1997), la présence du congénère 77, un dioxin-like, a eu comme conséquence d'atténuer l'augmentation des poids des utérus chez des rats femelles exposés à l'hormone E_2 et à l'AR-1242.

Selon Stefan H. Safe (Safe, 1997a,b, 2004), la responsabilité des BPC dans l'augmentation des cas de cancers du sein dans les dernières décennies serait négligeable. Sa position s'appuie, entre autres, par le fait que, dans l'environnement, la contribution relative des congénères potentiellement imitateurs d'oestrogènes est très faible par rapport à celle des congénères agissant comme des anti-oestrogènes. En effet, les concentrations de la somme des congénères anti-oestrogènes sont de deux à cinq fois plus élevées que celles de la somme des congénères oestrogènes (Zheng et coll., 2000b; Ward et coll., 2000). Stefan H. Safe conclut que l'effet anti-oestrogénique serait donc plus influent que l'effet oestrogénique et, conséquemment, la présence de BPC dans l'environnement aurait surtout un effet protecteur contre le cancer du sein.

Sur la base des résultats des études expérimentales *in vivo* et *in vitro*, il est donc difficile d'affirmer avec certitude que les BPC peuvent être la cause de cancers hormono-dépendants à faibles doses. Dans certains cas, ils pourraient même avoir un effet protecteur.

11.7.2.3 Relation « concentrations-réponses » dans les études expérimentales

Il est important de mettre en évidence que les doses pour lesquelles des tumeurs hépatiques, bénignes ou malignes ont été observées chez l'animal (*i.e.*, environ 5 mg/kg pc/jour et plus) sont plus d'un million de fois supérieures aux apports journaliers moyens des Canadiens et Canadiennes estimés par Santé Canada (2005b) (*i.e.*, environ 5 ng/kg pc/jour). Aux doses administrées chez les rongeurs, des effets cytotoxiques ont pu altérer le fonctionnement normal des cellules, particulièrement les hépatocytes, cellules du foie dans lesquelles se produit la biotransformation des BPC avant d'être éliminés hors de l'organisme. Ces effets toxiques peuvent à la longue endommager les cellules hépatiques et induire des transformations dans des cellules de type métaphasique, considérées comme étant une lésion prénéoplasique par les pathologistes. En somme, bien que les études expérimentales *in vivo* et *in vitro* démontrent que les BPC sont des substances cancérigènes aux doses élevées, et principalement des cancérigènes épigénétiques, cela ne permet pas l'extrapolation de ces résultats à l'humain pour de faibles doses. D'autant plus que pour induire un effet épigénétique, les doses doivent être suffisantes pour altérer le fonctionnement normal des cellules d'un tissu et induire un effet toxique. D'ailleurs, à des doses de 5 ng /kg pc/jour chez l'animal, aucun effet toxique n'a été observé.

11.7.3 Études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel

À l'exception de Greenland et coll. (1994) et de Charles et coll. (2003) qui ont réalisé une étude rétrospective de type cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte (*nested case-control study*), les études épidémiologiques en milieu professionnel étaient de type longitudinal (études prospectives historiques ou prospectives futures). Certaines cohortes de travailleurs ont été analysées sur différentes périodes de suivis dont celle analysée par Brown et Jones (1981), Brown (1987) et Kimbrough et coll. (1999, 2003). La plupart des études ont été effectuées à partir de cohortes de travailleurs ayant œuvré dans des usines de fabrication de condensateurs aux États-Unis (Brown et Jones, 1981; Brown, 1987; Sinks et coll., 1992; Kimbrough et coll., 1999, 2003; Mallin et coll., 2004), en Suède (Gustavsson et Hogsted, 1997) et en Italie (Bertazzi et coll., 1987; Tironi et coll., 1996) et dans des entreprises électriques aux États-Unis (Loomis et coll., 1997). L'analyse individuelle de ces études est présentée à la section 10.7.2.

11.7.3.1 Constance de l'association

Tous cancers confondus

Bertazzi et coll. (1987) a observé une augmentation significative du taux d'incidence de tous les cancers confondus chez les 544 hommes de sa cohorte en comparaison à celui de la population de référence. Cependant, lors du suivi de cette cohorte quelques années plus tard par Tironi et coll. (1996), cette augmentation significative avait disparu. De plus, dans les analyses effectuées par Brown (1987), Kimbrough et coll. (1999, 2003) et Loomis et coll. (1997), les taux de mortalité pour tous cancers confondus chez les travailleurs étaient significativement inférieurs à ceux observés dans population de référence. Il semble donc y avoir une certaine constance d'une étude à l'autre quant au fait que les travailleurs exposés aux BPC étaient moins à risque de développer un cancer que les populations de référence. En effet, ceci atteste ce que les épidémiologistes appellent fréquemment le

« healthy worker effect », c'est-à-dire que l'état de santé des travailleurs est généralement supérieur à celui de la population générale. D'ailleurs, les SMR calculés pour toutes causes de mortalité confondues étaient significativement inférieurs à un dans les études de Gustavsson et coll. (1986), Sinks et coll. (1992), Gustavsson et Hogstedt (1997), Loomis et coll. (1997) et de Kimbrough et coll. (1999 et 2003). Il faut toutefois réaliser qu'à cause de cet effet de travailleurs en meilleure santé, les SMR calculés à partir de la population générale peuvent entraîner une sous-estimation du risque réel que les travailleurs encouraient; une comparaison avec des travailleurs non-exposés aux BPC aurait probablement été une approche plus valable pour déterminer la part attribuable aux BPC dans le développement de cancers.

Cancers spécifiques

D'un point de vue statistique, lorsque le nombre de sites de cancers analysés dans chaque étude est élevé, il y a une probabilité non nulle que certains résultats significatifs soient simplement le résultat du hasard. La démarche consiste donc à vérifier si, d'une étude à l'autre et pour un type de cancers donné, il y a une certaine consistance dans les résultats qui permettrait de rejeter l'effet exclusif du hasard.

1. Cancers du système digestif

Les cancers les plus étudiés en milieu professionnel ont été ceux appartenant au système digestif (p.ex., foie, vésicule biliaire, pancréas, œsophage). En général, l'ensemble des études épidémiologiques converge vers la conclusion qu'aux doses auxquelles les travailleurs ont été exposés, on ne peut confirmer la présence de relation causale entre l'exposition aux BPC et l'augmentation de ces cancers. Dans l'étude de Loomis et coll. (1997), l'incidence de cancers de l'estomac est même significativement plus faible que dans la population de référence. Néanmoins, parmi les nombreux SMR calculés à partir des taux d'incidence sur les cancers reliés au système digestif, certaines analyses ont résulté à des SMR significativement supérieurs à un.

Brown (1987) ont rapporté un SMR pour le cancer du foie significativement supérieur à un mais cette augmentation significative du risque n'a pas été observée dans les autres suivis de cette cohorte de travailleurs (Brown et Jones, 1981; Kimbrough et coll., 1999, 2003). De plus, dans les suivis de Kimbrough et coll. (1999, 2003) mais pas de Brown et Jones (1981) et de Brown (1987), certains taux de cancer de l'intestin chez des sous-groupes femmes de la cohorte étaient supérieurs à celui de la population de référence. Toutefois, il faut d'emblé souligner que ces derniers résultats positifs n'ont pas montré de consistance entre les différents niveaux d'exposition des travailleuses (voir critère : l'existence d'un gradient « concentration-réponse »). De même, lors du deuxième suivi de la cohorte, Tironi et coll. (1996) n'ont pu corroborer le SMR pour les cancers au niveau du système digestif qui a été significativement supérieur à un lors du premier suivi de Bertazzi et coll. (1987).

Bien que Mallin et coll. (2004) ont rapporté des SMR calculés pour des cancers aux niveaux de l'estomac et de l'intestin chez des femmes, l'inconstance entre les suivis expliqué ci-haut, combiné avec tous les autres résultats non-significatifs, ne permet de vérifier l'existence d'une relation causale entre l'exposition professionnelle aux BPC et l'incidence des cancers reliés au système digestif.

2. Cancers de la peau

Le cancer de la peau, le mélanome malin, a été statistiquement associé à l'exposition professionnelle aux BPC dans les études de Sinks et coll. (1992) et de Loomis et coll. (1997). Cependant, l'exposition au soleil, facteur fortement associé à ce type de cancer, n'avait pas été contrôlée lors de ces calculs. En fait, ceci ne permet donc pas de distinguer quelle est la part attribuable à l'exposition professionnelle aux BPC et à celle attribuable à l'exposition au soleil.

3. Autres cancers

Mallin et coll. (2004) ont rapporté des SMR significativement supérieurs à un pour le cancer de la thyroïde chez les hommes avec trois cas sur les 1 178 hommes de la cohorte en comparaison à 0,2 décès attendu. Par contre, l'étude de Kimbrough et coll. (2003), qui est la seule autre à avoir analysé ce type de cancer, n'a pas obtenu aucun résultat significatif à partir de leur cohorte constituée de 7 075 travailleurs féminins et masculins.

En outre, les études de Kimbrough et coll. (1999, 2003) ont rapporté un taux de mortalité de cancers des tissus conjonctifs chez les femmes significativement supérieur au taux de la population de référence. Toutefois, étant donné que ces auteurs sont les seuls à avoir étudié la possible association entre l'exposition professionnelle aux BPC et l'incidence de ce cancer spécifique, la constance dans cette association ne peut être vérifiée.

À partir de données sur des travailleurs décédés ayant œuvré dans une usine où l'environnement était contaminé par une multitude de produits chimiques, Greenland et coll. (1994) ont calculé un OR significativement supérieur à un lors de la comparaison du groupe exposé aux produits à base de BPC au non exposé pour le développement de lymphomes de toutes catégories. Ce résultat significatif n'a pas été reproduit dans les autres études ayant analysé les taux de mortalité causée par les lymphomes, soit toutes les études de type longitudinal. D'ailleurs, Loomis et coll. (1997) ont même obtenu des SMR significativement inférieurs à un pour les différents cancers aux niveaux des tissus lymphatiques et hématopoïétiques.

11.7.3.2 Existence du gradient « concentration-réponse »

Dans les études reliées aux cancers en milieu professionnel, l'objectif était de vérifier si l'exposition aux BPC en milieu de travail a contribué à augmenter l'incidence de cancers chez les travailleurs. Toutefois, les critères d'inclusion d'une étude à l'autre variaient; certains auteurs ont limité leurs analyses à des cohortes constituées de sujets ayant travaillé dans une usine plus de 6 mois et, dans d'autres études, ayant travaillé plus d'un an. Il y a particulièrement l'étude de Sinks et coll. (1992) qui a inclus dans la cohorte tous les travailleurs ayant travaillé au moins une journée entre le 1^{er} janvier 1957 et le 31 mars 1977. Ces différents critères ont probablement engendrés des différences considérables entre les charges corporelles en BPC totaux accumulées lors des activités professionnelles des travailleurs dans une même cohorte et d'une cohorte à l'autre.

Certains auteurs ont cherché à vérifier l'existence du gradient « concentration-réponse » : Kimbrough et coll. (1999, 2003), Gustavsson et Hogstedt (1997), Loomis et coll. (1997) et Charles et coll. (2003).

Kimbrough et coll. (1999, 2003) ont utilisé différents tests statistiques pour étudier le gradient « concentration-réponse » chez les hommes et les femmes classifiés en fonction du nombre d'années travaillées dans les usines et du temps de latence de survenue des cancers; ces tests sont les SMR pour chaque classe et des tests de tendance entre ces classes. Les taux de tous cancers confondus ont été analysés pour les hommes et les femmes et les taux de cancer de l'intestin uniquement pour les femmes. Aucun test de tendance n'a permis de vérifier l'existence du gradient « concentration-réponse », autant pour les hommes que pour les femmes. De même, tous les SMR calculés pour les cancers confondus ont été non-significatifs pour toutes les classes des deux sexes. Toutefois, à partir du groupe de femmes ayant travaillé de cinq à dix dans les usines et dont le temps de latence du cancer était plus de 20 ans, Kimbrough et coll. (1999) ont obtenu un taux de cancer de l'intestin supérieur au taux de la population de référence, et pareil résultat a été observé dans le suivi de Kimbrough et coll. (2003) pour les groupes de femmes ayant travaillé de un à cinq ans ou de cinq à dix ans et dont le temps de latence est plus de 30 ans. Du fait que, dans ces deux études, les SMR pour les travailleuses de dix ans et plus d'expérience n'étaient pas significativement différents de un, ces analyses ne permettent de conclure à l'existence du gradient « concentration-réponse » entre l'exposition professionnelle aux BPC et le développement du cancer de l'intestin chez la femme.

Gustavsson et Hogstedt (1997) n'ont démontré aucune association entre l'augmentation de l'exposition professionnelle aux BPC et l'augmentation du risque de développer un cancer. En effet, aucun des SMR de cette étude n'a été significativement différent de un et ce, même en classifiant en deux groupes les 241 hommes de la cohorte selon leur degré d'exposition aux BPC, défini en fonction des tâches et de la durée à accomplir ces tâches dans divers milieux plus ou moins pollués.

Loomis et coll. (1997) ont réparti les 138 905 travailleurs en quatre classes d'exposition selon le cumulatif des heures de travail en contact avec des équipements électriques contenant des BPC : 0, > 0 à 2 000, > 2 000 à 10 000 et > 10 000 heures. Le RR des trois groupes les plus exposés a été calculé en comparant l'incidence des cancers observés dans chacun des groupes avec celui du groupe non exposé. Aucun risque relatif calculé n'était significativement supérieur à un, soit pour tous cancers confondus et pour les cancers du cerveau, du foie et de la peau (mélanome malin). Ils ont également calculé des RR pour chacun de ces cancers ou pour tous cancers confondus en considérant des temps de latence de cinq, dix et 20 ans entre le moment du décès et le début de l'exposition, soit un total de 48 RR. Parmi ceux-ci, un RR était significativement inférieur à un (RR = 0,50 ; IC95 % = 0,28-0,90), soit celui relié au cancer du foie avec un temps de latence de 20 ans pour un groupe moyennement exposé, 41 RR ne montraient aucune association significative et six RR étaient significativement supérieurs à un. Parmi ces derniers, deux étaient reliés aux RR obtenus pour tous les cancers confondus chez des groupes moyennement exposés mais pas chez les groupes plus exposés: le premier chez le groupe avec un temps de latence de dix ans (RR = 1,14; IC95 % = 1,01 – 1,26) et le second chez le groupe avec un temps de latence de 20 ans (RR = 1,18; IC95 % = 1,05 – 1,34). Trois autres RR significativement supérieurs à un étaient reliés au mélanome chez le groupe hautement exposé avec des temps de latence de 10 ans et chez les groupes moyennement et hautement exposés avec des temps de latence de 20 ans. Comme l'indiquent Loomis et coll. (1997) dans leur article, le niveau de confiance accordé aux RR reliés au mélanome chez les plus exposés est très faible à cause du nombre limité de cancers observés (1 mélanome avec un temps de latence de 10 ans et 2

mélanomes avec un temps des latence de 20 ans) et de l'absence de contrôle de l'exposition au soleil. Finalement, le dernier RR significatif était relié au cancer du cerveau chez le groupe faiblement exposé pour un temps de latence de 5 ans. À la lumière de ces observations, qui vont dans tous les sens, on ne peut conclure à la présence d'un gradient « concentration-réponse ».

11.7.3.3 Force d'association

On a vu que, pour les cancers reliés au système digestif, il y a inconsistance dans les résultats obtenus. Par contre, pour d'autres types de cancers, des associations parfois élevées ont été soulignées : les cancers de la thyroïde observés dans l'étude Mallin et coll. (2004) et les cancers des tissus conjonctifs observés dans l'étude de Kimbrough et coll. (1999). Dans ces deux cas, le nombre limité de cancers chez les travailleurs réduit significativement le niveau de confiance accordé à ces résultats, comme en fait foi l'étendue de l'intervalle de confiance à 95 % des SMR calculés. Par exemple, lors de la période de suivi 1944 – 2000 réalisée par Mallin et coll. (2004), trois travailleurs de la cohorte sont décédés du cancer de la thyroïde en comparaison à 0,2 décès attendu, soit $SMR = 15,22$ ($IC95 \% = 3,14 - 44,50$). Kimbrough et coll. (1999) rapportait un taux de mortalité de cancers des tissus conjonctifs chez les femmes significativement supérieur à celui de la population générale avec deux cas sur l'ensemble des 3 013 femmes de la cohorte lors de la période de 1946 à 1993 (*i.e.*, $SMR = 9,56$; $IC95 \% = 1,15 - 34,51$). Malgré les SMR bien supérieurs à un, ces larges étendues des intervalles démontrent la faiblesse quant à l'association entre l'exposition aux BPC et le développement de ces deux types de cancers.

Il faut noter que les conclusions apportées dans les études épidémiologiques dépendent de certains choix des auteurs tels que les critères d'appartenance à l'étude et la population de référence utilisée. Par exemple, Bertazzi et coll. (1987) ont obtenu des résultats différents en prenant comme référence, soit la population de l'ensemble de l'Italie ou soit celle de la région de Milan. Les conclusions dépendent également du manque de contrôle pour certains facteurs potentiellement confondants pour les cancers étudiés, comme l'exposition au soleil pour le cancer du mélanome malin.

Les conclusions des auteurs des études épidémiologiques ayant une grande puissance semblent tous converger vers la même conclusion : les BPC ne semblent pas avoir un impact significatif sur l'incidence de cancers des travailleurs. Dans l'étude de Loomis et coll. (1997), portant sur une cohorte de 138 905 travailleurs, aucun SMR significativement supérieur à un n'a été observé. Dans leur étude, Sinks et coll. (1992) ont étudié les taux de mortalité chez 3 588 travailleurs. Seul le taux de mélanome était plus élevé que dans la population de référence mais ce cancer est probablement attribuable à l'exposition au soleil qui n'a pas été contrôlée dans cette étude. Kimbrough et coll. (1999, 2003) avec leur cohorte de 7 075 travailleurs concluent que l'exposition professionnelle aux BPC n'a eu aucun impact sur les taux de mortalité de cancers. Finalement, dans leur méta-analyse, Bosetti et coll. (2003) ont regroupé les travailleurs de neuf études épidémiologiques portant sur les cancers reliés à l'exposition professionnelle aux BPC en une seule cohorte. Il ne ressort aucune association significative entre l'exposition professionnelle aux BPC et les cancers; à l'inverse, le SMR calculé pour le total de tous les cancers confondus était significativement inférieur à un, ce qui est possiblement expliqué par le « healthy worker effect ».

11.7.4 Exposition environnementale et cancers

Dans cette section, les critères : constance de l'association, gradient « concentration-réponse » et force de l'association ont été analysés dans l'ordre pour les différents types de cancers pour lesquels des chercheurs ont étudié l'association entre leur incidence et l'exposition environnementale aux BPC : cancer du sein, cancer de l'endomètre, cancer de la prostate et des testicules et développement de lymphomes non hodgkiniens.

11.7.4.1 Cancer du sein

Les études épidémiologiques visant à analyser l'association entre l'exposition aux BPC et le cancer du sein chez la femme étaient de type cas-témoins. Les mesures de BPC dans les matrices biologiques des femmes – le sang ou les tissus mammaires – ont servi d'indicateurs de la charge corporelle. Le sang a été échantillonné avant ou après le diagnostic du cancer du sein alors que les tissus mammaires ont été collectés au moment du diagnostic. En général, les niveaux biologiques de BPC étaient exprimés en concentrations de BPC totaux, des congénères spécifiques ou de groupes de congénères. Dans la plupart des études, les auteurs vérifiaient l'association entre, d'une part, les concentrations de BPC totaux et le cancer du sein et, d'autre part, les concentrations de chaque congénère mesuré ou groupe de congénères et ce cancer.

Constance de l'association

1. Ensemble de femmes

L'analyse du Chapitre 10 (section 10.7.3.1) et du Tableau synthèse XIII démontre qu'à l'intérieur d'une même étude, les résultats varient en fonction du congénère ou du groupe de congénères utilisés comme indicateur de l'exposition passée aux BPC. Voici la description de quelques exemples qui mettent en évidence des inconstances dans ces données. Aronson et coll. (2000) n'ont observé aucune association entre l'incidence de cancers du sein et les niveaux biologiques de BPC exprimés en concentrations de BPC totaux, en Aroclor 1260 et en congénères 28, 52, 99, 101, 128, 138, 153, 170, 180, 183 et 187 mais ont observé une association significative lorsque les niveaux biologiques étaient exprimés en concentrations des congénères 105, 118, 156 et 170. De même, Stellman et coll. (2000) ont analysé ce lien avec les concentrations des congénères 74, 99, 118, 138, 146, 153, 156, 167, 170, 172, 178, 180, 183 et 187 et seuls les OR associés aux congénères 156 et 183 étaient significativement supérieurs à un. Dans l'étude de Muscat et coll. (2003), sur 33 congénères, seul le OR associé au congénère 118 était augmenté significativement et uniquement chez le groupe moyennement exposé. Dans les études de Holford et coll. (2000), Zheng et coll. (2000a) et de Rusiecki et coll. (2004), il n'y avait pas d'augmentation statistiquement significative en relation avec les OR calculés pour les congénères 74, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. En revanche, dans l'étude de Zheng et coll. (2000a), les congénères 118 et 156 étaient associés à un risque significativement réduit de développer le cancer du sein lorsque les concentrations augmentaient. Les OR observés par Rusiecki et coll. (2004) allaient aussi dans le sens d'un effet protecteur des congénères 74 et 187, 118 et 170. D'ailleurs, un effet protecteur a également été observé par Halford et coll. (2000), Gammon et coll. (2002), Ward et coll. (2000) et Laden et coll. (2001) pour différents sous-groupes de femmes pour divers indicateurs de l'exposition.

La comparaison des résultats d'une étude à l'autre montre que, pour un même congénère, les résultats sont souvent contradictoires. Par exemple, des OR calculés avec le congénère 156 étaient significativement supérieurs à un dans les analyses de Woolcott et coll. (2001), Stellman et coll. (2000) et Demers et coll. (2002) alors qu'ils étaient significativement inférieurs à un dans les études de Holford et coll. (2000) et de Zheng et coll. (2000a).

Devant ces résultats, on peut conclure en l'absence de constance des associations observées entre l'exposition aux BPC et le cancer du sein pour l'ensemble des femmes.

2. Interaction entre les génotypes du cytochrome P450 1A1 et l'exposition aux BPC dans l'étiologie du cancer du sein

Moysich et coll. (1999), Laden et coll. (2002), Zhang et coll. (2004) et Li et coll. (2005) ont vérifié si des génotypes du cytochrome P450 1A1 des femmes pouvaient interagir avec les BPC en favorisant ou réduisant le risque de développer le cancer du sein. Le Tableau 11-40 présente une synthèse de ces études.

Tableau 11-40 Synthèse des études épidémiologiques ayant analysé l'interaction entre les génotypes du cytochrome P450 1A1 et l'exposition aux BPC dans l'étiologie du cancer du sein

| Étude / Population | Années de collecte des échantillons sanguins | Génotypes analysés ^a | Nombre d'individus | Concentration en BPC totaux (µg/kg de lipides) ^b |
|---|--|--|--|--|
| Li et coll. (2005) États-Unis – État de la Caroline du Nord | 1993-1996 Échantillons sanguins collectés après le diagnostic | CYP 1A1 M1 CYP 1A1 M2 CYP 1A1 M3 CYP 1A1 M4 | <i>Femmes blanches</i> n = 370 cas n = 357 témoins <i>Femmes d'origine africaine</i> n = 242 cas n = 242 témoins | <i>Femmes blanches</i> Médiane : 349 <i>Femmes d'origine africaine</i> Médiane : 430 |
| Zhang et coll. (2004) États-Unis – État du Connecticut | 1999-2002 Échantillons sanguins collectés après le diagnostic | CYP 1A1 M1 CYP 1A1 M2 CYP 1A1 M4 | <i>Ensemble des femmes</i> n = 374 cas n = 406 témoins <i>Ensemble des femmes ménopausées</i> n = 289 cas n = 261 témoins | <i>Ensemble des femmes témoins</i> Médiane : 1 000 Minimum : 508 Maximum : 4 262 |
| Laden et coll. (2002) États-Unis – 11 États américains | 1989-1990 Échantillons sanguins collectés avant le diagnostic | CYP 1A1 M2 CYP 1A1 MspI | <i>Ensemble des femmes</i> n = 367 cas n = 367 témoins <i>Ensemble des femmes ménopausées</i> n = 293 cas n = 293 témoins | <i>Ensemble des femmes témoins</i> Minimum : 159 33 ^e centile : 573 66 ^e centile : 817 Maximum : 2 427 |
| Moysich et coll. (1999) États-Unis – État de New York | 1986-1991 Échantillons sanguins collectés après le diagnostic | CYP 1A1 M2 | <i>Ensemble de femmes</i> n = 154 cas n = 192 témoins | <i>Ensemble des femmes témoins</i> Médiane : 506 Maximum : 2 590 |

^a CYP 1A1 M1 (substitution de thymine par cytosine au nucléotide 3801 dans la région 3'-non-codée), CYP 1A1 M2 (substitution d'adénine par guanine provoquant un changement de l'acide aminé isoleucine en valine), CYP 1A1 M3 (substitution de thymine par cytosine au nucléotide 3205 dans la région 3'-non-codée) et CYP 1A1 M4 (substitution de cytosine par adénine provoquant un changement de l'acide aminé thréonine en asparagine). CYP 1A1 MspI (substitution de thymine à cytosine au nucléotide 6235).

^b Les valeurs ont été normalisées pour exprimer les BPC totaux en termes des 40 congénères de Newsome et coll. (1995) et les statistiques descriptives présentées sont celles disponibles dans l'article correspondant.

Cinq génotypes du CYP 1A1 ont été identifiés chez la femme : les CYP 1A1 M1, CYP 1A1 M2, CYP 1A1 M3, CYP 1A1 M4 et CYP 1A1 MspI. Dans les études de Moysich et coll. (1999), Zhang et coll. (2004) et Li et coll. (2005), l'exposition des femmes a été stratifiée en deux classes, séparées par la médiane des concentrations en BPC totaux mesurées chez les témoins, alors que Laden et coll. (2002) ont stratifié l'exposition en trois classes selon les tertiles de la distribution des concentrations en BPC totaux chez les témoins. Dans toutes ces études, pour chaque génotype, les femmes appartenant à chaque classe d'exposition ont été séparées en deux groupes selon qu'elles possédaient ou non le génotype étudié. Les calculs de risque (OR) ont donc été effectués en prenant comme groupe de référence les femmes appartenant au groupe le moins exposé et non porteuses du génotype étudié. Laden et coll. (2002) et Li et coll. (2005) ont également vérifié, à l'aide de tests d'interaction statistiques, si la présence de certains génotypes interagissait avec l'exposition aux BPC pour modifier le risque de cancer du sein.

Aucun lien n'a été observé entre les BPC et les génotypes M3, M4 et MspI (absence ou présence). Concernant le génotype M1, Zhang et coll. (2004) ont observé une augmentation chez le groupe de femmes qui possédait ce génotype avec un OR à la limite de la signification statistique (*i.e.*, OR = 1,5; IC95 % = 1,0 – 2,4) mais ce résultat significatif n'a pas été reproduit par Li et coll. (2005) qui ont aussi analysé ce génotype. Par contre, plusieurs études ont observé une interaction entre l'exposition aux BPC et la présence du génotype M2. Une analyse détaillée de ces résultats est présentée dans les paragraphes suivants.

Moysich et coll. (1999) et Zhang et coll. (2004) ont observé un risque élevé de cancer pour le groupe de femmes ménopausées, porteuses du génotype M2 et appartenant à la classe d'exposition supérieure par rapport au groupe de référence (femmes ménopausées les moins exposées et sans le génotype M2) : OR = 2,9 (IC95 % = 1,18 – 7,45) dans l'étude de Moysich et coll. (1999) et OR = 4,3 (IC95 % = 1,6 – 12,0) dans l'étude de Zhang et coll. (2004). Ces derniers auteurs ont également observé un risque plus élevé pour l'ensemble des femmes de l'étude (pré-ménopausées et ménopausées) possédant le génotype M2 (OR = 3,6, IC95 % = 1,5 – 8,2). Il est à noter que l'étude de Moysich et coll. (1999) était constituée seulement de femmes ménopausées (voir section 10.7.3.1).

Laden et coll. (2002) ont réalisé une étude de type cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte constituée de 32 826 Américaines. Dans cette étude, 367 cas de cancers ont été appariés à 367 témoins, dont 293 paires de cas-témoins étaient des femmes ménopausées. Laden et coll. (2002) ont calculé cinq OR en relation avec le polymorphisme M2 en comparant avec le groupe de référence constitué des femmes sans génotype M2 et appartenant au groupe le moins exposé. Ils ont également étudié, à l'aide d'un test de vraisemblance, l'effet interactif entre la présence du génotype et l'exposition aux BPC sur le risque de cancer. Au total, ils ont calculé dix OR reliés au génotype M2, soit cinq en considérant l'ensemble des femmes (total des femmes pré-ménopausées et ménopausées) et cinq en considérant seulement les femmes ménopausées. Le OR calculé pour le sous-groupe de femmes ménopausées, porteuses du génotype M2 et appartenant au groupe le plus exposé (3^e tertile) était supérieur à un, mais non statistiquement significatif (OR = 2,78 IC95 % = 0,99 – 7,82). L'étendue de l'intervalle de confiance indique toutefois une puissance faible pour ce groupe, donc un résultat peu précis. Le test statistique appliqué pour vérifier l'interaction entre le génotype M2 et l'exposition de ce sous-groupe était cependant significativement positif ($p=0,05$), suggérant que cette interaction modifie le risque de cancer chez les femmes ménopausées.

Dans une étude cas-témoins de femmes de la Caroline du Nord composée de 612 cas de cancer du sein (370 femmes blanches) et 599 témoins (357 femmes blanches), Li et coll. (2005) ont calculé 9 OR en relation avec le génotype M2 en contrôlant l'état de la ménopause. Seules les femmes blanches ont été ciblées dans cette analyse à cause du trop peu de femmes d'origine africaine avec ce génotype. Aucun OR n'était significativement supérieur à un. En revanche, le OR pour les femmes pré-ménopausées porteuses du génotype M2 et appartenant au groupe le moins exposé était significativement inférieur à un (OR = 0,3, IC95 % = 0,1 – 0,8) par rapport aux femmes du groupe de référence (les moins exposées sans le génotype), ce qui suggère un effet protecteur pour les femmes pré-ménopausées porteuses du génotype M2. Li et coll. (2005) ont également fait deux tests statistiques pour étudier l'interaction entre la présence du génotype M2 et l'augmentation des concentrations sériques en BPC chez les femmes blanches: un test d'interaction additive (ICR) qui, lorsque significativement plus grand que zéro, indique une synergie et un test d'interaction multiplicative (LRT) qui indique une synergie significative si $p < 0.05$. Ces deux tests vérifient donc la présence ou l'absence de synergie. Le test ICR était significatif pour l'ensemble des femmes blanches, mais ne l'était pas lorsque appliqué au sous-groupe de femmes pré-ménopausées et à celui de femmes ménopausées. Pour ce qui est du test LRT, il était significatif pour les femmes ménopausées mais ne l'était pas pour les femmes pré-ménopausées.

En analysant l'ensemble des analyses reliées au génotype M2, certaines contradictions sont notées dans les résultats des OR et des tests d'interaction. D'une part, pour les groupes de femmes les plus exposées et porteuses du génotype M2, Moysich et coll. (1999) et Zhang et coll. (2004) ont observé une augmentation du risque mais Laden et coll. (2002) et Li et coll. (2005) n'ont observé aucune augmentation significative. D'autre part, il y a des contradictions entre les études de Laden et coll. (2002) et de Li et coll. (2005) concernant les résultats des tests d'interaction effectués pour les femmes ménopausées. En effet, Laden et coll. (2002) ont rapporté une interaction significative alors que Li et coll. (2005) n'en ont pas rapporté pour ces femmes. Des contradictions à l'intérieur de l'étude de Li et coll. (2005) sont également notées: le test d'interaction additive était significatif pour l'ensemble des femmes blanches mais ne l'était pas lorsque ces femmes ont été séparées en fonction de leur état de ménopause.

Les contradictions rapportées ci-haut ne permettent donc pas d'appuyer l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux BPC et le cancer du sein chez les femmes porteuses du génotype M2.

Existence du gradient « concentration-réponse »

Certains auteurs (Moysich et coll., 1998; Aronson et coll., 2000; Høyer et coll., 2000a; Zheng et coll., 2000a) ont étudié le gradient « concentration-réponse » entre l'exposition aux BPC et le cancer du sein. Dans chaque étude, des tests statistiques (*i.e.*, tests de tendance et régression linéaire) ont été appliqués pour vérifier l'existence ou non d'un tel gradient avec tous les indicateurs biologiques de l'exposition. Pour la plupart des tests, le résultat indique une absence de relation. Trois études rapportent cependant des résultats positifs : *i*) Aronson et coll. (2000) avec les concentrations des congénères 105 et 118 chez l'ensemble des femmes ($p \leq 0,013$); *ii*) Moysich et coll. (1998) avec les concentrations de BPC totaux chez les femmes n'ayant jamais allaité ($p = 0,07$) et *iii*) Høyer et coll. (2000a) avec le congénère 138 chez l'ensemble des femmes ($p = 0,04$). En revanche, Zheng et coll. (2000a) rapportent une relation linéaire significativement négative entre les concentrations du congénère 156 et l'occurrence de cancer du sein chez l'ensemble des participantes. L'inconsistance de ces résultats ne permet pas de confirmer l'existence du gradient « concentration-réponse ».

Des incohérences apparaissant également à l'intérieur d'une même étude. Plusieurs auteurs n'ont observé aucun OR significativement supérieur à un entre les groupes de femmes les plus exposées et le groupe de référence, alors qu'ils en ont observés pour les groupes les moins exposés. Par exemple, Høyer et coll. (1998) ont rapporté une augmentation significative du risque chez les femmes appartenant au 2^e quartile de la distribution des concentrations du congénère 118 par rapport à celle du 1^{er} quartile, alors qu'avec les 3^e et 4^e quartiles, il n'y a pas d'augmentation significative.

Force d'association

Étant donné que l'analyse des études publiées avec l'application des critères de Hill ne permet de conclure en une association entre l'exposition aux BPC et le cancer du sein, il n'est pas pertinent de déterminer la force de l'association. Toutefois, lorsque les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires, l'approche utilisée pour vérifier si une telle association existe est la réalisation d'une méta-analyse. En épidémiologie, la méta-analyse se définit comme une méthode d'intégration structurée et statistique de nombreux résultats de recherche dans le but d'en faire une analyse globale. En fait, le regroupement de plusieurs cohortes conduit à la création virtuelle d'une méga cohorte, ce qui augmente significativement la puissance de l'étude et donc sa précision. Il apparaît donc important de faire ressortir les conclusions de Laden et coll. (2001b) qui ont réalisé une telle méta-analyse en regroupant les six études cas-témoins suivantes : Hunter et coll. (1997); Moysich et coll. (1998); Helzlsouer et coll. (1999); Wolff et coll. (2000); Zheng et coll. (2000) et Laden et coll. (2001a). Cette méta-analyse regroupait au total 1 400 cas et 1 642 témoins. Les auteurs ont analysé les risques chez des sous-groupes de femmes selon leur historique d'allaitement et leur indice de masse corporelle mais sans toutefois vérifier l'interaction entre la présence du polymorphisme M2 et l'exposition aux BPC dans l'étiologie du cancer du sein. En conclusion, contrairement aux études originales, cette méta-analyse n'a rapporté aucun résultat significatif : le développement du cancer au sein n'était aucunement associé aux concentrations de BPC dans les échantillons sanguins des femmes.

11.7.4.2 Cancer de l'endomètre

Le lien entre l'exposition aux BPC et le cancer de l'endomètre a fait l'objet de deux études épidémiologiques, soit les études de type cas-témoins de Sturgeon et coll. (1998) et Weiderpass et coll. (2000) (voir description à la section 10.7.3.2).

Constance de l'association

L'étude de Sturgeon et coll. (1998) a porté sur 325 cas et 217 témoins répertoriés dans sept hôpitaux situés dans cinq États américains. Onze OR ont été calculés sur la base des concentrations en BPC totaux et des concentrations de trois groupes de congénères classés selon leur mécanisme d'action. Aucun de ces OR, ajustés pour le poids corporel, n'était significativement différent de un.

L'étude de Weiderpass et coll. (2000) regroupait des femmes résidant dans 12 comtés de la Suède dont 154 cas ayant le cancer de l'endomètre et 205 témoins. Des OR ont été calculés avec les indicateurs suivants de l'exposition passée aux BPC : les concentrations sanguines de BPC totaux, celles des congénères spécifiques mesurés (28, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 167 et 180) et celles de trois groupes d'organochlorés classés en fonction de leur mécanisme d'action. Seules les moyennes des concentrations des congénères 28, 118 et 167 ont été jugées statistiquement plus élevées chez les cas que chez les témoins ($p = 0,02$, $p = 0,01$ et $p = 0,06$, respectivement). D'une part, parmi les 24 OR

rapportés, ajustés pour l'âge, seulement ceux qui concernaient le congénère 118 chez les femmes du 4^e quartile (OR = 1,9; IC95 % = 1,0 – 3,7) et le congénère 167 chez les femmes du 2^e quartile (OR = 2,0; IC95 % = 1,0 – 4,1) et 4^e quartile (OR = 2,2; IC95 % = 1,1 – 4,2). Les bornes inférieures de ces intervalles indiquent que tous ces résultats étaient à la limite de la signification. D'autre part, parmi les 24 OR pour lesquels l'âge et l'indice de masse corporelle ont été contrôlés, il y a seulement le OR du 2^e quartile pour le congénère 167 qui était significativement supérieur à un (OR = 2,0; IC95 % = 1,0 – 3,9). Il n'y a donc pas de constance dans les résultats des OR rapportés par Weiderpass et coll. (2000) selon les facteurs confondants considérés lors des calculs.

Les quelques résultats significatifs parmi les nombreux OR rapportés par Weiderpass et coll. (2000) et tous les résultats non significatifs dans l'étude de Sturgeon et coll. (1998) ne permettent de conclure à l'existence de relation causale entre l'exposition aux BPC et le cancer de l'endomètre.

Existence d'un gradient « concentration-réponse »

Dans les deux études portant sur l'association entre l'exposition aux BPC et le cancer de l'endomètre, le seul OR qui était significatif après un contrôle du poids corporel est celui du 2^e quartile des concentrations du congénère 167 (Weiderpass et coll., 2000). Les OR des deux quartiles supérieurs étant non significativement différents de un, ce résultat significatif ne peut appuyer l'existence du gradient « concentration-réponse ».

Force d'association

Aucune association entre l'exposition aux BPC et le cancer de l'endomètre n'a été considérée significative après ajustement pour le poids corporel, à l'exception d'un OR dans l'étude de Weiderpass et coll. (2000) qui était à la limite de la signification statistique. Il est certes probable que ce résultat n'aurait été significatif si l'étude de Weiderpass et coll. (2000) avait ciblé plus de 359 femmes, tel qu'il l'a été dans l'étude de Sturgeon et coll. (1998) avec 542 participantes.

11.7.4.3 Cancer des testicules

Hardell et coll. (2003) sont les seuls à avoir analysé l'association entre l'exposition aux BPC et le cancer des testicules en séparant les sujets en deux niveaux d'exposition (voir description à la section 10.7.3.3). Aucune relation significative n'a été observée en rapport à l'exposition postnatale établie à partir des concentrations en BPC totaux chez les 61 cas et 58 témoins de l'étude. Par ailleurs, le OR calculé pour l'ensemble des cas et des témoins en rapport à leur exposition prénatale était significativement supérieur à un (OR = 3,8, IC95 % = 1,4 – 10,0). Ce résultat demeurait significatif pour les mères des hommes avec cancers des testicules de type non-séminome (OR = 4,3, IC95 % = 1,3 – 14) mais n'était plus significatif pour les autres types de cancers des testicules (OR = 3,1, IC95 % = 0,7 – 14,0).

Plusieurs aspects de la méthodologie et des résultats de l'étude de Hardell et coll. (2003) justifient le fait que cette étude n'a pas été retenue pour l'analyse d'une relation causale entre l'exposition aux BPC et le cancer des testicules. En effet, les concentrations utilisées pour estimer l'exposition prénatale de ces hommes, soit celles mesurées dans les échantillons sanguins collectés chez les mères 30 ans après l'accouchement, ne permettent pas d'accorder une grande confiance sur le degré de représentativité de la charge corporelle en BPC de ces mères lors de leur grossesse. De plus, la

présence de biais de sélection soulignée par Joffe (2004) remet également en question la validité de cette étude. Finalement, les larges étendues des intervalles de confiance attribuent aux résultats une puissance très faible et donc un manque de précision dans les résultats. Conséquemment, puisque les critères de Hill ne peuvent être appliqués pour vérifier cette relation causale, on ne peut statuer sur son existence.

11.7.4.4 Cancer de la prostate

Une seule étude a été réalisée pour vérifier l'association entre l'exposition environnementale aux BPC et le cancer de la prostate, soit l'étude de type cas-témoins de Ritchie et coll. (2003) (voir description à la section 10.7.3.3). En milieu professionnel, Charles et coll. (2003) ont également étudié ce cancer dans une étude de type cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte de 138 905 travailleurs (voir description section 10.7.2).

Constance de l'association

L'étude de Ritchie comprenait 58 cas diagnostiqués et 95 témoins en provenance de l'État d'Iowa aux États-Unis. L'exposition a été stratifiée en tertiles pour calculer des OR en prenant trois indicateurs de la charge corporelle en BPC: les concentrations de BPC totaux et celles des congénères 153 et 180. D'une part, dans l'étude de Ritchie et coll. (2003), un seul résultat montrait une association significativement positive entre l'exposition aux BPC et le risque de cancer de la prostate, soit le OR calculé dans le 2^e tertile des concentrations du congénère 180. Aucune association significative n'a été observée avec les concentrations en BPC totaux et celles du congénère 153. À l'intérieur même de cette étude, il a donc absence de constance dans l'association quant aux indicateurs choisis. D'autre part, Charles et coll. (2003) n'avait pas observé de relation significative entre l'exposition aux BPC et le cancer de la prostate. Devant ces résultats, il n'est possible de confirmer l'existence de relation causale entre l'exposition aux BPC et le cancer de la prostate.

Existence du gradient « concentration-réponse »

Le manque de constance des résultats ne permet d'établir un gradient « concentration-réponse ».

Force d'association

Le manque de constance des résultats ne permet de vérifier la force d'association.

11.7.4.5 Cancer du pancréas

La relation entre l'exposition aux BPC et le cancer du pancréas a été analysée dans deux études de type cas-témoins : Porta et coll. (1999) et Hoppin et coll. (2000) (voir description à la section 10.7.3.4).

Constance de l'association

L'étude de Porta et coll. (1999) comprenait 51 cas et 26 témoins. Ils ont utilisé trois indicateurs de l'exposition passée aux BPC, soit les concentrations plasmatiques des congénères 138, 153 et 180. Les concentrations de chaque congénère des cas et des témoins ont été distribuées en trois strates (faible,

modérée et élevée). Le niveau faible a servi de référence pour le calcul du risque en relation avec l'exposition. Douze OR ont été calculés en comparant l'exposition des cas et des témoins avec ou sans contrôle du facteur « exposition aux *p-p'*-DDE et *p-p'*-DDT ». Sans avoir contrôlé pour l'exposition à ces deux contaminants environnementaux, les auteurs observaient des risques augmentés significativement pour les individus appartenant à la 3^e strate d'exposition (élevée) de chacun des congénères 138, 153 et 180 (i.e., OR = 6,8 (IC95 % = 1,1 – 41,5), OR = 7,2 (IC95 % = 1,1 – 45,6), OR = 6,3 (IC95 % = 1,0 – 38,8), respectivement). Après ajustement aux concentrations de *p,p'*-DDE et de *p,p'*-DDT, seul le OR relié au congénère 180 demeurait significatif (OR = 9,6; IC95 % = 1,1 – 83,7), mais avec une faible précision due au manque de puissance qui se traduit par un large étendue de l'intervalle de confiance à 95 %. À priori, ce résultat suggère que l'exposition au *p,p'*-DDE et au *p,p'*-DDT serait un facteur de confusion important. Cependant, il faut être très prudent avant d'émettre une telle hypothèse, étant donné la faible puissance de l'étude, le nombre de cas et de témoins étant très limité dans chaque strate d'exposition de ces trois congénères. De plus, il est important de signaler que Porta et coll. (1999) n'ont pas contrôlé pour l'effet de la perte de poids chez les cas, perte souvent importante chez les personnes qui souffrent d'un cancer du pancréas. Puisque cette perte augmente les concentrations en BPC dans les lipides plasmatiques sans que la charge corporelle ait été modifiée (voir section 6.5.1), il s'agit donc d'un facteur de confusion important qui surestime le risque réel.

Hoppin et coll. (2000) ont vérifié l'association entre les concentrations de BPC totaux et le cancer du pancréas avec 108 cas et 82 témoins. La distribution des concentrations plasmatiques de BPC totaux mesurées a été séparée en trois strates d'exposition (faible, modérée et élevée). Hoppin et coll. (2000) ont calculé trois OR, deux en comparant les individus ayant des concentrations en BPC totaux dans les 2^e et 3^e tertile d'exposition avec ceux dans le 1^{er} tertile et un troisième OR par régression logistique avec une augmentation significative de 1,66 µg/kg de lipides plasmatiques (exprimée selon les 40 congénères de Newsome et coll. (1995)). Le OR calculé pour le 3^e tertile et celui calculé à partir de la régression logistique ont été significativement supérieurs à un, soit OR = 4,2 (IC95 % = 1,9 – 9,4) et OR = 1,003 (IC95 % = 1,001 – 1,004), respectivement.

Contrairement à Porta et coll. (1999), Hoppin et coll. (2000) ont vérifié si la perte de poids consécutive à cette maladie sévère pouvait modifier les résultats des calculs de risque. Pour ce faire, ils ont diminué de 10 %, 25 % et 40 % les concentrations de BPC totaux mesurées uniquement chez les cas et ont recalculé les OR. Ces ajustements sont faits en supposant que le cancer du pancréas aurait entraîné une perte de la masse lipidique et donc une augmentation de la concentration en BPC proportionnellement à cette perte chez les cas. Une diminution des concentrations de 10 % n'a pas changé les résultats de façon significative, quoique le OR du 3^e tertile ait diminué de 4,2 à 3,1. Après une diminution de 25 % des concentrations, seul le OR calculé avec la régression logistique était à la limite de la signification (OR = 1,001; IC95 % = 1,000 – 1,003). Avec diminution de 40 % des concentrations, aucun risque calculé n'était augmenté significativement.

Hoppin et coll. (2000) ont approximé que la perte de masse lipidique chez les cas pouvait aller jusqu'à 20 %. Ceci n'est pas étonnant puisque le cancer du pancréas évolue généralement très rapidement avec un mauvais pronostic et que le développement de cellules cancéreuses engendre à long terme de la cachexie. D'ailleurs, dans cette étude, la médiane de la distribution relative des différences entre les niveaux de lipides chez les cas et les témoins était de 26 % en faveur des témoins. Ainsi, pour un poids corporel moyen équivalent chez les cas et témoins et une même charge corporelle en BPC totaux, les concentrations lipidiques des cas seraient en moyenne 26 % plus élevées que celles des témoins.

Étant donné que, dans l'étude de Hoppin et coll. (2000), les mesures d'association entre l'exposition aux BPC calculées en diminuant de 25 % les concentrations mesurées chez les cas n'étaient pas significatives ou à la limite de la signification, il est difficile de conclure en une relation de cause à effet entre l'exposition aux BPC et l'accroissement de l'incidence du cancer du pancréas. Il est fort probable que les résultats significatifs, tant dans l'étude de Porta et coll. (1999) que dans celle de Hoppin et coll. (2000), soient la conséquence d'une perte de la masse lipidique chez les cas.

À des fins de comparaison entre les deux études, il aurait également été intéressant que Hoppin et coll. (2000) aient contrôlé pour l'effet des niveaux biologiques de *p,p'*-DDE et au *p,p'*-DDT comme l'avait fait Porta et coll. (1999). Ces derniers avaient noté une modification significative des résultats après ajustement pour ces variables. Il est bien sûr justifié de se questionner sur les résultats qui auraient été observés si les auteurs de ces deux études avaient également contrôlé pour l'exposition à d'autres contaminants tels les PCDD, PCDF et le méthylmercure.

Existence du gradient « concentration-réponse »

Il est clair que la perte de poids chez les personnes souffrant d'un cancer du pancréas est une cause potentielle de confusion dans l'estimation du risque, ce qui est d'ailleurs démontré dans l'étude de Hoppin et coll. (2000). Il est donc normal de vérifier l'existence ou la non existence d'un gradient « concentration-réponse » avec les résultats obtenus après le contrôle de ce facteur. Il faut se rappeler que ces auteurs ont estimé à environ 20 % la perte de masse lipidique et que sur la base du différentiel des niveaux de lipides chez les cas et les témoins, les estimations sont supérieures à 25 %. En appliquant une diminution de 25 % des concentrations des cas pour le contrôle de ce facteur, les OR des 2^e tertile et 3^e tertile ont tous deux été non significativement différents de un. De plus, les valeurs des OR obtenus après une diminution de 25 % vont dans les deux sens; un suggère un effet protecteur et l'autre un effet nuisible (*i.e.*, OR = 0,7; IC95 % = 0,4 – 1,5 pour le 2^e tertile et un OR = 1,9; IC95 % = 0,9 – 4,2 pour le 3^e tertile). En appliquant une diminution de 40 %, les OR des 2^e et 3^e tertiles étaient tous deux inférieurs à la valeur un, soit OR = 0,7 (IC95 % = 0,4 – 1,4) pour le 2^e tertile et OR = 0,9 (IC95 % = 0,4 – 2,0) pour le 3^e tertile. Il est donc impossible de conclure en un gradient clair à partir de ces résultats.

Force d'association

L'association qui doit être retenue dans cette analyse est celle pour laquelle il y a eu contrôle de la perte de poids. Compte tenu que cette perte de poids était de 20 % chez les cas, on ne peut conclure à l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux BPC et le cancer du pancréas.

11.7.4.6 Lymphomes non hodgkiniens

Quatre études épidémiologiques ont analysé l'association entre l'exposition aux BPC et le développement de lymphomes non hodgkiniens (LNH) : Hardell et coll. (1996, 2001), Rothman et coll. (1997) et Quintana et coll. (2004) (voir description à la section 10.7.3.5).

Constance de l'association

Les analyses de Hardell et coll. (1996) ont porté sur 28 cas de LNH et 17 témoins. L'exposition des cas et des témoins a été estimée sur la base des concentrations de BPC mesurées dans les tissus adipeux de l'intestin lors d'une chirurgie. Chez les cas, les prélèvements ont été faits avant le début du traitement. Les auteurs ont comparé les moyennes arithmétiques des concentrations en BPC des 38 congénères mesurés chez ces cas et témoins et ont calculé un OR en classifiant les individus en deux groupes d'exposition selon la médiane observée dans la distribution des concentrations en BPC totaux chez les témoins, soit de 1 300 µg/kg de lipides. Les concentrations moyennes en BPC totaux des cas et des témoins étaient respectivement de 1 614 µg/kg de lipides et de 1 213 µg/kg de lipides, avec une différence à la limite de la signification statistique avec $p = 0,06$. Le OR était égal à 2,7 (IC95 % = 0,8 – 9,4), donc une augmentation du risque non significative statistiquement. Malheureusement, la perte de poids chez les cas n'a pas été contrôlée; pourtant, dans la classification clinique des LNH avec présence de symptômes (sous-type B), une perte de poids supérieure à 10 % non expliquée fait partie des symptômes de ce sous-type avec une fièvre inexpliquée supérieure à 38°C et une transpiration durant la nuit. La différence de concentrations entre les groupes pourrait donc facilement être attribuable à une telle perte de poids. L'absence de contrôle de ce facteur a pour effet de surestimer le risque.

Quintana et coll. (2004) ont réalisé une étude de type cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte de 20 000 individus. Cette étude comprenait 138 cas avec LNH et 481 témoins. Ils ont stratifié l'exposition en BPC en trois classes : le groupe de référence était constitué d'individus avec des concentrations en Aroclor 1254 ou 1260 inférieures à 1 000 µg/kg de lipides plasmatiques, le second d'individus avec des concentrations entre 1 000 et 3 000 µg/kg de lipides et le troisième tous les individus dont les concentrations étaient supérieures à 3 000 µg/kg de lipides. Aucun des 2 OR calculés pour les 2 groupes les plus exposés n'était significativement supérieur à un.

Hardell et coll. (2001) ont effectué une deuxième phase à l'étude publiée en 1996 (Hardell et coll., 1996) en ajoutant de nouveaux sujets pour totaliser 82 cas et 83 témoins. Des prélèvements sanguins ont été effectués chez tous les nouveaux participants et chez les cas et témoins de la première phase encore vivants pour y mesurer 36 congénères de BPC. Dans cette étude, deux indicateurs de la charge corporelle en BPC ont été utilisés : les concentrations lipidiques des BPC totaux (somme des 36 congénères) et la somme des 11 congénères potentiellement immunotoxiques. Les concentrations moyennes de BPC totaux chez les 82 cas et les 83 témoins étaient respectivement de 1 436 µg/kg de lipides et de 1 084 µg/kg de lipides et elles étaient significativement plus élevées chez les cas que chez les témoins ($p = 0,003$). Pour la somme des 11 congénères, la différence était également significative ($p = 0,001$) et le OR calculé en séparant les sujets en deux groupes d'exposition était significativement supérieur à un (OR = 3,2; IC95 % = 1,4 – 7,4). Toutefois, le OR basé sur les concentrations en BPC totaux n'était pas significativement différent de un (OR = 1,8; IC95 % = 0,85 – 3,9), résultat semblable à celui obtenu dans la première phase. Encore une fois, la perte de poids n'a pas été contrôlée. D'ailleurs, durant les années écoulées entre la première et deuxième phase, les cas provenant de la première phase ont probablement davantage perdu du poids, donc un biais potentiel important.

Hardell et coll. (2001) ont également vérifié la possibilité d'interaction entre l'exposition aux BPC et l'activité du virus Epstein-Barr (EBV) dans l'étiologie du développement de LNH. Sur la base de 147 échantillons dans lesquels l'état de ce virus a été quantifié (67 cas/78 témoins), Hardell et coll. (2001) ont calculé un risque significativement plus élevé chez les 34 individus avec le virus EBV actif qui présentaient une concentration de BPC totaux supérieure à 1 018 µg/kg de lipides que chez les 25 individus sous cette concentration avec le virus inactif (OR = 4,0; IC95 % = 1,2 – 14). De même, le OR calculé à partir des mêmes sous-groupes mais séparés en fonction des concentrations des 11 congénères potentiellement immunotoxique a aussi été significativement différent de la valeur un (OR = 6,4; IC95 % = 1,9 – 24). En séparant les cas selon le stade du LNH, ces OR sont demeurés significativement supérieurs à un lorsque les données étaient limitées au sous-groupe des cas avec stade du LNH peu avancé, alors qu'ils étaient non significatifs pour le sous-groupe des cas dont le stade du LNH était avancé ($p > 0,05$). Généralement chez les patients atteints de LNH à un stade très avancé, leur système immunitaire devient peu fonctionnel et produit moins d'anticorps pour identifier et lutter contre les agresseurs, dont le virus EBV. Puisque la présence du virus a été quantifiée par titrage des anticorps se liant aux anti-gènes du virus EBV, il a donc pu avoir une mauvaise classification de la présence ou non du virus chez les cas LNH avec stade avancé.

À partir d'une cohorte constituée d'échantillons sanguins collectés chez 25 802 adultes, 74 patients avec LNH et 147 témoins ont été sélectionnés dans l'étude de Rothman et coll. (1997). Ces auteurs ont calculé trois OR en séparant l'ensemble des individus en quartiles selon leur concentration en BPC totaux mesurée dans leur échantillon de sang collecté avant le diagnostic. En prenant le 1^{er} quartile de référence, les OR du 3^e et 4^e quartiles ont été significativement supérieurs à un : OR = 2,8 (IC95 % = 1,1 – 7,6) et OR = 4,5 (IC95 % = 1,7 – 12), respectivement. Les auteurs ont ajusté les données aux concentrations de DDT mesurées dans les matrices biologiques. Après cet ajustement, seul le OR du 4^e quartile est demeuré significativement supérieur à un (OR = 4,1; IC95 % = 1,4 – 11,9). L'impact de la perte de poids n'a toutefois pas encore été contrôlé.

Par ailleurs, Rothman et coll. (1997) ont aussi analysé l'interaction entre l'exposition aux BPC et l'activité du virus EBV dans l'étiologie du développement des LNH. Le OR obtenu en comparant la proportion de cas et témoins parmi les 15 individus ayant des concentrations supérieures à 810 µg/kg de lipides et porteurs du virus EBV actif avec les 80 individus ayant des concentrations inférieures à cette médiane et sans activité du virus EBV était significativement supérieur à un (OR = 22,3; IC95 % = 4,3 – 115). Le nombre très faible de cas dans ce test, soit trois dans le groupe le plus exposé, explique la faible puissance de ce résultat. Un seul cas de moins chez les plus exposés aurait annulé cet effet significatif. Une telle variation peut donc être le seul fait du hasard. Avec un test de vraisemblance, ces auteurs ont conclu à la présence d'une interaction multiplicative entre ces deux facteurs ($p = 0,025$). Il aurait été intéressant de voir l'effet de la perte de poids et de l'ajustement aux concentrations de DDT sur ce résultat. Ce dernier ajustement chez l'ensemble des cas, indépendamment du EBV, avait annulé l'augmentation significative du risque observé dans le 3^e quartile d'exposition aux BPC. Il faut toutefois noter que le test significatif sur cette interaction vient appuyer les résultats rapportés par Hardell et coll. (2001).

Existence du gradient « concentration-réponse »

Puisqu'il n'y a pas de consistance d'une étude à l'autre pour être en mesure de vérifier la relation causale entre l'exposition aux BPC et la présence de LNH dans l'ensemble de la population, on ne peut statuer sur l'existence du gradient « concentration-réponse ». Toutefois, pour les sous-groupes d'individus ayant le virus EBV actif, il y a une certaine consistance des résultats rapportés par Rothman et coll. (1997) et par Hardell et coll. (2001), quoique peu précis et non contrôlés par certains biais potentiels tels la perte de poids et l'exposition à d'autres polluants. Dans l'étude de Rothman et coll. (1997), la concentration qui a permis de séparer les deux groupes d'exposition est de 810 µg/kg de lipides alors que dans l'étude de Hardell et coll. (2001), elle était 1 018 µg/kg de lipides. Malgré les limites de ces études, si l'interaction observée entre le virus EBV et l'exposition aux BPC était réelle, on peut conclure à un risque négligeable pour des concentrations inférieures à 810 µg/kg lipides.

Force d'association

Il faut d'abord souligner que les études de Hardell et coll. (1996, 2001) et de Quintana et coll. (2004) n'ont pas considéré une perte potentielle de masse lipidique chez les cas. Toutefois, puisque les échantillons dans l'étude de Rothman et coll. (1997) ont été collectés en 1974 alors que le diagnostic de LNH a été posé entre 1975 et 1994, il est peu probable qu'il y ait de biais relié à la sélection des niveaux d'exposition chez les cas. Néanmoins, l'inconsistance observée entre les résultats de cette dernière étude et ceux de Quintana et coll. (2004) ne permet de conclure quant à l'existence de la relation de causalité entre l'exposition aux BPC et l'apparition de LNH dans la population générale. Par ailleurs, bien que Rothman et coll. (1997) ait observé une interaction significative entre le virus EBV et l'exposition aux BPC dans le développement de LNH, la trop faible puissance du test statistique, soit $OR = 22,3$ ($IC95\% = 4,3 - 115$), ne permet de retenir la concentration seuil de 810 µg/kg de lipides lors d'une analyse des risques toxicologiques.

12 INDICATIONS SUR LES RISQUES ACTUELS ET FUTURS DES CANADIENS ET CANADIENNES

Ce travail a été entrepris afin de réévaluer les risques toxicologiques pour la santé des Canadiens associés à l'exposition environnementale aux BPC. La première étape a consisté à faire le point sur leur exposition passée. Cette analyse a été effectuée en ré-analysant : *i*) la cinétique de l'ensemble des congénères de BPC; *ii*) les mesures biologiques de BPC observées chez les Canadiens à différentes époques selon leur âge; *iii*) les niveaux de contamination mesurés dans les différents médias (aliments, air, eau et sol) permettant d'établir les apports journaliers en BPC totaux selon les périodes d'exposition. En intégrant l'ensemble de ces données, les niveaux de BPC dans les matrices biologiques actuelles et futures de la population canadienne ont été estimés à l'aide de la modélisation cinétique.

La seconde étape de ce rapport concernait la synthèse et l'analyse critique de la littérature portant sur l'ensemble des effets néfastes sur la santé humaine potentiellement reliés à l'exposition aux BPC. Cette dernière étape visait à *i*) vérifier la possibilité d'une relation causale entre l'exposition aux BPC et les effets potentiels ciblés, à l'aide de critères proposés par Hill (1965), et, le cas échéant, *ii*) proposer un niveau d'indicateur de la charge corporelle en-dessous duquel le risque d'effet pour la santé humaine serait probablement négligeable. La troisième étape visait à obtenir des indications sur les risques actuels et futurs des BPC pour la santé de la population canadienne en confrontant les niveaux de BPC mesurés dans les matrices biologiques à cette valeur limite.

12.1 BILAN DE L'EXPOSITION AUX BPC CHEZ LES CANADIENS ET CANADIENNES

12.1.1 La cinétique de l'ensemble des BPC chez l'humain

Une revue de la littérature sur la cinétique des congénères de BPC dans l'organisme humain a été effectuée, ce qui a conduit à adapter le modèle cinétique développé par Carrier (1991) en fonction de nouvelles données récemment publiées. Ce dernier, qui se veut simple mais robuste, permet de simuler la cinétique des congénères de BPC, regroupés en quatre groupes selon leur nombre de chlores. Les valeurs paramétriques (p. ex., le taux d'élimination de chaque groupe de congénères) déterminées dans le présent rapport tiennent compte des propriétés physico-chimiques et biologiques spécifiques à chaque congénère. Le modèle mathématique permet ainsi de décrire les processus cinétiques de chaque groupe de congénères de BPC dans le corps pour différentes conditions d'exposition durant toute la vie des sujets et tient compte de la variation du poids et de la masse lipidique en fonction du sexe et de l'âge. Il intègre aussi l'allaitement à la naissance et sa durée ainsi que les doses quotidiennes moyennes provenant des divers milieux d'exposition (lait maternel, autres aliments, air et sol contaminé) en fonction de l'âge. Vu la propension des BPC à s'accumuler dans les lipides de l'organisme, il est essentiel de considérer ces variables dans la prédiction des niveaux de BPC dans les lipides plasmatiques.

12.1.2 Niveaux biologiques de BPC mesurés chez les Canadiens et Canadiennes dans le passé

Les niveaux de biomarqueurs servent d'indication de la charge corporelle en BPC accumulée dans le passé. Un portrait temporel et géographique des niveaux mesurés depuis 1990 chez les autochtones et non autochtones a été dressé à partir des études canadiennes portant sur la surveillance biologique de l'exposition aux BPC. Afin de faciliter la comparaison des diverses études, ces niveaux ont été standardisés et exprimés en termes des 40 congénères de BPC mesurés par Newsome et coll. (1995) (i.e., convertis en BPC totaux). L'ensemble des données biologiques disponibles chez des femmes et hommes non-autochtones (voir Tableau 7-1) a montré que, pour toutes collectes effectuées entre 1992 et 2002, les concentrations moyennes de la somme des congénères de BPC se situaient entre ≈ 70 et $700 \mu\text{g/kg}$ de lipides plasmatiques, alors que les valeurs maximales rapportées variaient entre ≈ 250 et $5\,335 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques. Il existe toutefois des disparités associées au type de population visée dans les études. Les études portant particulièrement sur des forts consommateurs de poissons (Kosatsky et coll., 1999a, b; Kearney et coll., 1999) ont montré les plus fortes concentrations. En excluant ces études, les concentrations moyennes de la somme des congénères de BPC se situaient alors entre ≈ 70 et $400 \mu\text{g/kg}$ de lipides plasmatiques, alors que les valeurs maximales rapportées variaient entre ≈ 250 et $1\,200 \mu\text{g/kg}$ de lipides plasmatiques. Les limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % des concentrations rapportées selon les études allaient de ≈ 80 à $400 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques.

En excluant les forts consommateurs de poissons, des différences régionales vraisemblablement reliées également à la consommation de poissons demeurent toutefois apparentes; les personnes de la région de Sept-Îles présentaient des niveaux plus élevés que celles des autres régions du Québec ($1\,214 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques). La seule étude où une collecte a été réalisée après l'année 2000 est celle de Hamel et coll. (2003) dans la région du Sud-Ouest du Québec, dont les valeurs moyennes étaient de $70 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques (IC 95 % = $59 - 83 \mu\text{g}$ de BPC/kg de lipides plasmatiques).

Certaines études indiquent par ailleurs que les doses de BPC auxquelles les Canadiens sont exposés ont diminué avec le temps. Dallaire et coll. (2002) ont effectué six collectes de sang du cordon ombilical entre 1993 et 2000 chez des parturientes non-autochtones et autochtones d'une même région (voir Tableau 7-3). Les résultats de cette étude révèlent clairement une diminution progressive des concentrations biologiques moyennes en BPC avec les années : entre 1993 et 2000, elles sont passées de 531 à $236 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques du cordon.

Chez les populations autochtones (voir Tableau 7-2), en comparant des personnes d'une même ethnie avant et après 1992, il ressort aussi que les concentrations biologiques de BPC ont chuté significativement. Après standardisation, la moyenne est passée de $6\,277$ à $611 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques dans les études de Ayotte et coll. (1997) par rapport à Muckle et coll. (2001) (et les maximum respectifs de $15\,185$ à $3\,002 \mu\text{g}$ de BPC/kg de lipides plasmatiques). L'étude de Ayotte et coll. (1997) comprenait des hommes et des femmes de tous âges alors que celle de Muckle et coll. (2001) portait sur des femmes parturientes. Toutefois, en analysant les données de ces articles, la concentration la plus faible mesurée dans l'étude de Ayotte et coll. (1997) ($1\,246 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg lipides plasmatiques après standardisation) était le double de la moyenne standardisée des concentrations rapportées dans l'étude de Muckle et coll. (2001). Pour toutes les collectes effectuées chez des populations autochtones après 1995, les moyennes des concentrations variaient de 131 à 955

µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques et les maximums de $\approx 3\,000$ à $5\,000$ µg de BPC/kg de lipides plasmatiques. Les limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % des concentrations rapportées selon les études allaient de ≈ 100 à 750 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques. Les concentrations les plus élevées ont été observées chez les Montagnais Uashat et Maliotenam de la région de la Côte-Nord du Saint-Laurent (Dewailly et coll., 1999) et chez les Inuits du Nunavik (Ayotte et coll., 1997).

12.1.3 Doses d'exposition journalières en BPC chez les Canadiens

À partir de l'ensemble des données disponibles, les apports en BPC provenant des différents médias auxquels une personne est exposée (aliments, air, eau, sol) ont été estimés (Chapitre 8). Les données ont montré que l'alimentation était la source principale d'exposition aux BPC, représentant, en général, au moins 98 % des apports totaux.

En se référant au Tableau 8-8, les apports en BPC des Canadiens estimés entre 1995 et 2002 variaient en moyenne entre 1,5 et 5,5 ng/kg de pc/jour. En 1970, les apports estimés atteignaient 110 ng/kg de pc/jour (voir Figure 8-2).

12.1.4 Niveaux biologiques actuels et futurs des Canadiens

Les données sur les apports passés en BPC ont été utilisées dans le modèle cinétique pour estimer les niveaux actuels et futurs de BPC dans les matrices biologiques de la population canadienne. Le modèle a d'abord été validé en comparant les niveaux de BPC totaux simulés à ceux mesurés au cours des années passées dans les matrices biologiques de Canadiens non autochtones. Les profils temporels des apports journaliers en BPC totaux dans cette population, de 1940 à 2002, ont été utilisés pour ces simulations et la distribution environnementale des quatre groupes de congénères de BPC a été considérée. Pour les années ultérieures à 2002, les doses utilisées pour les simulations ont été les mêmes qu'en 2002.

Une fois validé, le modèle a servi à prédire le profil des concentrations sanguines et lipidiques moyennes de BPC chez des hommes et femmes de tout âge, depuis leur naissance. Présentement, les concentrations moyennes prédites pour les Canadiennes sont de l'ordre de $50 - 120$ µg de BPC totaux/kg de lipides selon l'âge (Tableau 9-1). Dans le futur, la moyenne des concentrations de l'ensemble de la population va tendre vers 50 µg de BPC totaux/kg lipides plasmatiques. Bien que l'allaitement contribue significativement à la charge corporelle en BPC pendant les premières années de vie, à l'adolescence, la charge corporelle moyenne par kg deviendra similaire à celle d'une personne non allaitée : en vieillissant, la prise de poids entraîne une dilution de la charge corporelle de BPC accumulée pendant l'allaitement et cette charge sera presque totalement éliminée à l'adolescence. Par ailleurs, il a été démontré que l'allaitement permet de diminuer considérablement les concentrations de BPC chez les mères allaitantes.

12.2 BILAN DES EFFETS SANITAIRES RELIÉS À L'EXPOSITION AUX BPC CHEZ L'HUMAIN

L'existence d'une relation causale entre l'exposition aux BPC et des altérations potentielles de la santé des sujets exposés a été vérifiée en effectuant une analyse critique des études épidémiologiques sur le sujet. Cette analyse critique a porté sur tous les effets étudiés en recherches épidémiologiques, soit les effets potentiels des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant, le système endocrinien, le système immunitaire et le système nerveux des enfants, le système nerveux et le système reproducteur de la femme et de l'homme, le métabolisme et le risque de développer un cancer en milieu professionnel et dans la population générale. Afin de réaliser cette analyse, une harmonisation des données a d'abord dû être effectuée. En effet, d'une étude à l'autre, les congénères de BPC mesurés et les matrices biologiques variaient, rendant difficile la comparaison directe des résultats entre les études. Par exemple, Walkowiak et coll. (2001) ont évalué l'exposition prénatale dans le sang du cordon ombilical avec la somme des concentrations des congénères BPC 138, 153 et 180 exprimées en unité de poids humide ($\mu\text{g/L}$ de sang), alors que Rylander et coll. (1998) ont estimé cette exposition avec la concentration du BPC 153 dans le plasma maternel ajustée au contenu lipidique ($\mu\text{g/kg}$ de lipides). D'autres auteurs ont évalué l'exposition aux BPC en équivalent de mélanges d'Aroclors 1242, 1254 ou 1260 dans les échantillons collectés. Les concentrations biologiques de BPC rapportées dans les différentes études ont alors été standardisées en termes de concentrations de BPC totaux ajustées au contenu en lipides ($\mu\text{g BPC totaux/kg}$ de lipides). Lorsque les effets ont été attribués à l'exposition prénatale aux BPC, les concentrations ont par ailleurs été converties en équivalents plasmatiques maternels (EQPM) (voir Annexe 8).

La comparaison directe des résultats obtenus dans les différentes études épidémiologiques, rendue ainsi possible, a alors permis de vérifier si une relation causale entre les concentrations biologiques normalisées et les effets étudiés dans les diverses études pouvait être établie. Ceci a été réalisé en appliquant une grille de critères de Hill (voir Chapitre 11).

12.2.1 Effet sur le développement mental et moteur de l'enfant

L'effet des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant a été exploré dans différentes cohortes d'enfants qui ont été suivis dès la naissance. Aux États-Unis, les enfants de la cohorte de la Caroline du Nord ont été suivis jusqu'à l'âge de cinq ans (Rogan et coll., 1986; Gladen et coll., 1988; Rogan et coll., 1991; Rogan et Gladen, 1991), ceux du Michigan jusqu'à l'âge de 11 ans (Fein et coll., 1984; Jacobson et Jacobson 1996, 2001, 2002, 2003) et ceux de l'Oswego jusqu'à l'âge de 4,5 ans (54 mois) seulement (Stewart et coll., 2000, 2003a; Darvill et coll., 2000). Toujours aux États-Unis, les enfants de la cohorte du CPP ont été suivis, dans le cadre du Projet périnatal à travers le pays, entre l'âge de huit mois et de sept ans (Daniels et coll., 2003; Gray et coll., 2005). En Europe, trois cohortes d'enfants ont fait l'objet d'un suivi pour l'évaluation des effets des BPC sur le développement de l'enfant : la première est celle des Pays-Bas, dans laquelle le suivi des enfants a été réalisé dès la naissance jusqu'à l'âge de neuf ans (Huisman et coll., 1995a, b; Koopman-Esseboom et coll., 1996; Lanting et coll., 1998a, b; Patandin et coll., 1998, 1999; Vreugdenhil et coll., 2002a, 2004a); la seconde cohorte est celle d'Allemagne, dans laquelle l'évaluation des effets de l'exposition aux BPC sur le développement de l'enfant a été conduite entre l'âge de 7 mois et de 3,5 ans (42 mois); la troisième cohorte est celle des Îles Faroe (Danemark), pour laquelle ce suivi a été mené dès la naissance jusqu'à l'âge de sept ans (Steuerwald et coll., 2000; Grandjean et coll., 2001). D'autres

groupes d'enfants ont fait l'objet d'une seule évaluation; c'est le cas du groupe d'enfants de Suède et de celui d'Ukraine à la naissance (Rylander et coll., 1998; Gladen et coll., 2003). De plus, aux États-Unis, Weiskopf et coll. (2005) ont évalué des nouveau-nés dans des populations de différents États, connues comme étant de grandes consommatrices de poissons. Par ailleurs, une seule étude a porté directement sur le fœtus, il s'agit de celle de Hamel et coll. (2003) visant à évaluer l'effet des BPC sur les concentrations du calcium (Ca^{2+}) dans le sérum maternel et dans le placenta ainsi que le transfert placentaire du Ca^{2+} vers le syncytiotrophoblaste dans une population canadienne au Québec.

Dans l'évaluation de l'effet des BPC sur le développement mental et moteur, un large éventail de tests a été utilisé sans que leur sensibilité, leur spécificité et leur reproductibilité ne soient connues. Il devenait alors important, lors de l'application des critères de Hill, de comparer les résultats obtenus dans les différentes études publiées pour un même test et de vérifier, par conséquent, la constance des associations observées spécifiquement pour un test. C'est le cas, entre autres, des tests « NBAS », « Prechtl's neurological exam », « Bayley », « FTII », « McCarthy », « K-ABC » et « RDLS ». Parfois, plusieurs tests étaient utilisés pour évaluer un processus donné : l'attention, la perception, la connaissance linguistique, les fonctions mnésique ou exécutive des enfants. Dans ces cas, la constance des résultats obtenus pour chacun des ces processus a été vérifiée à travers les études.

L'analyse de l'ensemble des indicateurs d'effets a fait ressortir 13 types d'évaluation d'effets (tests ou processus), en plus du poids à la naissance (voir Tableau 11-14). En général, pour chacun de ces tests ou processus, des inconstances dans les résultats entre les études ont été observées ou des relations « concentrations – effets » statistiquement significatives ont été obtenues pour des concentrations plus faibles mais pas pour des niveaux plus élevés (Tableau 11-14). Pour certains tests (« NBAS », « Prechtl's neurological exam », « FTII », « K-ABC » et le « RDLS ») ou processus (connaissance linguistique), des inconstances ont aussi été obtenues dans une même cohorte selon la matrice biologique utilisée pour l'évaluation de l'exposition. Le même type d'inconstance a été obtenu selon l'âge du groupe d'enfants considéré (« NBAS », « Prechtl's neurological exam », « FTII », « McCarthy »).

Par ailleurs, seuls pour le poids à la naissance, une certaine constance a été obtenue entre les études. Globalement, aucune association entre une exposition prénatale aux BPC pouvant atteindre 7 073 μg BPC totaux/kg de lipides EQPM et un poids physiologiquement anormal à la naissance (*i.e.*, < 2500 g) n'a pu être mise en évidence. Même si une association significative a été rapportée dans la cohorte suédoise (Rylander et coll., 1998) de même que dans celles des Pays-Bas (Patandin et coll., 1998) et du Michigan (Fein et coll., 1984), dans ces deux dernières cohortes, le poids était plus faible de 160 g environ chez les groupes les plus exposés et restait dans l'intervalle physiologique normal pour ce paramètre. Concernant l'étude suédoise menée par Rylander et coll. (1998), l'intervalle de confiance du rapport de cotes (OR), exprimant le risque relié à l'exposition prénatale aux BPC sur le faible poids à la naissance, comprenait la valeur de 1 (section 11.2).

La constance dans les observations faites lors du suivi prospectif des différentes cohortes a aussi été évaluée. En d'autres termes, l'objectif était de vérifier si une association entre l'exposition aux BPC et un effet mental ou moteur, observée ou non dans une même cohorte à la naissance ou à un jeune âge, était toujours présente ou non à l'âge préscolaire ou à l'âge scolaire. Cette analyse devait permettre de vérifier si un problème relié au développement mental et moteur, observé à un jeune âge, persistait aux âges ultérieurs. Encore une fois, cette analyse a fait ressortir des inconstances dans les résultats entre

les cohortes, autant pour des niveaux comparables d'exposition que pour le suivi prospectif des effets observés (Tableau 11-14).

D'un côté, dans les cohortes de la Caroline du Nord, du CPP et des Îles Faroe, une constance de l'absence d'association entre l'exposition aux BPC et des effets a généralement été observée. Toutefois, la cohorte de la Caroline du Nord n'a été suivie pour le développement mental et moteur de l'enfant qu'à l'âge préscolaire et des incertitudes ont été rapportées quant aux niveaux d'exposition décrits (Faroon et coll., 2000 ; Korrick, 2001). Pour la cohorte des Îles Faroe, l'exposition a été évaluée dans le tissu ombilical de sorte qu'elle ne pouvait pas être retenue pour l'établissement d'un niveau seuil en termes de EQPM.

D'une autre côté, la cohorte du Michigan a montré une constance temporelle inverse, c'est-à-dire, une association positive significative entre les niveaux d'exposition aux BPC décrits et les altérations du développement mental et moteur de l'enfant. Concernant les cohortes de l'Oswego et des Pays-Bas, la première ayant été suivie jusqu'à l'âge préscolaire et la seconde à l'âge scolaire, une inconstance lors du suivi prospectif a été observée. Ces inconstances sont reliées à des divergences de résultats selon la matrice biologique utilisée comme indication de la charge corporelle en BPC et selon l'âge auquel un test a été appliqué (voir Tableau 11-14).

Les résultats contradictoires observés entre les cohortes ne permettent pas de définir une relation « concentration- effet » claire. Cependant, sur la base de notre analyse critique systématique de l'ensemble des études épidémiologiques, la probabilité d'effets neuro-développementaux à des concentrations de BPC totaux inférieures à 900 µg/kg de lipides EPQM apparaît négligeable. En d'autres termes, cette valeur apparaît comme un indicateur d'un niveau de charge corporelle prénatale de BPC en-dessous duquel les contradictions constatées entre les différentes cohortes peuvent être écartées. Au-dessus de cette valeur, les contradictions entre les études ne permettent pas ni d'attribuer ni d'écarter les BPC comme agent causal des résultats aux tests évaluant le développement mental et moteur de l'enfant.

La valeur de 900 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM est particulièrement appuyée par les données de deux cohortes : celles du Michigan et du CPP. Ces deux cohortes sont les seules montrant : i) un suivi prospectif de la naissance jusqu'à l'âge scolaire; ii) une constance dans les résultats des tests effectués au sein de la même cohorte aux différents âges; iii) un niveau d'indicateur de l'exposition passée aux BPC pouvant être exprimé sous forme de µg/kg de lipides plasmatiques maternels. Tel que décrit plus en détail dans la section des critères de Hill (voir section 11.2), dans la cohorte du Michigan, lors du suivi prospectif, des faibles scores obtenus à plusieurs tests en bas âge associés à l'augmentation de l'exposition prénatale au-delà de 933 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM, et pouvant atteindre 2 484 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatique maternel calculé à partir de Jacobson et Jacobson (2001), persistaient à l'âge scolaire. Lorsque l'exposition prénatale était inférieure à 933 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM, aucun effet sur le développement de l'enfant, évalué par les scores obtenus pour un test ou une fonction, n'a été rapporté. Le suivi de la cohorte du CPP a par ailleurs montré une constance temporelle de l'absence d'association significative entre l'exposition aux BPC et une altération du développement mental et moteur de l'enfant pour des niveaux supérieurs à 892 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques maternels et pouvant atteindre 2 897 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques maternels) (section 11.2.2).

Dans la cohorte du Michigan, des différences méthodologiques et statistiques étaient toutefois observées dans les études réalisées aux différents âges, rendant parfois difficile l'appréciation de la constance temporelle : i) les concentrations biologiques dans une même matrice étaient parfois considérées comme variable continue, parfois comme variable catégorique; ii) les groupes d'exposition variaient selon les études; iii) dans trois des études (Fein et coll., 1984; Jacobson et coll. 1985; Jacobson et Jacobson, 2001), la matrice considérée pour l'estimation de l'exposition prénatale aux BPC était différente de celle des autres études au sein de cette cohorte (sang du cordon ombilical versus composite); iv) les mères étaient recrutées et catégorisées dans un groupe exposé ou contrôle selon leur consommation de poisson; v) les analyses statistiques variaient selon les études. Dans la cohorte du CPP : i) pour toutes les études réalisées, la même approche méthodologique et les mêmes analyses statistiques ont été utilisées; ii) la puissance des résultats statistiques de cette étude était beaucoup plus grande (n plus élevé) que dans la cohorte du Michigan; iii) un groupe de comparaison supplémentaire présentant un déficit de la fonction du développement était évalué (par exemple, le QI); iv) l'exposition était de type environnemental et les sujets n'étaient pas de forts consommateurs de poissons; v) l'échantillonnage était aléatoire parmi 12 centres à travers les États-Unis.

Il est intéressant de noter que les enfants de la cohorte de la Caroline du Nord âgés de 14 ans ont été suivis dans le cadre des effets des BPC sur la reproduction et aucune association entre l'exposition aux BPC et ces derniers effets n'a été observée. Les enfants de la cohorte des Pays-Bas ont quant à eux été aussi suivis pour des effets sur les systèmes neurologique et endocrinien et, comme pour les effets développementaux, des variations dans les résultats obtenus selon les matrices évaluées ont été observées. La cohorte du CPP a elle été suivie dans le cadre des effets sur le système neurologique et un groupe d'enfants supplémentaire souffrant de surdité de perception a été évalué et aucune relation « concentration – effet sur l'audition » n'a été obtenue. Dans la cohorte de l'Oswego, un suivi neurologique a été effectué chez les enfants à l'âge 4,5, 8 et 9,5 ans mais un facteur modifiant contrôlé (la taille du splénium) à l'âge de 4,5 ans mais pas à 8 et 9,5 ans ne permettait pas d'établir un lien causal entre l'exposition aux BPC et l'inhibition de la réponse. La cohorte du Michigan n'a par ailleurs pas été suivie pour d'autres effets que ceux du développement.

En résumé, la probabilité qu'un effet sur le développement mental et moteur de l'enfant soit relié à une exposition prénatale inférieure à 900 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM apparaît négligeable. Par ailleurs, l'exposition postnatale par l'allaitement, dans une large mesure, a été considérée bénéfique au développement de l'enfant. D'ailleurs, aucune association n'a été observée entre l'exposition postnatale et des altérations de la santé des enfants dans les cohortes de la Caroline du Nord, du Michigan, de l'Oswego et des Îles Faroe, pour des concentrations de BPC dans le lait maternel pouvant dépasser 4 000 µg de BPC totaux/kg de lipides (Rogan et coll., 1986; Gladen et coll., 1988; Rogan et Gladen, 1991; Jacobson et Jacobson 1996, 2002, 2003; Darvill et coll., 2000; Steuerwald et coll., 2000) (voir section 11.2).

12.2.2 Effets sur la reproduction

Dans la catégorie des effets des BPC sur la reproduction, les populations à l'étude ont été séparées essentiellement en deux groupes, les adultes et les adolescents. Pour le premier groupe, les études ont été menées au Canada (Lebel et coll., 1998), aux États-Unis (Courval et coll., 1999; Buck et coll., 2000; Cooper et coll., 2002; Hausser et coll., 2003a,b; Vasiliu et coll., 2004), aux Pays-Bas (Dallinga et coll., 2002), en Inde (Rozati et coll., 2002), au Japon (Sugiura-Ogasawara et coll., 2003) et en Suède

(Axmon et coll., 2004). Pour les adolescents, Gladen et coll. (2000) ont évalué la cohorte des enfants de la Caroline du Nord devenus adolescents; Blanck et coll. (2002) et Den Hond et coll. (2002) ont, quant à eux, évalué un groupe d'adolescents du Michigan (cohorte différente de celle de Jacobson et coll.) et de la Belgique, respectivement. Par ailleurs, Vreugdenhil et coll. (2002b) ont exploré l'effet des BPC sur la fonction sexuelle par le comportement des enfants pendant les récréations (PSAI); cette dernière méthode d'évaluation de l'effet sur le système endocrinien n'est pas apparue assez fiable pour être retenue dans l'analyse systématique de l'établissement d'une relation causale.

La relation entre l'exposition aux BPC et la fécondité de la femme a été étudiée selon les effets suivants : la prévalence d'endométriase, des avortements spontanés et la modification de l'âge de la ménopause. L'analyse de l'association entre l'exposition aux BPC et chacun de ces effets n'a été évaluée que dans une seule étude à chaque fois, de sorte que la constance de l'association n'a pu être vérifiée. De ce fait, une relation « concentration – effet évalué » n'a pu être clairement établie pour aucun de ces paramètres.

Concernant les données obtenues chez l'homme, les auteurs ont considéré des modifications des paramètres du sperme comme indicateurs d'une perturbation du système reproducteur chez l'adulte (Hausser et coll., 2003a et b; Dallinga et coll., 2002; Rozati et coll., 2002). Outre les contradictions et inconstances observées dans une même étude ou entre les études, les paramètres du sperme, tels que la numération des spermatozoïdes (totale ou mobiles) par unité de volume, sont des paramètres très variables, de sorte qu'ils apparaissent peu fiables pour être attribués à une altération de la fonction de reproduction (sections 10.2 et 11.3). De ce fait, un tel paramètre ne pouvait servir à l'établissement d'un seuil dans le cadre d'une évaluation du risque relié à une substance chimique. Par ailleurs, la constance observée dans la relation entre l'exposition aux BPC et le délai à concevoir dans les études disponibles ne permet pas d'établir un niveau biologique maximal sans effet chez l'homme, l'exposition aux BPC ayant été estimée en fonction de la consommation de poissons et non par des mesures biologiques (section 11.3).

Chez les adolescents, les données sur l'impact de l'exposition aux BPC sur le poids ajusté à la taille et sur les stades de la maturation sexuelle ont montré des inconstances et des contradictions d'une étude à l'autre et à l'intérieur d'une même étude, ce qui n'a pas permis de statuer sur un lien causal entre les BPC et ces paramètres. Concernant les résultats de l'effet de l'exposition prénatale, d'une part, sur la taille des filles (Gladen et coll., 2000; Blanck et coll., 2002) et, d'autre part, sur l'âge de la ménarche (Gladen et coll., 2000; Vasiliu et coll., 2004), une constance a été mise en évidence, ce qui devait, a priori, permettre l'établissement d'un gradient « concentration-réponse ». Chez les filles, les études disponibles de Blanck et coll. (2002) et Gladen et coll. (2000) permettent d'écarter une relation entre une concentration de BPC de plus de 968 µg de BPC totaux/kg de EQPM pendant la grossesse et une plus petite taille entre 5 et 24 ans. Toutefois, les résultats de l'étude de Blanck et coll. (2002), sur la base de laquelle un seuil sans effet aurait pu être établi, présentent des limites reliées, à la fois, à la méthode de collecte des données (i.e., par questionnaires ou par entrevue téléphonique) et à l'extrapolation à l'aide d'un modèle mathématique du niveau d'exposition aux BPC pendant la grossesse (section 11.3). Sur la base des données de Gladen et coll. (2000) et de Vasiliu et coll. (2004), il est aussi possible d'exclure un effet des BPC sur l'âge de la ménarche pour une exposition prénatale pouvant être supérieure à 3 000 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM.

Dans ce contexte, mise à part chez la jeune fille, la synthèse de l'ensemble des données des études revues sur les effets des BPC sur le système reproducteur n'a pas permis d'établir clairement un lien de cause à effet et donc un niveau sans effet toxique.

12.2.3 Effets sur le système neurologique

Les effets des BPC sur le système neurologique ont été examinés chez les personnes âgées, d'une part, et chez les enfants, d'autre part. Dans un même groupe de personnes âgées du Michigan, les fonctions motrices (Schantz et coll., 1999) ainsi que les fonctions mnésique et exécutive (Schantz et coll., 2001) ont été explorées. Il faut rappeler que ces deux études ne décrivent pas l'exposition aux BPC de la même façon, même s'il s'agit de la même population.

Dans les études menées chez les enfants, deux cohortes ayant été évaluées pour les effets des BPC sur le développement mental et moteur ont aussi été étudiés pour les effets de ces contaminants environnementaux sur le système neurologique : celle de l'Oswego aux États-Unis (Stewart et coll., 2003b, 2005) et celle des Pays-Bas (Vreugdenhil et coll., 2004b). Dans la cohorte de l'Oswego, Stewart et coll. (2003b) ont évalué l'inhibition de la réponse chez des enfants âgés de quatre ans et demi et Stewart et coll. (2005) ont vérifié la persistance de cet effet lorsque les enfants avaient atteint l'âge de huit et de neuf ans et demi. Quant à Vreugdenhil et coll. (2004b), ils ont évalué l'effet des BPC sur l'audition avec un potentiel événementiel chez des enfants âgés de neuf ans. Deux autres études portant sur l'effet des BPC sur le système neurologique de l'enfant ont été menées; pour la première, effectuée dans le cadre du Projet périnatal à travers les États-Unis (Longnecker et coll., 2004), les effets des BPC ont été quantifiés à l'aide d'un test audiométrique chez des enfants âgés de huit ans; pour la seconde, menée en Italie (Riva et coll., 2004), la fonction visuelle a été explorée avec le temps de latence de l'onde P100 chez des jeunes enfants âgés de 12 mois.

L'intégration de l'ensemble des recherches portant sur l'impact de l'exposition aux BPC sur le système neurologique ne permet pas d'établir une relation « concentration - effet » claire. Néanmoins, chez la personne âgée, une concentration en BPC en-dessous de laquelle aucun effet n'a été observé sur le système neurologique, que ce soit pour la stabilité manuelle ou pour les fonctions mnésique et exécutive, a pu être établie. Cette valeur s'appuie sur les résultats de l'étude de Schantz et coll. (1999, 2001) montrant qu'en-dessous de 1 891 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques, il est possible d'exclure un effet des BPC sur la fonction neurologique.

Concernant les études effectuées chez l'enfant, la constance d'une association entre l'exposition aux BPC et une atteinte du système neurologique, sur la base de la comparaison des résultats obtenus dans au moins deux cohortes, n'a pu être envisagée que pour une seule fonction de ce système, l'audition. En effet, l'inhibition de la réponse a été évaluée seulement dans la cohorte de l'Oswego et la vision dans une cohorte d'Italie. Pour l'audition, chez les enfants de la cohorte des Pays-Bas, Vreugdenhil et coll. (2004b) ont observé une association entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et un affaiblissement de l'état de l'audition ($p < 0,05$) pour des concentrations de plus de 619 µg BPC totaux/kg de lipides plasmatiques maternels. Dans la cohorte du CPP, Longnecker et coll. (2004) n'ont rapporté aucun lien entre ces deux paramètres pour des concentrations pouvant atteindre 2 845 µg BPC totaux/kg de lipides plasmatiques maternels. De plus, les données obtenues par Longnecker et coll. (2004) ont permis de conclure non seulement en l'absence d'une association entre l'exposition prénatale et un problème d'audition chez les enfants de la cohorte du CPP mais aussi chez un groupe

d'enfants souffrant d'une surdité de perception. La puissance statistique des résultats obtenus par Longnecker et coll. (2004) est plus élevée que celle attribuable aux résultats rapportés par Vreugdenhil et coll. (2004b). En effet, l'effectif dans la première étude était de 810 enfants (615 enfants de la cohorte du CPP et 195 enfants sourds) alors que, dans la seconde étude, il était de 60 enfants. À la faible puissance des résultats obtenus par Vreugdenhil et coll. (2004b) s'ajoute le fait que les concentrations de dioxines et furannes seraient plus élevées aux Pays-Bas qu'aux États-Unis (Longnecker et coll., 2000). Une valeur en-dessous de laquelle aucun effet sur l'audition n'a été observé ne peut donc être clairement établie sur la base de ces deux études seulement.

Pour ce qui est de la relation « BPC – inhibition de la réponse », seulement deux études au sein de la cohorte de l'Oswego étaient disponibles (Stewart et coll., 2003b, 2005). Ces études n'ont pas pu être comparées avec celles réalisées dans d'autres cohortes. Toutefois, comme les enfants de cette cohorte ont été évalués à l'âge de 4,5, 8 et 9,5 ans, une constance temporelle a pu être vérifiée. Chez les enfants âgés de 4,5 ans, une corrélation a été observée entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et le nombre d'erreur au test « Catch the Cat ». En revanche, la corrélation était très faible, $R^2 = 0,03$, ce qui indique que seulement 3 % de la variance serait attribuable à l'exposition aux BPC. La taille du splénium du corps calleux, une voie impliquée dans la commande de l'inhibition de la réponse, apparaissait aussi comme un facteur modifiant possible. Dans leur dernière étude, Stewart et coll. (2005) ont conclu que les effets observés chez les enfants de la cohorte de l'Oswego à l'âge de 4,5 ans persistaient à l'âge de 9,5 ans et les erreurs de commande seraient associées à une inhibition de la réponse plutôt qu'à une altération de l'attention soutenue. Toutefois, la taille du splénium n'avait pas été contrôlée à l'âge de 9,5 ans contrairement à l'âge de 4,5 ans. En somme, les limites des études de Stewart et coll. (2003b, 2005) et l'absence de données dans une autre cohorte ne permettent de valider les données et ainsi ne permettent de considérer la valeur de 407 µg BPC totaux/kg de lipides EQPM comme valeur guide dans l'établissement d'un seuil en-dessous duquel aucun effet sur le système neurologique n'a été observé.

Il est important de rajouter que les enfants de la cohorte des Pays-Bas, comme ceux de l'Oswego, avaient également été suivis dans le cadre de l'évaluation des effets des BPC sur le développement mental et moteur des enfants. Les résultats obtenus aux différents tests développementaux ont montré à la fois une inconstance dans le suivi prospectif de chacune de ces deux cohortes et des contradictions avec les résultats obtenus dans les autres cohortes.

L'analyse de la constance dans les résultats obtenus entre les études portant sur les effets des BPC sur le système neurologique chez la personne âgée et chez l'enfant ne permet donc pas de retenir précisément une valeur en-dessous de laquelle le risque d'effet neurologique serait négligeable.

12.2.4 Effet sur le système endocrinien

La majorité des études portant sur les effets des BPC sur le système endocrinien a été consacrée aux effets thyroïdiens. Ces derniers ont été examinés chez la femme enceinte (Takser et coll., 2005; Steuerwald et coll., 2000; Koopman-Esseboom et coll., 1994), chez la femme en dehors de la période de grossesse et chez l'homme (Persky et coll., 2001; Langer et coll., 2003; Sala et coll., 2001; Hagmar et coll., 2001a et b), chez l'adolescent (Osius et coll., 1999; Schell et coll., 2002) et chez l'enfant en bas âge (Takser et coll., 2005; Sandau et coll., 2002; Longnecker et coll., 2000; Steuerwald et coll., 2000; Fiolet et coll., 1997; Koopman-Esseboom et coll., 1994; Ribas-Fido et coll., 2003). Toutefois,

Persky et coll. (2001) de même que Hagmar et coll. (2001a), en plus des effets thyroïdiens, ont examiné l'effet possible de l'exposition aux BPC sur la fonction sexuelle chez l'homme. Par ailleurs, dans une étude récente, Rylander et coll. (2005) ont étudié les effets des BPC sur la prévalence du diabète chez l'adulte. La constance des données obtenues dans cette dernière étude ne pouvant être vérifiée, elles ne pouvaient être retenues pour la détermination d'une concentration de BPC en-dessous de laquelle aucun effet des BPC n'a été observé sur la prévalence du diabète chez l'adulte.

La synthèse des données obtenues sur la relation entre l'exposition aux BPC et le taux des hormones thyroïdiennes (TT3, FT3, TT4 et FT4) et de TSH (Tableau 11-26, Tableau 11-28, Tableau 11-30 et Tableau 11-32), montre certaines inconstances et contradictions. De plus, il ressort de cette analyse qu'une variation des hormones thyroïdiennes n'est pas compensée par une variation du taux de TSH. Plusieurs auteurs, dont Koopman-Esseboom et coll. (1994) et Osius et coll. (1999), dont les études respectives ont montré une association significative entre les BPC et les taux hormonaux, ont reconnu que ces variations demeuraient dans l'intervalle physiologique de ces hormones. La revue de la littérature a aussi montré que ces variations peuvent être non seulement circadiennes mais qu'en plus, un grand nombre de facteurs de confusion pourrait en être l'origine. Des variations inter- et intra-individuelle, selon les saisons, ont aussi été exprimées (section 11.5.4).

Une des études d'intérêt particulier est toutefois celle de Langer et coll. (2003). Ces derniers ont, en effet, non seulement mesuré les niveaux de TSH dans le sérum de la population à l'étude, mais ont aussi évalué différents paramètres de la thyroïde, dont son volume évalué par échographie, sa structure et la présence de nodules ou d'anticorps anti-TPO (antithyroïde peroxydase). Dans cette étude, étant donné que les sujets exposés étaient des anciens travailleurs d'une entreprise qui fabriquait de l'AR-1242, le niveau d'exposition aux BPC décrit a permis la mise en évidence d'une relation « concentration-effet » sur le volume thyroïdien, une anomalie qui indique des changements de la fonction thyroïdienne. Par ailleurs, l'échantillon de population évalué était relativement élevé (n = 461).

Langer et coll. (1998, 2003) sont les seuls à avoir évalué le volume thyroïdien comme indicateur d'un dysfonctionnement de la glande thyroïde. Bien qu'en 1998, l'exposition aux BPC n'ait pas été mesurée dans les matrices biologiques, cette étude est parvenue aux mêmes conclusions que celle de 2003 et une prévalence plus élevée de volumes thyroïdiens supérieurs à 20 mL et des dysfonctionnements thyroïdiens ont été obtenus dans le groupe exposé comparé au groupe de référence. De plus, les résultats obtenus par Langer et coll. (2003) sur la relation entre l'exposition aux BPC et le volume thyroïdien, selon différentes analyses statistiques, corroboraient et aucune inconstance n'a pu être relevée.

Tout d'abord, en dichotomisant l'exposition aux BPC selon deux niveaux, « Bas » (i.e., < 19 463 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques) versus « Élevé » (i.e., > 19 463 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques), les volumes thyroïdiens moyens (\pm SD) respectifs étaient de $14,2 \pm 0,29$ mL et de $18,7 \pm 2,32$ mL et cette différence était significative ($p = 0,001$; $n = 461$). La comparaison du quatrième quartile de la distribution de l'exposition dans le secteur pollué et le secteur non pollué a également abouti à des résultats significativement différents; dans le secteur pollué (i.e., où l'étendue des concentrations mesurées était de 18 974 – 114 183 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques), le volume thyroïdien moyen (\pm SD) mesuré était de $18,78 \pm 7,80$ mL comparé au secteur contrôle (i.e., où l'étendue des concentrations mesurées était de 4 297 – 7 121 µg de BPC totaux/kg de lipides

plasmatiques) où ce volume était de $13,32 \pm 5,26$ mL. Toujours en comparant les deux secteurs mais en stratifiant cette fois selon le sexe, les résultats corroborent les deux précédents; alors qu'aucune différence significative n'a été obtenue entre les femmes des secteurs pollué et non pollué (i.e., $4\,546 \pm 944$ versus $12\,080 \pm 1\,862$ μg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques), la proportion des hommes présentant un volume thyroïdien supérieur à 20 mL était cinq fois plus élevée dans le secteur pollué comparé au secteur contrôle (i.e., $17\,705 \pm 2\,717$ versus $4\,379 \pm 286$ μg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques) (voir section 11.5).

En intégrant l'ensemble des données de Langer et coll. (2003) et en retenant le scénario le plus conservateur, la concentration maximale mesurée dans le quatrième quartile de la distribution de l'exposition dans le secteur non pollué (7 121 μg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques) a été retenue pour servir de guide à l'établissement d'un niveau d'exposition de BPC n'ayant eu aucun effet sur la prévalence de volume thyroïdien supérieur à 18 mL. Il est important de souligner, tel que mentionné dans la section (voir section 11.5.4.3), que le niveau sans effet se situerait vraisemblablement entre 7 121 et 19 463 μg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques ou, plus précisément, entre 11 218 μg de BPC totaux/kg de lipides (correspondant à la limite inférieure chez les femmes du secteur pollué $12\,080 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides - 3 SE) et 19 463 μg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques.

12.2.5 Effets sur le système immunitaire

Dans le cadre de l'évaluation de l'effet des BPC sur le système immunitaire, quatre études ont été menées au Canada, dans le Nord du Québec, (Dewailly et coll., 2000; Belles-Isles et coll., 2001; Dallaire et coll., 2004; Dallaire, 2005), deux études aux Pays-Bas (Weisglas-Kuperus et coll., 2000, 2004) et une étude expérimentale qui simulait, chez le singe, une exposition équivalente à celle du nouveau-né canadien allaité (Arnold et coll., 1999). Un point intéressant, dans cette section, concerne le fait que toutes les études épidémiologiques ont été menées chez l'enfant et ces effets ont été évalués entre la naissance et l'âge de sept ans.

Les effets des BPC sur système immunitaire de l'enfant ont été évalués à partir, d'une part, de la prévalence ou l'incidence d'infections dans un intervalle d'âge précis et, d'autre part, de mesures d'un ensemble de paramètres immunitaires susceptibles d'être stimulés afin d'assurer la défense de l'organisme contre les BPC. Étant donné que les infections les plus couramment considérées à travers les études étaient les otites moyennes, les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures (URTI et LRTI respectivement), ces dernières ont été retenues dans la présente analyse (section 10.5).

L'intégration de l'ensemble des données montre d'abord une constance de l'absence de relation entre l'exposition prénatale aux BPC et l'incidence des URTI chez des enfants entre la naissance et l'âge de cinq ans pour des niveaux pouvant être supérieures à 2 321 μg de BPC totaux/kg de lipides EQPM. La constance de l'absence de relation avec l'incidence des URTI a aussi été constatée pour l'exposition postnatale. Ce dernier résultat a été observé sur une période de vie allant de la naissance à l'âge de 12 mois pour des concentrations atteignant plus de 1 237 de BPC totaux/kg de lipides mesurées chez les enfants à l'âge de sept mois.

Concernant les otites moyennes et les LRTI, les données des études analysées n'ont pas permis de mettre clairement en évidence l'existence d'une relation causale avec l'exposition pré- ou postnatale aux BPC aux niveaux d'exposition décrits. En effet, mise à part l'étude de Dallaire (2005), aucun gradient « concentration - effet » n'a été observé à travers les études. Toutefois, les résultats obtenus par Dallaire (2005) pour les effets des BPC sur l'incidence des otites moyennes se contredisaient selon le modèle utilisé (i.e., A et B) et, avec le modèle A, selon l'analyse statistique employée (i.e., régression multiple ou logistique). Par ailleurs, pour les LRTI, alors que Dallaire (2005) ont obtenu une constance dans les résultats du modèle A (i.e., variable d'exposition continue versus catégorique) et un gradient « concentration-réponse », ces données ont été contredites en partie par celles obtenues avec le modèle B. De ce fait, ces résultats ne permettent pas de conclure en une association causale entre l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits, et les effets sur la prévalence ou incidence des otites moyennes ou des LRTI.

La synthèse des résultats obtenus sur la relation entre l'exposition aux BPC et les paramètres immunitaires a également montré des inconstances et des contradictions (section 11.6.1). Par exemple, alors que Dewailly et coll. (2000) n'ont observé aucune association significative entre l'exposition prénatale aux BPC et la variation des paramètres immunitaires pour des concentrations atteignant plus de 2 092 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM, Belles-Isles et coll. (2002), ont observé une variation significative de certains paramètres chez des sujets exposés (i.e., concentrations s'étalant de 414 à 707 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM) comparés aux sujets de référence (i.e., concentrations s'étalant de 160 à 213 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM). Dans cette dernière étude, les corrélations entre les BPC et les paramètres immunitaires demeuraient cependant faibles (r de l'ordre de 0,2 à 0,35). Dans l'étude de Weisglas-Kuperus et coll. (1995), une association significative a aussi été mise en évidence entre l'exposition prénatale aux BPC et les paramètres immunitaires. Or, sur 78 corrélations étudiées, six seulement se sont avérées significatives ($p < 0,05$). Weisglas-Kuperus et coll. (2000) ont aussi obtenu des corrélations positives significatives entre ces deux variables et, mise à part le fait que des résultats significatifs ont été obtenus que pour certains paramètres immunitaires mesurés, une inconstance dans les résultats a été observée selon que l'exposition prénatale a été évaluée dans le plasma maternel ou dans le cordon ombilical.

L'intégration de l'ensemble de ces données ne permet pas d'impliquer avec certitude l'exposition aux BPC, aux niveaux d'exposition décrits, dans la variation des paramètres immunitaires ou encore dans l'incidence ou prévalence des otites moyennes, des LRTI ou URTI. D'abord, comme il en a été question dans la section 10.5.1, le bilan des cellules immunitaires n'est pas forcément le reflet d'une altération du système immunitaire mais souvent une réponse normale à la présence d'une infection pouvant être d'origine bactérienne ou virale. D'un autre côté, les otites moyennes, les LRTI ou URTI ne représentent pas un indicateur fiable pour la mesure de l'effet des BPC sur ce système. À ceci s'ajoute le fait que les corrélations statistiquement significatives étaient faibles en termes de valeurs et de proportions et accompagnées régulièrement d'inconstances et de contradictions. Par conséquent, les données synthétisées sur les effets des BPC sur le système immunitaire ne peuvent servir à l'établissement d'une concentration biologique pour laquelle aucun effet sur ce système n'a été obtenu.

12.2.6 Effets sur le métabolisme

Une seule étude sur les effets des BPC sur le métabolisme était disponible (Pereg et coll., 2002) et, de ce fait, il n'est pas possible de valider les résultats observés dans cette étude pour établir une valeur seuil. Un avantage que peut présenter cette étude est le fait qu'elle soit réalisée au Canada, chez des femmes Inuits du Nunavik. Cependant, dans ce type de résultats, il faut tenir compte du polymorphisme génétique, puisqu'il influence à la fois la synthèse et l'activité enzymatique.

12.2.7 Effets cancérogènes des BPC

Dans le cas de l'évaluation des effets cancérogènes des BPC, étant donné que le diagnostic de telles pathologies repose sur des examens anatomo-pathologiques fiables, les problématiques liées à la spécificité et à la sensibilité des mesures de l'effet ne se posent pas de la même façon qu'avec les autres effets. Les problématiques des études épidémiologiques reliées à ces effets se posent plutôt au niveau de l'analyse de l'évaluation du risque de développer des cancers, tant lors d'une exposition professionnelle qu'environnementale.

12.2.7.1 Exposition professionnelle

Le risque de développer un cancer suite à l'exposition aux BPC a été évalué chez des individus exposés dans un milieu reconnu comme étant fortement pollué par ces substances, soit le milieu professionnel des années 1950 à 1980. Les travailleurs de cette époque présentaient une population idéale pour évaluer la contribution des BPC dans le développement de cancer, puisqu'ils étaient exposés à des niveaux de contamination bien supérieurs au bruit de fond. Toutefois, cette forte contamination rend difficilement extrapolables les résultats observés dans ces études aux niveaux de BPC auxquels la population canadienne est actuellement exposée. En effet, les concentrations moyennes en BPC totaux chez ces travailleurs pouvaient être d'au moins 400 fois plus élevées que celles dernièrement mesurées chez les Canadiens (voir section 10.7.2).

Plusieurs auteurs ont analysé les causes de décès survenus pendant une période de suivi donnée, chez six cohortes de travailleurs : quatre cohortes américaines (Brown et Jones, 1981; Brown, 1987; Sinks et coll., 1992; Loomis et coll., 1997; Kimbrough et coll., 1999, 2003; Mallin et coll., 2004), une de Suède (Gustavsson et coll., 1986; Gustavsson et Hogstedt, 1997) et une d'Italie (Bertazzi et coll., 1987; Tironi et coll., 1996). Tous les individus avaient été engagés dans une usine de fabrication de condensateurs électriques, sauf ceux de la cohorte de Loomis et coll. (1997) qui travaillaient jadis dans une entreprise d'électricité. En général, ces cohortes ont fait l'objet de plus d'une période de suivi où les causes de mortalité ont été répertoriées. Par ailleurs, deux études cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte de travailleurs ont été réalisées par Greenland et coll. (1994) et par Charles et coll. (2003). Les cas sélectionnés dans la première étude étaient des travailleurs décédés de n'importe quel cancer alors que ceux de la seconde étaient décédés d'un cancer de la prostate.

Dans les études de cohorte chez les travailleurs, l'indice comparatif de mortalité (SMR) a été utilisé pour évaluer le risque de développer un cancer. Pour le taux de mortalité pour tous cancers confondus chez les travailleurs, une certaine constance d'une étude à l'autre a été observée, indiquant que les travailleurs exposés aux BPC étaient moins à risque de développer un cancer que les populations de référence. Pour les cancers spécifiques (système digestif, peau, thyroïde, tissus conjonctifs, système lymphatique), les inconstances observées dans les résultats d'un suivi d'une même cohorte ou lors de

la comparaison des cohortes ne permettent pas d'impliquer, avec certitude, les BPC dans le développement de cancers chez les travailleurs exposés auparavant aux produits commerciaux à base de BPC.

L'effet du travailleur sain (i.e., « healthy worker effect ») a par ailleurs possiblement contribué à sous-estimer les risques chez ces travailleurs puisque les populations de référence dans le calcul des SMR n'étaient pas limitées à des travailleurs mais incluaient aussi les personnes inaptes au travail. De plus, si la population de référence était la population nationale, incluant les habitants de zones rurales et urbaines, mais que la majorité des travailleurs de la cohorte résidaient dans des zones particulièrement polluées par une variété de contaminants, un SMR significativement supérieur à un ne permettait d'affirmer que les contaminants retrouvés en milieu de travail étaient à eux seuls responsables de l'augmentation du risque.

12.2.7.2 Exposition environnementale

Parmi les études ayant évalué le potentiel cancérigène des BPC associé à une exposition environnementale, celles portant sur le cancer du sein sont les plus nombreuses (voir section 10.7.3.1). D'autres cancers ont aussi été ciblés : les cancers de l'endomètre, des testicules, de la prostate, du pancréas et le développement de lymphomes non hodgkiniens (voir sections 10.7.3.2 à 10.7.3.5). Tous les devis étaient de type cas-témoins. Seuls Pavuk et coll. (2004) ont évalué une multitude de cancers dans une région polluée de la Slovaquie. Dans cette dernière, aucun lien entre l'exposition aux BPC et les cancers n'a clairement pu être établi (voir section 10.7.3.6).

Dans l'ensemble des études analysées, la principale mesure d'association statistique était le rapport de cote (OR), ce qui a facilité la comparaison des divers résultats. Il est à noter qu'un biais important était probablement présent dans la plupart des études portant sur l'association entre l'exposition environnementale des BPC et le développement de cancer. Étant donné que la perte de poids est reconnue comme étant un symptôme fréquent chez les personnes atteintes d'un cancer et que la diminution de la masse lipidique engendre une augmentation de la concentration de BPC dans les lipides plasmatiques pour une même charge corporelle (voir section 6.5.1), les résultats obtenus tendent à surestimer les risques attribués à l'exposition environnementale aux BPC dans le développement de cancer. Cependant, certaines études ont contrôlé ce biais, soit en basant leurs analyses sur des échantillons collectés avant le diagnostic de cancer (Hunter et coll., 1997; Rothman et coll., 1997; Høyer et coll., 1998, 2000a,b; Ward et coll., 2000; Wolff et coll., 2000; Laden et coll., 2001a, 2002) ou en diminuant les concentrations lipidiques de BPC uniquement chez les cas pour considérer leur perte potentielle de masse lipidique (Hoppin et coll., 2000).

L'intégration de l'ensemble des résultats des études sur le cancer du sein (voir section 11.7.4.1) ne permet pas de mettre en évidence de relation causale entre l'exposition aux BPC et l'apparition du cancer du sein. Plusieurs auteurs ont considéré le risque relié à l'exposition à plusieurs congénères individuels et ont stratifié en divers groupes, conduisant à la détermination d'un nombre élevé de OR. Bien qu'il existe une corrélation entre les niveaux de ces congénères dans l'organisme, des résultats significatifs ont été reliés à certains indicateurs de la charge corporelle mais pas à d'autres. Dans plusieurs études, les cas et les témoins ont aussi été stratifiés selon plusieurs facteurs tels que l'état de la ménopause, la présence de certains génotypes et l'historique de l'allaitement. Ces nombreuses stratifications ont conduit à un nombre réduit d'individus dans chaque groupe, de sorte que la puissance des tests statistiques était trop faible pour permettre de conclure en une association.

L'analyse critique des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et le développement des cancers de l'endomètre, des testicules et de la prostate a clairement démontré qu'il n'y avait pas assez d'études pour impliquer les BPC dans la cancérogenèse de ces cancers (deux études portant sur le cancer de l'endomètre et une sur le cancer des testicules ainsi que de la prostate). Quant au cancer du pancréas, les deux études disponibles (Porta et coll., 1999; Hoppin et coll., 2000) n'ont pas permis d'impliquer les BPC comme agent causal. En effet, bien qu'une certaine constance dans les résultats significatifs ait été obtenue dans ces deux études, en l'absence de contrôle de la perte de poids, les associations étaient faibles. Lorsque Hoppin et coll. (2000) ont ré-analysé les données en contrôlant le facteur de la perte de poids, aucun résultat significatif n'a été obtenu.

L'inconstance dans les résultats rapportés dans les études de Hardell et coll. (1996, 2001), Rothman et coll. (1997) et Quintana et coll. (2004) n'a par ailleurs pas permis de relier clairement l'exposition aux BPC au développement de lymphomes non hodgkinien (LNH) pour l'ensemble de la population (voir section 11.7.4.6). La constance dans les résultats significatifs observés par Rothman et coll. (1997) et Hardell et coll. (2001) révèle toutefois que les personnes ayant développé des anticorps contre le virus Epstein-Barr (EBV) seraient plus susceptibles de développer des LNH lorsque leur charge corporelle en BPC est élevée. Cependant, il existe plusieurs limites reliées à la force de l'association et au contrôle de facteurs de confusion potentiels, tels que l'exposition à d'autres contaminants environnementaux.

12.3 VALEUR DE RÉFÉRENCE

Il ressort de l'application des critères de Hill, pour vérifier le lien causal entre l'exposition aux BPC et chacun des effets (développement mental et moteur de l'enfant, systèmes reproducteur, neurologique, endocrinien et immunitaire, cancers), que le développement mental et moteur de l'enfant apparaît comme étant un effet critique. La concentration des BPC en-dessous de laquelle il est possible d'écarter tout effet sur le développement, tel qu'évalué par divers tests, a été estimée à 900 µg de BPC totaux/kg de lipides EQPM. Cette valeur de référence, exprimée en termes de concentration plasmatique chez les femmes en période de grossesse, apparaît comme indicateur d'une charge corporelle sans effet non seulement sur le développement de l'enfant mais aussi sur la santé générale de la population canadienne à tous les âges. En effet, ce niveau d'exposition n'a été relié à aucune altération du développement de l'enfant ni de la personne âgée, deux populations susceptibles. Par ailleurs, en tenant compte d'une valeur chez les femmes enceintes, les hommes et les femmes non enceintes de même que les enfants seraient également protégés; la revue de la littérature a montré que la concentration en BPC chez les femmes était toujours plus faible que celle des hommes. De plus, chez les femmes en période de grossesse, la charge corporelle en BPC est distribuée dans une masse lipidique plus importante qu'en dehors de cette période, ce qui se traduit par une dilution de la concentration lipidique chez la parturiente. Il est toutefois important de souligner qu'au-dessus de cette valeur, les contradictions observées entre les études ne permettent pas d'attribuer les effets observés exclusivement aux BPC ni d'écarter une association potentielle. Les effets reliés aux BPC ne sont par ailleurs pas spécifiques et l'exposition environnementale aux BPC est concomitante à celles d'autres contaminants, dont les dioxines et furannes, les pesticides organochlorés, ces dernières variables n'étant que rarement contrôlées (sauf dans le cas pesticides organochlorés).

Selon des simulations effectuées à l'aide du modèle cinétique, pour qu'une fille née en 2006 atteigne, à l'âge de procréer, une concentration de 900 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques, elle doit être exposée quotidiennement, passé l'enfance, à environ 60 ng de BPC totaux/kg de poids corporel. Ceci est indépendant que sa charge corporelle à la naissance et de l'allaitement qui n'ont plus d'impact sur les niveaux biologiques à l'âge adulte mais tient compte du fait que les besoins énergétiques sont plus importants pendant l'enfance.

12.4 RISQUES ACTUELS ET FUTURS DES CANADIENS ET CANADIENNES

Afin d'évaluer le risque actuel et futur pour les Canadiens, la valeur de 900 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques a été comparée aux niveaux biologiques décrits chez la population canadienne. Il est important de rappeler que les effets des BPC sont reliés à la charge corporelle accumulée avec les années, indépendamment de la vitesse d'accumulation de cette charge. Il ressort du bilan des concentrations biologiques de BPC chez les Canadiens entre 1992 et 2002 que les populations fortes consommatrices de poissons, en particulier les populations autochtones, présentent les niveaux les plus élevés. Les valeurs maximales mesurées dans ces populations pouvaient atteindre 5 335 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques. La proportion de personnes présentant ces niveaux était toutefois faible puisque les différentes limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % des concentrations rapportées selon les études se situaient entre \approx 100 et 750 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques. Dans le reste de la population générale, ces limites supérieures variaient entre \approx 80 et 400 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques. Entre 1992 et 2002, la majorité de la population (97,5 %) présentait donc des niveaux biologiques de BPCeq inférieurs à 900 µg/kg de lipides plasmatiques. Dans le futur, les simulations du modèle cinétique montrent que la moyenne des concentrations de l'ensemble de la population tendra vers 50 µg/kg de lipides plasmatiques, soit des niveaux bien inférieurs à 900 µg/kg de lipides plasmatiques.

13 BIBLIOGRAPHIE

- Abraham, K., Hille, A., Ende, M., Helge, H. (1994). Intake and fecal excretion of PCDDs, PCDFs, HCB and PCBs (138, 153, 180) in a breast-fed and a formula-fed infant. *Chemosphere*, 29(9-11), 2279-2286.
- Addis, G. (1986). Pyrolysis and combustion of Aroclor 1254 contaminated dielectric fluids. *Chemosphere*, 15, 1265-1271.
- Ahlborg, U. G., Becking, G. C., Birnbaum L.S., Brouwer A., Derks H.J.G.M., Feeley M., et coll. (1994). Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere*, 28, 1049-1067.
- Albro, P. W., Haseman, J. K., Clemmer, T. A., Corbett, B. J. (1977). Identification of the individual polychlorinated biphenyls in a mixture by gaz-liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 136, 147-153.
- Albro, P. W., Parker, C. E. (1979). Comparison of the composition of Aroclor 1242 and Aroclor 1016. *J. Chromatogr.*, 169, 161-166.
- Alcock, R. E., Johnston, A. E., McGrath, S. P., Berrow, M. L., Jones, K. C. (1993). Long-term in the polychlorinated biphenyl content of United Kingdom soils. *Environ. Sci. Technol.*, 27(9), 1918-1923.
- Anderson, L. M., Beebe, L. E., Fox, S. D., Issaq, H. J., Kovatch, R. M. (1991). Promotion of mouse lung tumors by bioaccumulated polychlorinated aromatic hydrocarbons. *Exp. Lung Res.*, 17(2), 455-471.
- Anderson, L. M., Logsdon, D., Ruskie, S., Fox, S. D., Issaq, H. J., Kovatch, R. M., et coll. (1994). Promotion by polychlorinated biphenyls of lung and liver tumors in mice. *Carcinogenesis*, 15, 2245-2248.
- Anderson, L. M., Ward, J. M., Fox, S. D., Issaq, H. J., Riggs, C. W. (1986). Effects of a single dose of polychlorinated biphenyls to infant mice on N-nitrosodimethylamine-initiated lung and liver tumors. *Int. J. Cancer*, 38(1), 109-116.
- Arcus-Arth, A., Krowech, G., Zeise, L. (2005). Breast milk and lipid intake distributions for assessing cumulative exposure and risk. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.*, 15, 357-365.
- Arnold, D. L., Bryce, F., Mes, J., Tryphonas, H., Hayward, S., Malcolm, S. (1999). Toxicological consequences of feeding PCB congeners to infant rhesus (*Macaca mulatta*) and cynomolgus (*Macaca fascicularis*) monkeys. *Food Chem. Toxicol.*, 37(2-3), 153-167.
- Aronson, K. J., Miller, A. B., Woolcott, C. G., Sterns, E. E., McCready, D. R., Lickley, L. A., et coll. (2000). Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9(1), 55-63.

- Arulmozhiraja, S., Shiraishi, F., Okumura, T., Iida, M., Takigami, H., Edmonds, J. S., et coll. (2005). Structural requirements for the interaction of 91 hydroxylated polychlorinated biphenyls with estrogen and thyroid hormone receptors. *Toxicol. Sci.*, *84*, 49-62.
- Axmon, A., Rylander, L., Stromberg, U., Jonsson, B., Nilsson-Ehle, P., Hagmar, L. (2004). Polychlorinated biphenyls in serum and time to pregnancy. *Environ. Res.*, *96*(2), 186-195.
- Aylward, L. L., Brunet, R. C., Carrier, G., Hays, S. M., Cushing, C. A., Needham, L. L., et coll. (2005). Concentration-dependent TCDD elimination kinetics in humans: toxicokinetic modeling for moderately to highly exposed adults from Sevesco, Italy, and Vienna, Austria, and impact on dose estimates for the NIOSH cohort. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.*, *15*, 51-65.
- Ayotte, P., Carrier, G., Dewailly, E. (1996). Health risk assessment for Inuit newborns exposed to dioxin-like compounds through breast feeding. *Chemosphere*, *32*(3), 531-542.
- Ayotte, P., Dewailly, E., Ryan, J. J., Bruneau, S., Lebel, G. (1997). PCBs and dioxin-like compounds in plasma of adult Inuit living in Nunavik (Arctic Quebec). *Chemosphere*, *34*(5-7), 1459-1468.
- Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Dewailly, E. (2003). Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ. Health Perspect.*, *111*(9), 1253-1258.
- Badsha, K., Eduljee, G. (1986). PCB in the UK environment - A preliminary survey. *Chemosphere*, *15*(2), 211-215.
- Ballschmiter, K., Zell, M. (1980). Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography. Composition of technical Aroclor- and Clopen- PCB mixtures. *Fresenius. J. Anal. Chem.*, *302*, 20-31.
- Beebe, L. E., Kim, Y. E., Amin, S., Riggs, C. W., Kovatch, R. M., Anderson, L. M. (1993). Comparison of transplacental and neonatal initiation of mouse lung and liver tumors by N-nitrosodimethylamine (NDMA) and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) and promotability by a polychlorinated biphenyls mixture (Aroclor 1254). *Carcinogenesis*, *14*, 1545-1548.
- Belles-Isles, M., Ayotte, P., Dewailly, E., Weber, J. P., Roy, R. (2002). Cord blood lymphocyte functions in newborns from a remote maritime population exposed to organochlorines and methylmercury. *J. Toxicol. Environ. Health A*, *65*(2), 165-182.
- Bergman, A., Klasson-Wehler, E., Kuroki, H. (1994). Selective retention of hydroxylated PCB metabolites in blood. *Environ. Health Perspect.*, *102*, 464-469.

- Berryman, D., Nadeau, A., DeBlois, C. (2002). *Le bassin de la rivière Saint-Maurice: évaluation de la qualité de l'eau à l'aide de mousses aquatiques et de cellules à dialyse, 1996* (No. EA-2002-03). Québec: ministère de l'Environnement, Direction du suivi de l'état de l'environnement.
- Bertazzi, P. A., Riboldi, L., Pesatori, A., Radice, L., Zocchetti, C. (1987). Cancer mortality of capacitor manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.*, 11, 165-176.
- Bilrha, H., Roy, R., Moreau, B., Belles-Isles, M., Dewailly, E., Ayotte, P. (2003). In vitro activation of cord blood mononuclear cells and cytokine production in a remote coastal population exposed to organochlorines and methyl mercury. *Environ. Health Perspect.*, 111(16), 1952-1957.
- Blanchet, C., Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Receveur, O., Holub, B. (2000). Contribution of selected traditional and market foods to the diet of Nunavik inuit women. *Can. J. Diet. Pract. Res.*, 61, 51-58.
- Blanck, H. M., Marcus, M., Rubin, C., Tolbert, P. E., Hertzberg, V. S., Henderson, A. K., et coll. (2002). Growth in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyls and polychlorinated biphenyls. *Epidemiology*, 13(2), 205-210.
- Bloom, M. S., Weiner, J. M., Vena, J. E., Beehler, G. P. (2003). Exploring associations between serum levels of select organochlorines and thyroxine in a sample of New York state sportsmen: the New York State Angler Cohort Study. *Environ. Res.*, 93(1), 52-66.
- Bonefeld-Jorgensen, E. C., Andersen, H. R., Rasmussen, T. H., Vinggaard, A. M. (2001). Effect of highly bioaccumulated polychlorinated biphenyl congeners on estrogen and androgen receptor activity. *Toxicology*, 158, 141-153.
- Bosetti, C., Negri, E., Fattore, E., La Vecchia, C. (2003). Occupational exposure to polychlorinated biphenyls and cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.*, 12(4), 251-255.
- Bowes, G. W., Mulvihill, M. J., Simoneit, B. R., Burlingame, A. L., Risebrough, R. W. (1975). Identification of chlorinated dibenzofurans in american polychlorinated biphenyls. *Nature*, 256, 305-307.
- Brouwer, A., Longnecker, M. P., Birnbaum, L. S., Coglianò, J., Kostyniak, P., Moore, J., et coll. (1999). Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ. Health Perspect.*, 4, 639-649.
- Brown, D. P., Jones, M. (1981). Mortality and industrial hygiene study of workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Arch. Environ. Health*, 36(3), 120-129.
- Brown, D. P. (1987). Mortality of workers exposed to polychlorinated biphenyls - an update. *Arch. Environ. Health*, 42(6), 333-339.

- Brown, J. F., Jr., Lawton, R. W. (1984). Polychlorinated biphenyl (PCB) partitioning between adipose tissue and serum. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 33, 277-280.
- Brown, J. F., Jr., Lawton, R. W., Ross, M. R., Feingold, J., Wagner, R. E., Hamilton, S. B. (1989). Persistence of PCB congeners in capacitor workers and Yusho patients. *Chemosphere*, 19, 829-834.
- Brown, J. F. (1994). Determination of PCB metabolic, excretion, and accumulation rates for use as indicators of biological response and relative risk. *Environ. Sci. Technol.*, 28(13), 2295-2305.
- Brown, J. F., Lawton, R. W. (2001). Factors controlling the distribution and levels of PCBs after occupational exposure. In L. W. Robertson, L. G. Hansen (Eds.), *PCBs Recent Advances in environmental toxicology and health effects* (pp. 103-109): University Press of Kentucky.
- Buck, G. M., Vena, J. E., Schisterman, E. F., Dmochowski, J., Mendola, P., Sever, L. E., et coll. (2000). Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. *Epidemiology*, 11(4), 388-393.
- Buehler, S. S., Basu, I., Hites, R. A. (2002). Gas-phase polychlorinated biphenyl and hexachlorocyclohexane concentrations near the Great Lakes: a historical perspective. *Environ. Sci. Technol.*, 36(23), 5051-5056.
- Buehler, S. S., Hites, R. A. (2003). The Great Lakes' Integrated atmospheric deposition network. The United States and Canada continue an effective partnership that measures nonpoint source pollution. *Perspective*, 9.
- Bühler, F., Schmid, P., Schlatter, C. (1988). Kinetics of PCB elimination in man. *Chemosphere*, 17(9), 1717-1726.
- Buser, H. R. (1979). Formation of polychlorinated dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins from the pyrolysis of chlorobenzenes. *Chemosphere*, 8, 415-424.
- Buser, H. R., Rappe, C. (1979). Formation of polychlorinated dibenzofurans from the pyrolysis of individual PCB isomers. *Chemosphere*, 8, 157-174.
- Butler Walker, J., Seddon, L., McMullen, E., Houseman, J., Tofflemire, K., Corriveau, A., et coll. (2003). Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *Sci. Total Environ.*, 302(1-3), 27-52.
- Caron, M. P., Levallois, P., Gingras, S., Phaneuf, D. (2004). *Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versant en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé - Étude de la consommation d'eau dans la population adulte*: Institut national de santé publique du Québec.
- Carrier, G. (1991). *Réponse de l'organisme humain aux BPC, dioxines et furannes et analyse des risques toxiques*. Québec: Le Passeur.

- Carrier, G. (1986). *Les BPC - Toxicité des BPC, de leurs contaminants et de leurs produits de combustion chez les êtres vivants et persistance des BPC dans l'environnement* (No. ISBN 2-550-16298-6): Hydro-Québec.
- Carrier, G., Brunet, R. C., Brodeur, J. (1995). Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans I. Nonlinear distribution of PCDD/PCDF body burden between liver and adipose tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 132, 253-266.
- CDC. (2005). *Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar and mono-ortho-substituted polychlorinated biphenyls* (No. NCEH Pub. No. 05-0570). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- Chan, H. M. (1998). A database for environmental contaminants in traditional foods in northern and Arctic Canada: development and applications. *Food Addit. Contam.*, 15(2), 127-134.
- Chan, H. M., Berti, P. R., Receveur, O., Kuhnlein, H. (1997). Evaluation of population distribution of dietary contaminant exposure in an arctic population using Monte Carlo statistics. *Environ. Health Perspect.*, 105(3), 316-321.
- Charles, L. E., Loomis, D., Shy, C. M., Newman, B., Millikan, R., Nylander-French, L. A., et coll. (2003). Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am. J. Epidemiol.*, 157(8), 683-691.
- Charlier, C. J., Albert, A. I., Zhang, L., Dubois, N. G., Plomteux, G. J. (2004). Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clin. Chim. Acta*, 347(1-2), 177-181.
- Chou, S. F. J., Griffin, R. A. (1986). Solubility and soil mobility of polychlorinated biphenyls. In J. S. Waid (Ed.), *PCBs and the Environment* (Vol. 1, pp. 101-120). Boca Raton, Floride: CRC Press.
- Conacher, H. B. S., Newsome, W. H., Graham, G. F., Verdier, P. (1989). The health protective branch total diet program: an overview. *J. Inst. Can. Sci. Technol. Aliment*, 22(4), 322-326.
- Cooper, G. S., Savitz, D. A., Millikan, R., Chiu Kit, T. (2002). Organochlorine exposure and age at natural menopause. *Epidemiology*, 13(6), 729-733.
- Cooper, G. S., Klebanoff, M. A., Promislow, J., Brock, J. W., Longnecker, M. P. (2005). Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology*, 16(2), 191-200.
- Courval, J. M., DeHoog, J. V., Stein, A. D., Tay, E. M., He, J., Humphrey, H. E. B., et coll. (1999). Sport-caught fish consumption and conception delay in licensed Michigan anglers. *Environ. Res. Section A*, 80, S183-S188.
- Dahl, P., Lindström, G., Wiberg, K., Rappe, C. (1995). Absorption of polychlorinated biphenyls, dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans by breast-fed infants. *Chemosphere*, 30(12), 2297-2306.

- Daignault-Gélinas, M. et coll. (1987). *Manuel de nutrition clinique*. Montréal, Canada.
- Dallaire, F. (2005). *Infections et exposition aux organochlorés chez les enfants du Nunavik (Thèse)*. Université Laval, Québec.
- Dallaire, F., Dewailly, E., Laliberte, C., Muckle, G., Ayotte, P. (2002). Temporal trends of organochlorine concentrations in umbilical cord blood of newborns from the lower north shore of the St. Lawrence river (Quebec, Canada). *Environ. Health Perspect.*, 110(8), 835-838.
- Dallaire, F., Dewailly, E., Muckle, G., Ayotte, P. (2003). Time trends of persistent organic pollutants and heavy metals in umbilical cord blood of Inuit infants born in Nunavik (Quebec, Canada) between 1994 and 2001. *Environ. Health Perspect.*, 111(13), 1660-1664.
- Dallaire, F., Dewailly, E., Muckle, G., Vezina, C., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., et coll. (2004). Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit infants from Nunavik. *Environ. Health Perspect.*, 112(14), 1359-1365.
- Dallinga, J. W., Moonen, E. J., Dumoulin, J. C., Evers, J. L., Geraedts, J. P., Kleinjans, J. C. (2002). Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum. Reprod.*, 17(8), 1973-1979.
- Daniels, J. L., Longnecker, M. P., Klebanoff, M. A., Gray, K. A., Brock, J. W., Zhou, H., et coll. (2003). Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am. J. Epidemiol.*, 157(6), 485-492.
- Darvill, T., Lonky, E., Reihman, J., Stewart, P., Pagano, J. (2000). Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology*, 21(6), 1029-1038.
- Davies, K. (1988). Concentrations and dietary intake of selected organochlorines, including PCBs, PCDDs and PCDFs in fresh food composites grown in Ontario, Canada. *Chemosphere*, 17(2), 263-276.
- Demers, A., Ayotte, P., Brisson, J., Dodin, S., Robert, J., Dewailly, E. (2002). Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am. J. Epidemiol.*, 155(7), 629-635.
- Demers, A., Ayotte, P., Brisson, J., Dodin, S., Robert, J., Dewailly, E. (2000). Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9(2), 161-166.
- Den Hond, E., Roels, H. A., Hoppenbrouwers, K., Nawrot, T., Thijs, L., Vandermeulen, C., et coll. (2002). Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ. Health Perspect.*, 110(8), 771-776.

- Després, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., et coll. (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicol. Teratol.*, 27, 245-257.
- DeVoto, E., Fiore, B. J., Millikan, R., Anderson, H. A., Sheldon, L., Sonzogni, W. C., et coll. (1997). Correlations among human blood levels of specific PCB congeners and implications for epidemiologic studies. *Am. J. Ind. Med.*, 32(6), 606-613.
- Dewailly, E. (1998). Reassessment and development of draft blood guidelines for polychlorinated biphenyls (pp. 53): Health Canada.
- Dewailly, E. (1991). La contamination du lait maternel par les organochlorés au Québec. *Bulletin d'information en santé environnementale*, 2(4), 1-3.
- Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Gingras, S., Belles-Isles, M., Roy, R. (2000). Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines. *Environ. Health Perspect.*, 108(3), 205-211.
- Dewailly, E., Bernier, S., Blanchet, C., Gingras, S., Grondin, J. (1999). *Enquête sur les habitudes alimentaires et nutritionnelles des populations concernées par le projet hydroélectrique Sainte-Marguerite-3*. Québec: Centre de recherche du pavillon CHUL.
- Dewailly, E., Weber, J. P., Gingras, S., Laliberte, C. (1991). Coplanar PCBs in human milk in the province of Quebec, Canada: are they more toxic than dioxin for breast fed infants? *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 47(4), 491-498.
- Duarte-Davidson, R. et Jones, K. C. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs) in the UK population: estimated intake, exposure and body burden. *Sci Total Environ*, 151, 131-152.
- Erickson, M. D. (2001). Introduction: PCB properties, uses, occurrence, and regulatory history. Dans L. W. Robertson, L. G. Hansen (Eds.), *PCBs Recent Advances in environmental toxicology and health effects* (pp. xi-xxx): University Press of Kentucky.
- Erickson, M. D. et coll. (1984). *Thermal degradation products from dielectric fluids*. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances.
- Falk, F., Ricci, A., Wolff, M. S., Godbold, J., Deckers, P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch. Environ. Health*, 47(2), 143-146.
- FAO (1998). *Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine*. Rome, Italie: Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et Réseau d'information sur les opérations après récolte (INPhO).
- Faroon, O. M., FKeith, S., Jones, D., De Rosa, C. (2001). Carcinogenic effects of polychlorinated biphenyls. *Toxicol. Ind. Health*, 17, 41-62.

- Fein, G. G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Schwartz, P. M., Dowler, J. K. (1984). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J. Pediatr.*, *105*, 315-320.
- Fensterheim, R. J. (1993). Documenting temporal trends of polychlorinated biphenyls in the environment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, *18*, 181-201.
- Finizio, A., Mackay, D., Bidleman, T., Harner, T. (1997). Octanol-air partition coefficient as a predictor of partitioning of semi-volatile organic chemicals to aerosols. *Atmos. Environ.*, *31*(15), 2289-2296.
- Fiolet, D. C. M., Cuijpers, C. E. J., Lebret, E. (1997). Exposure to polychlorinated organic compounds and thyroid hormone plasma levels of human newborns. *Organohalogen compounds*, *34*, 459-465.
- Fitzgerald, E. F., Deres, D. A., Hwang, S. A., Bush, B., Yang, B. Z., Tarbell, A., et coll. (1999). Local fish consumption and serum PCB concentrations among Mohawk men at Akwesasne. *Environ. Res.*, *80*(2 Pt 2), S97-S103.
- Fitzgerald, E. F., Hwang, S. A., Bush, B., Cook, K., Worswick, P. (1998). Fish consumption and breast milk PCB concentrations among Mohawk women at Akwesasne. *Am. J. Epidemiol.*, *148*(2), 164-172.
- Fitzgerald, E. F., Hwang, S. A., Langguth, K., Cayo, M., Yang, B. Z., Bush, B., et coll. (2004). Fish consumption and other environmental exposures and their associations with serum PCB concentrations among Mohawk women at Akwesasne. *Environ. Res.*, *94*(2), 160-170.
- Foster, W. G., Chan, S., Platt, L., Hughes, C. (2000). Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, *85*(8), 2954-2957.
- Freud, M. (1962). Inter relationship among the characteristics of human semen and factors affecting semen quality. *J. Reprod. Fertil.*, *4*, 143-159.
- Gammon, M. D., Wolff, M. S., Neugut, A. I., Eng, S. M., Teitelbaum, S. L., Britton, J. A., et coll. (2002). Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *11*(8), 686-697.
- Gladen, B. C., Doucet, J., Hansen, L. G. (2003). Assessing human polychlorinated biphenyl contamination for epidemiologic studies: lessons from patterns of congener concentrations in Canadians in 1992. *Environ. Health Perspect.*, *111*(4), 437-443.
- Gladen, B. C., Ragan, N. B., Rogan, W. J. (2000). Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J. Pediatr.*, *136*(4), 490-496.

- Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., Tully, M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J. Pediatr.*, *113*, 991-995.
- Gladen, B. C., Rogan, W. J. (1991). Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J. Pediatr.*, *119*, 58-63.
- Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., Tully, M. (1998). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J. Pediatr.*, *113*, 991-995.
- Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V. W., Needham, L. L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., et coll. (2001). Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol. Teratol.*, *23*, 305-317.
- Gray, K. A., Klebanoff, M. A., Brock, J. W., Zhou, H., Darden, R., Needham, L., et coll. (2005). In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *Am. J. Epidemiol.*, *162* (1), 17-26.
- Greenland, S., Salvan, A., Wegman, D. H., Hallock, M. F., Smith, T. J. (1994). A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, *66*, 49-54.
- Guo, Y. L., Hsu, P. C., Hsu, C. C., Lambert, G. H. (2000). Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet*, *356*(9237), 1240-1241.
- Gustavsson, P., Hogstedt, C. (1997). A cohort study of Swedish capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Am. J. Ind. Med.*, *32*(3), 234-239.
- Gustavsson, P., Hogstedt, C., Rappe, C. (1986). Short-term mortality and cancer incidence in capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Am. J. Ind. Med.*, *10*, 341-344.
- Guttes, S., Failing, K., Neumann, K., Kleinstein, J., Georgii, S., Brunn, H. (1998). Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, *35*(1), 140-147.
- Guvenius, D. M., Hassanzadeh, P., Bergman, A., Noren, K. (2002). Metabolites of polychlorinated biphenyls in human liver and adipose tissue. *Environ. Toxicol. Chem.*, *21*(11), 2264-2269.
- Hagmar, L., Bjork, J., Sjodin, A., Bergman, A., Erfurth, E. M. (2001a). Plasma levels of persistent organohalogen and hormone levels in adult male humans. *Arch. Environ. Health*, *56*(2), 138-143.

- Hagmar, L., Rylander, L., Dyremark, E., Klasson-Wehler, E., Erfurth, E. M. (2001b). Plasma concentrations of persistent organochlorines in relation to thyrotropin and thyroid hormone levels in women. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 74, 184-188.
- Hamel, A., Mergler, D., Takser, L., Simoneau, L., Lafond, J. (2003). Effects of low concentrations of organochlorine compounds in women on calcium transfer in human placental syncytiotrophoblast. *Toxicol. Sci.*, 76(1), 182-189.
- Hardell, L., Ericksson, M., Lindström, G., Van Bavel, B., Linde, A., Carlberg, M., et coll. (2001). Case-control study on concentrations of organohalogen compounds and titers of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in the etiology of non-hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 42, 619-629.
- Hardell, L., Van Bavel, B., Lindstrom, G., Carlberg, M., Dreifaldt, A. C., Wijkstrom, H., et coll. (2003). Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ. Health Perspect.*, 111(7), 930-934.
- Hardell, L., Van Bavel, B., Lindström, G., Fredrikson, M., Hagberg, H., Liljegren, G., et coll. (1996). Higher concentrations of specific polychlorinated biphenyl congeners in adipose tissue from non-Hodgkin's lymphoma patients compared with controls without a malignant disease. *Int. J. Oncol.*, 9, 603-608.
- Hauser, R., Chen, Z., Pothier, L., Ryan, L., Altshul, L. (2003a). The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ. Health Perspect.*, 111(12), 1505-1511.
- Hauser, R., Singh, N. P., Chen, Z., Pothier, L., Altshul, L. (2003b). Lack of an association between environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE and DNA damage in human sperm measured using the neutral comet assay. *Hum. Reprod.*, 18(12), 2525-2533.
- Hauser, R., Williams, P., Altshul, L., Calafat, A. M. (2005). Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environ. Health Perspect.*, 113(4), 425-430.
- Helzlsouer, K. J., Alberg, A. J., Huang, H. Y., Hoffman, S. C., Strickland, P. T., Brock, J. W., et coll. (1999). Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 8(6), 525-532.
- Hill, A. B. (1965). The environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.*, 58, 295-300.
- Hillery, B. R., Basu, I., Sweet, C. W., Hites, R. A. (1997). Temporal and spatial trends in a long-term study of gas-phase PCB concentrations near the Great Lakes. *Environ. Sci. Technol.*, 31(6), 1811-1816.

- Holford, T. R., Zheng, T., Mayne, S. T., Zahm, S. H., Tessari, J. D., Boyle, P. (2000). Joint effects of nine polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on breast cancer risk. *Int. J. Epidemiol.*, 29(6), 975-982.
- Hoover, S. M. (1999). Exposure to persistent organochlorines in Canadian breast milk: a probabilistic assessment. *Risk Anal.*, 19(4), 527-545.
- Hoppin, J. A., Tolbert, P. E., Holly, E. A., Brock, J. W., Korrick, S. A., Altshul, L. M., et coll. (2000). Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 199-205.
- Høyer, A. P., Grandjean, P., Jorgensen, T., Brock, J. W., Hartvig, H. B. (1998). Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*, 352(9143), 1816-1820.
- Høyer, A. P., Jorgensen, T., Grandjean, P., Hartvig, H. B. (2000a). Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control*, 11, 177-184.
- Høyer, A. P., Jorgensen, T., Brock, J. W., Grandjean, P. (2000b). Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J. Clin. Epidemiol.*, 53(3), 323-330.
- Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Fidler, V., Hadders-Algra, M., Van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., et coll. (1995a). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum. Dev.*, 41, 11-127.
- Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Lanting, C. I., Van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., Fidler, V., et coll. (1995b). Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum. Dev.*, 43, 165-176.
- Hunter, D. J., Hankinson, S. E., Laden, F., Colditz, G. A., Manson, J. E., Willett, W. C., et coll. (1997). Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 337(18), 1253-1258.
- IARC (1987). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. *Update of IARC monographs volumes 1-42., Suppl 7.*
- ICRP (1994). *Human respiratory tract model for radiological protection* (Pergamon ed. Vol. 24).
- ICRP (1975). *Report of the task group on reference man*. Toronto: International Commission of Radiological Protection.
- Ito, N., Nagasaki, H., Arai, M., Makiura, S., Sugihara, S., Hirao, K. (1973). Histopathologic studies on liver tumorigenesis induced in mice by technical polychlorinated biphenyls and its promoting effect on liver tumors induced by benzene hexachloride. *J. Natl Cancer Inst.*, 51(5), 1637-1646.

- Iwata, Y., Gunther, F. A., Westlake, W. E. (1974). Uptake of a PCB (Aroclor 1254) from soil by carrots under field conditions. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 11, 523-528.
- Jacobson, S. W., Fein, G. G., Jacobson, J. L., Schwartz, P. M., Dowler, J. K. (1985). The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev.*, 56, 853-860.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J. Pediatr.*, 143(6), 780-788.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. (2002). Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 40(4), 467-475.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. (2001). Developmental effects of PCBs in the fish eater cohort studies. Dans L. W. Robertson, L. G. Hansen (Eds.), *PCBs Recent advances in environmental toxicology and health effects* (pp. 127-136): University Press of Kentucky.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N. Engl. J. Med.*, 335(11), 783-789.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Humphrey, H. E. (1990). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J. Pediatr.*, 116, 38-45.
- James, R. A., Hertz-Picciotto, I., Willman, E., Keller, J. A., Charles, M. J. (2002). Determinants of serum polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides measured in women from the child health and development study cohort, 1963-1967. *Environ. Health Perspect.*, 110(7), 617-624.
- Jansen, H. T., Cooke, P. S., Porcelli, J., Liu, T.-C., Hansen, L. G. (1993). Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the femela rat: in vitro and in vivo studies. *Reprod. Toxicol.*, 7, 237-248.
- Jequier, A. M., Ukombe, E. B. (1983). Errors inherent in the performance of a routine semen analysis. *Br. J. Urol.*, 55, 434-436.
- Joffe, M. (2004). Re: "Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzenes, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer". *Environ. Health Perspect.*, 112(1).
- Kao, J., Hall, J., Helman, G. (1988). In vitro percutaneous absorption in mouse skin: influence of skin appendages. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 94(1), 93-103.
- Kashimoto, T., Miyata, H. (1986). Differences between Yusho and other kinds of poisoning involving only PCB's. Dans J. S. Waid (Ed.), *PCB's and the Environment* (Vol. III, pp. 1-26), Boca Raton, Floride: CRC Press.

- Kaupp, H., McLachlan, M. S. (1999). Gas/particle partitioning of PCDD/Fs, PCBs, PCNs and PAHs. *Chemosphere*, 38(14), 3411-3421.
- Kearney, J. P., Cole, D. C., Ferron, L. A., Weber, J. P. (1999). Blood PCB, p,p'-DDE, and mirex levels in Great Lakes fish and waterfowl consumers in two Ontario communities. *Environ. Res.*, 80(2 Pt 2), S138-S149.
- Kimbrough, R. D., Doemland, M. L., LeVois, M. E. (1999). Mortality in male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. *J. Occup. Environ. Med.*, 41(3), 161-171.
- Kimbrough, R. D., Doemland, M. L., Mandel, J. S. (2003). A mortality update of male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. *J. Occup. Environ. Med.*, 45(3), 271-282.
- Kimbrough, R. D., Krouskas, C. A. (2003). Human exposure to polychlorinated biphenyls and health effects: a critical synopsis. *Toxicol. Rev.*, 22(4), 217-233.
- Kimbrough, R. D., Linder, R. E. (1974). Induction of adenofibrosis and hepatomas of the liver in BALB-cJ mice by polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *J. Natl Cancer Inst.*, 53(2), 547-552.
- Kimbrough, R. D., Linder, R. E., Gaines, T. B. (1972). Morphological changes in livers of rats fed polychlorinated biphenyls. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 25, 354-364.
- Kimbrough, R. D., Squire, R. A., Linder, R. E., Strandberg, J. D., Montalli, R. J., Burse, V. W. (1975). Induction of liver tumor in Sherman strain female rats by polychlorinated biphenyl aroclor 1260. *J. Natl Cancer Inst.*, 55(6), 1453-1459.
- Kimura, N. T., Kanematsu, T., Baba, T. (1976). Polychlorinated biphenyl(s) as a promotor in experimental hepatocarcinogenesis in rats. *Zeitschrift fur Krebsforschung und Klinische Onkologie - Cancer Research and Clinical Oncology*, 87(3), 257-266.
- Kissel, J., Fenske, R. (2000). Improved estimation of dermal pesticide dose to agricultural workers upon reentry. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, 15(3), 284-290.
- Koopman-Esseboom, C., Morse, D. C., Weisglas-Kuperus, N., Lutkeschipholt, I. J., Van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., et coll. (1994). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormones status of pregnant women and their infants. *Pediatr. Res.*, 36(4), 468-473.
- Koopman-Esseboom, C., Weisglas-Kuperus, N., de Ridder, M. A., Van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., Sauer, P. J. (1996). Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics*, 97(5), 700-706.
- Korach, K. S., Saver, P., Chae, K., McLachlan, J. A., McKinney, J. D. (1988). Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes. *Mol. Pharmacol.*, 33, 120-126.

- Korrick, S. A. (2001). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurodevelopment in general population samples. Dans L. W. Robertson, L. G. Hansen (Eds.), *PCBs Recent Advances in environmental toxicology and health effects* (pp. 143-154): University Press of Kentucky.
- Korrick, S. A., Altshul, L. M., Tolbert, P. E., Burse, V. W., Needham, L. L., Monson, R. R. (2000). Measurement of PCBs, DDE, and hexachlorobenzene in cord blood from infants born in towns adjacent to a PCB-contaminated waste site. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.*, 10, 743-754.
- Kosatsky, T., Przybysz, R., Shatenstein, B., Weber, J. P., Armstrong, B. (1999a). Fish consumption and contaminant exposure among Montreal-area sportfishers: pilot study. *Environ. Res. Section A*, 80, S150-S158.
- Kosatsky, T., Przybysz, R., Shatenstein, B., Weber, J. P., Armstrong, B. (1999b). Contaminant exposure in Montrealers of Asian origin fishing the St. Lawrence River: exploratory assessment. *Environ. Res. Section A*, 80, S159-S165.
- Kuhnlein, H., Receveur, O., Muir, D. C. G., Chan, H. M., Soueida, R. (1995). Arctic indigenous women consume greater than acceptable levels of organochlorines. *J. Nutr.*, 125, 2501-2510.
- Kuiper, G. G. J. M., Lemmen, J. G., Carlsson, B., Corton, J. C., Safe, S. H., Van der Saag, P. T., et coll. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*, 139(10), 4252-4263.
- Kunita, N., Kashimoto, T., Miyata, H., Fukushima, S., Hori, S., Obana, H. (1984). Causal agents of Yusho. *Am. J. Ind. Med.*, 5, 45-58.
- Laden, F., Ishibe, N., Hankinson, S. E., Wolff, M. S., Gertig, D. M., Hunter, D. J., et coll. (2002). Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 11(12), 1560-1565.
- Laden, F., Hankinson, S. E., Wolff, M., Colditz, G. A., Willett, W. C., Speizer, F. E., et coll. (2001a). Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the nurses' health study. *Int. J. Cancer*, 91, 568-574.
- Laden, F., Collman, G., Iwamoto, K., Alberg, A. J., Berkowitz, G. S., Freudenheim, J. L., et coll. (2001b). 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J. Natl. Cancer Inst.*, 93(10), 768-776.
- Lagueux, J., Pereg, D., Ayotte, P., Dewailly, E., Poirier, G. G. (1999). Cytochrome P450 CYP1A1 enzyme activity and DNA adducts in placenta of women environmentally exposed to organochlorines. *Environ. Res.*, 80(4), 369-382.

- Langer, P., Kocan, A., Tajtakova, M., Petrik, J., Chovancova, J., Drobna, B., et coll. (2003). Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution. *J. Occup. Environ. Med.*, 45(5), 526-532.
- Langer, P., Tajtakova, M., Fodor, G., Kocan, A., Bohov, P., Michalek, J., et coll. (1998). Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *Euro. J. Endocrinol.*, 139(4), 402-409.
- Lanting, C. I., Patandin, S., Fidler, V., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J., Boersma, E. R., et coll. (1998a). Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum. Dev.*, 50(3), 283-292.
- Lanting, C. I., Patandin, S., Weisglas-Kuperus, N., Touwen, B. C. L., Boersma, E. R. (1998b). Breastfeeding and neurological outcome at 42 months. *Acta Paediatrica*, 87, 1224-1229.
- Lawton, R. W., Ross, M., Feingold, J., Brown, J. F., Jr. (1985). Effects of PCB exposure on biochemical and hematological findings in capacitor workers. *Environ. Health Perspect.*, 60, 165-184.
- Lebel, G., Dodin, S., Ayotte, P., Marcoux, S., Ferron, L. A., Dewailly, E. (1998). Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 69(2), 221-.
- Li, Y., Millikan, R. C., Bell, D. A., Cui, L., Tse, C.-K., Newman, B., et coll. (2005). Polychlorinated biphenyls, cytochrom P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms, and breast cancer risk among African American women and white in North Carolina: a population-based case-control study. *Breast Cancer Res.*, 7, R12-18.
- Li, Y., Millikan, R. C., Bell, D. A., Cui, L., Chiu-Kit, J. T., Newman, B., et coll. (2004). Cigarette smoking, cytochrome P4501A1 polymorphisms, and breast cancer among African-American and white women. *Breast Cancer Res.*, 6, R460-R473.
- Liljegren, G., Hardell, L., Lindstrom, G., Dahl, P., Magnuson, A. (1998). Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. *Eur. J. Cancer Prev.*, 7(2), 135-140.
- Longnecker, M. P., Hoffman, H. J., Klebanoff, M. A., Brock, J. W., Zhou, H., Needham, L., et coll. (2004). In utero exposure to polychlorinated biphenyls and sensorineural hearing loss in 8-year-old children. *Neurotoxicol. Teratol.*, 26(5), 629-637.
- Longnecker, M. P., Klebanoff, M. A., Brock, J. W., Zhou, H. (2001). Polychlorinated biphenyl (PCB) serum levels in pregnant diabetics. *Diabetes Care*, 24, 1099-1101.
- Longnecker, M. P., Ryan, J. J., Gladen, B. C., Schecter, A. J. (2000a). Correlations among human plasma levels of dioxin-like compounds and polychlorinated biphenyls (PCBs) and implications for epidemiologic studies. *Arch. Environ. Health*, 55(3), 195-200.

- Longnecker, M. P., Gladen, B. C., Patterson, D. G., Jr., Rogan, W. J. (2000b). Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates. *Epidemiology*, *11*(3), 249-254.
- Longnecker, M. P., Wolff, M. S., Gladen, B. C., Brock, J. W., Grandjean, P., Jacobson, J. L., et coll. (2003). Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ. Health Perspect.*, *111*(1), 65-70.
- Lonky, E., Reihman, J., Darvill, T., Mather, J., Daly, H. (1996). Neonatal Behavioral Assessment Scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish. *J. Great Lakes Res.*, *22*, 198-212.
- Loomis, D., Browning, S. R., Schenck, A. P., Gregory, E., Savitz, D. A. (1997). Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup. Environ. Med.*, *54*(10), 720-728.
- Lotti, M. (2003). Pharmacokinetics and blood levels of polychlorinated biphenyls. *Toxicol. Rev.*, *22*(4), 203-215.
- Makiura, S., Aoe, H., Sugihara, S., Hirao, K., Arai, M. (1974). Inhibitory effect of polychlorinated biphenyls on liver tumorigenesis in rats treated with 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene, n-2-fluorenylacetamide, and diethylnitrosamine. *J. Natl Cancer Inst.*, *53*(5), 1253-1257.
- Mallin, K., McCann, K., D'Aloisio, A., Freels, S., Piorkowski, J., Dimos, J., et coll. (2004). Cohort mortality study of capacitor manufacturing workers, 1944-2000. *J. Occup. Environ. Med.*, *46*(6), 565-576.
- Mandalakis, M., Stephanou, E. G. (2002). Polychlorinated biphenyls associated with fine particles (PM_{2.5}) in the urban environment of Chile: concentration levels, and sampling volatilization losses. *Environ. Toxicol. Chem.*, *21*(11), 2270-2275.
- Maroni, M., Colombi, A., Cantoni, S., Ferioli, E., Foa, V. (1981). Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers. 1 Environmental and blood polychlorinated biphenyls concentrations. *Br. J. Ind. Med.*, *38*, 49-54.
- Mayes, B. A., McConnell, E. E., Neal, B. H., Brunner, M. J., Hamilton, S. B., Sullivan, T. M., et coll. (1998). Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. *Toxicol. Sci.*, *41*, 62-76.
- McGeown, J. G. (2003). *Physiologie. L'essentiel*. Paris: Maloine.
- McKinney, J. D., Waller, C. L. (1994). Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environ. Health Perspect.*, *102*, 290-297.

- Mes, J., Newsome, W. H., Conacher, H. B. (1989). Determination of some specific isomers of polychlorinated biphenyl congeners in fatty foods of the Canadian diet. *Food Addit. Contam.*, 6(3), 365-375.
- Mes, J., Newsome, W. H., Conacher, H. B. (1991). Levels of specific polychlorinated biphenyl congeners in fatty foods from five Canadian cities between 1986 and 1988. *Food Addit. Contam.*, 8(3), 351-361.
- Millikan, R., DeVoto, E., Duell, E. J., Tse, C. K., Savitz, D. A., Beach, J., et coll. (2000). Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9(11), 1233-1240.
- Miyata, H., Hakamura, A., Kashimoto, T. (1976). Separation and detection of polychlorodibenzofurans (PCDF's) on Japanese commercial PCB's (Kaneclors) and their heated preparation. *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 17, 227-230.
- Miyata, H., Kashimoto, T. (1978). Studies on the compounds related to PCB. IV. Investigation on polychlorodibenzofuran formation. *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 19, 78-84.
- Miyata, H., Kashimoto, T. (1976). The finding of polychlorodibenzofurans in commercial PCB's (Aroclor, Phenoclor, and Clophen). *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 17, 434-437.
- Morgan, R. W., Ward, J. M., Hartman, P. E. (1981). Aroclor 1254-induced metaplasia and adenocarcinoma in the glandular stomach of F344 rats. *Cancer Res.*, 41, 5052-5059.
- Moser, G. A., McLachlan, M. S. (2001). The influence of dietary concentration on the absorption and excretion of persistent lipophilic organic pollutants in the human intestinal tract. *Chemosphere*, 45, 201-211.
- Moysich, K. B., Ambrosone, C. B., Vena, J. E., Shields, P. G., Mendola, P., Kostyniak, P., et coll. (1998). Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 7(3), 181-188.
- Moysich, K. B., Shields, P. G., Freudenheim, J. L., Schisterman, E. F., Vena, J. E., Kostyniak, P., et coll. (1999). Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 8(1), 41-44.
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L. (2001). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ. Health Perspect.*, 109(12), 1291-1299.
- Muscat, J. E., Britton, J. A., Djordjevic, M. V., Citron, M. L., Kemeny, M., Busch-Devereaux, E., et coll. (2003). Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 12(12), 1474-1478.

- NATO/CCMS. (1988). *International toxicity equivalence factor (I-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds*. Bruxelles: North Atlantic Treaty Organization.
- NCI (1978). Bioassay of Aroclor 1254 for possible. *National Cancer Institute carcinogenesis technical report series*, 38, 1-62.
- Neuwinger, J., Behre, H. M., Nieschlag, E. (1990). External quality control in the andrology laboratory: an experimental multicenter trial. *Fertil. Steril.*, 54, 308-314.
- Newsome, W. H., Davies, D., Doucet, J. (1995). PCB and organochlorine pesticides in Canadian human milk--1992. *Chemosphere*, 30(11), 2143-2153.
- Newsome, W. H., Davies, D. J., Sun, W. F. (1998). Residues of polychlorinated biphenyls (PCB) in fatty foods of the Canadian diet. *Food Addit. Contam.*, 15(1), 19-29.
- Newsome, W. H., Ryan, J. J. (1999). Toxaphene and other chlorinated compounds in human milk from northern and southern Canada: a comparison. *Chemosphere*, 39(3), 519-526.
- Nisbet, I. C. T. et Sarofilm, A. F. (1972). Rates and routes of transport of PCBs in the environment. *Environ. Health Perspect.*, 1, 21-38.
- Norback, D. H., Weltman, R. H. (1985). Polychlorinated biphenyl induction of hepatocellular carcinoma in the Sprague-Dawley rat. *Environ. Health Perspect.*, 60, 97-105.
- OMEE (1994a). *Windsor air quality study. Ambient air monitoring activities*: Ontario Ministry of Environmental and Energy.
- OMEE (1994b). *Windsor air quality study. Soil and garden produce survey*: Ontario Ministry of Environmental and Energy.
- OMEE (1994c). *Ontario typical range of chemical parameters in soil, vegetation, moss bags and snow*: Ontario Ministry of Environmental and Energy.
- Osius, N., Karmaus, W., Kruse, H., Witten, J. (1999). Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ. Health Perspect.*, 107(10), 843-849.
- Patandin, S., Koopman-Esseboom, C., de Ridder, M. A., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J. (1998). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr. Res.*, 44(4), 538-545.
- Patandin, S., Lanting, C. I., Mulder, P. G. H., Boersma, E. R., Sauer, P. J. J., Weisglas-Kuperus, N. (1999). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J. Pediatr.*, 134, 33-41.

- Patterson, D. G., Jr., Needham, L. L., Pirkle, J. L., Roberts, D. W., Bagby, J., Garrett, W. A., et coll. (1988). Correlation between serum and adipose tissue levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in 50 persons from Missouri. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 17, 139-143.
- Pavuk, M., Cerhan, J. R., Lynch, C. F., Schechter, A., Petrik, J., Chovancova, J., et coll. (2004). Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere*, 54(10), 1509-1520.
- Pereg, D., Dewailly, E., Poirier, G. G., Ayotte, P. (2002). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and placental CYP1A1 activity in Inuit women from northern Quebec. *Environ. Health Perspect.*, 110(6), 607-612.
- Persky, V., Turyk, M., Anderson, H. A., Hanrahan, L. P., Falk, C., Steenport, D. N., et coll. (2001). The effects of PCB exposure and fish consumption on endogenous hormones. *Environ. Health Perspect.*, 109(12), 1275-1283.
- Poiger, H., Schlatter, C. (1980). Influence of solvents and adsorbents on dermal and intestinal absorption of TCDD. *Food Cosmet. Toxicol.*, 18, 477-481.
- Porta, M., Malats, N., Grimalt, J. O., Rifà, J., Carrato, A., Guarner, L., et coll. (1999). Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet*, 354, 2125-2129.
- Qiao, G. L., Riviere, J. E. (2001). Enhanced systemic tissue distribution after dermal versus intravenous 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl exposure: limited utility of radiolabel blood area under the curve and excretion data in dermal absorption calculations and tissue exposure assessment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 177, 26-37.
- Quintana, P. J., Delfino, R. J., Korrick, S., Ziogas, A., Kutz, F. W., Jones, E. L., et coll. (2004). Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ. Health Perspect.*, 112(8), 854-861.
- Rappe, C., Marklund, S., Bergvist, P.-A., Hansson, M. (1982). Polychlorinated dioxins (PCDD's), dibenzofurans (PCDF's) and other polynuclear aromatics (PCNA's) formed during PCB fires. *Chemica Scripta*, 20, 56-61.
- Rattenborg, T., Gjermansen, I., Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2002). Inhibition of E2-induced expression of BRCA1 by persistent organochlorines. *Breast Cancer Res.*, 4(6).
- Ribas-Fito, N., Sala, M., Cardo, E., Mazon, C., De Muga, M. E., Verdu, A., et coll. (2003). Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. *Occup. Environ. Med.*, 60(4), 301-303.
- Richardson, G. M. (1997). *Compendium of Canadian human exposure factors for risk assessment*. Ottawa: O'Connor Associates Environmental Inc.

- Ritchie, J. M., Vial, S. L., Fuortes, L. J., Guo, H., Reedy, V. E., Smith, E. M. (2003). Organochlorines and risk of prostate cancer. *J. Occup. Environ. Med.*, 45(7), 692-702.
- Riva, E., Grandi, F., Massetto, N., Radaelli, G., Giovannini, M., Zetterstrom, R., et coll. (2004). Polychlorinated biphenyls in colostrum milk and visual function at 12 months of life. *Acta Paediatr.*, 93(8), 1103-1107.
- Rogan, W. J., Ragan, N. B. (2003). Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Pediatrics*, 112(1 Pt 2), 247-252.
- Rogan, W. J., Gladen, B. C., McKinney, J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., et coll. (1987). Polychlorinated biphenyls (PBCs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am. J. Public Health*, 77, 1294-1297.
- Rogan, W. J., Gladen, B. C. (1991). PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann. Epidemiol.*, 1, 407-413.
- Rogan, W. J., Gladen, B. C., McKinney, J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., et coll. (1986a). Polychlorinated biphenyls (PBCs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health*, 77, 1294-1297.
- Rogan, W. J., Gladen, B. C., McKinney, J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., et coll. (1986b). Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J. Pediatr.*, 109, 335-341.
- Ross, G. (2004). The public health implications of polychlorinated biphenyls (PCBs) in the environment. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 59(3), 275-291.
- Rothman, N., Cantor, K. P., Blair, A., Bush, D., Brock, J. W., Helzlsouer, K., et coll. (1997). A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet*, 350(9073), 240-244.
- Rozati, R., Reddy, P. P., Reddanna, P., Mujtaba, R. (2002). Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil. Steril.*, 78(6), 1187-1194.
- Rusiecki, J. A., Holford, T. R., Zahm, S. H., Zheng, T. (2004). Polychlorinated biphenyls and breast cancer risk by combined estrogen and progesterone receptor status. *Eur. J. Epidemiol.*, 19(8), 793-801.
- Ryan, J. J., Schecter, A., Lizotte, W.-F., Miller, L. (1985). Tissue distribution of dioxins and furans in humans from the general population. *Chemosphere*, 14, 929-932.
- Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Hagmar, L. (2005). A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes. *Environ. Health*, 4, 28.

- Rylander, L., Stromberg, U., Dyremark, E., Ostman, C., Nilsson-Ehle, P., Hagmar, L. (1998). Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *Am. J. Epidemiol.*, 147(5), 493-502.
- Safe, S. (2004). Endocrine disruptors and human health: is there a problem. *Toxicology*, 205(1-2), 3-10.
- Safe, S. (1997). Limitations of the toxic equivalency factor approach for risk assessment of TCDD and related compounds. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 17(4-5), 285-304.
- Safe, S. (1992). Toxicology, structure-function relationship, and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems. *Environ. Health Perspect.*, 100, 259-268.
- Safe, S. (1990). Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *CRC Crit Rev Toxicol*, 21, 51-89.
- Sala, M., Sunyer, J., Herrero, C., To-Figueras, J., Grimalt, J. (2001). Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup. Environ. Med.*, 58, 172-177.
- Sandau, C. D., Ayotte, P., Dewailly, E., Duffe, J., Norstrom, R. J. (2002). Pentachlorophenol and hydroxylated polychlorinated biphenyl metabolites in umbilical cord plasma of neonates from coastal populations in Quebec. *Environ. Health Perspect.*, 110(4), 411-417.
- Sandau, C. D., Ayotte, P., Dewailly, E., Duffe, J., Norstrom, R. J. (2000). Analysis of hydroxylated metabolites of PCBs (OH-PCBs) and other chlorinated phenolic compounds in whole blood from Canadian inuit. *Environ. Health Perspect.*, 108(7), 611-616.
- Santé et Bien-être social Canada (1978). "Dear Doctor" letter entitled: "Polychlorinated Biphenyls Department of National Health and Welfare - Committee Report". Ottawa, Canada. 31 mars 1978, Health protection branch, Santé et Bien-être social Canada.
- Santé Canada (2005a). http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/total-diet/concentration/index_e.html
Visité le 31 mars, 2006
- Santé Canada (2005b). http://www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/cs-ipc/fr-ra/f_tds_dietary_intakes.html
Visité le 31 mars 2006.
- Santé Canada (1994). *Canadian Environmental Protection Act - Human health risk assessment for priority substances*. Ottawa, Canada.

- Sargent, L., Roloff, B., Meisner, L. (1989). In vitro chromosome damage due to PCB interactions. *Mutat. Res.*, 224, 79-88.
- Schaeffer, E., Greim, H., Goessner, W. (1984). Pathology of chronic polychlorinated biphenyl (PCB) feeding in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 75, 278-288.
- Schantz, S. L., Gardiner, J. C., Gasior, D. M., Sweeney, A. M., Humphrey, H. E., McCaffrey, R. J. (1999). Motor function in aging Great Lakes fish eaters. *Environ. Res.*, 80(2 Pt 2), S46-S56.
- Schantz, S. L., Gasior, D. M., Polverejan, E., McCaffrey, R. J., Sweeney, A. M., Humphrey, H. E., et coll. (2001). Impairments of memory and learning in older adults exposed to polychlorinated biphenyls via consumption of Great Lakes fish. *Environ. Health Perspect.*, 109(6), 605-611.
- Schantz, S. L., Widholm, J. J., Rice, D. C. (2003). Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ. Health Perspect.*, 111(3), 357-376.
- Schell, L. M., DeCaprio, A. P., Gallo, M. V., Hubicki, L. (2002). Polychlorinated biphenyls and thyroid function in adolescents of the Mokawk Nation at Akwesasne. In L. M. S. e. L. B. G. Gilli (Ed.), *Human growth from conception to maturity*. London, UK: Smith-Gordon.
- Schlummer, M., Moser, G. A., McLachlan, M. S. (1998). Digestive tract absorption of PCDD/Fs, PCBs, and HCB in humans: mass balances and mechanistic considerations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 152(1), 128-137.
- Schulte, E., Malisch, R. (1983). *Fresenius. J. Anal. Chem.*, 314, 545-551.
- Schultz, T. W. (2002). Estrogenicity of biphenyls: activity in the yeast gene activation assay. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 68, 332-338.
- Sedivec, V., Mraz, M., Flek, J. (1981). Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 48, 257-271.
- Sedman, R. M. (1989). The development of applied action levels for soil contact: a scenario for the exposure of humans to soil in a residential setting. *Environ. Health Perspect.*, 79, 291-313.
- Shiu, W. Y., Mackay, D. (1986). A critical review of aqueous solubilities, vapor pressures, Henry's law constants, and octanol-water partition coefficients of the polychlorinated biphenyls. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 15, 911-929.
- Shu, H., Teitelbaum, P., Webb, A. S., Marple, L., Brunck, B., Dei Rossi, D., et coll. (1988). Bioavailability of soil-bound TCDD: Dermal bioavailability in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 10(2), 335-343.
- Silberhorn, E. M., Glauert, H. P., Robertson, L. W. (1990). Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. *Crit. Rev. Toxicol.*, 20(6), 439-496.

- Simcik, M. F., Franz, T. P., Zhang, H., Eisenreich, S. J. (1998). Gas-particle partitioning of PCBs and PAHs in the Chicago urban and adjacent coastal atmosphere: states of equilibrium. *Environ. Sci. Technol.*, 32(2), 251-257.
- Sinks, T., Steele, G., Smith, A. B., Watkins, K., Shults, R. A. (1992). Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am. J. Epidemiol.*, 136(4), 389-398.
- Stellman, S. D., Djordjevic, M. V., Britton, J. A., Muscat, J. E., Citron, M. L., Kemeny, M., et coll. (2000). Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9(11), 1241-1249.
- Steuerwald, U., Weihe, P., Jorgensen, P. J., Bjerve, K., Brock, J., Heinzow, B., et coll. (2000). Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J. Pediatr.*, 136, 599-605.
- Stewart, P.W., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., Pagano, J. (2005). Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicol. Teratol.*, 27, 771-780.
- Stewart, P. W., Reihman, J., Lonky, E. I., Darvill, T. J., Pagano, J. (2003a). Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol. Teratol.*, 25(1), 11-22.
- Stewart, P.W, Fitzgerald, S., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., et coll. (2003b). Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environ. Health Perspect.*, 111(13), 1670-1677.
- Stewart, P.W., Reihman, J., Lonky, E., Darvill, T., Pagano, J. (2000). Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol. Teratol.*, 22(1), 21-29.
- Sturgeon, S. R., Brock, J. W., Potischman, N., Needham, L. L., Rothman, N., Brinton, L. A., et coll. (1998). Serum concentrations of organochlorine compounds and endometrial cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 9, 417-424.
- Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Sonta, S., Makino, T., Suzumori, K. (2003). PCBs, hexachlorobenzene and DDE are not associated with recurrent miscarriage. *Am. J. of Reprod. Immunol.*, 50(6), 485-489.
- Takser, L., Mergler, D., Bladwin, M., de Grosbois, S., Smargiassi, A., Lafond, J. (2005). Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ. Health Perspect.*, 113(8), 1039-1045.
- Tironi, A., Pesatori, A., Consonni, D., Zocchetti, C., Bertazzi, P. A. (1996). The mortality of female workers exposed to PCBs. *Epidemiol. Prev.*, 20(2-3), 200-202.

- Unger, M., Kiær, H., Blichert-Toft, M., Olsen, J., Clausen, J. (1984). Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ. Res.*, 34, 24-28.
- Uro CHUM (2006), Les urologues du CHUM: <http://www.urochum.ca/cancerprostate.html>. Dernière visite le 1 juin 2006.
- Vasiliu, O., Muttineni, J., Karmaus, W. (2004). In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum. Reprod.*, 19(7), 1506-1512.
- Vreugdenhil, H. J., Lanting, C. I., Mulder, P. G., Boersma, E. R., Weisglas-Kuperus, N. (2002b). Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J. Pediatr.*, 140(1), 48-56.
- Vreugdenhil, H. J., Mulder, P. G., Emmen, H. H., Weisglas-Kuperus, N. (2004b). Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology*, 18(1), 185-193.
- Vreugdenhil, H. J., Slijper, F. M., Mulder, P. G., Weisglas-Kuperus, N. (2002a). Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ. Health Perspect.*, 110(10), A593-598.
- Vreugdenhil, H. J., Van Zanten, G. A., Brocaar, M. P., Mulder, P. G., Weisglas-Kuperus, N. (2004a). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Dev. Med. Child Neurol.*, 46(6), 398-405.
- Walkowiak, J., Wiener, J. A., Fastabend, A., Heinzow, B., Kramer, U., Schmidt, E., et coll. (2001). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, 358, 1602-1607.
- Ward, E. M., Schulte, P., Grajewski, B., Andersen, A., Patterson, D. G., Jr., Turner, W., et coll. (2000). Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of norwegian women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 1357-1367.
- Ward, J. M. (1985). Proliferative lesions of the glandular stomach and liver in F344 rats fed diets containing Aroclor 1254. *Environ. Health Perspect.*, 60, 89-95.
- Weiderpass, E., Adami, H. O., Baron, J. A., Wicklund-Glynn, A., Aune, M., Atuma, S., et coll. (2000). Organochlorines and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 487-493.
- Weiderpass, E., Partanen, T., Kaaks, R., Vainio, H., Porta, M., Kauppinen, T., et coll. (1998). Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health*, 24(3), 165-174.

- Weisglas-Kuperus, N., Sas, T. C., Koopman-Esseboom, C., van der Zwan, C. W., De Ridder, M. A., Beishuizen, A., et coll. (1995). Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatr. Res.*, 38, 404-410.
- Weisglas-Kuperus, N., Patandin, S., Berbers, G. A., Sas, T. C., Mulder, P. G., Sauer, P. J., et coll. (2000). Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ. Health Perspect.*, 108(12), 1203-1207.
- Weisglas-Kuperus, N., Vreugdenhil, H. J., Mulder, P. G. (2004). Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol. Lett.*, 149(1-3), 281-285.
- Weisskopf, M. G., Anderson, H. A., Hanrahan, L. P., Great Lakes, C. (2003). Decreased sex ratio following maternal exposure to polychlorinated biphenyls from contaminated Great Lakes sport-caught fish: a retrospective cohort study. *Environ. health*, 2, 2.
- Weisskopf, M. G., Anderson, H. A., Hanrahan, L. P., Kanarek, M. S., Falk, C. M., Steenport, D. M., et coll. (2005). Maternal exposure to Great Lakes sport-caught fish and dichlorodiphenyl dichloroethylene, but not polychlorinated biphenyls, is associated with reduced birth weight. *Environ. Res.*, 97(2), 149-162.
- West, J. B. (1995). *Physiologie respiratoire* (F. Seigneur, Trans. 4 ed.). Paris: Editions Parcel.
- Wester, R. C., Bucks, D. A., Maibach, H. I., Anderson, J. (1983). Polychlorinated biphenyls (PCB's): dermal absorption, systemic elimination, and dermal wash efficiency. *J. Toxicol. Environ. Health*, 12, 511-519.
- Wheatley, B. (1979). *Memo entitled: Assessment of significance of PCB levels in human blood and development of working guidelines*: Bureau régional des services médicaux, Santé et Bien-être social Canada.
- Whitlock, J. J. (1990). Genetic and molecular aspects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, 251-277.
- WHO (1999). *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. New York, Cambridge University: World Health Organization.
- WHO (1998). *Executive Summary - Assessment of the Health Risks of Dioxins: Re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI)*. Genève, Suisse: World Health Organization.
- WHO (1993). *Polychlorinated biphenyls and terphenyls* (second edition). Geneva: World Health Organization.

- Winneke, G., Walkowiak, J., Lilienthal, H. (2002). PCB-induced neurodevelopmental toxicity in human infants and its potential mediation by endocrine dysfunction. *Toxicology*, 182, 161-165.
- Winneke, G., Bucholski, A., Heinzow, B., Kramer, U., Schmidt, E., Walkowiak, J., et coll. (1998). Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol. Lett.*, 103, 423-428.
- Wolff, M. S., Zeleniuch-Jacquotte, A., Dubin, N., Toniolo, P. (2000). Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9, 271-277.
- Wolff, M. S., Camann, D., Gammon, M., Stellman, S. D. (1997). Proposed PCB congener groupings for epidemiological studies. *Environ. Health Perspect.*, 105(1), 13-14.
- Wolff, M. S., Toniolo, P. G. (1995). Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. *Environ. Health Perspect.*, 103 Suppl 7, 141-145.
- Wolff, M.S. (1985). Occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ. Health Perspect.*, 60, 133-138.
- Wolff, M. S., Thornton, J., Fischbein, A., Lilis, R., Selikoff, I. J. (1982a). Disposition of polychlorinated biphenyl congeners in occupationally exposed persons. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 62, 294-306.
- Wolff, M. S., Fischbein, A., Thornton, J., Rice, C. P., Lilis, R., Selikoff, I. J. (1982b). Body burden of polychlorinated biphenyls among persons employed in capacitor manufacturing. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 49, 199-208.
- Woolcott, C. G., Aronson, K. J., Hanna, W. M., SenGupta, S. K., McCready, D. R., Sterns, E. E., et coll. (2001). Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Causes Control*, 12(5), 395-404.
- Yakushiji, T., Watanabe, I., Kuwabara, K., Tanaka, R., Kashimoto, T., Kunita, N., et coll. (1984). Rate of decrease and half-life of polychlorinated biphenyls (PCS_s) in the blood of mothers and their children occupationally exposed to PCB_s. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 13, 341-345.
- Zhang, Y., Wise, J. P., Holford, T. R., Xie, H., Boyle, P., Zahm, S. H., et coll. (2004). Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am. J. Epidemiol.*, 160(12), 1177-1183.
- Zheng, T., Holford, T. R., Tessari, J., Mayne, S. T., Owens, P. H., Ward, B., et coll. (2000a). Breast cancer risk associated with congeners of polychlorinated biphenyls. *Am. J. Epidemiol.*, 152(1), 50-58.

Zheng, T., Holford, T. R., Mayne, S. T., Tessari, J., Ward, B., Carter, D., et coll. (2000b). Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9(2), 167-174.

Zoeller, R. T. (2003). Challenges confronting risk analysis of potential thyroid toxicants. *Risk Anal.*, 23(1), 143-162.

ANNEXE 1

BILAN DESCRIPTIF DES MESURES BIOLOGIQUES DE BPC CHEZ LES CANADIENS ET CANADIENNES

Les résumés détaillés des études de surveillance biologique sur les niveaux d'exposition aux BPC chez les Canadiens et Canadiennes sont présentés dans cette annexe. Ces résumés sont suivis de tableaux qui montrent les statistiques descriptives des concentrations de certains congénères des BPC rapportées dans ces études.

Études sur les niveaux de BPC dans le plasma

1. Hamel et coll. (2003)

Entre 1999 et 2000¹, trente femmes enceintes du sud-ouest du Québec (près de Valleyfield²) ont été recrutées dans le cadre d'une étude visant à vérifier la possibilité d'une relation entre, d'une part, la faible exposition aux contaminants organochlorés chez la mère et, d'autre part, les niveaux de Ca^{2+} dans le sérum et le placenta, le transfert placentaire de Ca^{2+} de même que le développement du nouveau-né (Hamel et coll., 2003). La journée de l'accouchement, ces auteurs ont collecté du sang de la mère et du cordon ombilical ainsi que des tissus placentaires. Les congénères 138 et 153 ont été mesurés dans le plasma et les tissus placentaires. La limite de détection analytique de ces congénères était de 0,02 µg/L de plasma et de 0,3 µg/kg de placenta. Les concentrations en Aroclor 1260 ont été estimées en multipliant par 5,2 la somme des deux congénères mesurés.

La moyenne arithmétique des concentrations de BPC 153 était de 0,12 µg/L dans le plasma de la mère et de 0,02 µg/L dans le plasma du cordon ombilical. Les moyennes des concentrations d'Aroclor 1260 dans les échantillons plasmatiques étaient environ neuf fois supérieures à ces dernières valeurs. De plus, Hamel et coll. (2003) ont rapporté que la médiane des concentrations de BPC 153 mesurées était de 13 µg/kg de lipides plasmatiques.

2. Butler Walker et coll. (2003)

Butler Walker et coll. (2003) ont déterminé les niveaux d'exposition à différents contaminants environnementaux chez des femmes enceintes de la population du Territoire du Nord-Ouest. Environ 400 femmes enceintes ont été recrutées entre mai 1994 et juin 1999 et ont fourni des échantillons de leur sang, ainsi que du sang du cordon ombilical de leur progéniture. Ces femmes étaient de différentes ethnies : Inuit, Dene, Métis, Caucasiens et autres non autochtones (p. ex., Chinoises et Indiennes). Les concentrations plasmatiques des congénères 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187 ont été mesurées. Une valeur égale à la moitié de la valeur de détection a été attribuée aux échantillons dont les concentrations de BPC étaient en-dessous de cette limite (i.e., 0,02 µg/L de plasma pour chaque congénère). Les concentrations en Aroclor 1260 ont été estimées en multipliant par 5,2 la somme des congénères 138 et 153.

Les congénères 138 et 153 étaient décelables dans tous les échantillons de sang maternel et les moyennes géométriques étaient respectivement de 0,16 et 0,24 µg/L de plasma. Ces deux congénères ont été mesurés dans plus de 88 % des échantillons de sang du cordon ombilical et les moyennes géométriques étaient quatre fois plus faibles que celles obtenues dans le sang maternel. Les moyennes géométriques des BPC totaux mesurées dans le sang maternel et dans le sang du cordon ombilical étaient de 0,78 et 0,23 µg/L de plasma.

¹ Information complémentaire à l'article obtenue par communication personnelle avec Julie Lafond, auteure de correspondance.

Après ajustement des concentrations en fonction des quantités de lipides mesurés, Butler Walker et coll. (2003) ont effectué une régression linéaire entre les niveaux de BPC dans sang maternel et ceux dans le sang du cordon ombilical chez les 344 femmes pour lesquelles ces deux matrices biologiques étaient disponibles. Pour tous les congénères, une augmentation de la concentration dans les lipides du plasma maternel était associée à une augmentation significative de la concentration dans les lipides du plasma du cordon ombilical ($p < 0,0001$); cette augmentation dans le cordon ombilical était toutefois moins importante que celle du sang maternel.

3. Fitzgerald et coll. (1999, 2004)

La population Mohawk de la réserve d'Akwesasne, située à la frontière des États-Unis et du Canada (Québec et Ontario), est sujette à être exposée à des niveaux élevés de BPC. Entre avril 1992 et mars 1995, cette communauté a fait l'objet d'une étude de surveillance sur les niveaux de BPC dans le sang ainsi que sur leur consommation de poissons pêchés localement (Fitzgerald et coll., 1999, 2004). Cent-onze femmes et 139 hommes de la réserve ont participé à cette étude. Dans les échantillons sanguins, 68 congénères ont été mesurés par une méthode dont la limite de détection analytique variait entre 0,01 et 0,1 $\mu\text{g/L}$ de sérum pour chaque congénère. Dans les analyses statistiques de ces deux études, même les échantillons avec des niveaux en-dessous de la limite de détection prenaient la concentration obtenue expérimentalement. La limite de détection était définie comme étant la valeur supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % du bruit de fond.

La moyenne géométrique des concentrations de BPC totaux mesurées chez les femmes enceintes était de 1,2 $\mu\text{g/L}$ de sérum (Fitzgerald et coll., 2004) et celle des hommes de 2,8 $\mu\text{g/L}$ de sérum (Fitzgerald et coll., 1999). Des estimations de la quantité de BPC ingérée durant toute une vie, via la consommation de poissons, ont été calculées dans ces études. La majorité de ces hommes (55 %) montraient une dose d'exposition cumulative qui variait entre 0 et 49 mg de BPC totaux; la médiane et la moyenne arithmétique de cette dose à vie étaient respectivement de 37 mg et 195 mg (Fitzgerald et coll., 1999).

4. Rhains et coll. (1999)

Rhains et coll. (1999) ont réalisés une enquête afin de connaître les niveaux de plomb, de mercure et d'organochlorés chez les nouveau-nés de la région de Québec. Le sang du cordon ombilical a été collecté chez 1109 nouveau-nés, entre juin 1993 et janvier 1995, dans 10 hôpitaux de cette région. Quatorze congénères des BPC ont été quantifiés dans 656 échantillons de plasma. La limite de détection analytique de chaque congénère était de 0,02 $\mu\text{g/L}$ de plasma; une valeur égale à la moitié de la limite de détection a été attribuée aux échantillons dont les concentrations de BPC étaient en-dessous de cette limite. Les concentrations plasmatiques en Aroclor 1260 ont été estimées en multipliant la somme des congénères 138 et 153 par 5,2.

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique d'Aroclor 1260 était de 0,514 $\mu\text{g/L}$ (IC95 % = 0,493 – 0,536 $\mu\text{g/L}$) alors que la concentration ajustée en fonction de la quantité de lipides mesurés dans chaque échantillon était de 202,3 $\mu\text{g/kg}$ de lipides (IC 95 % = 194,1 – 210,9 $\mu\text{g/g}$ de lipides). Rhains et coll. (1999) ont stratifié les concentrations d'Aroclor 1260 mesurées dans le plasma du cordon ombilical en fonction du lieu de résidence, de l'âge et des habitudes de tabagisme de la mère ainsi qu'en fonction du poids du nouveau-né. Seule l'association entre ces concentrations et

l'âge de la mère s'est avérée significativement positive ($p < 0,05$), bien que ces auteurs rapportent une tendance négative entre les poids du nouveau-né et les concentrations d'Aroclor 1260.

Études sur les niveaux de BPC dans les lipides plasmatiques

1. Muckle et coll. (2001)

Cent soixante-quinze femmes enceintes de la région du Nunavik, située au nord du 55^e parallèle, ont fait l'objet d'une enquête sur les niveaux d'exposition à différents contaminants environnementaux (Muckle et coll., 2001). Entre novembre 1995 et mars 2001, des échantillons du sang de la mère et du cordon ombilical ont été collectés la journée de l'accouchement. Des échantillons de lait maternel ont aussi été collectés environ un mois après l'accouchement. Quatorze congénères de BPC (BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187) ont été mesurés dans le plasma ainsi que le lait maternel. Les limites de détection analytiques étaient de 0,02 µg/L de plasma et variaient de 0,6 à 2,0 µg/kg de lipides du lait maternel. Les échantillons ayant des niveaux de BPC en-dessous de ces limites ont été considérés dans les analyses statistiques, en leur attribuant une concentration équivalente à la moitié de la limite de détection.

Les congénères pour lesquels les concentrations dans le sang de la mère, dans le sang du cordon ombilical et dans le lait maternel sont les plus élevées sont, par ordre d'importance, les congénères 153, 138 et 180; additionnés, ils représentent environ 66 % des BPC totaux mesurés. Le congénère 153 représente à lui seul approximativement 34 % de la somme des BPC totaux mesurés dans chaque échantillon. Les moyennes géométriques des concentrations de ce congénère dans les lipides plasmatiques de la mère et du cordon ombilical ainsi que dans les lipides du lait maternel étaient respectivement de 105,3, 86,9 et 78,2 µg/kg de lipides.

2. Ayotte et coll. (2003)

Ayotte et coll. (2003) ont effectué un suivi, à l'âge de 6 mois, des niveaux d'exposition aux BPC chez les 90 nouveau-nés de la cohorte de Muckle et coll. (2001). Des échantillons sanguins ont été collectés chez ces bébés et les 14 congénères des BPC ont été mesurés dans les lipides plasmatiques. Seules les quantités de BPC 153 ont été analysées par Ayotte et coll. (2003) à cause de leur importance relative par rapport aux autres congénères. La moyenne géométrique de la concentration de BPC 153 était de 75,1 µg/kg de lipides plasmatiques (IC95 % = 58,1 – 97,1 µg/kg). Ces auteurs ont évalué la relation entre ces concentrations et la période pendant laquelle l'enfant était nourri exclusivement au lait maternel; la moyenne géométrique de la concentration de BPC 153 dans les lipides plasmatiques des enfants nourris exclusivement au lait maternel, pendant plus de trois mois (153,0 µg/kg), était significativement plus élevée que celle des enfants nourris au lait maternel pendant trois mois et moins (36,0 µg/kg) ou jamais nourris au lait maternel (23,1 µg/kg) ($p < 0,001$).

3. Dallaire et coll. (2002)

Dallaire et coll. (2002) ont étudié la tendance temporelle des niveaux de BPC dans le sang du cordon ombilical chez des nouveau-nés de mères ayant habité au moins cinq ans dans une des 15 communautés de la Basse Côte-Nord du Saint-Laurent. La première phase de collecte de sang s'est déroulée entre avril 1993 et décembre 1997, alors que la seconde phase a eu lieu entre novembre 1999 et janvier 2001. Au total, 392 femmes ont participé à cette enquête dont 224 caucasiennes et 168 autochtones (principalement des Montagnais). Quatorze congénères de BPC ont été mesurés dont la limite de détection analytique était égale à 0,02 µg/L de plasma. Une valeur égale à la moitié de la limite de détection a été attribuée aux échantillons dont les concentrations étaient en-dessous de cette limite.

Ces auteurs ont ajusté les moyennes géométriques selon l'ethnie de la mère, sa région de résidence et son âge. Entre 1993 et 2001, les concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical ont diminué de façon significative ($p < 0,05$); la moyenne géométrique ajustée est passée de 345,2 µg/kg de lipides en 1993 à 153,5 µg/kg de lipides en 2001. En fait, les auteurs ont calculé une diminution de 10,0 % (IC95 % = 7,8 % – 12,7 %). Les six congénères de BPC pour lesquels il y a eu une plus grande diminution annuelle, sont les congénères 99, 118, 138, 153, 180 et 187. Ceux-ci sont les seuls congénères qui ont été détectés dans plus de 70 % des échantillons.

4. Dallaire et coll. (2003)

Dallaire et coll. (2003) ont analysé des bases de données pour connaître l'évolution, entre 1994 et 2001, des concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical collecté chez des nouveau-nés de mères inuits du Nunavik (région de la baie d'Hudson). La première base de données comprend les niveaux de BPC mesurés dans les échantillons de 138 nouveau-nés du Nunavik collectés par Dewailly et coll. (1998), entre novembre 1993 et décembre 1996. La deuxième base analysée comprend les concentrations de BPC mesurées dans les lipides du plasmatique du cordon ombilical de 113 bébés inuits nés entre novembre 1995 et mars 2001. Cette dernière base de données est présentée par Muckle et coll. (2001). Quatorze congénères ont été mesurés par une méthode analytique dont la limite de détection de 0,02 µg/L de plasma. Dans les calculs statistiques, les concentrations en-dessous de la limite de détection ont été posées égales à 0,01 µg/L de plasma.

Les congénères 99, 118, 138, 153, 170, 180, 187 étaient présents dans plus de 80 % des échantillons sanguins. Pour chacun de ces congénères, une diminution annuelle significative des moyennes géométriques ajustées selon l'ethnie, la région de résidence et l'âge de la mère a été observée ($p < 0,05$). Les moyennes géométriques ajustées des concentrations des BPC totaux diminuaient annuellement de 8,5 % avec un intervalle de confiance à 95 % de (3,7 % – 13,1 %). En 1994, cette moyenne géométrique était de 350 µg/kg de lipides plasmatiques alors qu'en 2000, elle était de 200 µg/kg de lipides plasmatiques.

5. Bilrha et coll. (2003)

Bilrha et coll. (2003) ont réalisé une étude pour vérifier s'il existe une relation entre les niveaux d'exposition aux contaminants environnementaux dans le sang du cordon ombilical et l'activation in vitro des cellules mononucléaires d'une part, et la production de cytokine, d'autre part. Un groupe de 47 femmes, considérées comme étant de grandes consommatrices de poissons, a participé à cette étude. Ces femmes enceintes, autochtones et non autochtones, habitaient depuis au moins cinq ans dans une communauté de la Moyenne et de la Basse Côte-Nord du Saint-Laurent. Dans cette étude, un groupe contrôle a été formé de 65 femmes enceintes habitant Sept-Îles et Port-Cartier dans le but de représenter la population générale du Québec. Entre juin 1997 et décembre 1998, des échantillons de sang du cordon ombilical de leur nouveau-nés ont été collectés et les concentrations des 14 congénères suivants ont été mesurées dans les lipides plasmatiques : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. Les concentrations en-dessous de la limite de détection ont été posées égales à 0,01 µg/L de plasma, soit la moitié de la limite de détection.

Seuls les congénères 138, 153 et 180 ont été détectés dans plus de 50 % des échantillons. Pour ces congénères, la moyenne des concentrations mesurées dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical des nouveau-nés de mères consommant beaucoup de poissons était significativement plus élevée que celle du groupe contrôle ($p < 0,001$). La moyenne de la somme de ces trois congénères chez le groupe exposé était de 107 µg/kg de lipides plasmatiques comparativement à 31 µg/kg de lipides plasmatiques pour le groupe contrôle.

6. Dewailly et coll. (1999)

Dewailly et coll. (1999) ont évalué les habitudes alimentaires et nutritionnelles des autochtones des communautés montagnaises, uashat et maliotenam près de Sept-Îles et des non autochtones fréquentant le territoire du bassin hydroélectrique Sainte-Marguerite-3. En plus d'évaluer ces habitudes, des collectes de sang ont été réalisées en automne 1997 chez 73 Montagnais et 109 non autochtones, et différents contaminants environnementaux ont été mesurés. Compte tenu du coût élevé des analyses en laboratoire pour quantifier les niveaux d'organochlorés, seulement 100 échantillons sanguins ont été aléatoirement retenus pour ces analyses. Quatorze congénères ont été mesurés par une méthode dont la limite de détection était de 0,02 µg/L de plasma. Une valeur égale à la moitié de la limite de détection a été attribuée aux échantillons dont les concentrations étaient en-dessous de cette limite. Les niveaux d'Aroclor 1260 ont été estimés à partir des concentrations des congénères 138 et 153.

Les congénères 52, 101 et 128 ont été détectés dans moins de 10 échantillons alors que tous les échantillons présentaient des niveaux détectables des congénères 138, 153, 180, 187. Les moyennes géométriques de ces quatre congénères étaient respectivement de 44,08, 68,34, 39,58 et 15,535 µg/kg de lipides plasmatiques. Ces auteurs rapportent aussi les concentrations sanguines de BPC totaux et d'Aroclor 1260 en fonction de différentes caractéristiques des individus (ethnie, sexe, âge, habitudes alimentaires, ...). La moyenne géométrique de la concentration sanguine de BPC totaux chez les non autochtones était de 220,1 µg/kg de lipides plasmatiques comparativement à 284,0 µg/kg de lipides plasmatiques chez les Montagnais. Par ailleurs, la moyenne géométrique de cette concentration chez les 79 hommes était de 233,2 µg/kg de lipides plasmatiques (IC95 % = 193,2 – 281,6 µg/kg) et, chez les 21 femmes, elle était 284,3 µg/kg (IC95 % = 161,7 – 499,7 µg/kg). De plus, une différence

statistiquement significative a été observée entre les concentrations des BPC totaux chez les personnes âgées de 18 à 34 ans et les autres groupes d'âge. La moyenne géométrique de ce groupe était de 99,18 µg/kg de lipides plasmatiques comparativement à 233,7 µg/kg pour le groupe 34-44 ans, 282,6 µg/kg pour le groupe 45-54 ans et 524,8 µg/kg pour les 55 ans et plus.

7. Belles-Isles et coll. (2002)

Belles-Isles et coll. (2002) ont étudié le nombre et la qualité des lymphocytes dans le sang du cordon ombilical en fonction des niveaux d'exposition à différents contaminants environnementaux, dont les BPC. Ils ont recruté 108 parturientes, entre novembre 1995 et mars 1997, dans les hôpitaux de la province de Québec; 48 femmes habitaient dans la région de la Moyenne et de la Basse Côte-Nord du Saint-Laurent et 60 femmes habitaient à Sept-Îles et à Port-Cartier. Les femmes du premier groupe étaient considérées comme de grandes consommatrices de poissons en comparaison avec celles du deuxième groupe. Un échantillon de sang du cordon ombilical a été collecté le jour de l'accouchement. Les concentrations de 14 congénères de BPC ont été mesurées dans chaque échantillon. La limite de détection analytique était de 0,02 µg/L de plasma; une concentration de 0,01 µg/L a été attribuée aux échantillons ayant des niveaux en-dessous de la limite de détection. Seuls les congénères présents dans plus de 80 % des échantillons ont été retenus dans les analyses statistiques, soit les BPC 138, 153 et 180.

Les nouveau-nés de la région de la Côte-Nord présentaient des niveaux de contamination aux BPC significativement plus élevés que ceux de la région de Sept-Îles et de Port-Cartier ($p < 0,05$). La moyenne géométrique de la somme des trois congénères retenus était de 122 µg/kg de lipides plasmatiques chez les nouveau-nés du premier groupe et de 42 µg/kg pour ceux du deuxième groupe.

8. Lagueux et coll. (1999)

Lagueux et coll. (1999) ont étudié les relations entre l'exposition prénatale à des contaminants environnementaux et 1) l'induction de CYP1A1, 2) la formation d'adduits-HAP et 3) les adduits-OC dans les tissus placentaires. Entre l'automne 1995 et l'hiver 1996, 30 parturientes de la Basse Côte-Nord, 30 de la ville de Sept-Îles et 22 parturientes de Kuujjuak (Nunavik) ont participé à cette étude en fournissant un échantillon de sang du cordon ombilical de leur nouveau-né. Les congénères de BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187 ont été mesurés. Une valeur égale à la moitié de la limite de détection de 0,02 µg/L de plasma a été attribuée aux échantillons présentant des niveaux sous cette limite.

Les trois congénères retrouvés en plus fortes concentrations chez les femmes de la ville de Sept-Îles étaient le BPC 138, 153 et 101 alors que, chez les femmes du Nunavik et de la Basse Côte-Nord, les congénères 153, 138 et 180 étaient prédominants. La moyenne géométrique de chacun de ces trois derniers congénères était significativement plus élevée dans les échantillons du Nunavik et de la Basse Côte-Nord que dans les échantillons d'individus de la ville de Sept-Îles ($p < 0,05$). Par exemple, pour le congénère 153, les moyennes géométriques étaient de 118, 122 et 22 µg/kg de lipides plasmatiques dans le sang du cordon ombilical des nouveau-nés du Nunavik, de la Basse Côte-Nord et de la ville de Sept-Îles, respectivement.

9. Longnecker et coll. (2000a)

Dans les études de surveillance biologique de l'exposition aux organochlorés, soit les concentrations sanguines de BPC, soit celles des dioxines et furannes sont mesurées; rares sont les études qui évaluent de façon concomitante l'exposition à ces deux familles de molécules. Longnecker et coll. (2000a) ont analysé 64 échantillons de sang d'adultes dans le but d'établir s'il existe une bonne corrélation entre les niveaux des différents congénères de BPC et les niveaux de dioxines et furannes. En 1994, la Croix Rouge a fourni des échantillons sanguins de 32 donateurs du sud-ouest de Toronto (16 de Hamilton et 16 de London) et de 31 donateurs du Québec (16 de Montréal et 15 de Québec). L'âge moyen des donateurs était de 45 ans (17 à 67 ans) et 33 des donateurs étaient des femmes. Une multitude de congénères des BPC a été mesurée dans les lipides plasmatiques, dont les trois congénères non-ortho. Les congénères ortho détectés dans plus de 10 % des échantillons sont les BPC 28, 66, 74, 99, 105, 114, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187 et 203. La limite de détection analytique variait de 2 à 10 µg/kg de lipides plasmatiques selon les congénères mesurés et les quantités de lipides dans les échantillons sanguins. Moins de 10 % des échantillons sanguins montraient des niveaux détectables des congénères 18, 44, 47, 49, 52, 60, 101, 110, 137, 157, 189, 194, 195, 206, 207 et 209.

Les congénères 118, 138, 153, 180, 126 et 169 ont été détectés dans plus de 95 % des échantillons; les médianes de ces congénères étaient respectivement 17,2, 36,4, 57,0, 36,8, 29,4 et 33,9 µg/kg de lipides plasmatiques. Les auteurs ont conclu que les concentrations mesurées de BPC étaient généralement corrélées avec celles des dioxines et furannes. Le coefficient de Pearson variait entre 0,02 et 0,96 selon les congénères des familles de BPC, dioxines et furannes.

10. Demers et coll. (2002)

Demers et coll. (2002) ont réalisé une étude épidémiologique pour tenter de vérifier s'il existe une association statistiquement significative entre les niveaux d'exposition aux différents congénères de BPC et le cancer du sein. Une collecte de sang a été effectuée, entre octobre 1994 et mars 1997, chez 314 femmes ayant eu un diagnostic de cancer du sein et chez 523 femmes sans ce diagnostic. Ces femmes vivaient dans la région de la ville de Québec. Les 14 congénères suivants ont été analysés : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. La limite de détection analytique était de 0,02 µg/L de plasma et une valeur égale à la moitié de la limite de détection a été attribuée aux échantillons dont les niveaux de BPC étaient non décelables.

Les congénères 118, 138, 153, 156, 170, et 180 ont été détectés dans plus de 99 % des échantillons. Les congénères 138, 153 et 180 représentaient à eux seuls plus de 60 % des BPC totaux. Les auteurs ont ajusté les moyennes arithmétiques en fonction de l'âge, du milieu de résidence (rural/urbain), de l'indice de masse corporelle ainsi que de l'historique de l'allaitement et des maladies du sein chez chaque femme. Le congénère de BPC retrouvé en plus forte concentration était le congénère 153 dont la concentration moyenne était de 54,1 et de 51,0 µg/kg de lipides plasmatiques chez les femmes avec et sans cancer, respectivement. Pour les trois principaux congénères, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les concentrations mesurées dans le sang des femmes avec cancer du sein et celles mesurées dans le sang des femmes sans ce cancer ($p > 0,2$).

11. Kosatsky et coll. (1999a,b)

Durant la saison de la pêche sur glace de 1994-1995, une enquête a été menée afin de connaître les niveaux d'exposition aux contaminants environnementaux chez les individus pêchant sur les affluents du fleuve Saint-Laurent (lac Saint-Louis, lac Saint-François et bassin La Prairie) (Kosatsky et coll., 1999a,b).

Kosatsky et coll. (1999a) ont recruté 257 pêcheurs sur glace de différentes ethnies (Canadiens français et Canadiens anglais, autochtones et minorités visibles) et leur ont distribué un questionnaire pour évaluer les quantités consommées de leurs prises hivernales. Parmi les participants, les auteurs ont sélectionné 25 individus consommant fréquemment leurs prises et 15 individus qui ne les consomment pas. Ces 40 pêcheurs ont répondu au questionnaire portant sur leur consommation annuelle de poissons (quantités, provenance, espèces de poissons). De plus, des échantillons de leur sang ont été collectés en juin 1995 et ensuite, analysés pour y mesurer dans les lipides plasmatiques les concentrations des congénères 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. Les congénères 138, 153, 156 et 180 ont été détectés dans tous les échantillons sanguins par une méthode dont la limite de détection était de 0,02 µg/L de plasma. La médiane de la concentration d'Aroclor 1260 des 25 grands consommateurs (0,77 µg/g de lipides plasmatiques) était significativement plus élevée que celle des 15 petits consommateurs (0,47 µg/g de lipides plasmatique) ($p < 0,05$). Ces niveaux d'Aroclor 1260 ont été obtenus en multipliant par 5,2 la somme des concentrations des congénères 138 et 153.

Dans un second volet de cette enquête, Kosatsky et coll. (1999b) ont recruté 18 Montréalais pêchant à l'année sur les affluents du fleuve Saint-Laurent; neuf étaient d'origine vietnamienne (six hommes et trois femmes) et les neuf autres étaient des hommes originaires du Bangladesh. Ces participants ont fourni des échantillons de leur sang en octobre-décembre 1995 et les concentrations des 14 congénères mentionnés ci-haut ont été déterminées dans les lipides plasmatiques. La médiane de la concentration d'Aroclor 1260 chez les pêcheurs du Bangladesh était de 1,16 µg/g comparativement à 0,59 µg/g chez les pêcheurs d'origine vietnamienne.

12. Lebel et coll. (1998)

Lebel et coll. (1998) ont étudié le potentiel toxique des BPC sur le système reproducteur féminin, en comparant les concentrations d'organochlorés mesurées dans les lipides plasmatiques de femmes ayant eu récemment un diagnostic d'endométriose, avec celles de femmes sans ce diagnostic. Toutes les femmes recrutées en 1994 pour cette étude, avaient été convoquées pour passer une laparoscopie dans une clinique d'endocrinologie reproductive et d'infertilité située dans la ville de Québec. Quarante-six femmes avec endométriose et soixante-dix femmes sans endométriose ont participé à cette étude cas-témoins; ces participantes étaient âgées entre 18 et 50 ans. Les congénères 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187 ont été analysés par une méthode dont la limite de détection était de 0,02 µg/L de plasma. Ces auteurs ne mentionnent cependant pas comment ils ont traité les échantillons présentant des niveaux de contamination en-dessous de la limite de détection.

Le congénère 128 a été détecté dans moins de 5 % des échantillons tandis que les congénères 99, 138, 153 et 180 ont été détectés dans tous les échantillons. Pour chaque congénère analysé, ces auteurs ne rapportent aucune différence significative entre les concentrations mesurées chez les cas et celles

observées chez les témoins ($p > 0,05$). L'intervalle de confiance à 95 % des concentrations de BPC totaux chez les femmes avec endométriose était de 113,3 – 134,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques et chez les autres femmes, il était de 108,9 – 130,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques.

13. Kearney et coll. (1999)

Kearney et coll. (1999) ont réalisé une étude afin de connaître les niveaux d'exposition aux contaminants environnementaux des habitants des villages de Cornwall et Mississauga situés en Ontario près des Grands Lacs. Une collecte de sang a été effectuée, entre le 25 octobre et 10 décembre 1992, chez 232 adultes (146 hommes et 86 femmes). Parmi ceux-ci, 80 étaient considérés comme étant de faibles consommateurs de poissons pêchés dans les environs (35 femmes et 45 hommes) alors que 152 étaient considérés comme de gros consommateurs (51 femmes et 101 hommes). Cent soixante-seize de ces participants ont répondu à des questions concernant, entre autres, leurs consommations récentes de poissons (espèces, localisation, fréquence saisonnière dans la dernière année, quantités, lavage, préparation, cuisson). Les concentrations des 14 congénères suivants ont été déterminées dans les lipides plasmatiques : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. La limite de détection analytique était de 0,02 $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma; une valeur égale à la moitié de la limite de détection a été attribuée aux échantillons dont les niveaux de BPC étaient non décelables. Les concentrations d'Aroclor 1260 ont été obtenues en additionnant celles des congénères 138 et 153 et en multipliant ce résultat par 5,2.

Les congénères 99, 118, 138, 153, 170 et 180 ont été détectés dans tous les échantillons. Ces auteurs présentent les niveaux d'exposition aux BPC à l'aide des concentrations d'Aroclor 1260, à cause de la forte corrélation qu'ils ont calculée entre cette concentration et celles des autres congénères. La concentration médiane d'Aroclor 1260 pour les hommes faibles mangeurs de poissons était de 442,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques, tandis que celle des hommes gros mangeurs était de 613,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques. La différence entre les concentrations d'Aroclor 1260 chez les gros mangeurs et les non-mangeurs était significative pour les hommes ($p < 0,01$) et non significative pour les femmes ($p = 0,58$).

14. Ayotte et coll. (1997)

Dans le cadre d'une étude de surveillance de la santé des Inuits du Nunavik, Ayotte et coll. (1997) ont collecté des échantillons sanguins, en automne 1992, chez 499 Inuits âgés entre 18 et 74 ans. Des échantillons sanguins, collectés chez 268 Inuits de la région de la baie d'Hudson et 200 Inuits de la région de la baie d'Ungava, ont été analysés. Pour avoir une bonne détection des molécules de la famille des dioxines/furannes, le sang des 468 individus a été regroupé en 20 échantillons. Le regroupement a été réalisé selon le sexe, la région de résidence et l'âge (*i.e.*, 18-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans et ≥ 60 ans). À titre de comparaison, des échantillons sanguins ont aussi été collectés chez des individus vivant au sud du Québec et regroupés en deux échantillons : un regroupant le sang collecté chez cinq étudiants de la ville de Québec et, l'autre, regroupant le sang collecté chez un nombre inconnu de travailleurs montréalais). Les vingt congénères suivants ont été mesurés dans les 23 échantillons sanguins de l'étude : 28, 52, 47, 74, 66, 99, 101, 105, 110, 114, 118, 138, 153, 156, 157, 170, 180, 185, 187 et 194. La limite de détection pour chaque congénère était de 0,2 $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma et une concentration égale à 0,1 $\mu\text{g}/\text{L}$ a été attribuée aux échantillons dont les niveaux de BPC étaient non décelables.

Quinze congénères sur 20 ont été détectés dans les 20 échantillons d'individus du Nunavik et seulement 8 congénères ont été détectés dans les trois échantillons d'individus du sud du Québec. La concentration moyenne des BPC totaux dans les lipides plasmatiques des Inuits (4,08 mg/kg de lipides) était 30 fois plus élevée que celle du groupe contrôle (0,134 mg/kg de lipides). Ces auteurs expliquent, en partie, cette importante différence par le fait que les participants du sud du Québec étaient en moyenne moins âgés que les participants du Nunavik. En effet, les concentrations de BPC totaux dans les lipides plasmatiques des hommes et des femmes inuits âgés de 18 à 29 ans étaient respectivement de 1,6 et 1,2 mg/kg de lipides comparativement à 7,0 et 6,9 mg/kg de lipides chez les hommes et les femmes inuits âgés de 50 à 59 ans. De plus, Ayotte et coll. (1997) ont observé une corrélation significative entre les concentrations de BPC totaux et celles des dioxines/furannes ($r = 0,98$, $p < 0,0001$).

Études sur les niveaux de BPC dans le lait maternel

1. Muckle et coll. (2001)

Voir le résumé dans la section « Études sur les niveaux de BPC dans les lipides plasmatiques ».

2. Newsome et coll. (1995)

Newsome et coll. (1995) ont mené une étude canadienne pour connaître la tendance nationale ainsi que les différences régionales quant aux niveaux de contaminants environnementaux dans le lait maternel. En 1992, 497 Canadiennes allaitant ont participé à cette enquête. Les grandes régions sont les provinces de l'Ouest (Colombie-Britannique et Alberta), les provinces centrales (Saskatchewan et Manitoba), l'Ontario, le Québec et les provinces de l'Est (Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, Île du Prince-Édouard et Terre-Neuve). Sauf pour la région des Grands Lacs, le nombre d'échantillons collectés dans chaque région était proportionnel à la taille de la population. Dans chaque échantillon de lait, 49 congénères ont été mesurés. Les échantillons présentant des niveaux sous le seuil de quantification, n'ont pas été mentionnés et leur concentration a été posée égale à 0.

Les congénères 153, 138, 180 et 118 étaient les congénères présents en plus fortes concentrations dans le lait maternel; ils représentaient respectivement 16,1 %, 11,7 %, 8,7 % et 7,0 % des BPC totaux. Ces auteurs ont analysé les concentrations dans le lait maternel en fonction du nombre de parturitions de la mère; de façon générale, lorsque le nombre de parturitions augmentait, la concentration de BPC totaux dans le lait diminuait. De plus, une différence significative ($p < 0,001$) dans la concentration moyenne de BPC dans le lait a été observée entre les mères qui mangeaient plus de 100 g de poisson par semaine et celles qui en mangeaient moins de 100 g. La concentration moyenne des BPC totaux dans le lait du premier groupe était de 6,67 µg/kg de lait entier et dans le second groupe, elle était de 5,95 µg/kg de lait entier.

Newsome et coll. (1995) ont observé aussi que les concentrations moyennes de BPC totaux, dans les échantillons de lait de femmes résidant dans les provinces de l'Ouest et du centre, étaient significativement plus faibles que celles des échantillons de femmes d'autres provinces ($p < 0,05$). En outre, ces auteurs ont comparé les niveaux de contamination du lait des mères vivant dans la région des Grands Lacs en Ontario, aux niveaux de toutes les mères canadiennes de cette étude. Une différence significative entre ces deux derniers groupes a été calculée ($p < 0,0001$); la concentration

moyenne des BPC totaux était de 7,53 µg/kg de lait entier chez les mères des Grands Lacs et de 5,81 µg/kg de lait entier pour l'ensemble des mères canadiennes.

3. Newsome et Ryan (1999)

Newsome et Ryan (1999) ont comparé les concentrations des contaminants environnementaux, dans le lait maternel de mères habitant à Keewatin, une région dans l'est des Territoires du Nord-Ouest, avec celles de mères vivant au sud du Canada. Certaines données, collectées en 1992, par Newsome et coll. (1995) et en 1986 par Mes et coll. (1986), ont été utilisées pour représenter les niveaux d'exposition chez les nouveau-nés du sud du Canada. Entre juillet 1996 et avril 1997, 12 femmes de Keewatin ont fourni un échantillon de leur lait pour y mesurer, entre autres, 49 congénères de BPC.

Les moyennes et les médianes des concentrations de BPC totaux, dans le lait des femmes de Keewatin, n'étaient pas significativement différentes de celles observées dans le lait collecté en 1992, chez les femmes du sud du Canada ($p < 0,05$); la moyenne et la médiane étaient respectivement de 247 et 235 µg/kg de gras pour le premier groupe et pour le deuxième, de 238 et 207 µg/kg de gras.

4. Fitzgerald et coll. (1998)

Fitzgerald et coll. (1998) ont mesuré les concentrations de différents congénères de BPC, dans le lait maternel de 97 femmes de la réserve Akwesasne, ainsi que de 154 infirmières de l'État de New York. La majorité de ces femmes ont accouché entre 1986 et 1992. Ces femmes ont fourni un échantillon d'au moins 50 ml de leur lait, deux à quatre semaines après leur accouchement. La limite de détection analytique des BPC totaux était de 4,5 µg/L de lait entier ou de 180 µg/kg de gras. La médiane des limites de détection analytiques pour les 68 congénères mesurés était de 0,2 µg/L de lait entier ou de 8 µg/kg de gras. Fitzgerald et coll. (1998) ont attribué les valeurs indiquées, par l'instrument de mesure pour les échantillons présentant des concentrations en-dessous de la limite de détection. Environ 19,6 % des femmes mohawk présentaient dans leur lait, une concentration de BPC totaux, en-dessous de la limite de détection.

Les auteurs rapportent que les données brutes des concentrations dans le lait maternel suivaient une distribution log-normale; ils ont donc seulement rapporté les moyennes géométriques et non arithmétiques. La moyenne géométrique de la concentration des BPC totaux chez les 97 échantillons fournis par les femmes mohawks était de 336 µg/kg de gras, tandis que celle des échantillons collectés chez les 154 infirmières était de 372 µg/kg de gras. Fitzgerald et coll. (1998) ont ajusté les moyennes géométriques en fonction des variables, pour lesquelles des tests statistiques ont démontré une relation significative, avec les concentrations de BPC totaux dans le lait maternel ($p < 0,10$). Ces variables étaient l'âge de la mère, son utilisation d'antibiotiques avant la grossesse, son historique d'allaitement et sa consommation d'alcool. Ces moyennes ajustées, sont présentées en stratifiant selon l'année de naissance et selon la quantité de poissons consommés. Une différence significative a été observée, seulement pour la période de collecte de 1986-1989, entre la concentration moyenne de BPC totaux mesurée dans le lait des infirmières, et celle mesurée dans le lait de femmes mohawks qui consomment le plus de poissons ($p < 0,05$).

5. Dewailly (1991)

Dewailly (1991) a dressé le portrait des concentrations d'organochlorés dans le lait de 536 femmes ayant accouché dans 22 hôpitaux du Québec entre décembre 1988 et mai 1990. Le prélèvement du lait a été effectué entre la 14^e et la 21^e journée suivant l'accouchement. Parmi les 536 échantillons, 96 ont été regroupés en seize échantillons, afin d'augmenter le volume et ainsi, permettre de quantifier les niveaux de BPC coplanaires et de dioxines et furannes.

La moyenne arithmétique des concentrations de BPC totaux dans le lait maternel était de 0,52 mg/kg de gras avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,50 - 0,54 mg/kg de gras. L'analyse géographique des concentrations de BPC totaux mesurées dans le lait maternel, montre que les femmes vivant à Gaspé et à Baie-Comeau, présentaient les concentrations les plus élevées; la moyenne géométrique était de 0,68 et 0,60 mg/kg de gras, respectivement. De plus, les concentrations de BPC totaux augmentaient proportionnellement avec la consommation de poissons, de coquillages et de crustacés chez la mère, ainsi qu'avec l'âge de la mère. Cet auteur rapporte aussi que la concentration de BPC totaux dans le lait maternel tend à diminuer à chaque allaitement; par exemple, la moyenne géométrique des concentrations de BPC totaux dans le lait des mères qui n'ont jamais allaité était de 0,48 mg/kg de gras, alors que celle des mères qui ont allaité plus de 49 semaines était de 0,37 mg/kg de gras.

6. Dewailly et coll. (1991)

Une surveillance des niveaux de dioxines/furannes et de BPC a été effectuée dans le lait maternel des femmes ayant été évacuées suite à l'incendie de BPC à Saint-Basile-le-Grand en août 1988 (Dewailly et coll. 1991). Neuf femmes qui allaitaient, deux à six mois suivant cet incident, ont fourni 240 mL de leur lait. Les données collectées par Dewailly (1991) chez des mères québécoises, ont servi de comparaison. Les congénères 28, 52, 74, 99, 105, 118, 128, 138, 153, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187 ont été mesurés dans les échantillons collectés. Une valeur égale à la limite de détection a été attribuée aux échantillons présentant des niveaux sous cette limite.

Le congénère 101 a été détecté dans un seul échantillon et le congénère 52 dans aucun. Pour leur part, les congénères 138, 153 et 118 ont été détectés dans tous les échantillons. En fait, les congénères 138 et 153 représentent, à eux seuls, de 17 à 20 % de la somme des congénères mesurés. La moyenne arithmétique, de la concentration de BPC totaux dans le lait des mères résidant à Saint-Basile-le-Grand, était de 214,36 µg/kg de gras alors que celle de mères formant le groupe contrôle, était de 187,64 µg/kg de gras. Les auteurs ont jugé que cette différence n'est pas significative.

Tableau synthèse I Concentrations de BPC dans le plasma de Canadiens et Canadiennes ($\mu\text{g/L}$ de plasma)

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans le plasma ($\mu\text{g/L}$ de plasma) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|--------------------------------------|--|--|----------------------|---|--|----------------|------------|---------------------------------------|---|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type géométrique) | Médiane | Maximum | | |
| <i>Hamel et coll. (2003)</i> | Femmes enceintes du Sud-Ouest du Québec (2000-2002) | Femmes non-exposées en milieu de travail (N=30) | 153 AR-1260 | 0,12 (0,055) 1,10 (0,602) | | 0,11 1,00 | | | |
| <i>Bulter Walker et coll. (2003)</i> | Femmes enceintes du Territoire du Nord-Ouest (1994-1999) | Inuits, Dene, Métis, Caucasien et autres (N=385) | 28 | 0,02 | 0,02 | | 0,10 | 43,90 % | <ul style="list-style-type: none"> • La somme des BPC est basée sur les congénères mesurés dans 70 % des échantillons. • Le groupe « Autres » représente les femmes non autochtones et non caucasiennes (p.ex., d'origine chinoise et indienne) |
| | | | 52 | 0,02 | 0,01 | | 0,11 | 31,95 % | |
| | | | 99 | 0,09 | 0,05 | | 1,27 | 92,21 % | |
| | | | 101 | 0,02 | 0,01 | | 0,07 | 27,27 % | |
| | | | 105 | 0,02 | 0,02 | | 0,22 | 43,90 % | |
| | | | 118 | 0,08 | 0,06 | | 0,66 | 95,06 % | |
| | | | 128 | 0,01 | 0,01 | | 0,06 | 3,90 % | |
| | | | 138 | 0,25 | 0,16 | | 3,29 | 100,00 % | |
| | | | 153 | 0,45 | 0,24 | | 8,27 | 100,00 % | |
| | | | 156 | 0,04 | 0,03 | | 0,49 | 71,43 % | |
| | | | 170 | 0,09 | 0,05 | | 2,32 | 86,23 % | |
| | | | 180 | 0,21 | 0,12 | | 4,17 | 99,48 % | |
| | | | 183 | 0,03 | 0,02 | | 0,44 | 53,77 % | |
| | | 187 | 0,09 | 0,06 | | 1,05 | 94,55 % | | |
| | | Σ BPC AR-1260 | 1,30 3,62 | 0,78 2,08 | | 21,52 60,12 | - 100 % | | |
| | | Inuits (N=145) | 52 | 0,02 (0,02) | 0,02 (0,02) | | 0,11 | 63,4 % | |
| | | | 118 | 0,12 (0,10) | 0,09 (0,12) | | 0,66 | 98,6% | |
| | | | 138 | 0,44 (0,42) | 0,30 (0,52) | | 3,29 | 100 % | |
| | | | 153 | 0,87 (0,97) | 0,54 (1,25) | | 8,27 | 100 % | |
| | | | 156 | 0,07 (0,07) | 0,04 (0,07) | | 0,49 | 86,9 % | |
| 170 | 0,16 (0,24) | | 0,09 (0,24) | | 2,32 | 93,8 % | | | |
| 180 | 0,38 (0,47) | | 0,22 (0,58) | | 4,17 | 100 % | | | |
| 187 | 0,15 (0,13) | | 0,10 (0,16) | | 1,05 | 100 % | | | |
| Σ BPCs AR-1260 | 2,51 (2,59) 6,82 (7,20) | 1,71 (2,84) 4,42 (9,03) | | 22,38 60,12 | - 100 % | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans le plasma (µg/L de plasma) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires | |
|--|--|---------------------------------------|----------------------|---|--|-------------|---------|---------------------------------------|--------------|--|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type géométrique) | Médiane | Maximum | | | |
| <i>Bulter Walker et coll. (2003) (suite)</i> | Femmes enceintes du Territoire du Nord-Ouest (1994-1999) | Dene/Métis (N=93) | 52 | 0,01 (0) | 0,01 (0) | | 0,04 | 10,8 % | | |
| | | | 118 | 0,05 (0,04) | 0,04 (0,04) | | 0,26 | 89,2 % | | |
| | | | 138 | 0,14 (0,13) | 0,10 (0,12) | | 0,98 | 100 % | | |
| | | | 153 | 0,22 (0,23) | 0,16 (0,21) | | 1,75 | 100 % | | |
| | | | 156 | 0,03 (0,03) | 0,02 (0,02) | | 0,22 | 52,7 % | | |
| | | | 170 | 0,05 (0,05) | 0,03 (0,05) | | 0,39 | 79,6 % | | |
| | | | 180 | 0,12 (0,15) | 0,08 (0,12) | | 1,18 | 98,9 % | | |
| | | | 187 | 0,06 (0,07) | 0,05 (0,06) | | 0,52 | 94,6 % | | |
| | | | ΣBPC AR-1260 | 0,79 (0,74) | 0,61 (0,60) | | 5,71 | - | | |
| | | | 1,86 (1,89) | 1,34 (1,68) | | 14,16 | 100 % | | | |
| | | | 52 | 0,01 (0,01) | 0,01 (0) | | 0,07 | 14,2 % | | |
| | | | 118 | 0,05 (0,04) | 0,04 (0,04) | | 0,27 | 97,0 % | | |
| | | | 138 | 0,13 (0,08) | 0,11 (0,09) | | 0,48 | 100 % | | |
| | | | 153 | 0,17 (0,11) | 0,14 (0,12) | | 0,61 | 100 % | | |
| | | | 156 | 0,03 (0,02) | 0,02 (0,02) | | 0,11 | 69,4 % | | |
| | | | 170 | 0,04 (0,03) | 0,03 (0,03) | | 0,16 | 85,1 % | | |
| | | | 180 | 0,11 (0,07) | 0,09 (0,08) | | 0,50 | 99,3 % | | |
| | | | 187 | 0,04 (0,02) | 0,03 (0,03) | | 0,13 | 90,3 % | | |
| | | | ΣBPC AR-1260 | 0,70 (0,38) | 0,61 (0,39) | | 2,34 | - | | |
| | | | | 1,53 (0,99) | 1,32 (1,09) | | 5,67 | 100 % | | |
| | | | | 52 | 0,01 (0) | 0,01 (0) | | 0,02 | 15,4 % | |
| | | | | 118 | 0,04 (0,03) | 0,03 (0,05) | | 0,09 | 76,9 % | |
| | | | | 138 | 0,13 (0,09) | 0,10 (0,14) | | 0,29 | 100 % | |
| | | | | 153 | 0,16 (0,13) | 0,12 (0,19) | | 0,41 | 100 % | |
| | | 156 | 0,02 (0,02) | 0,02 (0,02) | | 0,07 | 53,8 % | | | |
| | | 170 | 0,04 (0,03) | 0,03 (0,04) | | 0,10 | 61,5 % | | | |
| | | 180 | 0,10 (0,08) | 0,07 (0,13) | | 0,29 | 100 % | | | |
| | | 187 | 0,05 (0,04) | 0,03 (0,06) | | 0,13 | 76,9 % | | | |
| | | ΣBPC AR-1260 | 0,66 (0,45) | 0,52 (0,58) | | 1,52 | - | | | |
| | | | 1,52 (1,14) | 1,12 (1,69) | | 3,68 | 100 % | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans le plasma (µg/L de plasma) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|-----------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------|---|--|---------|---------|---------------------------------------|--|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type géométrique) | Médiane | Maximum | | |
| <i>Fitzgerald et coll. (2004)</i> | Mohawk de la réserve Akwesasne (1992-1995) | Femmes enceintes (N=111) | ∑BPC | 1,8 (1,6) | 1,2 | 1,2 | 7,8 | 59 % | <ul style="list-style-type: none"> Ces auteurs ont mesuré 68 congénères. 5 % des échantillons sont au-dessus de 5 µg/L. |
| <i>Fitzgerald et coll. (1999)</i> | | Hommes (N=139) | ∑BPC | 4,9 (5,6) | 2,8 | 3,2 | 31,7 | 83 % | <ul style="list-style-type: none"> Distribution des concentrations de BPC totaux: 17% avec < 1,0 µg/L , 24% avec 1,0-2,4 µg/L , 30% avec 2,5-4,9 µg/L , 11% avec 5-7,4 µg/L , 7% avec 7,5-9,9 µg/L , 12% avec plus de 10 µg/L. La mesure est effectuée dans le sérum. |

Tableau synthèse II Concentrations de BPC dans le plasma du cordon ombilical de nouveau-nés du Canada (µg/L de plasma)

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no | Concentrations de BPC dans le plasma (µg/L de plasma) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|--------------------------------------|---|---|---------------------|---|----------------------------------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|---|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| <i>Bulter Walker et coll. (2003)</i> | Nouveau-nés du Territoire du Nord-Ouest (1994-1999) | Inuits, Dene, Métis, Caucasiens et autres (N=400) | 28 | 0,01 | 0,01 | | 0,08 | 5,00% | <ul style="list-style-type: none"> La somme des BPC est basée sur les congénères mesurés dans 70% des échantillons. Le groupe « Autres » représente les femmes non autochtones et non caucasiennes (p.ex., d'origine chinoise et indienne). |
| | | | 52 | 0,01 | 0,01 | | 0,05 | 13,25% | |
| | | | 99 | 0,03 | 0,02 | | 0,57 | 46,75% | |
| | | | 101 | 0,01 | 0,01 | | 0,04 | 9,25% | |
| | | | 105 | 0,01 | 0,01 | | 0,12 | 7,00% | |
| | | | 118 | 0,02 | 0,02 | | 0,48 | 52,50% | |
| | | | 128 | 0,01 | 0,01 | | 0,02 | 0,25% | |
| | | | 138 | 0,07 | 0,04 | | 1,54 | 88,50% | |
| | | | 153 | 0,12 | 0,06 | | 3,90 | 92,50% | |
| | | | 156 | 0,01 | 0,01 | | 0,20 | 15,75% | |
| | | | 170 | 0,02 | 0,01 | | 0,57 | 30,25% | |
| | | | 180 | 0,05 | 0,03 | | 1,32 | 72,00% | |
| | | | 183 | 0,01 | 0,01 | | 0,16 | 8,00% | |
| | | | 187 | 0,02 | 0,02 | | 0,47 | 51,75% | |
| | | ΣBPC | 0,36 | 0,23 | | 9,04 | - | | |
| | | AR-1260 | 1,02 | 0,55 | | 28,3 | 89,50% | | |
| | | Inuits (N=166) | 138 | 0,13 (0,16) | 0,08 (0,15) | | 1,54 | 95,8% | |
| | | | 153 | 0,23 (0,36) | 0,14 (0,33) | | 3,90 | 97,6% | |
| | | | 180 | 0,09 (0,13) | 0,05 (0,11) | | 1,32 | 89,2% | |
| | | | AR-1260 | 1,88 (2,65) | 1,16 (2,42) | | 28,28 | 97,6% | |
| | | Dene/Métis (N=85) | 138 | 0,03 (0,03) | 0,02 (0,02) | | 0,17 | 75,3% | |
| | | | 153 | 0,05 (0,04) | 0,03 (0,04) | | 0,27 | 82,4% | |
| | | | 180 | 0,02 (0,02) | 0,02 (0,02) | | 0,17 | 50,6% | |
| | | | AR-1260 | 0,39 (0,36) | 0,29 (0,37) | | 2,32 | 74,1% | |
| Caucasiens (N=135) | 138 | 0,04 (0,03) | 0,03 (0,03) | | 0,17 | 88,1% | | | |
| | 153 | 0,05 (0,03) | 0,04 (0,03) | | 0,19 | 91,9% | | | |
| | 180 | 0,02 (0,02) | 0,02 (0,02) | | 0,11 | 65,2% | | | |
| | AR-1260 | 0,43 (0,30) | 0,35 (0,31) | | 1,89 | 89,6% | | | |
| Autres (N=13) | 138 | 0,04 (0,03) | 0,03 (0,03) | | 0,12 | 85,7% | | | |
| | 153 | 0,05 (0,03) | 0,04 (0,03) | | 0,14 | 100% | | | |
| | 180 | 0,03 (0,02) | 0,02 (0,02) | | 0,09 | 64,3% | | | |
| | AR-1260 | 0,46 (0,33) | 0,36 (0,40) | | 1,35 | 85,7% | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no | Concentrations de BPC dans le plasma (µg/L de plasma) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|--------------------------------|--|--|---|---|--|--|--|---|---|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| <i>Hamel et coll. (2003)</i> | Nouveau-nés du Sud-Ouest du Québec (2000-2002) | Mères non exposées en milieu de travail (N=30) | 153 AR-1260 | 0,02 (0) 0,18 (0,164) | 0,02 0,17 | | | | |
| <i>Rhainds et coll. (1999)</i> | Nouveau-nés de la région de Québec (1993-1995) | Mères québécoises (N=656) | 99 118 138 153 180 AR-1260 | | 0,018 0,020 0,045 0,053 0,026 0,514 | 0,017-0,019 0,019-0,021 0,044-0,047 0,051-0,056 0,025-0,027 0,493-0,536 | 0,45 0,39 0,37 0,44 0,31 3,91 | 63,4 % 70,1 % 99,1 % 99,2 % 82,3 % - | <ul style="list-style-type: none"> Les auteurs ont observé une association significative entre l'âge de la mère et les concentrations de BPC dans le sang du cordon ombilical (p<0,05). |

Tableau synthèse III Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques de Canadiens et Canadiennes ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques)

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|-------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------|--|----------------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|--|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| <i>Muckle et coll. (2001)</i> | Femmes du Nunavik (Novembre 1995- mars 2001) | Mères Inuits (N=159) | 28 | | | | | | 17,6 % | <ul style="list-style-type: none"> Les BPC totaux représentent la somme des 14 congénères. Les statistiques descriptives ont été calculées seulement pour les congénères détectés dans plus de 70 % des échantillons. |
| | | | 52 | | | | | | 56,6 % | |
| | | | 99 | 24,4 (2,0) | 19,1 | | | 124,8 | 100 % | |
| | | | 101 | | | | | | 62,3 % | |
| | | | 105 | 4,4 (2,0) | 3,4 | | | 25,8 | 74,2 % | |
| | | | 118 | 18,1 (2,0) | 14,3 | | | 100,9 | 98,7 % | |
| | | | 128 | | | | | | 15,1 % | |
| | | | 138 | 73,8 (2,0) | 57,8 | | | 387,1 | 100 % | |
| | | | 153 | 137,4 (2,1) | 105,3 | | | 709,0 | 100 % | |
| | | | 156 | 8,5 (2,1) | 6,4 | | | 44,6 | 93,7 % | |
| | | | 170 | 23,3 (2,2) | 16,9 | | | 148,3 | 99,4 % | |
| | | | 180 | 58,9 (2,1) | 43,8 | | | 383,5 | 100 % | |
| | | | 183 | 9,4 (2,0) | 7,4 | | | 44,8 | 96,9 % | |
| | | | 187 | 26,6 (1,9) | 21,3 | | | 127,8 | 100 % | |
| | ΣBPC | 397,3 (2,0) | 313,2 | | | 1951,3 | - | | | |
| <i>Ayotte et coll. (2003)</i> | Bébés de 6 mois du Nunavik (Avril 1996- septembre 2001) | Bébés Inuits (N=159) | 153 | | 75,1 | | 58,1 – 97,1 | 888,9 | 100 % | Moyennes géométriques de la concentration en BPC 153 des enfants : <ul style="list-style-type: none"> nourris au lait maternel pendant plus de trois mois : 153,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nourris au lait maternel pendant trois mois et moins : 36,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ jamais nourris au lait maternel : 23,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires | |
|---------------------------------|--|---|--------------------------------|---|----------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---|----------------|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | | |
| <i>Dewailly et coll. (1999)</i> | Adultes de la région de Sept-Îles (Automne 1997) | Adultes non autochtones et Montagnais (N=100) | 28 | 1,758 | 1,634 | | 1,525-1,750 | 8,289 | 53 % | <ul style="list-style-type: none"> Ces auteurs ont aussi rapporté les concentrations sanguines de BPC totaux et d'Aroclor 1260 en fonction de différentes caractéristiques chez les individus (ethnie, sexe, âge, habitudes alimentaires,...). | |
| | | | 52 | 1,748 | 1,649 | | 1,547-1,757 | 5,606 | 10 % | | |
| | | | 99 | 17,835 | 10,667 | | 8,848-12,859 | 128,65 | 98 % | | |
| | | | 101 | 1,702 | 1,599 | | 1,500-1,706 | 5,864 | 6 % | | |
| | | | 105 | 6,548 | 3,669 | | 3,038-4,431 | 78,103 | 57 % | | |
| | | | 118 | 29,042 | 14,691 | | 11,793-18,302 | 286,14 | 97 % | | |
| | | | 128 | 1,758 | 1,634 | | 1,525-1,750 | 8,289 | 8 % | | |
| | | | 138 | 76,268 | 44,083 | | 36,364-53,441 | 581,08 | 100 % | | |
| | | | 153 | 120,35 | 68,338 | | 56,216-83,072 | 966,17 | 100 % | | |
| | | | 156 | 14,716 | 8,893 | | 7,327-10,794 | 108,09 | 87 % | | |
| | | | 170 | 25,824 | 15,363 | | 12,549-18,808 | 188,96 | 95 % | | |
| | | | 180 | 65,986 | 39,577 | | 32,604-48,040 | 484,28 | 100 % | | |
| | | | 183 | 9,644 | 5,229 | | 4,282-6,385 | 75,291 | 75 % | | |
| | | | 187 | 28,303 | 15,535 | | 12,713-18,984 | 221,766 | 100 % | | |
| | | | ΣBPC | 404,4 | 243,1 | | 201,9-292,7 | 3064 | 100 % | | |
| | | AR-1260 | 1022 | 585,5 | | 482,3-710,7 | 8046 | 100 % | | | |
| | | | Adultes non autochtones (N=61) | ΣBPC AR-1260 | 266,3 631,6 | 220,1 514,0 | | 187,9-257,8 436,0-606,0 | 789,0 1869 | | 100 % 100 % |
| | | | Adultes Montagnais (N=39) | ΣBPC AR-1260 | 620,4 1634 | 284,0 717,7 | | 187,5-430,2 466,5-1004 | 3064 8046 | | 100 % 100 % |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires | |
|-------------------------------|--|---------------------------------------|------------------------------------|---|----------------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|--|-------|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | | |
| <i>Demers et coll. (2002)</i> | Femmes de la région de la ville de Québec (Octobre 1994-mars 1997) | Femmes avec cancer du sein (N=314) | 28 | 4,4 (3,4) | | 4,0 | | | 69 % | <ul style="list-style-type: none"> Les moyennes arithmétiques des concentrations sont ajustées en fonction de l'âge, du milieu de résidence (rural/urbain), de l'indice de masse corporelle ainsi que de l'historique de l'allaitement et des maladies du sein. Pour le congénère 183, il manque 22 échantillons chez les femmes avec cancer et 24 chez les femmes sans cancer. Pas de différence significative entre les 2 groupes pour les 3 principaux congénères (138, 153 et 180) (p>0,20). | |
| | | | 52 | 3,8 (0,1) | | 3,4 | | | 45 % | | |
| | | | 99 | 10,8 (0,5) | | 9,9 | | | 98 % | | |
| | | | 101 | 3,3 (0,1) | | 3,0 | | | 29 % | | |
| | | | 105 | 4,7 (0,3) | | 4,4 | | | 64 % | | |
| | | | 118 | 17,7 (0,9) | | 15,8 | | | 100 % | | |
| | | | 128 | | | | | | 4 % | | |
| | | | 138 | 38,1 (1,3) | | 37,2 | | | 100 % | | |
| | | | 153 | 54,1 (1,7) | | 55,0 | | | 100 % | | |
| | | | 156 | 8,5 (0,3) | | 8,2 | | | 99 % | | |
| | | | 170 | 13,3 (0,5) | | 12,9 | | | 100 % | | |
| | | | 180 | 32,9 (1,4) | | 32,1 | | | 100 % | | |
| | | | 183 | 4,8 (0,2) | | 4,4 | | | 87 % | | |
| | | | 187 | 10,5 (0,6) | | 9,8 | | | 99 % | | |
| | | | Femmes sans cancer du sein (N=523) | 28 | 5,1 (0,6) | | 4,2 | | | | 65 % |
| | | | | 52 | 3,4 (0,1) | | 3,0 | | | | 38 % |
| | | | | 99 | 9,6 (0,5) | | 9,3 | | | | 97 % |
| | | | | 101 | 2,7 (0,1) | | 2,7 | | | | 22 % |
| | | | | 105 | 4,2 (0,3) | | 4,0 | | | | 61 % |
| | | | | 118 | 15,7 (0,8) | | 14,3 | | | | 99 % |
| | | | | 128 | | | | | | | 1 % |
| | | | | 138 | 35,4 (1,2) | | 35,5 | | | | 100 % |
| | | | | 153 | 51,0 (1,5) | | 50,7 | | | | 100 % |
| | | | | 156 | 7,7 (0,2) | | 7,6 | | | | 99 % |
| | | | | 170 | 12,5 (0,4) | | 12,3 | | | | 100 % |
| | | | | 180 | 31,1 (1,3) | | 30,2 | | | | 100 % |
| | 183 | 4,7 (0,2) | | 4,1 | | | 83 % | | | | |
| | 187 | 9,9 (0,5) | | 9,3 | | | 100 % | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires | | |
|----------------------------------|---|---|----------------------|---|----------------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|--|-----|--------|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | | | |
| <i>Kosatsky et coll. (1999a)</i> | Pêcheurs sur glace dans les affluents du fleuve Saint-Laurent (Juin 1995) | Forts consommateurs de poissons pêchés (N=25) | 28 | | | 0 | | 170 | 32 % | <ul style="list-style-type: none"> Dans l'article, les concentrations sont exprimées en µg/g de lipides plasmatiques. | | |
| | | | 52 | | | 0 | | 20 | 8 % | | | |
| | | | 99 | | | 20 | | 330 | 100 % | | | |
| | | | 101 | | | 0 | | 10 | 8 % | | | |
| | | | 105 | | | 10 | | 120 | 68 % | | | |
| | | | 118 | | | 30 | | 430 | 96 % | | | |
| | | | 128 | | | 0 | | 10 | 8 % | | | |
| | | | 138 | | | 70 | | 780 | 100 % | | | |
| | | | 153 | | | 80 | | 890 | 100 % | | | |
| | | | 156 | | | 10 | | 130 | 100 % | | | |
| | | | 170 | | | 20 | | 190 | 100 % | | | |
| | | | 180 | | | 60 | | 510 | 100 % | | | |
| | | | 183 | | | 0 | | 80 | 52 % | | | |
| | | | 187 | | | 20 | | 320 | 100 % | | | |
| | | | AR-1260 | | | 770 | | 8670 | - | | | |
| | | | | Faibles consommateurs de poissons pêchés (N=15) | 28 | | | 0 | | | 0 | 7,1 % |
| | | | | | 52 | | | 0 | | | 0 | 0 % |
| | | | | | 99 | | | 10 | | | 70 | 92,9 % |
| | | | | | 101 | | | 0 | | | 0 | 0 % |
| | | | | | 105 | | | 0 | | | 10 | 21,4 % |
| | | | | | 118 | | | 10 | | | 50 | 92,9 % |
| | | | | | 128 | | | 0 | | | 0 | 0 % |
| | | | | | 138 | | | 40 | | | 190 | 100 % |
| | | | | | 153 | | | 50 | | | 240 | 100 % |
| | | | | | 156 | | | 10 | | | 30 | 100 % |
| | | | | | 170 | | | 10 | | | 50 | 92,9 % |
| | | | | | 180 | | | 30 | | | 150 | 100 % |
| | | 183 | | | 0 | | 20 | 35,7 % | | | | |
| | | 187 | | | 10 | | 50 | 92,9 % | | | | |
| | | AR-1260 | | | 470 | | 2220 | - | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires | |
|----------------------------------|---|---|--|---|----------------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|--|--------|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | | |
| <i>Kosatsky et coll. (1999b)</i> | Pêcheurs annuels dans les affluents du fleuve Saint-Laurent (Octobre-décembre 1995) | Pêcheurs originaires du Bangladesh (N=9 hommes) | 28 | | | 10 | | 30 | 100 % | <ul style="list-style-type: none"> Dans l'article, les concentrations sont exprimées en µg/g de lipides plasmatiques. | |
| | | | 52 | | | 10 | | 40 | 100 % | | |
| | | | 99 | | | 30 | | 60 | 100 % | | |
| | | | 101 | | | 20 | | 30 | 100 % | | |
| | | | 105 | | | 20 | | 30 | 88,9 % | | |
| | | | 118 | | | 60 | | 140 | 100 % | | |
| | | | 128 | | | 0 | | 10 | 33,3 % | | |
| | | | 138 | | | 100 | | 290 | 100 % | | |
| | | | 153 | | | 120 | | 380 | 100 % | | |
| | | 156 | | | 10 | | 50 | 88,9 % | | | |
| | | 170 | | | 30 | | 110 | 100 % | | | |
| | | 180 | | | 70 | | 270 | 100 % | | | |
| | | 183 | | | 20 | | 40 | 88,9 % | | | |
| | | 187 | | | 40 | | 170 | 100 % | | | |
| | | AR-1260 | | | 1160 | | 3510 | - | | | |
| | | | Pêcheurs originaires du Vietnam (N=6 hommes et 3 femmes) | 28 | | | 0 | | 40 | | 66,7 % |
| | | 52 | | | | 0 | | 10 | 33,3 % | | |
| | | 99 | | | | 10 | | 20 | 100 % | | |
| | 101 | | | | 0 | | 0 | 55,6 % | | | |
| | 105 | | | | 0 | | 10 | 55,6 % | | | |
| | 118 | | | | 20 | | 40 | 100 % | | | |
| | 128 | | | | 0 | | 0 | 0 % | | | |
| | 138 | | | 50 | | 90 | 100 % | | | | |
| | 153 | | | 70 | | 130 | 100 % | | | | |
| | 156 | | | 10 | | 20 | 88,9 % | | | | |
| | 170 | | | 20 | | 40 | 100 % | | | | |
| 180 | | | 40 | | 100 | 100 % | | | | | |
| 183 | | | 10 | | 20 | 77,8 % | | | | | |
| 187 | | | 20 | | 60 | 100 % | | | | | |
| AR-1260 | | | 590 | | 1140 | - | | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires | |
|------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|-------------|--------------------------------|-----------|---------------------------------------|---|-------|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | | |
| <i>Lebel et coll. (1998)</i> | Femmes de la ville de Québec (1994) | Femmes avec endométriose (N=86) | 28 | | 2,2 | | 2,0-2,4 | | 34 % | <ul style="list-style-type: none"> Le congénère 128 a été mesuré mais n'est pas présenté car ce congénère a été détecté seulement dans 5% des échantillons. Les pourcentages d'échantillons au-dessus de la limite de détection se réfèrent aux 156 femmes de l'étude. Il n'y a pas d'association significative entre les concentrations de BPC et les cas d'endométriose. | |
| | | | 52 | | 2,3 | | 2,1-2,6 | | 29 % | | |
| | | | 99 | | 8,3 | | 7,6-9,1 | | 100 % | | |
| | | | 101 | | 2,7 | | 2,4-3,1 | | 45 % | | |
| | | | 105 | | 2,0 | | 1,8-2,1 | | 21 % | | |
| | | | 118 | | 8,3 | | 7,5-9,2 | | 99 % | | |
| | | | 138 | | 23,0 | | 20,8-25,5 | | 100 % | | |
| | | | 153 | | 30,7 | | 27,7-34,0 | | 100 % | | |
| | | | 156 | | 4,2 | | 3,7-4,8 | | 81 % | | |
| | | | 170 | | 6,4 | | 5,7-7,2 | | 94 % | | |
| | | | 180 | | 18,3 | | 16,3-20,5 | | 100 % | | |
| | | | 183 | | 2,3 | | 2,1-2,5 | | 35 % | | |
| | | | 187 | | 6,5 | | 5,8-7,2 | | 97 % | | |
| | | | ΣBPC | | 123,5 | | 113,3-134,7 | | - | | |
| | | | | | 28 | | 2,2 | | 2,0-2,4 | | |
| | | | | 52 | | 2,1 | | 1,9-2,3 | | | 29 % |
| | | | | 99 | | 7,5 | | 6,8-8,3 | | | 100 % |
| | | | | 101 | | 2,5 | | 2,2-2,9 | | | 45 % |
| | | | | 105 | | 1,9 | | 1,8-2,0 | | | 21 % |
| | | | | 118 | | 8,5 | | 7,6-9,4 | | | 99 % |
| | | | | 138 | | 22,1 | | 19,9-24,6 | | | 100 % |
| | | | | 153 | | 29,7 | | 26,8-33,0 | | | 100 % |
| | | | | 156 | | 4,3 | | 3,8-4,9 | | | 81 % |
| | | | | 170 | | 6,3 | | 5,5-7,2 | | | 94 % |
| | | | | 180 | | 17,8 | | 15,7-20,3 | | | 100 % |
| | | | | 183 | | 2,1 | | 1,9-2,2 | | | 35 % |
| | | 187 | | 6,4 | | 5,7-7,2 | | 97 % | | | |
| | | ΣBPC | | 119,3 | | 108,9-130,5 | | - | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|------------------------------------|---|--|----------------------|---|----------------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|---|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| <i>Longnecker et coll. (2000a)</i> | Adultes du Québec et de l'Ontario (1994) | Adultes de la région de Toronto (N=32) Adultes de Montréal et Québec (N=31) | 28 | | | 4,6 | | 6,3 | 16 % | <ul style="list-style-type: none"> Les congénères de BPCs ortho mesurés sont : 18, 28, 44, 47, 49, 52, 60, 66, 74, 99, 101, 105, 110, 114, 118, 137, 138, 153, 156, 157, 170, 180, 187, 189, 194, 195, 203, 206, 207 et 209. Les congénères de BPCs non-ortho mesurés sont : 77, 126 et 169. Seuls les congénères ayant été détectés dans plus de 10% des échantillons sont représentés. Dans le calcul des sommes, tous les congénères sont cependant considérés. Les valeurs maximales représentent le 75e centile de la distribution des concentrations considérant tous les participants. |
| | | | 66 | | | 3,0 | | 4,0 | 11 % | |
| | | | 74 | | | 10,8 | | 18,5 | 67 % | |
| | | | 99 | | | 10,1 | | 17,5 | 83 % | |
| | | | 105 | | | 2,6 | | 7,8 | 40 % | |
| | | | 114 | | | 2,4 | | 3,9 | 37 % | |
| | | | 118 | | | 16,7 | | 25,1 | 95 % | |
| | | | 138 | | | 36,4 | | 52,9 | 98 % | |
| | | | 153 | | | 57,0 | | 74,4 | 100 % | |
| | | | 156 | | | 6,6 | | 10,2 | 78 % | |
| | | | 170 | | | 13,8 | | 19,9 | 87 % | |
| | | | 180 | | | 36,8 | | 54,8 | 100 % | |
| | | | 183 | | | 3,6 | | 6,2 | 46 % | |
| | | | 187 | | | 7,6 | | 12,6 | 78 % | |
| | | | 203 | | | 5,5 | | 10,0 | 67 % | |
| | | | Σortho | | | 262,9 | | 342,4 | - | |
| 77 | | | 0,0219 | | 0,0403 | 19 % | | | | |
| 126 | | | 0,0286 | | 0,0551 | 98 % | | | | |
| 169 | | | 0,0339 | | 0,0524 | 100 % | | | | |
| Σnon-ortho | | | 0,0986 | | 0,1386 | - | | | | |
| <i>Kearney et coll. (1999)</i> | Adultes des villages Cornwall et Mississauga près des Grands Lacs en Ontario (1992) | Femmes faibles consommatrices de poissons pêchés (N=35) | AR-1260 | | | 426,0 | | 1276,3 | 100 % | <ul style="list-style-type: none"> Kearney et coll. présentent aussi les statistiques descriptives pour chaque village. La différence entre les concentrations d'Aroclor 1260 chez les mangeurs et non-mangeurs est significative pour les hommes (p<0,01) et non significative pour les femmes (p=0,58) |
| | | Femmes fortes consommatrices de poissons pêchés (N=51) | AR-1260 | | | 465,2 | | 2428,8 | 100 % | |
| | | Hommes faibles consommateurs de poissons pêchés (N=45) | AR-1260 | | | 442,5 | | 1484,3 | 100 % | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|-------------------------------|--|---|----------------------|---|----------------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|--|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| | | Hommes forts consommateurs de poissons pêchés (N=101) | AR-1260 | | | 613,6 | | 2562,6 | 100 % | |
| <i>Ayotte et coll. (1997)</i> | Adultes du Nunavik et du Québec (Automne 1992) | 268 Inuits adultes des régions de la baie d'Hudson et 200 de la baie d'Ungava regroupés en 20 groupes selon l'âge et le sexe (N=20) | 28 | 40 | | | | 250 | 80% | <ul style="list-style-type: none"> Dans l'article, les concentrations sont exprimées en mg/kg de lipides plasmatiques. Les congénères 28, 47, 52, 66, 99, 101, 110, 114 et 194 n'ont pas été détectés dans les 3 échantillons d'individus résidant au Sud du Québec. |
| | | | 47 | 2 | | | | 4 | 75% | |
| | | | 52 | 30 | | | | 80 | 90% | |
| | | | 66 | 30 | | | | 50 | 50% | |
| | | | 74 | 80 | | | | 170 | 90% | |
| | | | 99 | 200 | | | | 630 | 100% | |
| | | | 101 | 50 | | | | 130 | 100% | |
| | | | 105 | 40 | | | | 80 | 100% | |
| | | | 110 | 40 | | | | 70 | 100% | |
| | | | 114 | 50 | | | | 110 | 100% | |
| | | | 118 | 160 | | | | 320 | 100% | |
| | | | 138 | 650 | | | | 1630 | 100% | |
| | | | 153 | 1270 | | | | 3070 | 100% | |
| | | | 156 | 70 | | | | 250 | 100% | |
| | | | 157 | 18 | | | | 56 | 100% | |
| | | | 170 | 240 | | | | 730 | 100% | |
| | | | 180 | 680 | | | | 2010 | 100% | |
| 183 | 70 | | | | 160 | 100% | | | | |
| 187 | 230 | | | | 530 | 100% | | | | |
| 194 | 110 | | | | 400 | 100% | | | | |
| ΣBPC | 4080 | | | | 9870 | - | | | | |
| 77 | <0,1 | | | | <0,1 | 0% | | | | |
| 126 | 0,220 | | | | 0,508 | 100% | | | | |
| 169 | 0,4188 | | | | 0,882 | 100% | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|-------|--|--|----------------------|---|----------------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|--------------|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| | | | 74 | 3 | | | | 7 | 33% | |
| | | | 105 | 3 | | | | 5 | 66% | |
| | | | 118 | 9 | | | | 11 | 100% | |
| | | | 138 | 29 | | | | 38 | 100% | |
| | | | 153 | 33 | | | | 48 | 100% | |
| | | 10 adultes de la ville de Québec et ? de Montréal regroupés en 3 groupes (N=3) | 156 | 6 | | | | 6 | 100% | |
| | | | 157 | 2 | | | | 3 | 66% | |
| | | | 170 | 10 | | | | 14 | 100% | |
| | | | 180 | 22 | | | | 29 | 100% | |
| | | | 183 | 4 | | | | 4 | 100% | |
| | | | 187 | 8 | | | | 11 | 100% | |
| | | | ΣBPC | 134 | | | | 184 | - | |
| | | | 77 | 0,0293 | | | | 0,050 | 33% | |
| | | | 126 | 0,0493 | | | | 0,077 | 100% | |
| | | | 169 | 0,0290 | | | | 0,032 | 100% | |

Tableau synthèse IV Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques du cordon ombilical de nouveau-nés du Canada ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques)

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|---------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------|--|----------------------------------|--------------------------------|---------|---|--|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| <i>Muckle et coll. (2001)</i> | Nouveau-nés du Nunavik (Novembre 1995- mars 2001) | Mères Inuits (N=98) | 28 | 22,1 (2,0) | 17,2 | | 116,8 | 6,1 % | <ul style="list-style-type: none"> Les BPC totaux représentent la somme des 14 congénères. Les statistiques descriptives ont été calculées seulement pour les congénères détectés dans plus de 70% des échantillons. |
| | | | 52 | | | | | 24,5 % | |
| | | | 99 | | | | | 94,9 % | |
| | | | 101 | | | | | 18,4 % | |
| | | | 105 | | | | | 14,3 % | |
| | | | 118 | | | | | 86,7 % | |
| | | | 128 | | | | | 0 % | |
| | | | 138 | | | | | 100 % | |
| | | | 153 | | | | | 100 % | |
| | | | 156 | | | | | 38,8 % | |
| | | | 170 | | | | | 76,5 % | |
| | | | 180 | | | | | 100 % | |
| | | | 183 | | | | | 36,7 % | |
| | | | 187 | | | | | 93,9 % | |
| | ΣBPC | 350,3 (1,9) | 279,9 | 1420,1 | - | | | | |
| <i>Dallaire et coll. (2003)</i> | Nouveau-nés du Nunavik dans la région de la baie d'Hudson (1994 – 2000) | Nés en 1994 | ΣBPC | | 350 | | | <ul style="list-style-type: none"> Les données de 1995 à 1996 sont tirées de Dewailly et coll. (1998) et celles de 1996 à 2001 sont tirées de Muckle et coll. (2001). Les BPC totaux représentent la somme de 14 congénères : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. Les moyennes géométriques ont été ajustées en fonction de l'ethnie, du lieu de résidence et de l'âge. 238 échantillons de sang du cordon ombilical ont été analysés. | |
| | | Nés en 1995 | ΣBPC | | 290 | | | | |
| | | Nés en 1996 | ΣBPC | | 340 | | | | |
| | | Nés en 1997 | ΣBPC | | 325 | | | | |
| | | Nés en 1998 | ΣBPC | | 185 | | | | |
| | | Nés en 1999 | ΣBPC | | 270 | | | | |
| | | Nés en 2000 | ΣBPC | | 200 | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|-------------------------------------|---|---|---|---|----------------------------------|--|--------------------------|---|--|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| <i>Dallaire et coll. (2002)</i> | Nouveau-nés de la Basse Côte-Nord du Saint-Laurent (1993-2000) | Nés en 1993 (N=62) | ΣBPC | | 345,2 | 301,5-395,2 | | <ul style="list-style-type: none"> Les BPC totaux représentent la somme de 14 congénères : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187. Les moyennes géométriques ont été ajustées en fonction de l'ethnie, de la région de résidence et de l'âge. Entre 1993 à 2001, les concentrations de BPC totaux dans le sang du cordon ombilical ont diminué significativement (p<0,05). | |
| | | Nés en 1994 (N=62) | ΣBPC | | 252,5 | 220,5-289,2 | | | |
| | | Nés en 1995 (N=82) | ΣBPC | | 243,5 | 216,4-274,2 | | | |
| | | Nés en 1996 (N=71) | ΣBPC | | 222,5 | 195,9-252,8 | | | |
| | | Nés en 1997 (N=50) | ΣBPC | | 188,5 | 162,1-219,2 | | | |
| | | Nés en 2000 (N=65) | ΣBPC | | 153,5 | 134,4-175,4 | | | |
| <i>Birha et coll. (2003)</i> | Nouveau-nés du Nord-Est du Québec, autochtones et non autochtones (Juin 1997-décembre 1998) | Mères de la Moyenne et Basse Côte-Nord (N=47) | 138 153 180 Σ _{138, 153, 180} ΣBPC | | 36 50 21 107 197 | 27-48 36-68 15-28 79-146 155-250 | | <ul style="list-style-type: none"> Les BPC totaux représentent la somme des 14 congénères de BPC : 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187. La différence de concentrations mesurées entre ces deux groupes est significative (p<0,001). | |
| | | Mères de Sept-Îles et Port-Cartier (N=65) | 138 153 180 Σ _{138, 153, 180} ΣBPC | | 11 14 6 31 80 | 9-12 12-16 5-7 28-35 75-86 | | | |
| <i>Belles-Isles et coll. (2002)</i> | Nouveau-nés du Nord-est du Québec (Novembre 1995-Mars 1997) | Mères de la Moyenne et Basse Côte-Nord (N=48) | 138 153 180 Σ _{138,153,180} | | 41 58 22 122 | 31-53 44-76 17-29 93-159 | 189 292 128 610 | 97,2 % 98,1 % 83,3 % - | <ul style="list-style-type: none"> Les pourcentages d'échantillons au-dessus de la limite de détection se réfèrent aux 108 nouveau-nés de l'étude. Les nouveau-nés de la Côte-Nord sont significativement plus exposés aux BPC que ceux de Sept-Îles et de Port-Cartier (p<0,05). |
| | | Mères de Sept-Îles et Port-Cartier (N=60) | 138 153 180 Σ _{138,153,180} | | 14 18 8 42 | 12-17 16-22 7-10 36-48 | 98 144 60 300 | 97,2 % 98,1 % 83,3 % - | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|--------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|--------------------------------|---------|--|--------------|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| <i>Lagueux et coll. (1999)</i> | Nouveau-nés du Québec (Automne 1995- hiver 1996) | Mères de Kuujjuak (Nunavik) (N=22) | 28 | 5 | | | | <ul style="list-style-type: none"> Les valeurs ici rapportées sont issues d'un histogramme dans l'article de Lagueux et coll. (1999) où les données étaient exprimées en ng/kg de lipides. Les moyennes géométriques des congénères 99, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187 sont significativement plus élevées dans les échantillons du Nunavik et de la Basse Côte-Nord que dans les échantillons d'individus de la ville de Sept-Îles (p<0,05). | |
| | | | 52 | 9 | | | | | |
| | | | 99 | 25 | | | | | |
| | | | 101 | 10 | | | | | |
| | | | 105 | 6 | | | | | |
| | | | 118 | 23 | | | | | |
| | | | 128 | 5 | | | | | |
| | | | 138 | 80 | | | | | |
| | | | 153 | 120 | | | | | |
| | | | 156 | 9 | | | | | |
| | | | 170 | 16 | | | | | |
| | | | 180 | 48 | | | | | |
| | | | 183 | 7 | | | | | |
| | | | 187 | 25 | | | | | |
| | | Mères de la Basse Côte-Nord (N=30) | 28 | 5 | | | | | |
| | | | 52 | 6 | | | | | |
| | | | 99 | 20 | | | | | |
| | | | 101 | 6 | | | | | |
| | | | 105 | 9 | | | | | |
| | | | 118 | 40 | | | | | |
| | | | 128 | 5 | | | | | |
| | | | 138 | 87 | | | | | |
| | 153 | | 125 | | | | | | |
| | 156 | | 11 | | | | | | |
| | 170 | 18 | | | | | | | |
| | 180 | 47 | | | | | | | |
| 183 | 8 | | | | | | | | |
| 187 | 28 | | | | | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques (µg/kg de lipides plasmatiques) | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|--|--|---------------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|--------------------------------|---------|---------------------------------------|--------------|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Intervalle de confiance à 95 % | Maximum | | |
| <i>Lagueux et coll. (1999) (suite)</i> | Nouveau-nés du Québec (Automne 1995- hiver 1996) | Mères de Sept-Îles (N=30) | 28 | 5 | | | | | |
| | | | 52 | 8 | | | | | |
| | | | 99 | 7 | | | | | |
| | | | 101 | 11 | | | | | |
| | | | 105 | 6 | | | | | |
| | | | 118 | 9 | | | | | |
| | | | 128 | 5 | | | | | |
| | | | 138 | 20 | | | | | |
| | | | 153 | 24 | | | | | |
| | | | 156 | 5 | | | | | |
| | | | 170 | 5 | | | | | |
| | | | 180 | 9 | | | | | |
| | | | 183 | 5 | | | | | |
| 187 | 9 | | | | | | | | |

Tableau synthèse V Concentrations de BPC dans le lait maternel de femmes canadiennes (µg/kg de gras)

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans le lait maternel (µg/kg de gras) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|-------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|---------------|-------------------------------|---------|--|--|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95% | Maximum | | |
| <i>Muckle et coll. (2001)</i> | Nouveau-nés du Nunavik (Novembre 1995- mars 2001) | Mères Inuits (N=98) | 28 | | | | | | 41,0 % | <ul style="list-style-type: none"> Les BPC totaux représentent la somme des 14 congénères. Les statistiques descriptives ont été calculées seulement pour les congénères détectés dans plus de 70% des échantillons. |
| | | | 52 | 7,1 (3,0) | 4,2 | | | 45,1 | 83,8 % | |
| | | | 99 | 35,5 (2,1) | 27,4 | | | 166,8 | 98,3 % | |
| | | | 101 | 6,4 (2,6) | 4,3 | | | 38,2 | 88,9 % | |
| | | | 105 | 4,9 (2,5) | 3,2 | | | 42,6 | 85,5 % | |
| | | | 118 | 23,1 (1,9) | 18,6 | | | 108,1 | 100 % | |
| | | | 128 | | | | | | 56,4 % | |
| | | | 138 | 96,7 (1,9) | 78,2 | | | 408,9 | 99,1 % | |
| | | | 153 | 164,4 (1,9) | 131,6 | | | 727,9 | 100 % | |
| | | | 156 | 12,0 (2,6) | 8,3 | | | 53,5 | 92,3 % | |
| | | | 170 | 25,3 (2,3) | 18,5 | | | 100,3 | 97,4 % | |
| | | | 180 | 61,1 (2,0) | 48,0 | | | 214,2 | 99,1 % | |
| | | | 183 | 10,9 (1,9) | 8,8 | | | 43,8 | 99,1 % | |
| | | | 187 | 30,7 (1,8) | 25,6 | | | 97,8 | 100 % | |
| | ΣBPC | 474,5 (1,9) | 385,9 | | | 1915,8 | - | | | |
| <i>Newsome et Ryan (1999)</i> | Nouveau-nés du Keewatin dans les Territoires du Nord-Ouest (Juillet 1996- avril 1997) | Mères du Keewatin (N=12) | 126 ΣBPC | 0,0141 247 | | 0,0131 235 | | | <ul style="list-style-type: none"> Les auteurs ont comparé ces concentrations avec celles de Newsome et coll. (1995) et de Mes et coll. (1986). Le congénère 126 est un congénère de type « dioxin-like ». | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans le lait maternel (µg/kg de gras) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|--------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|-----------|-------------------------------|---------|---------------------------------------|--|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95% | Maximum | | |
| <i>Newsome et coll. (1995)</i> | Nouveau-nés du Canada (1992) | Mères canadiennes (N=497) | 28 | 4,75 | | 3,96 | | | | <ul style="list-style-type: none"> « nd » signifie non détecté et la valeur entre parenthèse est la limite de détection correspondante. |
| | | | 33 | 0,34 | | nd (2,41) | | | | |
| | | | 37 | 1,96 | | nd (5,12) | | | | |
| | | | 40 | 0,64 | | nd (1,51) | | | | |
| | | | 41 | 0,28 | | nd (1,20) | | | | |
| | | | 44 | 6,75 | | nd (1,51) | | | | |
| | | | 49 | 13,4 | | 9,52 | | | | |
| | | | 52 | 0,87 | | nd (3,01) | | | | |
| | | | 60 | 4,59 | | nd (1,20) | | | | |
| | | | 66 | 2,95 | | 2,91 | | | | |
| | | | 74 | 13,3 | | 12,0 | | | | |
| | | | 87 | 3,38 | | nd (1,51) | | | | |
| | | | 90/101 | 1,64 | | nd (1,81) | | | | |
| | | | 99 | 13,2 | | 11,9 | | | | |
| | | | 105 | 4,90 | | 4,31 | | | | |
| | | | 110 | 1,27 | | nd (4,22) | | | | |
| | | | 118 | 16,6 | | 14,2 | | | | |
| | | | 128 | 1,76 | | nd (1,51) | | | | |
| | | | 129 | 0,62 | | nd (1,51) | | | | |
| | | | 137 | 14,5 | | 9,99 | | | | |
| | | | 138 | 28,0 | | 24,2 | | | | |
| | | | 141 | 0,48 | | nd (1,51) | | | | |
| | | | 151 | 0,70 | | nd (2,71) | | | | |
| | | | 153 | 38,3 | | 33,4 | | | | |
| | | | 156 | 6,33 | | 5,32 | | | | |
| | | | 157 | 1,26 | | 0,80 | | | | |
| | | | 170 | 9,19 | | 7,83 | | | | |
| | | | 180 | 20,9 | | 17,9 | | | | |
| | | | 183 | 3,89 | | 3,46 | | | | |
| | | | 185 | 0,28 | | nd (1,20) | | | | |
| 187 | 8,70 | | 7,20 | | | | | | | |
| 189 | 0,35 | | nd (1,20) | | | | | | | |
| 191 | 0,63 | | nd (0,90) | | | | | | | |
| 193 | 2,43 | | nd (1,20) | | | | | | | |
| 194 | 3,76 | | 3,06 | | | | | | | |
| 201 | 5,04 | | 4,25 | | | | | | | |
| 203 | 2,80 | | 2,37 | | | | | | | |
| 206 | 0,57 | | nd (1,51) | | | | | | | |
| 209 | 0,38 | | nd (2,41) | | | | | | | |
| ΣBPC | 238 | | 207 | | | | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans le lait maternel (µg/kg de gras) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|--|--|--|--|---|---|---------|-------------------------------|---------|---------------------------------------|---|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95% | Maximum | | |
| <i>Newsome et coll. (1995) (suite)</i> | Nouveau-nés du Canada (1992) | Mères des provinces de l'Ouest (N=101) | ΣBPC | | | 187,7 | | | | <ul style="list-style-type: none"> Dans l'article, les concentrations n'étaient pas ajustées en fonction du % de gras dans le lait maternel et ont donc été modifiées en considérant que le lait maternel est constitué de 3% de gras (Hoover, 1999). |
| | | Mères des provinces centrales (N=80) | ΣBPC | | | 155,3 | | | | |
| | | Mères de l'Ontario (N=151) | ΣBPC | | | 231,3 | | | | |
| | | Mères du Québec (N=55) | ΣBPC | | | 258,0 | | | | |
| | | Mères des provinces de l'Est (N=110) | ΣBPC | | | 221,3 | | | | |
| <i>Fitzgerald et coll. (1998)</i> | Nouveau-nés Mohawk de la réserve Akwesasne (1986-1992) | Nés entre 1986-1989 (N=19) | 60/55 99 118 138 153 171/156 176/163 180 199 ΣBPC | | 4,0 32,9 37,5 53,5 49,8 8,3 13,5 8,4 4,3 602 | | | | | <ul style="list-style-type: none"> Ces auteurs ont dosé 68 congénères. Dans l'article, il y a aussi les concentrations chez un groupe contrôle de 154 infirmières de l'État de New York. Les moyennes ont été ajustées en fonction de l'âge de la mère, de l'utilisation d'antibiotiques avant la grossesse, des allaitements passés et de la consommation d'alcool. |
| | | Nés en 1990 (N=38) | ΣBPC | | 352 | | | | | |
| | | Nés entre 1991 et 1992 (N=40) | ΣBPC | | 254 | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de collecte) | Particularités des individus (nombre) | Congénères IUPAC no. | Concentrations de BPC dans le lait maternel (µg/kg de gras) | | | | | % au-dessus de la limite de détection | Commentaires |
|---------------------------------|---|--|----------------------|---|----------------------------------|---------|-------------------------------|---------|---------------------------------------|---|
| | | | | Moyenne arithmétique (écart-type) | Moyenne géométrique (écart-type) | Médiane | Intervalle de confiance à 95% | Maximum | | |
| <i>Dewailly (1991)</i> | Nouveau-nés du Québec (Décembre 1988- mai 1990) | Mères de différentes régions du Québec (N=536) | 77 | 0,0081 | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> Ces données sont tirées du document de 1991 : « La contamination du lait maternel par les organochlorés au Québec », DSC-CHUL. Les trois congénères spécifiques sont les « dioxines-likes ». |
| | | | 126 | 0,0805 | | | | | | |
| | | | 169 | 0,0327 | | | | 500-540 | 1880 | |
| | | | ΣBPC | 520 | | | | | | |
| <i>Dewailly et coll. (1991)</i> | Nouveau-nés du Québec (Décembre 1988- mai 1990) | Mères exposées aux BPC lors de l'incendie de Saint-Basile-le-Grand (N=9) | 28 | 12,69 | | | | 19,0 | 98 % | |
| | | | 74 | 14,47 | | | | 25,0 | 67 % | |
| | | | 99 | 11,54 | | | | 21,0 | 67 % | |
| | | | 105 | 7,11 | | | | 18,5 | 67 % | |
| | | | 118 | 21,94 | | | | 51,0 | 100 % | |
| | | | 128 | 6,67 | | | | 18,5 | 56 % | |
| | | | 138 | 41,67 | | | | 80,0 | 100 % | |
| | | | 153 | 40,89 | | | | 98,0 | 100 % | |
| | | | 156 | 8,27 | | | | 18,5 | 67 % | |
| | | | 170 | 12,18 | | | | 23,0 | 89 % | |
| | | 180 | 22,77 | | | | 53,0 | 89 % | | |
| | | 183 | 6,10 | | | | 18,5 | 56 % | | |
| | | 187 | 8,07 | | | | 18,5 | 78 % | | |
| | | ΣBPC | 214,36 | | | | 398,4 | - | | |
| | | Mères des différentes régions du Québec (N=16) | 28 | 13,31 | | | | 19,0 | 100 % | |
| | | | 74 | 13,84 | | | | 29,0 | 100 % | |
| | | | 99 | 11,84 | | | | 33,0 | 100 % | |
| | | | 105 | 4,36 | | | | 8,3 | 94 % | |
| | | | 118 | 17,44 | | | | 32,0 | 100 % | |
| | | | 128 | 4,10 | | | | 10,0 | 94 % | |
| 138 | 38,94 | | | | | 93,0 | 100 % | | | |
| 153 | 37,38 | | | | | 100,0 | 100 % | | | |
| 156 | 6,17 | | | | | 13,0 | 100 % | | | |
| 170 | 10,25 | | | | | 22,0 | 100 % | | | |
| 180 | 20,18 | | | | 49,0 | 100 % | | | | |
| 183 | 3,24 | | | | 7,6 | 94 % | | | | |
| 187 | 6,59 | | | | 18,0 | 100 % | | | | |
| ΣBPC | 187,64 | | | | 429,9 | - | | | | |

ANNEXE 2

TABLEAUX SYNTHÈSES SUR LES EFFETS DES BPC SUR LA SANTÉ HUMAINE

Les tableaux synthèses suivants présentent les principaux résultats d'études portant sur les effets des BPC chez les humains. Ces études sont celles résumées au Chapitre 10.

Tableau synthèse VI Effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------|---|---|--|---|--|---|
| <i>Hamel et coll. (2003)</i> | Canada – Sud-Ouest du Québec : 30 femmes enceintes (collecte dans un CLSC) Étude transversale, exposition environnementale | Sujets exposés (E+) Selon indicateurs de la charge corporelle (>75 ^{ième} centile) | Sérum maternel Moyenne ± SE (µg/L) BPC 153 : 0,12 ± 0,01 AR-1260 : 1,10 ± 0,11 DDE : 0,55 ± 0,05 DDT : 0,038 ± 0,004 | Absorption du Ca²⁺ par le syncytiotrophoblaste – Analyse de tendance BPC 153 ↑ ⇒ ↓ Ca ²⁺ AR1260 ↑ ⇒ ↓ Ca ²⁺ DDT ↑ ⇒ ↓ Ca ²⁺ Tendance NS DDE ↑ ⇒ ↓ Ca ²⁺ , donc ↓ de l'absorption du Ca ²⁺ par le syncytiotrophoblaste (DDE>0,70 µg/L) Tendance significative; p < 0,05 L'↑ du Ca ²⁺ est corrélé significativement entre le sérum maternel et le sérum du cordon (p < 0,001). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethnie ▪ Âge maternel | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les auteurs ont observé une tendance négative non significative entre les concentrations des différents organochlorés et la concentration du Ca²⁺, en particulier dans le sérum maternel et dans le placenta. ▪ La modulation du Ca²⁺ dans le sérum de la mère n'a pas d'effet évident sur l'absorption du Ca²⁺ par le fœtus. |
| | | Sujets de référence (E-) Selon indicateurs de la charge corporelle (<75 ^{ième} centile) | Sérum du cordon ombilical Moyenne ± SE (µg/L) BPC 153 : 0,02 ± 0,00 AR-1260 : 0,18 ± 0,03 DDE : 0,18 ± 0,02 DDT : 0,013 ± 0,002 | | | |
| | | Tissu placentaire Moyenne ±SE (µg/kg) BPC 153 : 9,47 ± 3,72 AR-1260 : 0,04 ± 0,01 DDE : 58,56 ± 5,93 DDT : 0,774 ± 0,774 | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <i>Després et coll. (2005)</i> | <p>Canada - Nunavik : 110 enfants âgés de 4,8 à 6,2 ans. (44% de garçons)</p> <p>(Collecte octobre 1993 – 1996)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Exposition postnatale : Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>Σ BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>Moyenne géométrique (n = 109) : 330,3 SD : 267,6 Étendue : 99,5 – 1 725,7</p> | <p>Âge préscolaire – Motricité grossière et motricité fine – Analyse de régression multiple linéaire</p> <p>La motricité grossière : NS (n = 109)</p> <p>La motricité fine : NS (n = 109)</p> | <p>Temps de réaction :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge enfant ▪ Durée allaitement ▪ HOME ▪ Éducation de la mère ▪ Circonféren-ce crânienne ▪ Alcool ▪ Marijuana <p>Mouvement alternatif</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge enfant ▪ Durée allaitement ▪ HOME ▪ Taille ▪ Poids à la naissance ▪ Circonféren-ce crânienne ▪ Alcool ▪ Marijuana ▪ Âge de la mère ▪ Sélénium <p>Mouvement dirigé</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Éducation de la mère ▪ Âge enfant ▪ Alcool ▪ Marijuana ▪ Acides gras (EPA, DHA) <p>Balancement postural</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaitement ▪ Marijuana ▪ DHA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La motricité spécifique a été évaluée par : <i>i)</i> le tremblement postural des mains, <i>ii)</i> le temps de réaction, <i>iii)</i> le balancement oscillatoire postural et <i>iv)</i> les mouvements rapides à la fois alternatifs et <i>v)</i> dirigés. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque $p > 0,05$. ▪ Després et coll. (2005) n'ont pu identifier clairement des associations négatives entre l'exposition aux BPC et les fonctions neurologiques et motrices. |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 pesticides organochlorés et leurs métabolites : ▪ Pb ▪ Hg dans les cheveux des mères : <p>(µg/L)</p> <p>Moyenne géométrique : 15,9 SD : 18,4 Étendue : 1,8 – 104,0</p> | <p>La motricité grossière : NS</p> <p>La motricité fine : NS</p> | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Plasma enfants à l'âge préscolaire (4,8 à 6,2 ans)</p> <p>Σ BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>Moyenne géométrique (n = 109) : 271,4 SD : 567,6 Étendue : 44,5 – 3 392,9</p> | <p>Âge préscolaire – Motricité grossière et motricité fine – Analyse de régression multiple linéaire</p> <p>La motricité grossière : NS (n = 109)</p> <p>La motricité fine : L'élan transversale de balancement ↓ lorsque le BPC 153 ↑ ($p < 0,05$) mais cette association disparaît après contrôle du BPC 118 et du DDE.</p> | | |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 pesticides organochlorés ▪ Pb | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 pesticides organochlorés La motricité grossière : NS La motricité fine : NS ▪ Pb La motricité grossière : NS La motricité fine : ↓; $p < 0,05$ | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|--|--|---|---|--|
| <i>Rogan et coll. (1986b)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord :</p> <p>880 mères enceintes et 912 nouveau-nés</p> <p>(Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Exposition postnatale Lait maternel</p> | <p>Exposition prénatale Lait maternel à la naissance :</p> <p>BPC totaux (mg/kg lipides)</p> <p>Médiane : 1700</p> <p>Catégories d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 0,99 (n = 49) ▪ 1,0 – 1,49 (n = 241) ▪ 1,5 – 1,99 (n = 276) ▪ 2, 0 – 2,49 (n = 151) ▪ 2, 5 – 2,99 (n = 66) ▪ 3, 0 – 3,49 (n = 34) ▪ 3, 5 – 3,99 (n = 20) ▪ ≥ 4,0 (n = 29) | <p>Le poids à la naissance et la circonférence crânienne – Analyse de régression multiple</p> <p>Poids : NS (n = 866) Circonférence crânienne : NS (n = 866)</p> <p>« NBAS » à un âge ≤ 3 semaines Analyse régression multiple :</p> <p>Dans la catégorie d'exposition ≥ 3 500 µg/kg lipides, un plus grand % d'enfants présentait :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ de la réactivité : p < 0,05 (n = 866) ▪ Hyporéflexie: p < 0,05 (n = 866) ▪ Hypotonie : p < 0,05 (n = 866) | <p>Poids à la naissance :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Race ▪ Sexe ▪ Âge maternel ▪ Éducation et profession maternelles ▪ consommation de tabac et d'alcool chez la mère ▪ Parité ▪ Poids maternel <p>+ pour la circonférence crânienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids à la naissance ▪ Ictère ▪ Allaitement <p>+ pour le test « NBAS » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consommation de poisson ▪ Anesthésie ▪ Âge au test ▪ Âge gestationnel | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. |
| | | | <p>DDE (mg/kg lipides)</p> <p>Catégories d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 0,99 (n = 59) ▪ 1,0 – 1,9 (n = 235) ▪ 2,0 – 2,9 (n = 252) ▪ 3,0 – 3,9 (n = 163) ▪ 4,0 – 4,9 (n = 60) ▪ 5, 0 – 5,9 (n = 34) ▪ ≥ 6 (n = 64) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyporéflexie : tendance significative | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue.</p> | <p>Le poids à la naissance et la circonférence crânienne – Analyse de régressions multiples</p> <p>Aucune association avec le poids à la naissance, la circonférence crânienne ou le test NBAS.</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|--|---|--|---|--|
| <i>Gladen et coll. (1988)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord :</p> <p>880 mères enceintes et 912 nouveau-nés</p> <p>(Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Exposition postnatale Lait maternel</p> | <p>Exposition prénatale Lait maternel à la naissance :</p> <p>BPC totaux (mg/kg lipides)</p> <p>Médiane : 1,7</p> <p>Catégories d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 0,99 ▪ 1,0 – 1,49 ▪ 1,5 – 1,99 ▪ 2,0 – 2,49 ▪ 2,5 – 2,99 ▪ 3,0 – 3,49 ▪ 3,5 – 3,99 ▪ ≥ 4,0 | <p>À 6 à 12 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire simple</p> <p>PDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois : ↓ de 0,96 points par ↑ de 1 ppm de BPC; p < 0,05 (n = 787) ▪ 12 mois : ↓ de 1,34 points par ↑ de 1 ppm de BPC; p < 0,05 (n = 720) <p>MDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois : NS (n = 787) ▪ 12 mois : NS (n = 720) | <p>Variables maternelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Race ▪ Éducation ▪ Occupation ▪ Tabac ▪ Alcool <p>Variables reliées à l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexe ▪ Âge gestationnel ▪ Poids à la naissance ▪ Circonférence crânienne ▪ Ictère ▪ Parité ▪ Allaitement ▪ Âge au test ▪ Score au « NBAS » | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. |
| | | | <p>DDE (mg/kg lipides)</p> <p>Catégories d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 0,99 ▪ 1,0 – 1,9 ▪ 2,0 – 2,9 ▪ 3,0 – 3,9 ▪ 4,0 – 4,9 ▪ 5,0 – 5,9 ▪ ≥ 6 | <p>PDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois : NS (n = 787) ▪ 12 mois : NS (n = 720) <p>MDI : NS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois : ↑ tendance significative (n = 787) ▪ 12 mois : NS (719) | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue.</p> | <p>À 6 à 12 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire simple</p> <p>MDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois : NS ▪ 12 mois : NS <p>PDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois : NS ▪ 12 mois : NS | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|--|---|---|---|--|
| <i>Rogan et Gladen (1991)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord :</p> <p>880 mères enceintes et 912 nouveau-nés</p> <p>(Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Exposition postnatale Lait maternel</p> | <p>Exposition prénatale Lait maternel à la naissance :</p> <p>BPC totaux (mg/kg lipides)</p> <p>Médiane : 1,7</p> <p>Catégories d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 0,99 ▪ 1,0 – 1,49 ▪ 1,5 – 1,99 ▪ 2,0 – 2,49 ▪ 2,5 – 2,99 ▪ 3,0 – 3,49 ▪ 3,5 – 3,99 ▪ ≥ 4,0 | <p>À 18 à 24 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire simple</p> <p>Pour la catégorie d'exposition ≥3,5 mg/kg lipides :</p> <p>PDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 mois : ↓ de 0,38 points par ↑ de 1 ppm de BPC (i.e. 4 points); NS (n = 676) ▪ 24 mois : ↓ de 1,16 points par ↑ de 1 ppm de BPC (i.e. 8 points); p = 0,05 (n = 676) <p>MDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 mois : NS (n = 670) ▪ 24 mois : NS (n = 670) | <p>Variables maternelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Race ▪ Éducation ▪ Occupation ▪ Tabac ▪ Alcool <p>Variables reliées à l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexe ▪ Parité ▪ Allaitement ▪ Âge au test | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. |
| | | | <p>DDE (mg/kg lipides)</p> <p>Catégories d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 0,99 ▪ 1,0 – 1,9 ▪ 2,0 – 2,9 ▪ 3,0 – 3,9 ▪ 4,0 – 4,9 ▪ 5,0 – 5,9 ▪ ≥ 6 | <p>PDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 mois : NS (n = 676) ▪ 24 mois : NS (n = 676) <p>MDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 mois : NS (n = 670) ▪ 24 mois : NS (670) | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue.</p> | <p>À 18 à 24 mois – « Bayley » Analyse de régression linéaire simple</p> <p>MDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 mois : NS ▪ 24 mois : NS <p>PDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 mois : NS ▪ 24 mois : NS | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|--|---|---|---|--|
| <i>Gladen et Rogan (1991)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord :</p> <p>880 mères enceintes et 912 nouveau-nés</p> <p>(Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Exposition postnatale Lait maternel</p> | <p>Exposition prénatale Lait maternel à la naissance :</p> <p>BPC totaux (mg/kg lipides)</p> <p>Médiane : 1,7</p> <p>Catégories d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 0,99 ▪ 1,0 – 1,49 ▪ 1,5 – 1,99 ▪ 2,0 – 2,49 ▪ 2,5 – 2,99 ▪ 3,0 – 3,49 ▪ 3,5 – 3,99 ▪ ≥ 4,0 | <p>À 3, 4 et 5 ans – « McCarthy » - Analyse de covariance</p> <p>À 3 ans : NS (n = 645)</p> <p>À 4 ans : NS (n = 628)</p> <p>À 5 ans : NS (n = 636)</p> | <p>Variables maternelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Race ▪ Éducation ▪ Occupation ▪ Tabac ▪ Alcool <p>Variables reliées à l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexe ▪ Parité ▪ Allaitement ▪ Âge au test | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque $p > 0,10$. ▪ 88% des enfants faisant partie de cette cohorte ont été allaités. |
| | | | <p>DDE (mg/kg lipides)</p> <p>Catégories d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 0,99 ▪ 1,0 – 1,9 ▪ 2,0 – 2,9 ▪ 3,0 – 3,9 ▪ 4,0 – 4,9 ▪ 5,0 – 5,9 ▪ ≥ 6 | <p>À 3 ans : NS (n = 645)</p> <p>À 4 ans : NS (n = 628)</p> <p>À 5 ans : NS (n = 636)</p> | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue.</p> | <p>À 3, 4 et 5 ans - « McCarthy » - Analyse de covariance</p> <p>NS</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-----------------------------|---|--|--|--|--|--|
| <i>Fein et coll. (1984)</i> | <p>États-Unis - Michigan : 313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan</p> <p>(Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Exposition prénatale : sérum du cordon ombilical</p> <p>BPC totaux (µg/L)</p> <p>« Groupe non exposé » (n = 166) : < 3,0</p> <p>« Groupe exposé » (n = 75) : ≥ 3,0</p> | <p>À la naissance – Poids, circonférence crânienne, âge gestationnel – Groupe exposé vs groupe non exposé</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids à la naissance : ↓ 160 g; p < 0,05 (n = 313) ▪ Circonférence crânienne : ↓ 0,7 cm; p < 0,001 (n = 313) ▪ Âge gestationnel : ↓ 8,8 jours; p < 0,05 (n = 313) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le poids maternel avant la grossesse ▪ Type d'accouchement ▪ Consommation alcool, tabac et caféine de la mère avant la naissance | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. |
| | | | <p>Exposition prénatale : consommation de poissons</p> <p>« Groupe non exposé » (n = 71) : Enfants nés de mères n'ayant jamais consommé de poissons du Lac Michigan</p> <p>« Groupe exposé » (n = 242) : Enfants nés de mères ayant consommé plus de 11,8 kg de poissons du Lac Michigan les 6 dernières années</p> | <p>À la naissance – Poids, circonférence crânienne, âge gestationnel, maturité neuromusculaire – Analyse de covariance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids à la naissance : ↓ 190 g; p < 0,05 (n = 313) ▪ Circonférence crânienne : ↓ 0,6 cm; p < 0,01 (n = 313) ▪ Âge gestationnel : ↓ 4,9 jours; p < 0,01 (n = 313) ▪ Maturité neuromusculaire : ↓; p < 0,05 (n = 313) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------------|---|--|---|---|--|--|
| <i>Jacobson et Jacobson (1996)</i> | <p>États-Unis - Michigan : 212 (68% de la collecte originale) enfants âgés en moyenne de 11,02 ans</p> <p>(Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale Selon les niveaux de composite (exposés : E+; référence : E-)</p> <p>Exposition postnatale Selon la concentration de BPC dans le sérum de l'enfant ou selon l'allaitement : - enfants allaités (BF) - enfants nourris au lait maternisé (FF)</p> | <p>Exposition prénatale « Composite » : BPC totaux</p> <p>(µg/g de lipides lait)</p> <p>Enfants non exposés (n = 148) : 1^e quintile : < 0,50 (n = 21) 2^e quintile : 0,50 – 0,74 (n = 45) 3^e quintile : 0,75 – 0,99 (n = 46) 4^e quintile : 1,00 – 1,24 (n = 36)</p> <p>Enfants exposés (n = 30) : 5^e quintile : > 1,25</p> | <p>« WISC », « WRMT- R » et le « WRAT – R » à 11 ans – Analyse de régression multiple suivie lorsque la corrélation était positive du calcul du RR (enfants exposés vs enfants non exposés)</p> <p>« WISC »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score QI : ↓ RR = 3,64; p < 0,001 (n = 178) ▪ Compréhension verbale : ↓ RR = 3,64; p < 0,001 (n = 178) ▪ Capacité à la concentration : ↓ RR = 3,08; p < 0,001 (n = 178) <p>« WRMT-R »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Compréhension à lecture des mots: ↓ RR = 2,3; p < 0,03 (n = 178) ▪ Lecture de textes : corrélation NS (n = 178) ▪ Évaluation globale de la lecture : corrélation NS (n = 178) <p>« WRAT-R »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orthographe : corrélation NS (n = 176) ▪ Arithmétique : corrélation NS (n = 176) | <p>Contrôle de 19 variables dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'éducation et l'âge de la mère ▪ Alcool et tabac avant et durant la grossesse ▪ Le statut marital ▪ Le sexe, l'âge, le niveau scolaire de l'enfant et son classement ▪ Le stress familial ▪ DDT, Pb, Hg sanguins à 11 ans | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le « composite » est une évaluation statistique de l'exposition prénatale par les mesures dans le sérum et lait maternel et dans le sérum du cordon. ▪ Si on compare les 2 groupes les plus exposés (3^e et 4^e quintile) avec le 1^{er} groupe (1^{er} quintile), l'âge équivalent pour la compréhension des mots est de 11,1 ± 1,7 ans (p = 0,02). ▪ Les auteurs ont conclu qu'une exposition intra-utérine aux BPC réduit les fonctions intellectuelles à l'âge scolaire. |
| | | | <p>Exposition postnatale Plasma enfants à 4 et 11 ans : BPC totaux</p> <p>BPC totaux</p> <p>Moyenne ± SD (µg/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasma enfants à 4 ans : 2 ± 3 ▪ Plasma enfants à 11 ans : 1 ± 1 ▪ Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement | <p>« WISC », « WRMT- R » et le « WRAT – R » à 11 ans – Analyse de régression multiple</p> <p>Après contrôle de l'exposition prénatale, aucun effet relié à l'exposition postnatale n'a été observé : NS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 4 ans : NS (n = 156) ▪ À 11 ans : NS (n = 179) ▪ Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement: NS (n = 113) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------------|---|--|--|---|---|--|
| <i>Jacobson et Jacobson (2001)</i> | États-Unis - Michigan : 313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan (Collecte 1980-1981) Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson) | Exposition prénatale Selon les indicateurs de la charge corporelle Exposition postnatale Selon le sérum de l'enfant et / ou selon l'allaitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ enfants allaités (BF) ▪ enfants nourris au lait maternisé (FF) | Exposition prénatale Sérum du cordon : BPC totaux (µg/L) Moyenne ± SD : 2,6 ± 2,0 Étendue : (0,0 – 12,3) (n=139) 1 ^{er} quartile : (0,2 – 1,1) (n = 20) 2 ^e quartile : (1,2 – 2,2) (n = 21) 3 ^e quartile : (2,3 – 3,5) (n = 20) 4 ^e quartile : (3,6 – 7,9) (n = 20) | « NBAS » - Analyse de régression NS (n = 139) « FTII » 7 mois – Analyse de régression L'ensemble du groupe : Score ↓; p = 0,01 (n = 81) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge de la mère ▪ Alcool et tabac chez la mère ▪ Éducation de la mère ▪ Le sexe de l'enfant ▪ Garderie ▪ Double aveugle | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le « composite » est une évaluation statistique de l'exposition prénatale via les mesures dans le sérum et lait maternel et dans le sérum du cordon. ▪ Le composite est fortement corrélé au niveau de la consommation des poissons contaminés chez les mères. ▪ La concentration des BPC totaux dans le sérum maternel a été fournie (moyenne ± SD : 5,7 ± 3,7 µg/L; étendue : 0,2-23,1 µg/L (n =142)). ▪ Les données à l'âge de 11 ans ont été synthétisées dans Jacobson et Jacobson (1996). ▪ Le nombre d'enfants dans chaque quartile a été obtenu dans Jacobson et coll. (1985). |
| | | | Exposition prénatale « Composite » : BPC totaux | « Mc Carthy » à 4 ans – Analyse de régression <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : ↓; p < 0,01 (n = 156) ▪ Échelle verbale : ↓; p < 0,01 (n = 156) ▪ Échelle perceptuelle : NS (n = 156) ▪ Échelle quantitative : ↓; p < 0,05 (n = 156) ▪ Échelle mémorisation : ↓; p < 0,01 (n = 156) ▪ Échelle de motricité : NS (n = 156) | | |
| | | Exposition postnatale Plasma enfants à 4 et 11 ans : BPC totaux Lait maternel (µg/L) : Moyenne ± SD : 23,4 ± 12,7 Étendue : 2,3 – 68,4 (n=112) Sérum à 4 ans (µg/L) : Moyenne ± SD : 2,3 ± 3,2 Étendue : 0,0-19,4 (n = 156) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfant non allaités : 0,3 ▪ Enfants allaités 1 an : 6,8 (n = 54) Sérum à 11 ans (µg/L) : Moyenne ± SD : 0,6 ± 1,4 Étendue : 0,0 – 11,7 (179) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfant non allaités : 0,4 ▪ Enfants allaités 1 an : 2,3 (n = 25) | « FTII » 7 mois et « McCarthy » à 4 ans Aucun effet relié à l'exposition postnatale n'a été observé. | | | |
| | | Consommation de poissons Mères ayant consommé en moyenne 11,8 kg de poissons considérées hautement contaminés | « NBAS » à 0 mois – Analyse de régression + la consommation poissons des mères ↑, + score ↓; p < 0,05 (n = 313) | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------------|--|--|--|---|--|---|
| <i>Jacobson et Jacobson (2002)</i> | <p>États-Unis - Michigan : exposition alimentaire (poisson)</p> <p>(Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Exposition postnatale Selon la durée de l'allaitement, Enfants exposés : ≥ 6 semaines Enfants non exposés : < 6 semaines</p> | <p>Exposition prénatale Sérum du cordon ombilical : BPC totaux (µg/L)</p> <p>1^{er} quartile : 0,2 – 1,1 (n = 20) 2^e quartile : 1,2 – 2,2 (n = 21) 3^e quartile : 2,3 – 3,5 (n = 20) 4^e quartile : 3,6 – 7,9 (n = 20)</p> | <p>« FTII » à 7 mois – Les 2^e, 3^e et le 4^e quartile vs le 1^{er}</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2^e et 3^e quartiles : NS ▪ 4^e quartile : ↓; p < 0,01 (n = 40) <p>« Mc Carthy » à 4 ans – enfants allaités < 6 semaines vs enfants allaités ≥ 6 semaines</p> <p>Enfants allaités < 6 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : NS (n = 56) ▪ Échelle verbale : ↓; p < 0,05 (n = 56) ▪ Échelle perceptuelle : NS (n = 56) ▪ Échelle quantitative : NS (n = 56) ▪ Échelle de mémorisation : ↓; p < 0,05 (n = 56) ▪ Échelle de motricité : NS (n = 56) <p>Enfants allaités ≥ 6 semaines : NS (n = 122)</p> <p>« WISC », « WRAT » et « WRMT » à 11 ans – Enfants allaités < 6 sem. vs enfants allaités ≥ 6 sem.:</p> <p>Enfants allaités < 6 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « WISC » : QI : ↓; p < 0,05 Compréhension verbale : ↓; p < 0,05 (n = 56) Organisation perceptuelle : NS (n = 56) Capacité à la concentration : ↓; p < 0,05 (n = 56) ▪ « WRAT » : Arithmétique : ↓; p < 0,05 (n = 56) Orthographe : NS (n = 56) ▪ « WRMT » (n = 56) : Compréhension des mots : ↓; p < 0,05 (n = 56) <p>Enfants allaités ≥ 6 semaines : « WISC », « WRAT » et « WRMT » : NS (n = 122)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le statut socioéconomique ▪ Âge, statut marital de la mère ▪ La parité ▪ Le nombre d'enfants ▪ Le Home ▪ Éducation, alcool et tabagisme de la mère ▪ Le sexe et le niveau scolaire de l'enfant ▪ PBB et DDT à 4 et 11 ans | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Les effets associés à l'exposition prénatale par le « composite » ont été rapportés dans Jacobson et coll. (1996, 2001). ▪ Après contrôle de l'environnement familial chez les enfants âgés de 11 ans, il n'y avait plus de différences associées à l'allaitement. ▪ Le nombre d'enfants dans chaque quartile a été obtenu dans Jacobson et coll. (1985). |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel - concentration des BPC totaux (µg/L)</p> <p>Moyenne ± SD : 23,4 ± 12,7 Étendue : 2,3 – 68,4 (n = 112)</p> | <p>Aucun effet (n = 112)</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---|---|--|---|--|---|--|
| <p>Jacobson et Jacobson (2003)</p> | <p>États-Unis-Michigan : 313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan (Collecte 1980-1981) Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale Selon les indicateurs de la charge corporelle Exposition postnatale Selon la durée de l'allaitement, Enfants exposés : ≥ 6 semaines Enfants non exposés : < 6 semaines</p> | <p>Exposition prénatale « Composite » : BPC totaux (µg/kg de lipides de lait) Moyenne ± SD : 943,1 ± 1 239,2 (n = 167)</p> | <p>« Continuous Performance Test » et « Sternberg Memory Paradigm » à 4 et à 11 ans , les « Digit Cancellation », « Wisconsin Card Sorting Test », « Stroop Color-Word Test » et WISC-R à 11 ans – Analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 4 ans « Continuous Performance Test » : – Score réponses correctes : NS – Temps de réaction : NS – Erreur de commande : NS « Sternberg Memory Paradigm » : – Score réponses correctes : ↓; p < 0,05 – Temps de réaction : NS – Erreur de commande: ↑; p < 0,01 ▪ À 11 ans « Continuous Performance Test » : NS – Score réponses correctes : NS – Temps de réaction : NS « Digit Cancellation » – Score ↑; p < 0,05 « Wisconsin Card Sorting Test » : NS « Stroop Color-Word Test »: ↓; p < 0,10 « Sternberg Memory Paradigm » – Réponses correctes : ↓; p < 0,05 – Temps de réaction : NS « WISC-R – Digit Span » : NS « WISC-R – Arithmétique » : NS « Mental Rotation » : – Réponses correctes : NS – Temps de réaction : ↑; p < 0,05 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'emploi maternel ▪ L'âge de la mère ▪ Alcool et tabac avant et pendant la grossesse ▪ Le statut marital ▪ Le sexe ▪ Le nombre d'enfants ▪ Le stress familial ▪ « Home » | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le «composite » est un indicateur de l'exposition prénatale basé sur les mesures de BPC dans le sérum et lait maternel et dans le sérum du cordon. Les concentrations suivantes ont été fournies : <i>i</i>) sérum cordon : 2,7 ± 2,1 µg/L (n = 117) et <i>ii</i>) sérum maternel : 5,9 ± 3,8 µg/L (n = 128). ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. ▪ Le « Continuous Performance Test » évalue l'attention soutenue, le « Digit Cancellation », l'attention ciblée, le « Sternberg Memory Paradigm » et le « WISC-R », la mémoire de travail et les « Wisconsin Card Sorting Test » et « Stroop Color-Word Test », la fonction exécutive. ▪ L'exposition postnatale n'a pas été reliée à une diminution de l'attention. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---|---|--|---|--|---|---|
| <i>Jacobson et Jacobson (2003)(suite)</i> | <p>États-Unis-Michigan : 313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan</p> <p>(Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Exposition postnatale Selon la durée de l'allaitement, Enfants exposés : ≥ 6 semaines Enfants non exposés : < 6 semaines</p> | <p>Exposition postnatale Lait maternel : BPC totaux</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>Moyenne ± SD : 859,3 ± 388,2</p> | <p>« Continuous Performance Test » et « Sternberg Memory » à 4 et à 11 ans, les « Digit Cancellation », « Wisconsin Card Sorting », « Stroop Color-Word » et WISC-R à 11 ans – Analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 4 ans « Continuous Performance Test », NS « Sternberg Memory Paradigm » : NS ▪ À 11 ans « Continuous Performance », « Digit Cancellation », « Wisconsin Card Sorting », « Stroop Color-Word », « Sternberg Memory Paradigm », « WISC-R – Digit Span », « WISC-R – Arithmétique », « Mental Rotation » : NS <p>Enfants allaités < 6 semaines vs enfants allaités ≥ 6 semaines</p> <p>Enfants allaités < 6 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 4 ans « Sternberg Memory Paradigm » : – Réponses correctes : ↓; p < 0,01 – Temps de réaction : NS – Erreur de commande : ↑; p < 0,05 « Continuous Performance Test » : NS ▪ À 11 ans « Continuous Performance Test » : Seul erreurs de commande ↑; p < 0,05 « Digit Cancellation » : ↑; p < 0,05 « Wisconsin Card Sorting Test » : – Score ↓; p < 0,05 « Stroop Color-Word Test » : NS « Sternberg Memory Paradigm » – Réponses correctes : ↓; p < 0,05 – Temps de réaction : NS « WISC-R »: – « Digit Span » : ↓; p < 0,05 – « Arithmétique » : ↓; p < 0,05 <p>Enfants allaités ≥ 6 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 4 ans Seul le « Sternberg Memory » pour les erreurs de commande ↑; p < 0,10 ▪ À 11 ans Seul le « Mental rotation » pour le temps de réaction ↑; p < 0,05 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'emploi maternel ▪ L'âge de la mère ▪ Alcool et tabac avant et pendant la grossesse ▪ Le statut marital ▪ Le sexe ▪ Le nombre d'enfants ▪ Le stress familial ▪ « Home » | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le « composite » est un indicateur de l'exposition prénatale basé sur les mesures de BPC dans le sérum et lait maternel et dans le sérum du cordon. Les concentrations suivantes ont été fournies : <i>i</i>) sérum cordon : 2,7 ± 2,1 µg/L (n = 117) et <i>ii</i>) sérum maternel : 5,9 ± 3,8 µg/L (n = 128). ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Le « Continuous Performance Test » évalue l'attention soutenue, le « Digit Cancellation », l'attention ciblée, le « Sternberg Memory Paradigm » et le « WISC-R », la mémoire de travail et les « Wisconsin Card Sorting Test » et « Stroop Color-Word Test », la fonction exécutive. ▪ L'exposition postnatale n'a pas été reliée à une diminution de l'attention. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|--|--|---|--|---|---|
| <i>Weiskopf et coll. (2005)</i> | <p>États-Unis - Départements de santé des états du Wisconsin, Illinois, Indiana, Ohio et du Michigan :</p> <p>567 paires de mère-enfant avec l'acte de naissance ainsi que le poids à la naissance disponibles</p> <p>(Collecte 1970-1993)</p> <p>Étude de cohorte prospective, environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés (E+) La cohorte des capitaines</p> <p>Sujets de référence (E-) Sujets appariés de la population générale</p> | <p>Exposition prénatale Sérum des mères prélevé entre 1994 et 1995</p> <p>BPC totaux (µg/L)</p> <p>Moyenne géométrique (étendue)</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohorte des capitaines (n = 119): 1,76 (0,46 – 12,08) Sujets de référence (n = 24): 0,85 (0,53 – 1,66) <p>La différence est significative (p = 0,0001)</p> | <p>Poids à la naissance < 2 500 g – Analyse de régression</p> <p>NS (n = 143)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Âge de la mère Indice de masse corporelle avant la grossesse Ethnie Statut marital Alcool et cigarette (≥ 5 jours par semaine) Pas de consommation de poissons pendant 72 h avant le prélèvement sanguin | <ul style="list-style-type: none"> Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. Les sujets de référence devaient ne pas avoir consommé de poissons pendant la dernière année et pas plus de 5 repas de poisson depuis 1970. Le poids a été considéré comme une variable dichotomique alors qu'il s'agit d'une variable continue. La cigarette à une fréquence de plus de 5 jours par semaine a un effet sur le poids des bébés. Le coefficient de corrélation entre les BPC et le DDE était de 0,52. |
| | | | <p>DDE (µg/L)</p> <p>Moyenne géométrique (étendue)</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohorte des capitaines (n = 119): 2,03 (0,25 – 10,00) Sujets de référence (n = 24) : 1,0 (0,13 – 5,70) <p>La différence est significative (p = 0,0002)</p> | <p>Poids à la naissance < 2 500 g – Analyse de régression</p> <p>L'augmentation de la concentration de DDE d'une unité était corrélée significativement avec une ↓ du poids de 146 g (p < 0,05)</p> | | |
| | | | <p>Consommation de poissons des Grands Lacs</p> <p>(1970-1977)</p> <ul style="list-style-type: none"> « Bas » : 0 repas « Moyen » : 1-116 repas « Élevé » : 117 repas et + <p>(1978-1984)</p> <ul style="list-style-type: none"> « Bas » : 0 repas « Moyen » : 1-116 repas « Élevé » : 117 et + <p>(1985-1993)</p> <ul style="list-style-type: none"> « Bas » : 0 repas « Moyen » : 1-116 repas « Élevé » : 117 repas et + | <p>Poids à la naissance < 2 500 g – OR (IC 95%) – Groupe « Élevé » vs groupe « Bas » entre 1970 et 1993</p> <p>(1970 – 1977) : OR = 4,9 (1,0-24,5) : NS (n = 173)</p> <p>(1978 – 1984) : OR = 0,2 (0,02-2,4) : NS (n = 170)</p> <p>(1985 – 1993) : OR = 0,3 (0,03-2,6) : NS (n = 168)</p> <p>Sur toute la période, une ↑ du poids de 149 g par catégorie d'année de naissance a été observée.</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|--|--|--|---|--|---|
| <i>Daniels et coll. (2003)</i> | <p>États-Unis – Projet de Collaboration Périnatal (CPP) (12 centres à travers le pays) : -1207 enfants de la cohorte du CPP - 194 enfants ayant eu un score au test « Bayley » à l'âge de 8 mois inférieur d'au moins 1 SD par rapport à la moyenne</p> <p>(Collecte 1997-1999)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Exposition prénatale Plasma maternel</p> <p>BPC 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 et 203</p> <p>(µg/L)</p> <p>Médiane : 2,7</p> <p>IC 95% : 1,8 – 3,7</p> <p>1^{er} interquartile : 0 – 1,24 2^e interquartile : 1,25 – 2,49 3^e interquartile : 2,50 – 3,74 4^e interquartile : 3,75 – 4,99 5^e interquartile : 5,00 – 16,50</p> | <p>« Bayley » à 8 mois – Analyse de corrélation dans l'échantillon total</p> <p>PDI : Tendance NS (n = 1 207)</p> <p>MDI : Tendance NS (n = 1 207)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethnie ▪ Statut socioéconomique ▪ QI et éducation maternels ▪ Statut marital ▪ Tabac ▪ IMC avant la grossesse ▪ DDE ▪ Cholestérol ▪ Triglycérides ▪ Parité ▪ Âge de gestation ▪ Allaitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ 85 % des enfants étaient non allaités et les résultats étaient similaires lorsque les auteurs ont considéré les enfants non allaités seulement. |
| | | | <p>BPC 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 et 203</p> <p>(µg/L)</p> <p>Médiane (Q1-Q3)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Portland (n = 62) : 1,6 (1,0 – 2,3) ▪ New York (1) (n = 109) : 1,8 (1,3 – 2,8) ▪ Nouvelles Orléans (n = 75) : 1,9 (1,4 – 2,5) ▪ Minneapolis (n = 63) : 2,0 (1,5 – 2,8) ▪ Memphis (n = 77) : 2,2 (1,7 – 3,0) ▪ New York (2) (n = 43) : 2,4 (1,8 – 3,9) ▪ Providence (n = 87) : 2,8 (2,3 – 3,5) ▪ Boston (n = 286) : 2,9 (2,2 – 4,4) ▪ Philadelphia (n = 185) : 3,2 (2,3 – 4,5) ▪ Baltimore (n = 89) : 3,2 (2,5 – 4,2) ▪ Buffalo (n = 62) : 3,3 (2,5 – 4,5) ▪ Richmond (n = 69) : 3,7 (2,7 – 4,5) | <p>« Bayley » à 8 mois – Analyse de corrélation dans chacun des centres</p> <p>PDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tendance NS dans 9 centres ▪ Tendance significative à : <ul style="list-style-type: none"> – Providence : ↑; p = 0,01 (n = 87) – Baltimore : ↓; p = 0,02 (n = 89) – Richmond : ↑; p = 0,03 (n = 69) <p>MDI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tendance NS dans 11 centres ▪ Tendance significative en <ul style="list-style-type: none"> – Nouvelle Orléans : ↓; p = 0,04 (n = 75) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <i>Gray et coll. (2005)</i> | <p>États-Unis – Projet de Collaboration Périnatal (CPP) (12 centres à travers le pays) : -732 enfants de la cohorte du CPP -162 enfants ayant eu un score au test QI avec un écart d'au moins 1 SD par rapport à la moyenne</p> <p>(Collecte 1997-1999)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Exposition prénatale: Plasma maternel au troisième trimestre de grossesse</p> <p>BPC (28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 et 203</p> <p>(µg/L)</p> <p>« 25^e centile » : 2,00 « 50^e centile » : 2,85 « 75^e centile » : 4,02 « 95^e centile » : 6,75</p> <p>« 1^{er} interquartile » : 0 – 1,24 « 2^e interquartile » : 1,25 – 2,49 « 3^e interquartile » : 2,50 – 3,74 « 4^e interquartile » : 3,75 – 4,99 « 5^e interquartile » : ≥ 5,00</p> | <p>À 7 ans – « WISC » – Analyse de régression linéaire</p> <p>Échelle du QI : NS (n = 894) Échelle de la performance : NS (n = 894)</p> <p>À 7 ans – « WISC » – Comparaison du score QI du « 1^{er} interquartile » avec le « 5^e interquartile » (moyenne ± SD)</p> <p>« 1^{er} interquartile » : 93,2 ± 1,8 (n = 180) « 5^e interquartile » : 97,6 ± 1,2 (n = 180)</p> <hr/> <p>À 7 ans – « WRAT » – Analyse de régression linéaire</p> <p>Échelle de l'orthographe : NS (n = 894) Échelle de la lecture : NS (n = 894) Échelle de l'arithmétique : NS (n = 894)</p> <p>À 7 ans – « WRAT » – Comparaison du « 1^{er} interquartile » avec le « 5^e interquartile »</p> <p>NS (n = 180)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Race ▪ Éducation de la mère ▪ Index socio-économique ▪ Nombre de personne dans le foyer ▪ Revenu familial ▪ Âge de l'enfant en mois ▪ Méconium et allaitement pendant l'hospitalisation à la naissance | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|--|--|---|--|---|--|
| <i>Stewart et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis : Oswego 293 femmes selon leur consommation de poissons du Lac Ontario. (Collecte 1991-1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Sang du cordon</p> <p>BPC (CI7 à CI9) (µg/kg de lipides)</p> <p>4 groupes d'exposition</p> <p>« Non détectable » (ND) (n = 173)</p> <p>« Bas » (n = 39) : 0 - 23,2</p> <p>« Moyen » (n = 40) : 23,3 – 132,7</p> <p>« Élevé » (n = 40) : >132,7</p> | <p>« NBAS » entre 12 et 24 heures et entre 25 et 48 heures après la naissance – Analyse de tendance linéaire</p> <p>De 12 à 24 heures après la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Habituation : NS (n = 293) ▪ Autonomie : NS (n = 293) ▪ Réflexes anormaux : NS (n = 293) <p>De 25 à 48 heures après la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Habituation: ↓; p < 0,05 (n = 292) ▪ Autonomie: ↓; < 0,05 (n = 292) ▪ Réflexes anormaux: ↑ NS (n = 292) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs démographiques ▪ État de santé et de nutrition ▪ Caractéristiques de l'enfant à la naissance. ▪ Usage de substances : tabac, thé, alcool etc. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Les BPC CI 7 à CI 9 sont : BPC 170/190, 170, 174, 177, 179, 180, 183, 185, 187/181, 194, 195, 199, 203/196, 206. ▪ Aucune relation n'a été observée entre le DDE, HCB, mirex et Pb sanguin ou le Hg dans les cheveux de la mère et les scores au test « NBAS ». |
| | | | <p>Consommation de poissons</p> <p>lbs de poissons en équivalent BPC</p> <p>« Bas » : 0</p> <p>« Moyen » : 1 – 39,99</p> <p>« Élevé » : > 40</p> | <p>« NBAS » entre 12 et 24 heures et entre 25 et 48 heures après la naissance – Analyse de tendance linéaire</p> <p>De 12 à 24 heures après la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Habituation : NS (n = 293) ▪ Autonomie : NS (n = 293) ▪ Réflexes anormaux : NS (n = 293) <p>De 25 à 48 heures après la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Habituation: ↓; p < 0,001 (n = 293) ▪ Autonomie: ↓; p < 0,001 (n = 293) ▪ Réflexes anormaux: ↑; p < 0,001 (n = 293) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|---|---|--|---|--|--|
| <i>Darvill et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis : Oswego 247 / 293 enfants nés de mères groupées selon leur consommation de poissons contaminés du lac Ontario. (Collecte juin 1991 - juin 1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective</p> | <p>Exposition prénatale Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle basée sur le sang du cordon</p> <p>Exposition postnatale Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle basée sur le lait maternel</p> | <p>Exposition prénatale Sang du cordon (µg/kg de poids humide)</p> <p>BPC totaux (n = 293)</p> <p>« 1er quartile » (n = 73) : 0 – 0,17 « 2e quartile » (n = 73) : 0,18 – 0,52 « 3e quartile » (n = 73) : 0,52 – 1,10 « 4e quartile » (n = 74) : > 1,10</p> <p>BPC (Cl 7 à Cl 9) (n = 293)</p> <p>« Non détectable » (n = 173) : ND « Bas » (n = 40) : 0 – 0,02 « Moyen » (n = 40) : 0,02 – 0,09 « Élevé » (n = 40) : > 0,09</p> | <p>Score au FTII à 6 et à 12 mois – Analyse de tendance</p> <p>BPC totaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois: Score ↓; p < 0,05 (n = 230) ▪ 12 mois: Score ↓; p < 0,05 (n = 219) <p>BPC Cl7 à Cl9</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois: NS (n = 230) ▪ 12 mois: Score ↓; p < 0,05 (n = 219) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs démographiques ▪ « HOME » ▪ État de santé et de nutrition ▪ Caractéristiques de l'enfant à la naissance. ▪ Usage de substances : tabac, thé, alcool etc ▪ DDE ▪ MeHg ▪ Pb ▪ Mirex | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les échantillons de lait ont été recueillis entre 1 et 3 mois après la naissance. ▪ ND signifie non détectable. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. |
| | | | <p>Exposition postnatale Lait maternel (n = 86) (µg/kg de lipides)</p> <p>BPC totaux</p> <p>« 25^e centile » : 87,0 « 50^e centile » : 153,0 « 75^e centile » : 249,0</p> | <p>Score au FTII à 6 et à 12 mois – Analyse de régression</p> <p>Aucune corrélation entre le test FTII et l'exposition postnatale aux BPC ajustés en terme de contenu lipidique ou de poids humide (n = 86).</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|--|--|---|---|--|--|
| <i>Stewart et coll. (2003a)</i> | <p>États-Unis - Oswego :</p> <p>212 / 293 enfants nés de mères groupées selon la consommation de poissons contaminés du Lac Ontario.</p> <p>(Collecte 1991-1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective</p> | <p>Sujets exposés Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Exposition prénatale Sang du cordon</p> <p>BPC (CI 7 à CI 9) : BPC 170, 174, 177, 179, 180, 181 183, 185, 187, 190, 194, 195, 196, 199, 203, 206.</p> <p>(µg/kg de poids humide)</p> <p>4 groupes d'exposition</p> <p>« Non détectable » (n = 113) : ND « Bas » : 0 – 0,02 « Moyen » : 0,02 – 0,09 « Élevé » : > 0,09</p> | <p>Test McCarthy à 38 et 54 mois – Analyse de tendance linéaire</p> <p>À 38 mois (n = 194)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI: ↓; p < 0,01 ▪ L'échelle de la perception : ↓; p < 0,05 ▪ L'échelle quantitative : ↓; p < 0,05 <p>À 54 mois (n = 197)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : NS ▪ L'échelle de la perception : NS ▪ L'échelle quantitative : NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs démographiques ▪ HOME ▪ État de santé et de nutrition ▪ Caractéristiques de l'enfant à la naissance ▪ Usage de substances : tabac, thé, alcool etc ▪ DDE ▪ MeHg | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les groupes d'exposition sont les mêmes que dans Stewart et coll. (2000). Seulement l'unité de mesure a changé. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. ▪ GCI correspond à l'indice cognitif général. ▪ Le nombre d'enfants était réparti entre les groupes comme suit : <ul style="list-style-type: none"> - À 38 mois : « Non détectable » : n = 113; « Bas » : n = 27; « Moyen » : n = 25; « Élevé » : n = 29. - À 54 mois : « Non détectable » : n = 119; « Bas » : n = 24; « Moyen » : n = 28; « Élevé » : n = 26. |
| | | | <p>Consommation de poissons</p> | <p>Test McCarthy à 38 et 54 mois - Analyse de tendance linéaire</p> <p>Aucune association</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-----------------------------------|--|---|---|--|---|---|
| <i>Steuerwald et coll. (2000)</i> | Îles Faroe- 182 paires de mère-enfant à l'hôpital national situé à Thorshavn (Collecte entre 1994 et 1995) Étude de cohorte | Sujets exposés Selon indicateurs de la charge corporelle Sujets de référence Selon indicateurs de la charge corporelle | Sérum maternel prélevé à 34 semaines Moyenne (étendue) (µg/kg de lipides) ΣBPC ((BPC 138, 153 et 180) x 2) : 1 120 (40 – 18 400) p,p'-DDE : 720 (180 – 8 000) | À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » - analyse de régression NS (n = 173) THS, TT3, FT4 TT4 – Analyse de régression NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs prédictifs potentiels a priori | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p >0,05. ▪ L'association observée entre l'exposition au mercure et le score au test « Prechtl neurological exam » correspondrait à celle provoquée par une réduction de l'âge gestationnel de trois semaines. |
| | | | Sérum du cordon ombilical Moyenne (étendue) (µg/L) Mercure : 2,54 (0,70 – 8,74) | À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression r = -2; p = 0,03 (n = 167) THS, TT3, FT4 TT4 dans plasma maternel et plasma du cordon ombilical – Analyse de régression NS | | |
| | | | Lait maternel Moyenne (étendue) (µg/kg de lipides) ΣBPC ((BPC 138, 153 et 180) x 2) : 1 520 (70 – 18 500) p,p'-DDE : 870 (50 – 13 700) | À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression NS (n = 168) THS, TT3, FT4 TT4 dans plasma maternel et plasma du cordon ombilical – Analyse de régression NS | | |
| | | | Cheveux de la mère Moyenne (étendue) (µg/L) Mercure : 4,08 (0,36 – 16,3) | À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression NS THS, TT3, FT4 TT4 dans plasma maternel et plasma du cordon ombilical – Analyse de régression NS | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|----------------------------------|---|--|---|--|--|---|
| <i>Grandjean et coll. (2001)</i> | <p>Îles Faroe : 442 enfants faisant partie de la cohorte générée entre 1986 et 1987</p> <p>(Collecte 1993)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Exposition prénatale : Tissu du cordon ombilical</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 170, 180</p> <p>Médiane (interquartile)</p> <p>Sur la base du poids humide (µg/kg de poids humide) :</p> <p>1,88 (1,12 – 3,10)</p> <p>Sur la Base du contenu lipidique (µg/kg de lipides) :</p> <p>1 020 (530 – 1 710)</p> | <p>« NES2 », « WISC-R », « Boston Naming », « Bender visual Motor Scale » et « CVLT » à 7 ans – Analyse de régression</p> <p>Sur la base du poids humide</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « NES2 CPT » : <ul style="list-style-type: none"> - Temps de réaction : ↓; p = 0,03 (n = 420) - Réponses incorrectes : NS ▪ « NES2 Hand-Eye Coordination » : NS ▪ « NES2 Finger Tapping » : NS ▪ « WISC-R » : <ul style="list-style-type: none"> - « Digit Span » : NS (n = 418) - « Similarities » : NS (n = 288) - « Blocs designs » : NS (n = 417) ▪ « Boston Naming » : <ul style="list-style-type: none"> - Sans repère : p = 0,09 (n = 393) - Avec repère : p = 0,03 (n = 392) ▪ « Bender visual Motor Scale » : NS ▪ « CVLT » : NS <p>Sur la Base du contenu lipidique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « NES2 » : NS ▪ « WISC-R » : NS ▪ « Bender visual Motor Scale » : NS ▪ « Boston Naming » : NS ▪ « CVLT » : NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Sexe ▪ Tests neuro-psychologiques de la mère ▪ Éducation / profession des parents ▪ Moyen de garde ▪ Hg | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. ▪ Les limites de cette étude à attribuer un effet aux BPC sont reliées à l'exposition simultanée de la population au mercure (r = 0,42 pour BPC dans sang total). |
| | | | <p>Sang du cordon ombilical</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 170, 180</p> <p>Corrélation entre le tissu et le sang du cordon ombilical :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,90 pour le poids humide ▪ 0,87 pour ajustement lipidique | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|---|--|--|---|---|--|
| <i>Huisman et coll. (1995a)</i> | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans).</p> <p>(Collecte 1990-1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>ΣBPC 118, 138, 153, 180</p> <p>(µg/L) « 5^e centile » : 1,00 « 50^e centile » : 2,04 « 95^e centile » : 3,81</p> | <p>« Prechtl neurological examination » entre le 10^e et le 21^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%)</p> <p>NS (n = 415)</p> | <p>Exposition prénatale :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge maternel ▪ Le centre ▪ Alcool ▪ Interaction entre la consommation d'alcool et l'âge <p>Exposition postnatale :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le centre ▪ Exposition prénatale | <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Prechtl neurological examination » est un test néonatal qui comporte deux échelles, la première évaluant les réflexes et la seconde le tonus postural. ▪ Les résultats ont été rapportés en termes de odds ratio (OR) associés au double de la concentration des BPC ou dioxines. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Le groupe de référence a reçu gratuitement le lait de formule. |
| | | | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>ΣBPC 118, 138, 153, 180</p> <p>(µg/L) « 5^e centile » : 0,18 « 50^e centile » : 0,38 « 95^e centile » : 0,86</p> | <p>« Prechtl neurological examination » entre le 10^e et le 21^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%)</p> <p>NS (n = 373)</p> | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel 2 semaines après la naissance</p> <p>ΣBPC 118, 138, 153, 180 :</p> <p>(µg/kg de lipides) « 5^e centile » : 205,11 « 50^e centile » : 404,77 « 95^e centile » : 722,67</p> <p>« Groupe exposé » : ≥ 540 « Groupe non exposé » : < 540</p> | <p>« Prechtl neurological examination » entre le 10^e et le 21^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%)</p> <p>« Groupe exposé » vs « Groupe non exposé »</p> <p>3,4 (IC = 1,6 – 7,1) (n = 194)</p> | | |
| | | | <p>Moyenne (ng TEQ/kg lipides)</p> <ul style="list-style-type: none"> - BPC coplanaires : 16,05 - Dioxines et furannes : 30,19 | <ul style="list-style-type: none"> - BPC coplanaires : 1,67 (0,97 – 2,87) (n = 194) - Dioxines et furannes : 3,12 (1,36 – 7,18) (n = 1760) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|---|--|--|---|--|--|
| <i>Huisman t coll. (1995b)</i> | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans).</p> <p>(Collecte 1990-1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse ΣBPC118, 138, 153, 180</p> <p>(µg/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants allaités : « 5^e centile » : 1,1 « 50^e centile » : 2,2 « 95^e centile » : 4,0 ▪ Enfants non allaités : « 5^e centile » : 0,95 « 50^e centile » : 1,9 « 95^e centile » : 3,6 | <p>À 18 mois – Examen neurologique – Score moyen – Régression linéaire multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sur les 418 enfants dans la présente étude, 408 présentaient une condition neurologique normale. ▪ « Groupe normal » : 48 (étendue = 34 – 55) ▪ « Groupe légèrement anormal » (n=9) et « Groupe anormal » (n=1): 42 (étendue = 38 – 45) La différence était NS (n = 418) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables sociales ▪ Variables périnatales ▪ Variables obstétricales | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Le groupe de référence a reçu gratuitement le lait de formule. ▪ L'examen neurologique était adapté à l'âge de l'enfant et le score maximal était de 57. ▪ * Signifie que le résultat était significativement différent chez les enfants allaités par rapport à ceux non allaités. |
| | | | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical ΣBPC118, 138, 153, 180</p> <p>(µg/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants allaités : « 5^e centile » : 0,20 « 50^e centile » : 0,43 « 95^e centile » : 0,99 ▪ Enfants non allaités : « 5^e centile » : 0,16 « 50^e centile » : 0,34 « 95^e centile » : 0,80 | | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel 2 semaines après la naissance Moyenne (ng TEQ/kg lipides)</p> <p>BPC coplanaires : « 5^e centile » : 17 « 50^e centile » : 33 « 95^e centile » : 61</p> <p>Dioxines et furannes : Non détectable</p> | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---|---|---|---|---|--|--|
| <i>Koopman-Esseboom et coll. (1996)</i> | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Enfants allaités plus de 6 semaines (BF) (n = 105)</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au troisième trimestre de grossesse</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 180</p> <p>(µg/L) Moyenne (n = 207) : 2,2 SD : 1,0</p> | <p>À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Analyse de régression multiple</p> <p>PDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mois : ↓; p < 0,05 (n = 207) ▪ 7 mois : NS (n = 207) ▪ 18 mois : NS (n = 207) <p>MDI : NS à 3, 7 et 18 mois (n = 206)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables sociales ▪ Variables périnatales ▪ Variables obstétricales ▪ Le centre ▪ Allaitement ▪ Durée de l'allaitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ À l'âge de 3, 7 et 18 mois, l'exposition postnatale a été évaluée par le produit de la concentration BPC-dioxine (mesurée en ng TEQ/kg de lipides) et le nombre de semaines d'allaitement. ▪ À l'âge de 3 mois, lorsque la concentration des BPC dans le cordon ombilical est multipliée par 2, le score PDI était affaibli de trois points (p = 0,02). ▪ À 3 mois, le « Groupe Bas » était composé d'enfants non allaités, le « Groupe Moyen », d'enfants allaités entre 6 et 10 semaines et le « Groupe Élevé », d'enfants allaités entre 11 et 12 semaines. ▪ À 7 et à 18 mois, le « Groupe Bas » était composé d'enfants non allaités, le « Groupe Moyen », d'enfants allaités entre six et 16 semaines et le « Groupe Élevé », d'enfants allaités plus de 16 semaines. |
| | | <p>Sujets de référence Enfants nourris au lait maternisé pendant 7 mois (FF) (n = 102)</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 180</p> <p>(µg/L)</p> <p>Moyenne (n = 207) : 0,5 SD : 0,3</p> | <p>À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Analyse de régression multiple</p> <p>PDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mois : NS (n = 175) ▪ 7 mois : NS (n = 207) ▪ 18 mois : NS (n = 207) <p>MDI : NS à 3, 7 et 18 mois (n = 207)</p> | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 180 (µg/kg de lipides) 419 ± 173</p> <p>ng TEQ/kg de lipides Moyenne : 66,6 SD : 24,2 ng TEQ/kg de lipides x nombre de semaines d'allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 3 mois <p>« Groupe bas » : 168 – 617 « Groupe moyen » : 618 – 810 « Groupe élevé » : 811 – 1 860</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 7 et à 18 mois <p>« Groupe bas » : 168 – 769 « Groupe moyen » : 770 – 1 289 « Groupe élevé » : 1 290 – 4 340</p> | <p>À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Comparaison enfants allaités vs enfants non allaités</p> <p>NS (n = 100) (les enfants allaités obtiennent les scores plus élevés)</p> <p>Comparaison du « Groupe moyen », « Groupe élevé » au « Groupe bas »</p> <p>PDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mois : NS (n = 80) ▪ 7 mois : « Groupe moyen » : ↓ 10 points; p = 0,05 (n = 53) « Groupe élevé » : ↓ 8 points; p = 0,05; (n = 54) ▪ 18 mois : NS (n = 80) <p>MDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3, 7 et 18 mois : NS (n = 80) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--|---|--|---|--|--|---|
| <i>Lanting et coll. (1998a et b)</i> | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans).</p> <p>(Collecte 1990-1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>ou enfants allaités</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>ou enfants non allaités</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse ΣBPC 118, 138, 153, 180 (n = 394) (µg/L)</p> <p>« 5^e centile » : 1,0 « 50^e centile » : 2,0 « 95^e centile » : 3,8</p> | <p>À 42 mois – Examen neurologique – Régression linéaire multiple</p> <p>NS</p> <p>« Légèrement anormale » : 12 enfants (3%)</p> <p>« Symptômes de diplégie » : un enfant</p> <p>« Normale » : 381 enfants soit 97%</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables sociales ▪ Variables périnatales ▪ Variables obstétricales ▪ Le centre ▪ Allaitement ▪ Durée de l'allaitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Le groupe de référence a reçu gratuitement le lait de formule. ▪ Aucune différence de scores n'a été attribuée à l'exposition pré- ou postnatale aux BPC ou aux dioxines et furannes. ▪ L'examen neurologique était adapté à l'âge de l'enfant et le score maximal était de 56. ▪ Les scores moyens obtenus à l'examen neurologique étaient de 43, 52 et 55 pour le cinquième, 50^e et 95^e centile, respectivement. |
| | | | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical ΣBPC 118, 138, 153, 180 (n = 352) (µg/L)</p> <p>« 5^e centile » : 0,2 « 50^e centile » : 0,4 « 95^e centile » : 0,9</p> | <p>À 42 mois – Examen neurologique – Régression multiple linéaire</p> <p>NS</p> <p>Pourcentage de chacune des catégories chez enfants allaités (n = 200) et chez enfants non allaités (n = 194)</p> <p>« Anormal » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 1% ▪ Non allaités : 1% <p>« Légèrement anormal » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 5% ▪ Non allaités : 5% <p>« Normale » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 94% ▪ Non allaités : 94% | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines (ng TEQ/kg lipides)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEQ dioxines (n = 170) « 5^e centile » : 14,9 « 50^e centile » : 28,8 « 95^e centile » : 51,5 ▪ TEQ BPC coplanaires (n = 186) « 5^e centile » : 6,8 « 50^e centile » : 14,5 « 95^e centile » : 31,9 ▪ TEQ BPC mono-ortho-chlorés (n=186) « 5^e centile » : 6,9 « 50^e centile » : 14,2 « 95^e centile » : 24,8 ▪ TEQ BPC di-ortho (n = 186) « 5^e centile » : 2,1 « 50^e centile » : 4,2 « 95^e centile » : 7,8 | <p>À 42 mois – Examen neurologique – Régression multiple linéaire</p> <p>NS</p> | | |
| <p>Exposition postnatale : Plasma enfants à l'âge de 42 mois ΣBPC 118, 138, 153, 180 (µg/L)</p> <p>« 5^e centile » : 0,1 « 50^e centile » : 0,4 « 95^e centile » : 1,9</p> | <p>À 42 mois – Examen neurologique – Régression multiple linéaire</p> <p>NS</p> | | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|---|--|--|--|--|---|
| <i>Patandin et coll. (1999)</i> | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans).</p> <p>(Collecte 1990-1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Ou enfants allaités</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de grossesse ΣBPC118, 138, 153, 180 (n = 415) (µg/L) « 5^e centile » : 1,0 « 50^e centile » : 2,04 « 95^e centile » : 3,81</p> | <p>À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » (n=415) <ul style="list-style-type: none"> – Processus séquentiel : ↓; p=0,005 – Processus simultané ↓; p < 0,02 – Échelle cognitive : ↓; p=0,02 ▪ « RDLS » : NS (n = 190) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ HOME ▪ Parité ▪ Âge maternel ▪ QI parental ▪ Éducation parentale ▪ Sexe ▪ Le centre ▪ Alcool et tabac pendant la grossesse ▪ Allaitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour le « RDLS », seule l'échelle de la compréhension verbale a été évaluée. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ * L'exposition prénatale évaluée dans le plasma maternel. Dans la stratification selon l'allaitement, lorsque l'exposition prénatale a été considérée dans le cordon ombilical, seul le « RDLS » chez les enfants non allaités présentait une association significative du même type. ▪ Patandin et coll. (1999) ont catégorisé l'exposition prénatale estimée par les concentrations dans le plasma maternel selon cinq groupes : i) < 1,5; ii) 1,5 – 1,99; iii) 2,0 – 2,49; iv) 2,5 – 2,99 et v) ≥ 3 µg/L. Le groupe le plus exposé (i.e. ≥ 3 µg/L) présentait un score au test « K-ABC », pour les 3 échelles, plus faible (quatre points) comparé au groupe le moins exposé (i.e. < 1,5 µg/L). |
| | | <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Ou enfants non allaités</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical ΣBPC118, 138, 153, 180 (n = 373) (µg/L) « 5^e centile » : 0,18 « 50^e centile » : 0,38 « 95^e centile » : 0,86</p> | <p>À 42 mois – Analyse de régression – « K-ABC » et « RDLS »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » <ul style="list-style-type: none"> – Processus séquentiel : NS (n = 373) – Processus simultané ↓; p < 0,05 (n = 345) – Échelle cognitive : NS (n = 373) ▪ « RDLS » : NS (n = 90) | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines) ΣBPC118, 138, 153, 180 (n = 193) (µg/kg de lipides) « 5^e centile » : 205 « 50^e centile » : 405 « 95^e centile » : 723 « 5^e centile », « 50^e centile », « 95^e centile » respectivement (ng TEQ/kg lipides)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEQ dioxines (n = 176) 17,0; 33,4; 59,8 ▪ TEQ BPC coplanaires (n = 194) 7,1; 14,5; 31,7 ▪ TEQ BPC mono-ortho- (n = 195) 6,8; 14,2; 24,8 | <p>À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » (n = 193) <ul style="list-style-type: none"> – Processus séquentiel : NS – Processus simultané ↓; p < 0,05 – Échelle cognitive : NS ▪ « RDLS » : NS (n = 100) | | |
| | | | <p>Plasma enfants à l'âge de 42 mois ΣBPC118, 138, 153, 180 (µg/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants allaités (n = 154) : « 5^e centile » : 0,29 « 50^e centile » : 0,78 « 95^e centile » : 1,90 ▪ Enfants non allaités (n = 145) « 5^e centile » : 0,10 « 50^e centile » : 0,20 « 95^e centile » : 1,49 | <p>Par rapport à l'exposition prénatale* – Analyse de régression</p> <p>Les enfants allaités :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » : NS (n = 195) ▪ « RDLS » : NS (n = 100) <p>Les enfants non allaités :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » (n = 178) <ul style="list-style-type: none"> – Processus séquentiel : ↓; – p = 0,006 – Processus simultané ↓; p = 0,002 – Échelle cognitive ↓; p = 0,007 ▪ « RDLS » : ↓; p = 0,03 (n=90) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------------|--|---|---|--|--|--|
| <i>Vreugdenhil et coll. (2002a)</i> | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5ans). (Collecte 1990-1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés: Enfants allaités sur plus de 6 semaines (BF) (n = 194)</p> <p>Sujets de référence: Enfants nourris au lait maternisé sur 7 mois (FF) (n = 178)</p> | <p>Exposition prénatale : plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 180 (µg/L)</p> <p>Médiane (étendue)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités + non allaités : 2,04 (0,59 – 7,35) ▪ Allaités : 2,22 (0,73 – 7,35) ▪ Non allaités : 1,85 (0,59 – 5,08) | <p>McCarthy à 84 mois – Comparaison des enfants allaités et non allaités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : p < 0,05 (n = 372) ▪ Échelle de mémorisation : p < 0,05 (n = 372) ▪ Échelle de la motricité : NS (n = 372) <p>McCarthy à 84 mois – Régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : NS ▪ Échelle de mémorisation : NS ▪ Échelle de la motricité : NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants nés à terme sans complication ▪ Âge et poids de la mère ▪ Alcool et tabac chez la mère ▪ Quotient intellectuel maternel ▪ Niveau de stimulation intellectuelle à la maison | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. ▪ L'exposition postnatale a été estimée par le produit de la concentration des BPC et le nombre de semaines d'allaitement. |
| | | | <p>Exposition prénatale : plasma du cordon</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 180 (µg/L)</p> <p>Médiane (étendue)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités + non allaités : 0,38 (0,08 – 2,08) ▪ Allaités : 0,38 (0,08 – 2,08) ▪ Non allaités : 0,34 (0,08 – 1,98) | | | |
| | | | <p>Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après la naissance</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 180 : 403,66 (158,35 – 1226,38)</p> <p>Total TEQ: 63,3 (24,16 – 136,54)</p> <p>ΣBPC 20 « non dioxin-like »: 451,05 (186,11 – 1121,02)</p> | <p>McCarthy à 84 mois – Régression multiple</p> <p>Aucune association observée avec les scores au test Mc Carthy (n = 194)</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--|---|---|--|--|--|---|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><i>Vreugdenhil et coll. (2004a)</i></p> | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche (Collecte juin 1990-février 1992) Étude de cohorte, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Enfants allaités plus de 6 semaines (BF) (n = 105) Sujets de référence Enfants nourris au lait maternisé pendant 7 mois (FF) (n = 102)</p> | <p>Exposition prénatale : plasma maternel</p> <p>Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>Σ BPC 118,138, 153, 180 « Exposition basse » : 1,40 (0,59 - 1,93) « Exposition élevée » : 3,22 (2,51-5,08)</p> <p>Exposition prénatale : plasma du cordon ombilical</p> <p>Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>Σ BPC 118,138, 153, 180 « Exposition basse » : 0,29 (0,08 - 0,63) « Exposition élevée » : 0,56 (0,25 -1,98)</p> | <p>« SRTT », « TOL », « AVLT » et le « Complex Figure Test Performance » à l'âge de 7ans – Analyse de régression multiple</p> <p>« exposition élevée » versus « exposition basse »</p> <p>« SRTT »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temps de réponse : ↑; p = 0,041 (n = 82) ▪ Variation du SD: ↑; p = 0,002 (n = 82) <p>« TOL »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Performance : ↓; p = 0,007 (n = 83) <p>« Complex Figure Test Performance » : NS (n = 83)</p> <p>« AVLT » : NS (n = 83)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Né à terme de 37 à 40 semaines sans complications ni maladies ▪ Race blanche ▪ Parité ▪ Éducation maternelle, profession des parents ▪ Tabac chez un ou les deux parents | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les auteurs ont invité les 26 enfants de la cohorte les plus et les moins exposés à la fois chez les BF et chez les FF à participer à l'étude. ▪ Parmi les enfants allaités, les auteurs ont considéré ceux allaités entre 6 et 16 semaines (BF_{court}) et ceux allaités plus de 16 semaines (BF_{long}). ▪ L'exposition prénatale a été évaluée par les niveaux des BPC dans le plasma maternel et le plasma ombilical. |
| | | | <p>Lait maternel</p> <p>Médiane (étendue) (µg/kg de lipides)</p> <p>Σ BPC 118,138, 153, 180 « Exposition basse » : 275,7 (173,7-566,1) « Exposition élevée » : 572,5 (333,6 – 804,5)</p> <p>Σ BPC « non dioxin-like » « Exposition basse » : 297,4 (204,6-578,6) « Exposition élevée » : 608,5 (347,2-890,5)</p> <p>Total TEQ BPC et dioxines « Exposition basse » : 46,24 (28,06 – 88,20) « Exposition élevée » : 84,05 (58,00 – 111,41)</p> | <p>« SRTT », « TOL », « AVLT » et le « Complex Figure Test Performance » - Analyse par régression multiple</p> <p>BF_{Long} et BF_{court} versus FF</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « TOL » BF_{long}:Performance ↓; p = 0,015 (n = 61) ▪ « Complex Figure Test Performance » (stratégie de copie seulement) BF_{long} : ↓; p = 0,038 (n = 61) BF_{court} : ↓; p = 0,028 (n = 61) ▪ « AVLT » et « SRTT »: NS <p>BF_{long} versus BF_{court}</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « SRTT », « TOL » et « Complex Figure Test Performance » : NS (n = 44) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|--|---|---|---|---|---|
| <i>Winneke et coll. (1998)</i> | <p>Allemagne : 171 paires de mère – enfant</p> <p>(Collecte octobre 1993- mai 1995)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Enfants allaités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 semaines à 4 mois ▪ plus de 4 mois <p>Sujets de référence</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants non allaités ▪ Enfants allaités au plus 2 semaines | <p>Exposition prénatale : sang du cordon ombilical</p> <p>ΣBPC 138, 153, 180</p> <p>(µg/L)</p> <p>Moyenne ± SD : 0,55 ± 0,19 5^e – 95^e centile : 0,23 – 0,89</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>Moyenne ± SD : 218,0 ± 100,2 5^e – 95^e centile : 83,0 – 355,4</p> | <p>À 7 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>MDI : NS (n = 169) PDI : NS (n = 169)</p> | <p>Variables maternelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Éducation ▪ Vocabulaire ▪ Tabac ▪ Alcool ▪ HOME <p>Variables reliées à l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids à la naissance ▪ Allaitement ▪ Durée de l'allaitement ▪ Apgar ▪ PB dans cordon ▪ Maladies néonatales | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Dans cette cohorte, la proportion de famille avec un niveau d'éducation bas était faible. |
| | | | <p>Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après l'accouchement</p> <p>ΣBPC 138, 153, 180</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>Moyenne ± SD : 426,5 ± 184,4 5^e – 95^e centile : 167,0 – 749,0</p> | <p>À 7 mois – « FTII » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>MDI : NS (n = 131)</p> <p>PDI : β = -0,69 ; p = 0,048 (n = 131)</p> | | |
| | | | | <p>À 7 mois – « FTII » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>NS (n = 131)</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|----------------------------------|---|---|--|---|---|--|
| <i>Walkowiak et coll. (2001)</i> | <p>Allemagne : 171 paires de mère avec leur enfant (126 à 2 semaines et 91 à 42 mois)</p> <p>(Collecte octobre 1993- mai 1995)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Enfants allaités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 semaines à 4 mois ▪ plus de 4 mois <p>Sujets de référence</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants non allaités ▪ Enfants allaités au plus 2 semaines | <p>Exposition prénatale : sang du cordon ombilical</p> <p>ΣBPC 138, 153, 180</p> <p>Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>0,39 (0,11 - 0,83)</p> | <p>« Bayley » et « K-ABC » - Analyse de régression multiple</p> <p>« Bayley » PDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 mois: NS (n = 110) ▪ 18 mois: ↓; p = 0,06 (n = 112) ▪ 30 mois: ↓; p = 0,035 (n = 104) ▪ de 7 à 30 mois: ↓; p = 0,025 (n = 104) <p>« Bayley » MDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 mois: NS (n 1100) ▪ 18 mois: ↓; p = 0,045 (n = 112) ▪ 30 mois: ↓; p = 0,05 (n = 104) ▪ de 7 à 30 mois: ↓; p = 0,015 (n = 104) <p>« K-ABC »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 42 mois : ↓; p = 0,028 (n = 87) <p>« K-ABC » à 42 mois - Analyse de régressions multiples</p> <p>Le score ↓; p = 0,031 (n = 87)</p> | <p>Facteurs examinés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge de gestation ▪ Naissance à terme ▪ Alcool, tabac et indice de masse corporelle de la mère ▪ Voisinage ▪ Occupation et éducation des parents ▪ Ictère néonatal ▪ Pb dans cordon ▪ Parité ▪ Apgar de 78 à 5 minutes | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. ▪ Pour les auteurs, un effet prénatal qui s'exprimerait ultérieurement reste possible. ▪ Le « HOME » avait un impact positif sur les scores aux tests « Bayley » et « K-ABC » et son impact apparaissait contrecarrer l'effet négatif de l'exposition aux BPC. |
| | | | <p>Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après l'accouchement</p> <p>ΣBPC 138, 153, 180</p> <p>Médiane (étendue) (µg/kg lipides)</p> <p>404 (126 - 679)</p> | | | |
| | | | <p>Sérum sang à 42 mois selon la durée de l'allaitement</p> <p>ΣBPC 138, 153, 180</p> <p>Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>1,22 (0,23 – 3,35)</p> <p>- « Bas » < 2 semaines : 0,36 (0,14 - 4,39)</p> <p>- « Moyen » 2 semaines à 4 mois : 0,68 (0,31-1,79)</p> <p>- « Élevé » > 4 mois : 1,77 (0,29 – 3,52)</p> | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <i>Rylander et coll. (1998)</i> | Suède – Côte Est : 192 femmes ayant un enfant entre 1973 et 1991 (Collecte en 1995) Étude cas-témoin exposition environnementale (poisson) | Cas : 57 épouses de pêcheurs Témoins : 162 femmes | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel en 1995</p> <p>BPC 153</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>Cas : 190 (40 – 780) Contrôles : 160 (20 – 570)</p> <p>Variable catégorique : « Groupe non exposé » : ≤ 200 « Groupe exposé » : > 200</p> | <p>Poids à la naissance – Analyse de régression linéaire</p> <p>L'augmentation de la concentration de 100 µg/kg de lipides a été reliée à un risque de ↓ du poids de : OR = 1,18; IC 95% = 0,86 – 1,63 (n = 192)</p> <p>Poids à la naissance – OR – Les cas vs les contrôles</p> <p>OR = 1,8; IC 95% = 0,8 – 4,0 (n = 192)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge maternel ▪ Tabac pendant l'année de naissance de l'enfant | <ul style="list-style-type: none"> ▪ En 1995, des prélèvements sanguins ont été réalisés chez les mères. ▪ La concentration des BPC pendant l'année de la naissance de l'enfant a été estimée par un modèle cinétique en assumant une réduction de la charge corporelle en BPC de 33% par période d'allaitement et une demi-vie des BPC de cinq ans en dehors de cette période. ▪ Rylander et coll. (1998) ont simulé deux scénarios d'exposition possibles selon la réduction annuelle de la concentration de BPC dans le poisson.(3% et 5%). |
| | | | <p>Exposition prénatale : Extrapolée avec un modèle pour obtenir la concentration plasmatique maternelle pendant l'année de la naissance de l'enfant</p> <p>BPC 153</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 3% <ul style="list-style-type: none"> - Cas : 300 (60 – 1 250) - Contrôles : 240 (930 – 1 020) ▪ Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 5% : <ul style="list-style-type: none"> - Cas : 350 (70 – 1 670) - Contrôles : 310 (30 – 1 500) <p>Variable catégorique : « Groupe non exposé » : ≤ 200 « Groupe exposé » : > 200</p> | <p>Poids à la naissance – OR – Les cas vs les contrôles</p> <p>NS (n = 192)</p> <p>Poids à la naissance – OR – Les cas vs les contrôles</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 3% : <ul style="list-style-type: none"> 2,1 (IC 95% = 1,0 – 4,7) (n = 192) ▪ Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 5% : <ul style="list-style-type: none"> 2,3 (IC 95% = 0,9 – 5,9) (n = 192) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| <p><i>Gladen et coll. (2003)</i></p> | <p>Ukraine : 200 femmes enceintes selon leur lieu de résidence</p> <p>(Collecte entre novembre 1993 et décembre 1994)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés 100 enfants nés de mères résidant Dniprodzerzhinsk (région rurale)</p> <p>Sujets de référence 100 enfants nés de mères résidant Dniprovski (à Kyiev)</p> | <p>Exposition prénatale : lait maternel au 4^e ou au 5^e jour après la naissance</p> <p>BPC 28,44, 66, 101/90, 105, 118, 138/160, 153/132, 170/190, 180 et 187</p> <p>Médiane (étendue) (µg/kg de lipides)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 28 : 14 (ND - 127) ▪ BPC 44 : 11 (ND - 75) ▪ BPC 66 : 24 (5 - 128) ▪ BPC 90/101 : 23 (ND - 94) ▪ BPC 105 : 18 (ND - 90) ▪ BPC 118 : 93 (13 - 408) ▪ BPC 138/160 : 134 (17 - 1252) ▪ BPC 153/132 : 149 (27 - 1525) ▪ BPC 170/190 : 72 (ND - 472) ▪ BPC 180 : 55 (12 - 903) ▪ BPC 187 : 12 (2 - 288) <p>7 pesticides : p,p'-DDT, p,p'-DDE, bêta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzène, trans-nonachlore, oxychlorane, heptachlore époxyde</p> | <p>Poids relatif à la naissance – comparaison du 1^{er} tertile de la concentration des BPC avec les 2^e et 3^e</p> <p>Aucune différence significative du poids à la naissance des nouveau-nés n'a été observée entre le premier et les deux derniers tertiles.</p> <p>Aucune différence significative du poids à la naissance des nouveau-nés n'a été observée entre le premier et les deux derniers tertiles.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lieu de résidence ▪ Âge et taille et indice de masse corporelle de la mère ▪ Parité ▪ Sexe | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ND correspond aux valeurs non détectables. ▪ Le poids relatif est le rapport du poids observé sur le poids moyen correspondant au terme de la grossesse (de 35 à 43 semaines) ▪ Seulement 9% des femmes fumaient en plus de fumer peu. La fumée de tabac n'a donc pas été considérée comme facteur de confusion. ▪ Les différents composés chimiques étudiés n'ont pas affecté le poids à la naissance. ▪ Le total des BPC calculé était de 605 ng/g de lipides de lait. |

Tableau synthèse VII Effets des BPC sur la reproduction

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement et type d'étude) | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------|--|---|---|--|---|---|
| <i>Lebel et coll. (1998)</i> | <p>Canada-Québec : 156 femmes dont 86 sont atteintes d'endométriose (Collecte en 1994)</p> <p>Étude cas-témoin, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Femmes souffrant d'endométriose (M+)</p> <p>Sujets de référence Femmes sans problème (M-)</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>Σ BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187</p> <p>Moyenne géométrique (IC95%)</p> <p>($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides)</p> <p>Cas :</p> <p>123,5 (113,3 – 134,7)</p> <p>Témoins:</p> <p>119,3 (108,9 – 130,5)</p> | <p>Atteinte d'endométriose</p> <p>Les niveaux d'exposition aux BPC n'étaient pas significativement différents entre les cas et les témoins (n = 156).</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Indice de masse corporelle ▪ Indication de la lapa-roscopie ▪ Nombre d'enfants | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque $p > 0,05$. ▪ Les auteurs ont aussi mesuré 11 pesticides dans le plasma des participantes dont le DDE, DDT. ▪ Aucune relation n'a été mise en évidence entre l'endométriose et les 11 pesticides. |
| | | | <p>Plasma sanguin</p> <p>p,p'-DDE</p> <p>Moyenne géométrique (IC95%)</p> <p>($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides)</p> <p>Cas :</p> <p>227,4 (199,3 – 259,4)</p> <p>Témoins :</p> <p>218,2 (185,5 – 256,8)</p> | <p>Atteinte d'endométriose</p> <p>Les niveaux d'exposition au DDE n'étaient pas significativement différents entre les cas et les témoins.</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------------|--|---|---|---|---|---|
| <p>Courval et coll. (1999)</p> | <p>États Unis-Michigan : 626 couples mariés dont au moins un des partenaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Possède une licence de pêche ▪ Habite un des 10 comtés du Michigan sur les Grands Lacs <p>(Collecte 1993-1995)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Niveau bas, moyen et élevé</p> <p>Sujets de référence (E-) Groupe de référence⁵</p> | <p>Nombre de repas de poissons depuis 1970</p> <p>Femmes</p> <p>« Niveau de référence » : 0 repas</p> <p>« Niveau bas » : 1 – 54 repas</p> <p>« Niveau moyen » : 55 – 138 repas</p> <p>« Niveau élevé » : 139 – 1 127 repas</p> <p>Hommes</p> <p>« Niveau de référence » : 0 repas</p> <p>« Niveau bas » : 1 – 114 repas</p> <p>« Niveau moyen » : 115 – 270 repas</p> <p>« Niveau élevé » : 271 – 1 127 repas</p> | <p>Délai à concevoir – Régression logistique – OR (IC 95%) – Niveau moyen et élevé vs niveau bas</p> <p>Femmes</p> <p>« Niveau bas » : 0,9 (0,4 – 1,8) (NS)</p> <p>« Niveau moyen » : 1,0 (0,5 – 2,0) (NS)</p> <p>« Niveau élevé » : 1,4 (0,7 – 3,0) (NS)</p> <p>Hommes</p> <p>« Niveau bas » : 1,3 (0,5 – 3,2) (NS)</p> <p>« Niveau moyen » : 1,5 (0,6 – 5,7) (NS)</p> <p>« Niveau élevé » : 2,4 (1,0 – 5,7) (NS)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Ethnie ▪ Région du Michigan ▪ Revenu du ménage ▪ Éducation ▪ Tabagisme ▪ Alcool | <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'exposition = le nombre de repas de poissons consommés les 12 derniers mois × le nombre d'années de consommation de poissons depuis 1970. ▪ Le % d'incapacité de concevoir était de 12,9% chez les hommes et de 13,3% chez les femmes ▪ Un résultat était considéré non significatif (NS) si la valeur de 1 était comprise dans IC 95%. ▪ Aucune association n'a été observée après contrôle de la consommation du poisson du conjoint. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|--|--|--|---|--|---|
| <i>Gladen et coll. (2000)</i> | États Unis-Caroline du Nord : 594 adolescents, 316 filles et 278 garçons, faisant partie de la cohorte formée entre 1978 et 1982 (Collecte 1992) Étude de cohorte prospective, exposition environnementale | Exposition prénatale Placenta Exposition postnatale Lait maternel | Indice transplacentaire (ppm (mg/kg de lipides)) BPC totaux : Médiane (étendue) : 1,7 (0,5 – 5,5) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{er} quartile : 0 – 1 ▪ 2^e quartile : 1 – 2 ▪ 3^e quartile : 2 – 3 ▪ 4^e quartile : 3+ DDE : Médiane (étendue) : 2,4 (0,3 – 23,8) « Groupe de référence » : 0 – 1 4 groupes exposés : « Groupe 1 » : 1 – 2 « Groupe 2 » : 2 – 3 « Groupe 3 » : 3 – 4 « Groupe 4 » : 4+ | Taille et poids ajusté à la taille et les stades du développement pubertaire – analyse de régression multiple BPC : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taille : <ul style="list-style-type: none"> – Filles : NS (n = 310) – Garçons : NS (n = 275) ▪ Poids ajusté à la taille : <ul style="list-style-type: none"> – Filles : NS (n = 312) – Garçons : NS (n = 277) ▪ Stades pubertaires <ul style="list-style-type: none"> – Filles (B1 – B5 et PH1 – PH5) : NS (n = 316) – Garçons (G1 – G5 et PH1 – PH5) : NS (n = 244) DDE : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taille : NS ▪ Poids ajusté à la taille : NS ▪ Stades pubertaires (B1 – B5, PH1 – PH5 et G1 – G5) : NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge de l'adolescent ▪ Poids maternel ▪ Taille de l'adolescent ▪ Allaitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La taille maternelle et les mensurations paternels n'étaient pas disponibles. ▪ Le poids a été ajusté à la taille. ▪ Le coefficient de variation à un âge précis était de 20% pour le poids et de 5 % pour la taille. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Les stades B1–B5 correspondent aux stades du développement de la poitrine, les stades G1 – G5 à celui du développement génital et les stades H1–H5 à celui de la pilosité pubienne. ▪ <i>Remarque :</i> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les filles à 14 ans, de race blanche seulement pour le 4^e quartile versus le 1^{er} de l'exposition aux BPC, le poids ↑ de 5,4 kg p = 0,046. – Chez les garçons à 14 ans du « Groupe 4 » (> 4 ppm) vs « Groupe de référence » de l'exposition au DDE, la taille ajustée au poids ↑ de 6,3 cm et le poids ↑ de 6,9 kg mais ces associations étaient NS. |
| | | | Indice de l'allaitement (mg) BPC totaux : Médiane (étendue) : 5,0 (0,2 – 23,1) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{er} quartile : Enfants non allaités ▪ 2^e quartile : 0 – 5 ▪ 3^e quartile : 5 – 10 ▪ 4^e quartile : 10+ DDE : Médiane (étendue) : 6,2 (0,2 – 96,3) Enfants non allaités : référence 4 groupes d'exposition : « Groupe 1 » : 0 – 5 « Groupe 2 » : 5 – 10 « Groupe 3 » : 10 – 15 « Groupe 4 » : 15+ | Taille et poids ajusté à la taille et les stades du développement pubertaire – analyse de régression multiple BPC : <ul style="list-style-type: none"> – Filles : NS (n = 283) – Garçons : NS (n = 245) DDE : NS | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-----------------------------|--|---|--|--|--|---|
| <i>Buck et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis - État de New York : 626 couples</p> <p>(Collecte entre 1991 et 1993)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Niveau bas, moyen et élevé</p> <p>Sujets de référence (E-) Groupe de référence</p> | <p>Durée de consommation de poissons de 1955- 1991</p> <p>Années</p> <p>« Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : 1 – 2 « Niveau modéré » : 3 – 6 « Niveau Élevé » : 7+</p> | <p>Délai à concevoir – CFR (IC 95%) : « niveau bas », « niveau modéré », « niveau élevé » par rapport au « niveau de référence »</p> <p>Femmes « Niveau bas » : NS (n = 439) « Niveau modéré » : 0,75 (0,59 – 0,91); p < 0,05 (n = 459) « Niveau Élevé » : NS (n = 371)</p> <p>Hommes « Niveau bas » : NS (n = 308) « Niveau modéré » : NS (n = 357) « Niveau Élevé » : NS (n = 331)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge parental ▪ Tabac ▪ Problème d'infertilité ▪ Pathologies gynécologi-ques | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le rapport de fécondité conditionnelle (CFR) est le rapport des probabilités de fécondité durant un cycle menstruel chez les personnes exposées par rapport à celui des références. ▪ Aucune association n'a été observée pour les hommes alors que tous les paramètres sont en moyennes plus élevés. ▪ Un résultat était considéré non significatif (NS) si la valeur de 1 était comprise dans IC 95%, ce qui indique p > 0,05. |
| | | | <p>Fréquence de consommation de poissons en 1991</p> <p>Nombre de repas par mois</p> <p>« Niveau référence » : 0 « Niveau bas » : ≤ 1 « Niveau Élevé » : > 1</p> | <p>Délai à concevoir –CFR (IC 95%) – Groupe bas et élevé vs groupe de référence</p> <p>Femmes « Niveau bas » : NS (n = 416) « Niveau Élevé » : 0,73 (0,54 – 0,98); p < 0,05 (n = 410)</p> <p>Hommes « Niveau bas » : NS (n = 382) « Niveau Élevé » : NS (n = 247)</p> | | |
| | | | <p>Indice de BPC</p> <p>(mg)</p> <p>« Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : ≤ 1,0 « Niveau modéré » : 1,01 – 7,0 « Niveau Élevé » : > 7,0</p> | <p>Délai à concevoir –CFR (IC 95%) – Groupe bas, modéré et élevé vs groupe de référence</p> <p>Femmes « Niveau bas » : NS (n = 436) « Niveau modéré » : NS (n = 378) « Niveau Élevé » : NS (n = 354)</p> <p>Hommes « Niveau bas » : NS (n = 286) « Niveau modéré » : NS (n = 271) « Niveau Élevé » : NS (n = 163)</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|--|---|---|---|--|--|
| <i>Cooper et coll. (2002)</i> | <p>États Unis-Caroline du Nord : 1 348 femmes ayant fait partie d'une étude cas-témoins sur le cancer du sein</p> <p>(Collecte de mai 1993 à décembre 1996)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle (>50^e centile)</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle (< 50^e centile)</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>BPC (35 congénères)</p> <p>Médiane (étendue) 1,82 (0,26 – 26,08) µg/L ou 0,36 mg/kg de lipides</p> <p>Centiles des BPC (mg/kg de lipides) « < 50 » (référence) : < 0,36 « 50 – 74 » : 0,36 – 0,52 « 75 – 89 » : 0,53 – 0,73 « ≥ 90 » : ≥ 0,74 « Continue »</p> <p>DDE</p> <p>Médiane (étendue) 3,09 (étendue = 0,04 – 93,84) µg/L ou 0,60 mg/kg de lipides</p> <p>Centiles du DDE (mg/kg de lipides) « < 50 » (référence) : < 0,60 « 50 – 74 » : 0,62 – 1,36 « 75 – 89 » : 1,37 – 2,76 « ≥ 90 » : ≥ 2,77 « Continue »</p> | <p>Âge de ménopause 1^{er} centile versus les 3 derniers – Risque ajusté (IC 95%)</p> <p>La concentration des BPC était similaire chez les cas et les témoins dans l'étude originale.</p> <p>Centiles des BPC « 50 – 74 » : 1,0 (0,7 – 1,4) (n = 1 007) « 75 – 89 » : 1,1 (0,8 – 1,5) (n = 865) « ≥ 90 » : 0,9 (0,6 – 1,3) (n = 826) « Continue » (n = 1 348) : 1,0 (0,8 – 1,3)</p> <p>Centiles du DDE « 50 – 74 » : 1,2 (0,9 – 1,6) (n = 1 010) « 75 – 89 » : 1,3 (0,9 – 1,8) (n = 899) « ≥ 90 » : 1,4 (0,9 – 2,1) (n = 837) « Continue » (n = 1 348) : 1,1 (1,0 – 1,3)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge à l'entrevue ▪ Tabagisme ▪ Ethnie ▪ Indice de masse corporelle ▪ Nombre d'enfants et allaitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les congénères de BPC mesurés sont : 74, 99, 101, 105 114, 118, 137, 138, 141, 146, 149, 153, 156, 157, 158, 167, 170, 171, 172, 174, 177, 178, 180, 182, 183, 185, 187, 190, 194, 195, 196, 197, 200, 201 et 203. ▪ Les résultats considérés non significatifs (NS) sont ceux pour lesquels l'intervalle de confiance comprend la valeur 1. ▪ Le DDE a été associé à une survenue prématurée de la ménopause. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|--|--|--|---|---|
| Blanck et coll. (2002) | <p>États Unis-Michigan : 308 filles, âgées de 5 à 24 ans, dont les mères avaient été exposées au PBB par l'alimentation en 1973</p> <p>(Collecte en 1997)</p> <p>Étude de cohorte exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Selon indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence (E-) Selon indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Plasma sanguin (mères pendant grossesse)</p> <p>BPC totaux (extrapolés à l'aide d'un modèle)</p> <p>(ppb)</p> <p>« < LD » : < 5,0</p> <p>« LD – dernier décile » : > 5,0 – 9,0</p> <p>« ≥ dernier décile » : ≥ 9,0</p> <p>perdus de vue</p> | <p>Taille et poids des filles – Régression linéaire, coefficient r (IC 95%)</p> <p>BPC</p> <p>▪ Taille</p> <p>« < LD » : - « LD – dernier décile » : 0,04 (-0,8; 0,7); NS (n = 247) « ≥ dernier décile » : -0,24 (-0,8; 1,3); NS (n = 206) Perdus de vue : 0,10 (-1,1; 1,3) : NS (n = 199)</p> <p>▪ Poids</p> <p>« < LD » : - « LD – dernier décile » : -11,76 (-4,2; -19,3); S (n = 247) « ≥ dernier décile » : -11,49 (-0,9; -22); S (n = 206) Perdus de vue : 5,68 (-5,7; 17,1); NS (n = 199)</p> | <p>Pour la taille</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Allaitement ▪ Âge de la mère à l'accouchement ▪ Taille et éducation maternelle <p>Pour le poids</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Taille ▪ Allaitement ▪ Âge de l'accouchement ▪ Taille et éducation maternelle ▪ Indice de masse corporelle de la mère | <ul style="list-style-type: none"> ▪ En 1973, une contamination alimentaire aux PBB avait conduit à l'enregistrement d'une cohorte entre 1976 et 1979. Les données des concentrations des BPC et des PBB dans le plasma des mères étaient ainsi disponibles. ▪ « NS » indique que la valeur 0 fait partie de l'intervalle de confiance ▪ « S » indique un résultat significatif. ▪ « LD » signifie limite de détection. |
| | | | <p>BPB (extrapolés à l'aide d'un modèle)</p> <p>(ppb)</p> <p>« Niveau modéré » : > 1,0 – 7</p> <p>« Niveau élevé » : ≥ 7,0</p> | <p>BPB</p> <p>▪ Taille</p> <p>« Niveau modéré » : -0,33 (-1,0; 0,4) (NS)</p> <p>« Niveau élevée » : 0,61 (-0,50; 1,7) (NS)</p> <p>▪ Poids</p> <p>« Niveau modéré » : 8,67 (1,0; 16,0) (S)</p> <p>« Niveau élevé » : 0,50 (-11,2; 11,8) (NS)</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|---|---|---|--|--|--|
| <i>Hausser et coll. (2003a)</i> | <p>États Unis : 212 hommes, âgés de 20 à 54 ans, ont été recrutés au laboratoire d'analyse de l'hôpital général du Massachusetts</p> <p>(Collecte de janvier 2000 à octobre 2001)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Hommes avec des problèmes d'infertilité dans leur couple</p> <p>Sujets de référence Hommes avec les 3 paramètres du sperme au-dessus des valeurs de référence de l'OMS (1999)</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>Moyenne géométrique (5^e au 95^e centile)</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>BPC 118 : 12,6 (5,3 - 35,7)</p> <p>BPC138 : 33,6 (14,1 -102,3)</p> <p>BPC 153 : 43,8 (19,5-128,0)</p> <p>ΣBPC (53 congénères) : 226,2 (116 -568,1)</p> <p>ΣBPC oestrogéniques (groupe 1) : 16,4 (7,4 - 43,2)</p> <p>ΣBPC dioxin-like (groupe 2) : 81,1(38,1-227,7)</p> <p>ΣBPC inducteurs enzymatiques (groupe 3): 92,9 (40,4-267,7)</p> | <p>Morphologie, motilité et numération des spermatozoïdes - OR (IC 95%) pour le 3^e tertile vs le 1^{er} - Analyse de tendance</p> <p>BPC 118 : NS</p> <p>BPC138 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motilité du sperme 2,35 (1,11- 4,99); p < 0,05 (n = 212) ▪ morphologie du sperme 2,53 (1,06 – 6,03); p < 0,05 (n = 212) ▪ Numération des spermatozoïdes : NS (n = 212) <p>BPC 153 : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC (53 congénères) : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC oestrogéniques (groupe 1) : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC dioxin-like (groupe 2) : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC inducteurs enzymatiques (groupe 3) : NS (n = 212)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Tabagisme ▪ Abstinence | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les critères de référence de l'OMS pour le sperme sont : une numération des spermatozoïdes < 20x10⁶ /mL), une motilité < 50% et une morphologie normale < 4%. ▪ Les BPC ont été divisés en trois groupes : <ol style="list-style-type: none"> 1. Potentiellement oestrogéniques pour les BPC 44, 49, 52, 101, 187, 174, 177, 157 et 201. 2. Potentiellement antioestro géniques et « dioxin-like » pour les BPC 66, 95, 74, 77, 110, 105, 141, 118, 156, 167,128, 138 et 170. 3. Inducteur de CYP1A, CYP 2B et du phénobarbital pour les BPC 99, 153, 180, 196, 203 et 183. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|--|---|---|--|--|---|
| <i>Hausser et coll. (2003b)</i> | <p>États Unis : 212 hommes, âgés de 20 à 54 ans, ont été recrutés au laboratoire d'analyse de l'hôpital général du Massachusetts</p> <p>(Collecte de janvier 2000 à octobre 2001)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Hommes avec des problèmes d'infertilité dans leur couple</p> <p>Sujets de référence Hommes avec les 3 paramètres du sperme au-dessus des valeurs de référence de l'OMS (1999)</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>Moyenne géométrique (5^e au 95^e centile)</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>BPC 118 : 12,3 (5,3-34,0)</p> <p>BPC138 : 33,6 (14,3-91,6)</p> <p>BPC 153 : 44,0 (19,5-125,0)</p> <p>ΣBPC (53 congénères) : 226 (154-592)</p> <p>ΣBPC oestrogéniques (groupe 1) : 16,7 (7,4-47,8)</p> <p>ΣBPC dioxin-like (groupe 2) : 80,9 (36,9-227)</p> <p>ΣBPC inducteurs enzymatiques (groupe 3): 92,9 (40,1-263)</p> | <p>Paramètres de la comète – Analyse de régression, coefficient de corrélation r relié à IQR (IC95%) de l'exposition aux BPC</p> <p>BPC 118 : NS (n = 212)</p> <p>BPC138 : NS (n = 212)</p> <p>BPC 153 : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC (53 congénères) : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC oestrogéniques (groupe 1) : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC dioxin-like (groupe 2) : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC inducteurs enzymatiques (groupe 3) : NS (n = 212)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Tabagisme ▪ Abstinence | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les paramètres de la comète analysés étaient : <ol style="list-style-type: none"> 1. Sa longueur 2. Le pourcentage d'ADN dans la queue de la comète 3. Le moment réparti par la queue ▪ IQR représente l'interquartile ▪ r représente le coefficient de régression. ▪ Les résultats non significatifs sont ceux pour lesquels les intervalles de confiance comprenaient la valeur 0. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|--|--|---|--|---|--|
| <i>Vasilou et coll. (2004)</i> | <p>États Unis-Michigan : 259 mères et 213 filles âgées entre 20 et 50 ans (Collecte en 2000)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Selon l'indicateur de la charge corporelle (des mères pendant la grossesse)</p> <p>Sujets de référence (E-) Selon l'indicateur de la charge corporelle (des mères pendant la grossesse)</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>Médiane (IC 95%)</p> <p>(µg/L)</p> <p>BPC totaux estimés chez les mères pendant la grossesse et classés selon l'âge de la ménarche des filles</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 à 11 ans (n = 22) : 3,8 (0 – 16,1) ▪ 12 à 14 ans (n = 6) : 2,9 (0 – 13,3) ▪ 14 à 17 ans (n = 43) : 2,2 (0 – 12,8) <p>DDE estimés chez les mères pendant la grossesse et classés selon l'âge de la ménarche des filles</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 à 11 ans (n = 22) : 7,0 (1,3– 16,5) ▪ 12 à 14 ans (n = 6) : 4,2 (0,4- 15,0) ▪ 14 à 17 ans (n = 43) : 3,8 (0 -12,8) | <p>Âge de la ménarche – analyse de régression</p> <p>BPC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 à 11 ans (n = 22) : NS ▪ 12 à 14 ans (n = 6) : NS ▪ 14 à 17 ans (n = 43) : NS <p>DDE</p> <p>L'âge de la ménarche ↓; p = 0,038</p> <p>Une augmentation du DDE de 15 µg/L réduit l'âge de la ménarche de 1 an.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Date de naissance ▪ Âge maternel ▪ Poids à la naissance ▪ Allaitement ▪ Poids et taille maternels | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un résultat était considéré significatif lorsque p > 0,05. ▪ Lorsque les auteurs ont contrôlé rétrospectivement l'indice de masse des adolescentes, ces observations ont été réitérées même si la corrélation avec le DDE s'était affaiblie. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <i>Dallinga et coll. (2002)</i> | <p>Pays Bas : 65 hommes avec des problèmes d'infertilité recrutés à l'hôpital Maastricht)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés (MFS) Paramètres de sperme en-dessous des valeurs de référence</p> <p>Sujets de référence (FFS) Paramètres de sperme normaux</p> | <p>Sang</p> <p>Moyenne (±SD) (µg/kg de sang)</p> <p>ΣBPC 118, 153, 138, 180</p> <p>Malades : 0,07 ± 0,63</p> <p>Témoins : 1,27 ± 0,56</p> <p>Tout le groupe : 17 ± 0,60</p> <p>Métabolites des BPC</p> <p>Malades : 0,132 ± 0,061</p> <p>Témoins : 0,158 ± 0,095</p> <p>Tout le groupe : 0,144 ± 0,079</p> | <p>Qualité de sperme – comparaison des hommes avec une qualité de sperme faible avec ceux dont la qualité de sperme est normale ΣBPC 118, 153, 138, 180</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PMSC <ul style="list-style-type: none"> – Malades : 0,34 ± 0,48 x 106 – Témoins : 29,3 ± 15,3 x 106 <p>La différence est NS (n = 65)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Numération des spermatozoïdes <ul style="list-style-type: none"> – Malades : 6,8 ± 10,8 x 106 – Témoins : 94,5 ± 40,6 x 106 <p>La différence est NS (n = 65)</p> <p>Métabolites des BPC</p> <ul style="list-style-type: none"> – Malades : Motilité : NS PMSC : NS – Témoins : Motilité : ↓; p = 0,04 PMSC : ↓; p = 0,02 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polymorphisme ▪ Qualité de sperme | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le critère d'une bonne qualité de sperme a été une mobilité progressive (PMSC) ≥ 10⁷/mL. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ La comparaison des concentrations des BPC, du DDE et de HCB dans le sang et dans le plasma séminal entre les MFS et les FFS n'a indiqué aucune différence significative. ▪ Le tabac et le polymorphisme se sont révélés n'avoir aucune association avec la qualité de sperme. Il n'en a pas été tenu compte comme facteur de confusion possible. |
| | | | <p>Plasma séminal ΣBPC 118, 153, 138, 180</p> <p>Moyenne (±SD) (µg/kg de sang)</p> <p>Malades : 0,022 ± 0,013</p> <p>Témoins : ,071 ± 0,039</p> <p>La différence est NS (p = 0,06)</p> <p>Tout le groupe : 0,056 ± 0,040</p> | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|--|---|--|---|---|---|
| <i>Den Hond et coll. (2002)</i> | <p>Belgique : 200 adolescents selon leurs régions de résidence : 100 citadins et 100 ruraux (Collecte en 1999)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Résidents de 2 banlieues polluées (Wilrijk, la plus polluée des 2 et, Hoboken)</p> <p>Sujets de référence Résidents de Peer</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>($\mu\text{g/L}$ et ngTEQ/L pour « dioxin-like ») - PEER BPC 138 : Garçons : 0,16 (0,13-0,18) Filles : 0,09 (0,08-0,11) BPC 153 : Garçons : 0,25 (0,23-0,28) Filles : 0,17 (0,15-0,18) BPC 180 : Garçons : 0,16 (0,15-0,18) Filles : 0,10 (0,09-0,11) Σ BPC 138, 153, 180 Garçons : 0,57 Filles : 0,36</p> <p>Dioxin-like Garçons : 0,15 (0,12-0,20) Filles : 0,11 (0,09-0,13)</p> <p>- Wilrijk BPC 138 : Garçons : 0,23 (0,18-0,29) Filles : 0,13 (0,10-0,17) BPC 153 : Garçons : 0,33 (0,28-0,39) Filles : 0,20 (0,17-0,23) BPC 180 : Garçons : 0,20 (0,15-0,22) Filles : 0,11 (0,09-0,13) Σ BPC 138, 153, 180 Garçons : 0,76 Filles : 0,44</p> <p>« Dioxin-like » Garçons : 0,15 (0,10-0,22) Filles : 0,17 (0,13-0,22)</p> <p>- Hoboken BPC 138 : Garçons : 0,17 (0,13-0,22) Filles : 0,09 (0,08-0,12) BPC 153 : Garçons : 0,26 (0,22-0,30) Filles : 0,17 (0,15-0,19) BPC 180 : Garçons : 0,17 (0,14-0,20) Filles : Σ BPC 138, 153, 180 Garçons : Filles : « Dioxin-like » Garçons : Filles :</p> | <p>% d'adolescents ayant atteint les stades de maturation G5, PH5 et B5</p> <p>G5 : 62% à Wilrijk, 92% à Peer et 100% à Hoboken; $p = 0,001$ PH5 : 48% à Wilrijk, 77% à Peer et 100% à Hoboken; $p < 0,001$ B5 : 67% à Wilrijk, 90% à Peer et 79% à Hoboken; $p < 0,001$</p> <p>OR de ne pas atteindre le stade de maturité sexuelle si la concentration sanguine BPC est $\times 2$</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Garçon / G3 – G4 BPC 138 : 3,5; $p = 0,04$ ($n = 77$) BPC 153 : 4,3; $p = 0,06$ ($n = 77$) Σ BPC 138, 153, 180 : 3,8; $p = 0,06$ ($n = 77$) BPC 180 et « Dioxin-like »: NS ($n = 77$) ▪ Garçons / PH 3 – 4 BPC 153 : 3,5; $p = 0,04$ ($n = 77$) BPC 180 : 3,4; $p = 0,05$ ($n = 77$) Σ BPC 138, 153, 180 : 2,7; $p = 0,06$ ($n = 77$) BPC 138 et « Dioxin-like »: NS ($n = 77$) ▪ Filles / PH 3 – 4 : NS ▪ Filles / B3 – B4 BPC 138, 153, 180 et Σ BPC 138, 153, 180 : NS ($n = 120$) « Dioxin-like » : 2,3; $p = 0,02$ ($n = 120$) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Indice de masse corporelle ▪ Classe socioéconomique des parents ▪ Prise de contraceptif oral pour les filles | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les indicateurs de la charge corporelle sont exprimés en moyennes géométriques avec leurs IC 95%. ▪ Les indicateurs de charge corporelle ont été fournis en nmoles/L et ont été convertis en $\mu\text{g/L}$. ▪ Les stades de maturation génitale évoluent de G1 à G5 et le stade G5 est considéré comme étant le stade adulte. ▪ Les stades de maturation de la pilosité pubienne évoluent de PH1 à PH5 et PH5 est considéré comme étant le stade adulte. ▪ Les stades de maturation du développement de la poitrine évoluent de B1 à B5 et B5 est considéré comme étant le stade adulte. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque $p > 0,05$. Les résultats à la limite de la signification statistique ont été rapportés. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|--|--|--|--|--|---|
| Rozati et coll. (2002) | <p>Inde : 21 hommes identifiés stériles et 32 hommes sans problème d'infertilité</p> <p>Étude transversale exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés (E+) Paramètres de sperme en-dessous des valeurs de référence</p> <p>Sujets de référence (E-) Paramètres de sperme normaux</p> | <p>Plasma séminal</p> <p>BPC totaux</p> <p>Moyenne ± SD (mg/L)</p> <p>Sujets avec paramètres de sperme faibles : 7,63 ± 5,35</p> <p>Sujets de référence : 0</p> | <p>Qualité du sperme chez les sujets avec une qualité de sperme faible - Régression linéaire</p> <p>BPC totaux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volume éjaculat : ↓; p < 0,001 (n = 53) ▪ Motilité progressive totale : ↓; p < 0,05 (n = 53) ▪ Vitalité du sperme : ↓; p < 0,001 (n = 53) ▪ DNA simple brin : ↑; p < 0,05 (n = 53) ▪ Capacité de régulation de l'osmolarité : ↓; p < 0,001 (n = 53) ▪ Numération spermatozoïdes : NS (n = 53) ▪ Morphologie : NS (n = 53) ▪ Décondensation de la chromatine nucléaire séminale : NS (n = 53) ▪ Motilité rapide linéaire progressive : NS (n = 53) ▪ % d'anomalies de la tête des spermatozoïdes : NS (n = 53) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polymorphisme ▪ Qualité de sperme | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le sperme était considéré anormal si : <ul style="list-style-type: none"> - la numération des spermatozoïdes était inférieure à 20 millions par mL et/ou, - la motilité progressive rapide était inférieure à 25% ou une motilité progressive totale inférieure à 50% et/ou - la proportion de formes normales était inférieure à 30%, sans étiologie évidente. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. |
| | | | <p>Esters de phtalate (PE)</p> <p>Sujets avec paramètres de sperme faibles : 2,03 ± 0,214</p> <p>Sujets de référence : 0,06 ± 0,02</p> | <p>Chez les sujets avec paramètres de sperme faibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morphologie : p < 0,001 ▪ DNA simple brin : p < 0,001 | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---|--|---|---|---|---|--|
| <i>Sugiura-Ogasawara. et coll. (2003)</i> | <p>Japon : 45 femmes qui ont consulté pour une infertilité à l'hôpital universitaire de Nagoya et 30 femmes contrôles.</p> <p>(Collecte de août 2001 à décembre 2002)</p> <p>Étude cas-témoin, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Femmes ayant eu au minimum 3 avorte-ments consécutifs survenant au premier trimestre de la grossesse (M+).</p> <p>Sujets de référence Femmes sans aucune histoire d'infertilité (M-).</p> | <p>Sang</p> <p>ppb (µg/kg de lipides)</p> <p>BPC (88 congénères)</p> <p>Cas (n = 45): 263,7 ± 136,9</p> <p>Témoins (n = 30): 319,9 ± 189,7</p> <p>HCB</p> <p>Cas (n = 45) : 17,6 ± 10,2</p> <p>Témoins (n = 30) : 21,2 ± 10,0</p> <p>DDE</p> <p>Cas (n = 45) : 346,9 ± 200,5</p> <p>Témoins (n = 30) : 487,4 ± 369,8</p> | <p>Nombre moyen de fausses couches</p> <p>BPC</p> <p>Cas : 4,0 ± 1,7</p> <p>Témoins : 0</p> <p>La différence est non significative (n = 75)</p> <p>HCB</p> <p>La différence entre les cas et les témoins est non significative (n = 75)</p> <p>DDE</p> <p>La différence entre les cas et les témoins est non significative (n = 75)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anomalie utérine ▪ Avortement dû à une anomalie chromosomique ▪ Âge | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs lorsque $p < 0,05$. ▪ Parmi les cas, 15,6% présentaient un hypothyroïdisme, 13,3% avaient des anticorps antiphospholipides et des antinucléaires, 20,9 et 20,5% présentaient une hyperprolactinémie et une anomalie de la phase lutéale, respectivement. Cependant, aucune différence dans les concentrations des BPC n'a été détectée entre ces derniers individus et ceux qui ne présentaient pas ces pathologies. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------|--|---|---|--|---|---|
| <i>Axmon et coll. (2004)</i> | <p>Suède : 165 sœurs et 121 épouses des pêcheurs (pour lesquelles les données étaient disponibles) (Collecte en 2000)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson de la mer Baltique)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Selon l'indicateur de la charge corporelle (moyen et élevé)</p> <p>Sujets de référence (E-) Selon l'indicateur de la charge corporelle (bas)</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>BPC 153</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>« Niveau bas » (référence) : 24 -178</p> <p>« Niveau moyen »: 180 - 267</p> <p>« Niveau élevé » : 271-1 111</p> | <p>Délai à concevoir - RF (IC 95%) – « niveaux moyen et élevé » par rapport à « niveau bas »</p> <p>Sœurs des pêcheurs</p> <p>« Niveau moyen »: 1,32 (0,84 - 2,08); NS (n = 123)</p> <p>« Niveau élevé » : 1,75 (1,05 - 2,90); NS (n = 107)</p> <p>Épouses de pêcheurs</p> <p>« Niveau moyen » : 1,10 (0,61 - 1,98); NS (n = 67)</p> <p>« Niveau élevé » : 1,07 (0,62 - 1,85); NS (n = 84)</p> <p>Sœurs et épouses</p> <p>« Niveau moyen »: 1,27 (0,89 -1,82); NS (n = 190)</p> <p>« Niveau élevé » : 1,42 (0,99 - 2,03); NS (n = 191)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge de la conception ▪ Parité ▪ Méthode contracepti-ve utilisée avant la grossesse ▪ Grossesse désirée | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le rapport de fécondité (RF) représente le rapport des « odds ratio » des sujets exposés par rapport aux contrôles pour chaque intervalle de temps (1-1,9 mois; 2-2,9 mois etc). ▪ La moyenne des délais d'attente était de 2 mois dans les trois groupes ▪ Un résultat était considéré non significatif (NS) si la valeur de 1 est comprise dans IC 95%, ce qui indique p>0,05. ▪ Les auteurs ont rapporté que ces données ne fournissent aucune évidence d'un effet néfaste des BPC sur la reproduction dans l'intervalle d'exposition analysé. |

Tableau synthèse VIII Effets des BPC sur le système neurologique

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------------|--|---|---|---|--|---|
| <p><i>Schantz et coll. (1999)</i></p> | <p>États-Unis - Michigan : 179 personnes, âgées de 50 à 90ans, dans des marinas et des clubs de pêcheurs</p> <p>(Collecte en 1992 dans une cohorte formée entre 1980-1982)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poissons du Lac Michigan)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Consommateurs de ≥ 24lb de poissons par an (49 hommes et 55 femmes)</p> <p>Sujets de référence (E-) consommateurs de ≤ 6lb de poissons par an (34 hommes et 50 femmes)</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>BPC totaux et DDE (simultanément)</p> <p>ppb ($\mu\text{g/L}$)</p> <p>« Niveau bas » (n = 65)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC : < 7,9 et ▪ DDE : < 8,1 <p>« Niveau moyen » (n = 54)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC : 7,9 –13,8 et/ou ▪ DDE : 8,1 – 15 <p>« Niveau haut » (n = 60)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC : $\geq 13,9$ et/ou ▪ DDE : $\geq 15,1$ | <p>« GPT » et « SMST » - analyse de régression multiple avec variable d'exposition catégorique</p> <p>Score « GPT »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ main dominante : NS (n = 164) ▪ main non dominante : NS (n = 161) <p>Score « SMST »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ main dominante : NS (n = 165) ▪ main non dominante : NS (n = 163) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables démographiques (sexe, âge, éducation, statut marital etc.) ▪ Style de vie (activité, tabac, alcool, caféine etc) ▪ Fonction psychologique (WAIS –R, stress émotion, etc) ▪ État de santé (symptôme physique, prise de médicaments, état général etc.) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque $p > 0,10$. ▪ Le DDE et les BPC étant fortement corrélés à la fois entre eux et avec la consommation de poissons, ils ont été considérés en une seule variable. ▪ Le test GPT est le « Grooved Pegboart Test » ▪ Le test SMST est le « Static Motor Steadiness Test » ▪ Dans la régression multiple, l'âge et le sexe étaient significativement prédicteurs des scores aux tests GPT et SMST. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|---|---|---|--|--|--|
| <i>Schantz et coll. (2001)</i> | <p>États-Unis - Michigan 179 personnes, âgées de 49 à 86ans dont 42% hommes et 58% femmes</p> <p>(Collecte en 1992 dans une cohorte formée entre 1980-1982)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poissons du Lac Michigan)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Consommateurs de ≥24lb de poissons par an</p> <p>Sujets de référence (E-) Consommateurs de ≤ 6lb de poissons par an</p> <p>L'analyse des résultats a été faite selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Sérum sanguin : BPC totaux</p> <p>(µg/L)</p> <p>Médiane : 7,90</p> <p>Étendue : LD – 75,0</p> <p>Catégorisation de l'exposition aux BPC</p> <p>« Groupe 1 » : ≤ 4,6</p> <p>« Groupe 2 » : 7 - 7,8</p> <p>« Groupe 3 » : 7,9 – 13,8</p> <p>« Groupe 4 » : 13,9 - 75,0</p> | <p>Tests - analyse de régression multiple</p> <p>« WMS »</p> <ul style="list-style-type: none"> Mémoire à court terme: NS Mémoire à long terme: ↓; p = 0,001(n = 179) <p>« CVLT »</p> <ul style="list-style-type: none"> Mémoire à court terme : p = 0,037 (n = 175) Mémoire à long terme : p = 0,006 (n = 174) <p>« WCST » : NS</p> <p>« Stroop Color-Word » : NS</p> <p>« Trail-Making Test » : NS</p> <p>« Hooper Visual Organisation » : NS</p> <p>« The Digit Symbol Subtest » : NS</p> <p>Groupe 4 versus groupe 1</p> <p>« WMS »</p> <ul style="list-style-type: none"> Mémoire à court terme : NS Mémoire à long terme : ↓ 2 pts <p>Groupe 1 : 9,67 ± 3,4</p> <p>Groupe 4 : 7,66 ± 3,9 (n = 89)</p> <p>« CVLT »</p> <ul style="list-style-type: none"> Mémoire à court terme: ↓ 1,5 pts <p>Groupe 1 : 7,64 ± 2,1</p> <p>Groupe 4 : 6,14 ± 1,5 (n = 89)</p> <ul style="list-style-type: none"> Mémoire à long terme: ↓ 0,53 pts <p>Groupe 1 : 2,41 ± 0,9</p> <p>Groupe 4 : 1,88 ± 0,7 (n = 86)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Variables démographiques (sexe, âge, éducation, statut marital etc.) Style de vie (activité, tabac, alcool, caféine etc) Fonction psychologique (WAIS –R, stress, émotion, etc) État de santé (symptôme physique, prise de médicaments, état général, etc.) | <ul style="list-style-type: none"> Le DDE et 10 autres contaminants ont été analysés. Le test WMS est le « Wechsler Memory Scale ». Le test CVLT est le « California Verbal Learning Test ». Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,10. Le mercure et le plomb n'ont été associés à aucun test. |
| | | | <p>Sérum sanguin : DDE</p> <p>(µg/L)</p> <p>Médiane : 8,10</p> <p>Étendue : ND – 145</p> | <p>« WMS »</p> <ul style="list-style-type: none"> Mémoire à court terme : NS Mémoire à long terme : ↓; p = 0,016 <p>Les tests « CVLT », « WCST », « Stroop Color-Word », « Trail-Making Test », « Hooper Visual Organisation</p> <p>Test »: NS</p> <p>« The Digit Symbol Subtest » : ↓; p = 0,06.</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--|---|--|--|---|---|---|
| <p><i>Stewart et coll. (2003b)</i></p> | <p>États-Unis - Oswego 212 / 293 enfants dont les mères soit ont consommé plus de 40 livres d'équivalent BPC par le poisson du Lac Ontario durant leur vie, soit n'ont jamais consommé de poisson de ce lac</p> <p>(Collecte entre 1991 et 1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Sang du cordon</p> <p>BPC (C17 à C19) : BPC 170, 172,174, 177, 178, 180, 181, 183, 185, 187, 190, 194, 195, 196, 199, 203 et 206</p> <p>(µg/kg de poids humide)</p> <p>Médiane : 153 25^e centile : 87,0 75^e centile : 249</p> <p>4 niveaux d'exposition (n = 189) :</p> <p>« Non détectable » (n=112)</p> <p>« Groupe bas » : 0,001 – 0,02 (n = 24)</p> <p>« Groupe moyen » : 0,02 – 0,09 (n = 27)</p> <p>« Groupe élevé » : > 0,09 (n = 26)</p> | <p>« Catch-the-Cat », % de réponses correctes au test - analyse de variance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloc 1 : 64,60% ▪ Bloc 2 : 58,65% ▪ Bloc 3 : 53,65% <p>Tendance significative; p < 0,0009 (n = 77)</p> <p>Comparaison du « Groupe élevé » vs « Groupe bas »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloc 3 <ul style="list-style-type: none"> - Élevé : % ↓; p = 0,006 (n = 50) <p>IRM, taille du splénium</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune association avec l'exposition aux BPC : NS ▪ Le % de réponses correctes ↓ quand la taille du splénium ↓ : <ul style="list-style-type: none"> - Bas : NS - Élevé : p = 0,001 (n = 60) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs démographiques ▪ État de santé et de nutrition ▪ Caractéristiques de l'enfant à la naissance ▪ Usage de substances : tabac, thé, alcool etc ▪ DDE ▪ MeHg ▪ Pb ▪ Mirex | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Détails de la cohorte dans Stewart et coll. (2003a). ▪ Le test «Catch the Cat» comporte 3 blocs de 42 stimulus. ▪ MRI signifie imagerie par résonance magnétique ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p >0,05. ▪ La taille du splénium est un modificateur d'effet. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------------|---|---|---|---|--|---|
| <p><i>Stewart et coll. (2005)</i></p> | <p>États-Unis : Oswego 174 / 293 enfants nés de mères groupées selon leur consommation de poissons contaminés du lac Ontario. (Collecte juin 1991 - juin 1994) Étude de cohorte prospective</p> | <p>Exposition prénatale Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle basée sur le sang du cordon</p> <p>Exposition postnatale Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle basée sur le lait maternel</p> | <p>Exposition prénatale Sang du cordon</p> <p>BPC (C1 7 à C1 9) (n = 174) (µg/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ «Non détectable » (n = 102): ND ▪ « Bas » (n = 23) : 0 – 0,02 ▪ « Moyen » (n = 24) : 0,02 – 0,09 ▪ « Élevé » (n = 25) : > 0,09 | <p>À 8 ans - « NES2 CPT » - Analyse de tendance</p> <p>Nombre d'erreurs de commande : ↑; p = 0,026 (n = 174)</p> <p>À 8 ans - « NES2 CPT » - Analyse de covariance - « Élevé » vs « Non détectable »</p> <p>Nombre d'erreurs de commande : ↑; p = 0,022 (n = 127)</p> | <p>57 facteurs de confusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Démographique ▪ Nutrition ▪ État de santé ▪ Caractéristiques de l'enfant ▪ Usage de substances ▪ Autres contaminants | <ul style="list-style-type: none"> ▪ « NES CPT » est le « NES2 Continuous Performance Test (CPT) », une version du test « CPT » qui emploie des images sur ordinateur apparaissant à des intervalles réguliers. Le signal ciblé est le chat. ▪ « E-CPT » est le « Extended Continuous Performance Tests » qui emploie des stimuli numériques (0 à 9) apparaissant à des intervalles irréguliers. Le signal ciblé est le 9. Le test comportait cinq blocs dans lesquels la fréquence d'apparition du signal « 9 » était de 10, 30, 50,70 ou de 90%. ▪ ND signifie non détectable. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. |
| | | | <p>BPC (C1 7 à C1 9) (n = 183) (µg/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ «Non détectable » (n = 110) : ND ▪ « Bas » (n = 25) : 0 – 0,02 ▪ « Moyen » (n = 22) : 0,02 – 0,09 ▪ « Élevé » (n = 26) : > 0,09 | <p>À 9,5 ans - « E-CPT » - Analyse de covariance</p> <p>« Élevé » vs « Non détectable »</p> <p>Nombre d'erreurs de commande :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloc 10 % : NS (n = 136) ▪ Bloc 30 % : NS (n = 136) ▪ Bloc 50 % : NS (n = 136) ▪ Bloc 70 % : ↑; p = 0,057 (n = 136) ▪ Bloc 90 % : ↑; p = 0,02 (n = 136) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-----------------------------------|--|--|---|--|--|---|
| <i>Longnecker et coll. (2004)</i> | <p>États-Unis - Projet de collaboration périnatal (CPP)</p> <p>- 619 / 1 207 enfants de mères ayant fait partie de ce projet (CPP).</p> <p>- 195 enfants (SNHL) souffrant d'une surdité de perception</p> <p>(Collecte entre 1997 et 1999)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Sérum sanguin maternel au 3^e trimestre de grossesse</p> <p>BPC 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194, 203</p> <p>(µg/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants SNHL (n = 195) Médiane : 2,46 ▪ Enfants CPP (n = 615) Médiane : 2,8 <p>5 groupes d'exposition à 1,25 µg/L d'intervalle :</p> <p>« 1^{er} interquartile » : 0 – 1,24 « 2^e interquartile » : 1,25 – 2,49 « 3^e interquartile » : 2,50 – 3,74 « 4^e interquartile » : 3,75 – 4,99 « 5^e interquartile » : 5,00 – 16,50</p> | <p>Test audiométrique – à 8 ans - analyse de tendance sur les OR (IC 95%) selon les interquartiles</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants SNHL : « 1^{er} interquartile » : 1,00 « 2^e interquartile » : 1,54 (0,80-2,95) « 3^e interquartile » : 1,12 (0,55-2,25) « 4^e interquartile » : 1,63 (0,74-3,61) « 5^e interquartile » : 1,10 (0,47-2,59) <p>Tendance NS (n = 195)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants CPP : Tendance NS <p>Moyenne en dB de l'audition aux fréquences 1000, 2000 et 4000 Hz (moyenne ± SE) – analyse de tendance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants CPP et SNHL réunis: « 1^{er} interquartile » : 6,45 ± 0,57 « 2^e interquartile » : 7,38 ± 0,28 « 3^e interquartile » : 6,71 ± 0,28 « 4^e interquartile » : 7,36 ± 0,44 « 5^e interquartile » : 7,41 ± 0,47 <p>Tendance NS (n = 810)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Centre ▪ Ethnie et sexe ▪ Cholestérol ▪ Triglycérides ▪ Âge de la mère ▪ Âge gestationnel ▪ Poids à la naissance ▪ Complications pendant la grossesse ou de l'accouchement, ▪ Allaitement, ▪ Âge lors de l'audiogramme. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Détails de la cohorte dans Daniels et coll. (2003). ▪ OR signifie de «odd ratio ». ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. ▪ 15 % des enfants étaient allaités et l'âge moyen était de 7,9 ans. ▪ Les OR pour les enfants du CPP n'étaient pas fournis dans l'article. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------------|---|--|--|---|---|---|
| <i>Vreugdenhil et coll. (2004b)</i> | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche dans la population générale</p> <p>Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle (n = 32)</p> <p>Sujets de référence Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle (n = 28)</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel</p> <p>Σ BPC 118,138, 153, 180</p> <p>($\mu\text{g/L}$)</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>« Exposition basse » : 1,40 (0,59 - 1,93)</p> <p>« Exposition élevée » : 3,20 (2,51- 4,71)</p> | <p>Onde P300, Temps de latence et amplitude à 9 ans - Régression multiple avec variable d'exposition catégorique</p> <p>« Exposition élevée » vs « Exposition basse »</p> <p>Temps de latence</p> <ul style="list-style-type: none"> P300 Cz et Pz : \uparrow; $p < 0,05$ (n = 60) P300 Fz : NS (n = 60) <p>Amplitude de P300 : NS (n = 60)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Poids à la naissance Sexe Âge à l'évaluation Race blanche Parité Éducation des parents Tabac et alcool chez la mère Home score | <ul style="list-style-type: none"> Détails de la cohorte dans Vreugdenhil et coll. (2004 a) L'effet est évalué par potentiel évènementiel, avec la composante P 300. Si le temps de latence \uparrow, les performances diminuent. Dans l'analyse bivariée, aucune association n'a été observée entre les concentrations de BPC et le temps de latence ou l'amplitude de P300. |
| | | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>Σ BPC 118,138, 153, 180</p> <p>($\mu\text{g/kg lipides}$)</p> <p>« Exposition basse » : 242,5 (173,7-371,1)</p> <p>« Exposition élevée » : 572,5 (333,6 – 804,5)</p> <p>Total TEQ BPC et dioxines</p> <p>(ng /kg lipides)</p> <p>« Exposition basse » : 46,24 (28,06 - 88,20)</p> <p>« Exposition élevée » : 84,05 (58,00-111,41)</p> | <p>Onde P300, Temps de latence et amplitude à 9 ans - Régression multiple avec variable d'exposition catégorique</p> <p>Temps de latence</p> <ul style="list-style-type: none"> P 300 Fz, Pz et Cz \downarrow chez « Exposition basse » des BF_{long} par rapport à « Exposition élevée » et par rapport à « Exposition basse » des BF_{court} P 300 Fz, Pz et Cz \downarrow chez « Exposition élevée » des BF_{long} par rapport à « Exposition élevée » BF_{court} P300 Pz \downarrow chez BF_{long} par rapport à FF. <p>Amplitude de P300 : NS</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-----------------------------|--|--|---|---|-----------------------|--|
| <i>Riva et coll. (2004)</i> | <p>Italie, 25 enfants nourris exclusivement au lait maternel pendant 4 mois</p> <p>(Collecte entre avril et juin 2000)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale postnatale (lait maternel)</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle.</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle.</p> | <p>Colostrum (48 heures)</p> <p>Moyenne ± SD</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>BPC 105 : 5,6 ± 4,0 BPC 118 : 29,9 ± 17,6 BPC 138 : 77,9 ± 39,3 BPC 153 : 136,0 ± 69,3 BPC 156 : 17,6 ± 8,8 BPC 180 : 95,4 ± 49,9</p> <p>ΣBPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180 calculée à titre indicatif : 362,4</p> | <p>Onde P100, temps de latence à 15 et à 60 minutes à 12 mois – régressions linéaires simples</p> <p>Le temps de latence (n = 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ à 15 minutes <p>BPC 105 : 0,286 (NS) BPC 118 : 0,401; p = 0,05 BPC 138 : 0,485; p = 0,014 BPC 153 : 0,485; p = 0,014 BPC 156 : 0,521; p = 0,008 BPC 180 : 0,618; p = 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ à 60 minutes <p>BPC 105 : 0,052 (NS) BPC 118 : 0,213 (NS) BPC 138 : 0,364 (NS) BPC 153 : 0,364 (NS) BPC 156 : 0,367 (NS) BPC 180 : 0,504; p = 0,001</p> <p>Onde P100, temps de latence à 15 et à 60 minutes à 12 mois – régression multiple :</p> <p>NS (n = 25)</p> | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La fonction visuelle a été évaluée avec le temps de latence de l'onde P100 des potentiels visuels évoqués (VEP). ▪ Seulement les enfants allaités exclusivement dès les premières 24 heures après la naissance jusqu'à l'âge de quatre mois étaient admissibles pour participer à l'étude. ▪ Les résultats présentés sont ceux obtenus par analyse bivariée. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Les auteurs ont trouvé que la relation entre les BPC et la fonction visuelle était faible. ▪ Le DHA était corrélé positivement avec les BPC (0,045). Lorsque les auteurs ont contrôlé le DHA, le sexe, l'âge maternel, le lieu de résidence, les corrélations significatives décrites ont montré p ≥ 0,101. |
| | | | <p>Lait maternel</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>À 1 mois ΣBPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180 calculée à titre indicatif : 295,6</p> <p>À 3 mois ΣBPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180 calculée à titre indicatif : 284,3</p> | <p>Onde P100 : Temps de latence et amplitude</p> <p>À 12 mois (n = 25)</p> <p>Aucune association significative observée entre l'exposition aux BPC par le lait maternel et l'onde P100.</p> | | |

Tableau synthèse IX Effets des BPC sur le système endocrinien

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|--|--|---|-----------------------|---|
| <i>Sandau et coll. (2002)</i> | <p>Canada – Québec : 10 femmes du Nunavik; 10 femmes de la Côte Nord; 10 femmes de la ville de Québec</p> <p>(Collecte entre 1993 et 1996)</p> <p>Étude transversale, exposition alimentaire par le poisson</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Plasma du cordon (ng/kg de plasma)</p> <p>Moyenne géométrique (étendue)</p> <p>Σ BPC (49 congénères)</p> <p>Nunavik : 1 510 (309 – 6 239)</p> <p>Côte Nord : 2 710 (525 – 7 720)</p> <p>Ville de Québec : 843 (290 – 1 650)</p> <p>Σ OH-BPC</p> <p>Nunavik : 286 (103 – 788)</p> <p>Côte Nord : 553 (238 – 1750)</p> <p>Ville de Québec : 234 (147 – 464)</p> <p>PCP</p> <p>Nunavik : 1870 (889 – 7680)</p> <p>Côte Nord : 1430 (628 – 3640)</p> <p>Ville de Québec : 1740 (1020 – 4090)</p> | <p>Niveau de FT4, T3, TSH et TBG et de rétinol – comparaison des 3 régions</p> <ul style="list-style-type: none"> Les niveaux des hormones étaient comparables dans le Nunavik et la Côte Nord (NS) Les niveaux de rétinol étaient comparables dans les trois régions (NS) <p>Niveau de FT4, T3, TSH et TBG – analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> Corrélation entre ↑ de Σ OH-BPC et ↓ FT4, T3 et TBG; $p < 0,05$ Corrélation entre ↑ de Σ BPC ou de Σ OH-BPC et ↓ TSH; $p < 0,05$ Corrélation entre ↑ de Σ OH-BPC et de Σ PCP avec ↓ T3; $p < 0,05$ Corrélation entre ↑ PCP et ↓ T3, FT4 et TGB; $p < 0,05$ Corrélation entre ↑ ln (PCP + Σ OH-BPC) et ↓ FT4; $p < 0,05$ (cette observation disparaissait pour ln de FT4) | | <ul style="list-style-type: none"> Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque $p > 0,05$. Les mesures des hormones ont été réalisées dans le plasma du cordon ombilical. Dans la ville de Québec, seulement le rétinol a été mesuré. Les niveaux de FT4, T3, TSH et TBG ainsi que de rétinol demeuraient dans les limites des moyennes normales. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--|--|--|---|---|---|---|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Takser et coll. (2005)</p> | <p>Canada-Québec (région du Sud-Ouest) -149 femmes enceintes (40 au premier trimestre et 109 au deuxième trimestre) (Collecte non disponible)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Plasma sanguin maternel</p> <p>BPC 28, 52, 101, 015, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187</p> <p>(µg/L)</p> <p>1^{er} trimestre Médiane : 0,33 (n = 39) 5° – 95° centile : 0,16 – 1,31</p> <p>2^e trimestre Médiane : 0,35 (n = 145) 5° – 95° centile : 0,18 – 1,05</p> <p>3^e trimestre Médiane : 0,39 (n = 101) 5° – 95° centile : 0,20 – 1,22</p> | <p>Concentration dans le plasma maternel de TT3, FT4 et TSH – Analyse de régression</p> <p>Pendant la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TT3 et TSH : ↑ ▪ FT4 : ↓ <p>TT3 Corrélation négative (p < 0,01) avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 138 ▪ BPC 153 ▪ BPC 180 ▪ BPC totaux <p>FT4 : NS</p> <p>TSH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 138 : NS ▪ BPC 153 : NS ▪ BPC 180 : corrélation positive; p < 0,01 ▪ BPC totaux : NS <p>TT3, FT4 et TSH dans le plasma ombilical de– Analyse de régression (n = 92)</p> <p>TT3 : NS FT4 : NS TSH : NS</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge gestationnel au moment du prélèvement ▪ Âge maternel ▪ Tabac durant la grossesse ▪ Contenu lipidique | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05 |
| | | <p>Plasma sanguin maternel</p> <p>Hg Pesticides (Nanochlore, Mirex, HCB, DDT, p,p'DDE, Chlordane et β-BHC)</p> | <p>Échantillons où les contaminants étaient détectés vs non détectés</p> <p>TT3</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hg : ↓ TT3; p < 0,05; avant contrôle du contenu lipidique mais pas après. ▪ HCB : ↓ TT3; p < 0,01 ▪ p,p'DDE : ↓TT3; p < 0,05 ▪ β-BHC : ↓TT3; p < 0,05 ▪ Nanochlore : ↓ TT3; p < 0,05 avant contrôle du contenu lipidique mais pas après. ▪ Chlordane, DDT et Mirex : NS <p>FT4 et TSH : NS</p> | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement et type d'étude) | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------------|--|--|--|--|---|---|
| <i>Longnecker et coll. (2000b)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord : 160 paires de mère et leur enfant (Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Indicateurs de la charge corporelle de 1,53 – 2,07 µg/g lipides (n =53) et de >2,07 µg/g lipides (n = 55)</p> <p>Sujets de référence Indicateurs de la charge corporelle <1,53 µg/g lipides (n=52)</p> | <p>Exposition prénatale exprimée en équivalent BPC dans le lait à la naissance</p> <p>BPC totaux (mg/kg de lipides)</p> <p>« Niveau bas » : < 1,53 (n = 52)</p> <p>« Niveau moyen » : 1,53 – 2,07 (n = 53)</p> <p>« Niveau élevé » : > 2,07 (n = 55)</p> | <p>T₃, T₄, FT₄ et TSH dans le sérum du cordon ombilical – analyse de régression</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TT4 : NS (n = 160) ▪ FT4 : NS (n = 160) ▪ lnTSH : NS (n = 160) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexe, âge ▪ Ethnie ▪ Âge de gestation ▪ Saison de naissance ▪ Tabac ▪ Poids de la mère ▪ Poids à la naissance | <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'exposition prénatale a été estimée à partir de la concentration moyenne des BPC totaux dans le lait maternel à 0 mois, 6 semaines, 3 mois, 6 mois et des mesures dans le sérum maternel à 0 mois et à 6 semaines. ▪ La T₃ présentait des résultats aberrants attribués à la décomposition de l'hormone. Elle n'a pas été prise en compte. ▪ L'analyse de dix spécimens de lait maternel par SM a permis de démontrer que les BPC totaux obtenus par GC et par SM sont équivalents (R=0,95). ▪ La stratification selon le poids a montré une corrélation avec la T₄. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p >0,05. |
| | | | <p>Lait maternel à 0 mois à des fins de comparaison avec les autres études</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>BPC 74 : 69,8</p> <p>BPC 118 : 58,1</p> <p>BPC 138 : 87,6</p> <p>BPC 153 : 113,3</p> <p>BPC 180 : 50,9</p> | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|--|---|---|---|--|
| <i>Persky et coll. (2001)</i> | <p>États-Unis - Wisconsin, Michigan, Ohio, Illinois et Indiana : 178 hommes et 51 femmes</p> <p>(Collecte 1992-1994)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Consommateurs de +117 repas de poissons des Grands Lacs par année. (hommes 47,7 ans, femmes 46,6 ans)</p> <p>Sujets de référence (E-) Personnes n'ayant pas consommé de poisson depuis un an et pas plus de six repas depuis 1970. (hommes 47,7 ans, femmes 44,6 ans)</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>89 congénères de BPC</p> <p>Moyenne géométrique (µg/kg de lipides)</p> <p>Hommes Groupe exposé : 822,2 Groupe de référence : 201,1</p> <p>Femmes Groupe exposé : 304,9 Groupe de référence : 157,1</p> | <p>Estrone sulphate, FSH, LH, SHTBG, SHTBG liée à la testostérone, testostérone libre et totale, T3, T4, FT4 et TSH- régression multiple</p> <p>Hommes</p> <ul style="list-style-type: none"> Estrone sulphate, FSH, LH, SHBG, Testostérone libre ou liée : NS (n = 178) SHBG lié à la testostérone : ↓; p < 0,05 (n = 178) T4 : ↓; p < 0,05 (n = 158) T3 et FT4 : NS (n = 158) TSH : NS (n = 169) <p>Femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> T4 : ↓ (p < 0,05; n = 49) FT4 : ↓ (p < 0,05; n = 49) T3 : NS (n = 49) TSH : NS (n = 49) | <ul style="list-style-type: none"> Âge Indice de masse corporelle Médication | <ul style="list-style-type: none"> Les résultats étaient considérés significatifs lorsque p<0,05. Les hormones stéroïdiennes mesurées ont été : <i>i</i>) la « Estrone sulfate » (Oestrone), <i>ii</i>) la « Follicule-Stimulating Hormone » (FSH ou hormone folliculo-stimulante), <i>iii</i>) la « Luteinizing Hormone » (LH ou Lutéostimuline), <i>iv</i>) la « Sexual-Hormone Binding Globulin » (SHBG), ainsi que <i>v</i>) SHBG lié à la testostérone et <i>vi</i>) la testostérone totale ou sous forme libre L'association de l'hormone TSH avec le nombre d'années de consommation de poissons varie selon le sexe : TSH↑ chez les femmes et TSH↓ chez les hommes. Le sexe pourrait être un modificateur d'effet. |
| | | | <p>Le nombre de repas de poissons des Grands Lacs</p> | <p>Hommes :</p> <ul style="list-style-type: none"> SHBG lié à la testostérone : ↓; p < 0,05 (n = 178) Estrone sulphate, FSH, LH, SHBG, Testostérone libre ou liée : NS T4, FT4, T3 et TSH : NS (n = 151 – 166) <p>Femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> T4 : ↓; p < 0,05 (n = 42) FT4 : ↓; p < 0,05 (n = 42) T3 et TSH : NS (n = 42) | | |
| | | | <p>Le nombre d'années de consommation des poissons des Grands Lacs</p> | <p>Hommes</p> <ul style="list-style-type: none"> TSH : ↓; p < 0,05 (n = 165) SHBG liée à la testostérone : ↓; p < 0,05 (n = 169) <p>Femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> T4 : ↓; p < 0,05 (n = 42) FT4 : ↓; p < 0,05 (n = 42) TSH : ↑; p < 0,05 (n = 49) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------------|--|--|---|--|---|--|
| <p><i>Schell et coll. (2002)</i></p> | <p>États-Unis – Akwesasne : 117 adolescents de la nation Mohawk âgés entre 10 et 16,9 ans</p> <p>(Collecte entre 1995 et 2000)</p> <p>Étude transversale</p> | <p>Sujets exposés Selon indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>Moyenne (limite maximale) (µg/L)</p> <p>BPC totaux (101 congénères) : 1,81 (4,74)</p> <p>Congénères BPC C15-C19 : 1,10 (3,03)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mono-ortho-substitués : 0,12 (0,35) ▪ Di-ortho-substitués : 0,64 (1,72) ▪ Tri/tétra-orthosubstitués : 0,29 (1,41) <p>Congénères BPC C11-C14 : 0,69 (1,98)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mono-ortho-substitués : 0,27 (0,85) ▪ Di-ortho-substitués : 0,27 (0,86) ▪ Tri/tétra-orthosubstitués : 0,07 (0,16) <p>Congénères BPC mesurés par Osius et coll. (1999) dans un but de comparaison des résultats (BPC 118, 138, 153, 163, 164, 170, 180, 183 et 187)</p> <p>Données non fournies</p> | <p>Taux de TSH, FT4, T4 et T3 – Analyse de régression multiple – Coefficient β (n = 113)</p> <p>BPC totaux (101 congénères) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TSH : NS ▪ FT4 : ↓ (β = -0,26; p ≤ 0,01) ▪ T4 : ↓ (β = -0,20; p ≤ 0,01) ▪ T3 : NS <p>Congénères BPC C15-C19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TSH : ↑ (β = 0,23; p ≤ 0,05) ▪ FT4 : ↓ (β = -0,35; p ≤ 0,01) ▪ T4 : ↓ (β = -0,28; p ≤ 0,01) ▪ T3 : NS <ul style="list-style-type: none"> - Mono-ortho-substitués : TSH : ↑ (β = 0,25; p ≤ 0,05) FT4 : ↓ (β = -0,28; p ≤ 0,01) T4 : ↓ (β = -0,21; p ≤ 0,05) T3 : NS - Di-ortho-substitués : TSH : ↑ (β = 0,25; p ≤ 0,05) FT4 : ↓ (β = -0,30; p ≤ 0,010) T4 : ↓ (β = -0,25; p ≤ 0,050) T3 : NS - Tri/tétra-orthosubstitués : TSH : NS FT4 : ↓ (β = -0,20; p ≤ 0,05) T4 : NS T3 : NS <p>Congénères BPC C11-C14 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Di-ortho-substitués : TSH : NS FT4 : ↓ (β = -0,19; p ≤ 0,05) T4 : NS T3 : NS <p>BPC 118, 138, 153, 163, 164, 170, 180, 183 et 187 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TSH : ↑ (β = 0,36; p ≤ 0,05) ▪ FT4 : ↓ (β = -0,35; p ≤ 0,01) ▪ T4 : ↓ (β = -0,28; p ≤ 0,01) ▪ T3 : NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Sexe ▪ Mirex ▪ DDe ▪ Pb | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---|---|--|--|--|--|--|
| <i>Koopman-Esseboom et coll. (1994)</i> | <p>Pays-Bas : 105 paires de mère et enfant dans les cabinets des gynécologues ou des sage-femmes</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (origine industrielle)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Niveau élevé pour les biomarqueurs d'exposition (TEQ-Dioxine et le Total TEQ BPC-dioxine)</p> | <p>Exposition prénatale BPC 118, 138, 153, 180</p> <p>Plasma du cordon ombilical</p> <p>Plasma maternel</p> <ul style="list-style-type: none"> Le dernier mois de grossesse 2 semaines après l'accouchement | <p>TSH à 2 semaines – analyse de tendance</p> <p>Plasma du cordon ombilical ↑BPC → ↑TSH dans plasma des enfants à l'âge de 2 semaines; Tendance p < 0,05</p> <p>Plasma maternel ↑BPC → ↑TSH dans plasma des enfants à l'âge de 2 semaines; Tendance < 0,05</p> | <ul style="list-style-type: none"> Nés à terme (37 -40 sem) Sans complication ni maladies Race blanche Enfants allaités sur au moins six semaines | <ul style="list-style-type: none"> Un échantillon a été prélevé avant chaque tétée pendant 24 heures. Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. Les concentrations des BPC dans le plasma maternel et dans le plasma du cordon ombilical ne sont pas fournies. Les TT₃, TT₄, FT₄ et TSH, ont été mesurées non seulement dans le plasma ombilical, le plasma maternel au dernier mois de grossesse et deux semaines après l'accouchement mais aussi, dans le plasma sanguin du nouveau-né à l'âge de deux semaines et trois mois. Le TEQ BPC-dioxine, le TEQ dioxines et furannes, le TEQ BPC coplanaires et le TEQ BPC non planaires n'ont montré aucune corrélation significative entre les hormones TT₃, TT₄, FT₄ ou TSH dans le cordon ombilical. |
| | | <p>Sujets de référence (E-) Niveau bas pour les biomarqueurs d'exposition (TEQ-Dioxine et le Total TEQ BPC-dioxine)</p> | <p>Exposition postnatale par le lait maternel (ng TEQ/kg lipides)</p> <p>Total TEQ BPC-dioxine Moyenne ± SD (étendue) : 74,86 ± 26,19 (30,85 – 154,21) Niveau bas : ≤ 72,43 Niveau élevé : > 72,43</p> <p>TEQ PCDD et PCDF Moyenne ± SD (étendue) : 32,06 ± 11,26 (12,44 – 76,43) Niveau bas : ≤ 30,75 Niveau élevé : > 30,75</p> <p>TEQ BPC coplanaires (77, 126, 169) Moyenne ± SD (étendue) : 19,95 ± 8,54 (6,39 – 51,11)</p> <p>TEQ BPC non planaires (28, 52, 66, 70, 99, 101, 105, 118, 128, 137, 138, 141, 151, 153, 156, 170, 177, 180, 183, 187, 194, 195 et 202) Moyenne ± SD (étendue) : 22,75 ± 8,96 (8,52 – 58,19)</p> | <p>↑ BPC 137, 138 et 153 → ↑ TSH dans le plasma du cordon ombilical; p < 0,01</p> <p>Total TEQ BPC-dioxine / élevé vs bas</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma enfants à 2 semaines : ↓FT₄; p < 0,05 <p>TEQ PCDD et PCDF / élevé vs bas</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma enfant 2 semaines : ↓TT₄ et ↑TSH; p < 0,04 et p < 0,004 (n=78) Plasma enfant à 3 mois : ↑TSH; p < 0,0004 (n=78) Plasma cordon ombilical : ↑TSH; p < 0,05 <p>TEQ BPC coplanaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ TT₄ dans plasma maternel au 9^e mois grossesse; tendance p < 0,05 FT₄ et TSH : NS <p>Total TEQ BPC-dioxine, TEQ PCDD et PCDF, TEQ BPC coplanaires et TEQ BPC non planaires étaient corrélés avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ TT₃ plasmatique maternelle au dernier mois de grossesse ↓TT₃ et ↓TT₄ plasmatiques | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|---|---|--|---|--|
| Fiolet et coll. (1997) | <p>Pays-Bas – 93 paires de mère-enfant recrutées dans 20 centres de maternité à travers le pays</p> <p>(Collecte en 1993)</p> <p>Étude transversale</p> | <p>Sujets exposés Concentration au-dessus de la médiane</p> <p>Sujets de référence Concentration en-dessous de la médiane</p> | <p>Exposition prénatale : lait maternel prélevé entre le 6^e et le 10^e jour après la naissance</p> <p>BPC (15 congénères non identifiés) : (µg/kg de lipides)</p> <p>Médiane (étendue) : 263,4 (102,5 – 606,7) « Niveau bas » : < 263,4 « Niveau élevé » : > 263,4</p> <p>BPC « dioxin-like » : (µg/kg de lipides)</p> <p>Médiane (étendue) : 121,2 (53,3 – 295,9) « Niveau bas » : < 121,2 « Niveau élevé » : > 121,2</p> <p>BPC « Non-ortho-substitués » : (ng/kg de lipides)</p> <p>Médiane (étendue) : 142,5 (49,8 – 312,7) « Niveau bas » : < 142,5 « Niveau élevé » : > 142,5</p> <p>PCDD et PCDF (17 congénères) : (ng TEQ/kg de lipides)</p> <p>Médiane (étendue) : 21,6 (8,4 – 47,5) « Niveau bas » : < 21,6 « Niveau élevé » : > 21,6</p> | <p>Taux de T4 dans le sérum des nouveau-nés entre le 5^e et le 7^e jour – « Niveau élevé » vs « Niveau bas »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC (15 congénères non identifiés) : ↓ (NS) ▪ BPC « dioxin-like » : ↓ (NS) ▪ BPC « Non-ortho-substitués » : ↓; p ≤ 0,05 (n = 93) ▪ PCDD et PCDF (17 congénères) : ↓; p ≤ 0,10 (n = 93) <p>Taux de T4 dans le sérum des nouveau-nés entre le 5^e et le 7^e jour – Analyse multivariée</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC (15 congénères non identifiés) : NS ▪ BPC « dioxin-like » : NS ▪ BPC « non-ortho-substitués » : NS ▪ PCDD et PCDF (17 congénères) : NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indice de masse corporelle ▪ Tabagisme durant la grossesse | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Fiolet et coll. (1997) ont trouvé que les niveaux d'exposition observés dans leur étude étaient comparables à ceux observés par Koopman-Esseboom (1995), |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement et type d'étude) | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------|--|---|--|---|---|---|
| <i>Osius et coll. (1999)</i> | <p>Allemagne : 636 enfants dont 46,2% de filles (310) d'âge scolaire (2^e année)</p> <p>(Collecte 1994-1995)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (proximité d'une industrie d'incinération des déchets)</p> | <p>Sujets exposés Résidents de la région située près de l'usine d'incinération</p> <p>Sujets de référence Résidents de régions situées loin de l'usine d'incinération</p> | <p>Sang</p> <p>Moyenne géométrique (5^e au 95^e centile)</p> <p>(µg/L)</p> <p>BPC 118 0,03 (< LD – 0,06)</p> <p>BPC 138 0,13 (0,05 – 0,40)</p> <p>BPC 153 0,17 (0,06 – 0,53)</p> <p>BPC 170 0,04 (< LD – 0,16)</p> <p>BPC 180 0,08 (0,02 – 0,33)</p> <p>BPC 183 0,02 (< LD – 0,04)</p> <p>BPC 187 0,02 (< LD – 0,05)</p> <p>Σ BPC 138, 153, 180 0,39 (0,14 – 1,24)</p> | <p>Adolescents âgés de 7 à 10 ans – niveaux des hormones FT3, FT4 et TSH dans le sang – Régression linéaire multiple</p> <p>BPC 118 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FT₃ : NS (n = 319) ▪ FT₄ : NS (n = 319) ▪ TSH : ↑; p = 0,039 (n = 319) <p>BPC 138 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FT₃ : ↓; p = 0,017 (n = 320) ▪ FT₄ : NS (n = 320) ▪ TSH : NS (n = 320) <p>BPC 153 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FT₃ : ↓; p = 0,024 (n = 314) ▪ FT₄ : NS (n = 314) ▪ TSH : NS (n = 314) <p>BPC 170 : -</p> <p>BPC 180 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FT₃ : ↓; p = 0,023 (n = 320) ▪ FT₄ : NS (n = 320) ▪ TSH : NS (n = 320) <p>BPC 183 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FT₃ : ↓; p = 0,022 ; (n = 300) ▪ FT₄ : NS (n = 300) ▪ TSH : NS (n = 300) <p>BPC 187 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FT₃ : ↓; p = 0,002 (n = 320) ▪ FT₄ : NS (n = 320) ▪ TSH : NS (n = 320) <p>Σ BPC 138, 153, 180 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FT₃ : p = 0,019 (n = 320) ▪ FT₄ : NS (n = 320) ▪ TSH : NS (n = 320) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge, sexe, ▪ Etat de santé ▪ Iode ▪ Tabac dans la maison les 12 derniers mois ▪ Consommation de poisson ▪ Cd, Pb <p>Concentration de Hg dans les urines de 24 heures</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse par GC avec capture d'électron (LD de 0,02 µg/L). ▪ Les résultats étaient considérés significatifs lorsque p < 0,05. ▪ Le Pb et Hg n'ont montré aucune association avec les hormones thyroïdiennes. ▪ Le cadmium, à une concentration de 0,23 µg/L (étendue = < LD – 01,80 µg/L), était associé à une TSH↑ (p = 0,003) et à une FT₄↓ (0,041) ▪ La consommation de poissons plus de deux fois par semaine apparaissait être associée à une FT₃↑. |
| | | | <p>Σ BPC 7 congénères 0,49 (0,18 – 1,60)</p> | <p>Σ BPC 7 congénères : -</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-----------------------------------|--|--|--|---|---------------------------------|--|
| <i>Ribas-Fito et coll. (2003)</i> | <p>Espagne-Flix (Catalogne) 98 paires de mère-enfant dans une population exposée à des niveaux élevés de HBC</p> <p>(Collecte entre mars 1997 et décembre 1999)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Sérum du cordon ombilical</p> <p>BPC 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180</p> <p>(µg/L)</p> <p>Médiane (n = 70) : 0,27</p> | <p>Niveau de TSH plasmatique chez le nouveau-né – Analyse de régression logistique</p> <p>% des nouveau-nés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Niveau bas » (TSH < 10 mU/L) : 89% ▪ « Niveau élevé » (TSH > 10 mU/L) : 11% <p>Tous les nouveau-nés avaient un niveau normal de TSH (< 25 mU/L)</p> <p>Comparaison des charges corporelles (µg/kg de lipides) entre les deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Niveau bas » (n = 60) Moyenne : 0,34 Étendue : 0,28 – 0,42 ▪ « Niveau élevé » (n = 10) Moyenne : 0,44 Étendue : 0,23 – 0,82 <p>La différence est NS</p> <p>OR de faire partie du groupe « Niveau élevé » (i.e. TSH > 10 mU/L) lorsque la charge corporelle est 2 fois plus élevée, après contrôle de l'âge gestationnel</p> <p>OR = 1,38 IC 95% = 0,75 – 2,57</p> | Basés sur la littérature | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque $p > 0,05$ ▪ Les enfants qui présentaient un niveau de TSH > 10 mU/L étaient ceux dont l'âge gestationnel avait été plus long. |
| | | | <p>HCB</p> <p>(µg/L)</p> <p>Médiane (n = 70) : 1,14</p> | OR : NS | | |
| | | | <p>p,p'DDE</p> <p>(µg/L)</p> <p>Médiane (n = 70) : 0,85</p> | OR : NS | | |
| | | | <p>B-HCH</p> <p>(µg/L)</p> <p>Médiane (n = 70) : 0,54</p> | En doublant la charge corporelle, OR = 1,81; IC 95% = 1,06 – 3,11 | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-----------------------------|--|---|--|---|---|---|
| <i>Sala et coll. (2001)</i> | Espagne – Flix (Catalogne) 608 individus âgés de plus de 14 ans (249 hommes et 359 femmes) - 328 personnes ont été recrutées de manière aléatoire dans la population générale - 280 personnes s'étaient portées volontaires Étude transversale | Sujets exposés Selon indicateurs de la charge corporelle Sujets de référence Selon indicateurs de la charge corporelle | Sérum sanguin BPC 28, 52, 101,118, 138, 153 et 180 Moyenne (± SD) (µg/L) « Non ouvriers » : 3,2 (± 3,1) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 3,2 (± 3,0) ▪ Hommes : 3,4 (± 3,7) « Ouvriers » : 6,7 (± 12,5) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 3,2 (± 3,0) ▪ Hommes : 7,2 (± 13,2) | TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – Analyse de régression multiple <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ln (TSH) : NS ▪ FT₄ : NS ▪ T₄ totale : NS ▪ Ln (AST) : NS ▪ Ln (ALT) : NS ▪ Ln (GGT) : NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexe ▪ Âge ▪ Indice de masse corporelle ▪ Alcool ▪ Tabac ▪ Ouvrier ou non ▪ Perte de poids les 12 derniers mois | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p >0,05. ▪ Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes (recrutés aléatoirement et volontaires) que ce soit pour le niveau socio-économique, le statut professionnel, l'état de santé ou les concentrations sériques de HCB mesurées. ▪ les enzymes hépatiques analysées : <ul style="list-style-type: none"> - Aspartate aminotransférase (AST) - Alanine aminotransférase (ALT) - γ-glutamyltransférase (GGT) |
| | | | Quartiles d'exposition « 1 ^{er} quartile » : 1,3 – 2,6 « 2 ^e quartile » : 2,6 – 5,0 « 3 ^e quartile » : > 5,0 | TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – Régression logistique <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ln (TSH) : NS ▪ FT₄ : NS ▪ T₄ totale : NS ▪ Ln (AST) : NS ▪ Ln (ALT) : NS ▪ Ln (GGT) : 1^{er} et 2^e quartiles : NS 3^e quartile : ↑; p < 0,05 (n = 192) | | |
| | | | HCB Moyenne (± SD) (µg/L) « Non ouvriers » : 16,8 (± 17,1) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 17,5 (14,2) ▪ Hommes : 14,1 (25,5) « Ouvriers » : 81,4 (± 180,5) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 18,8 (± 8,3) ▪ Hommes : 89,3 (± 190,2) | TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – Analyse de régression multiple <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ln (TSH) : NS ▪ FT₄ : NS ▪ T₄ totale : ↓; p < 0,05 ▪ Ln (AST) : NS ▪ Ln (ALT) : NS ▪ Ln (GGT) : ↑; p < 0,05 (n = 192) | | |
| | | | Quartiles d'exposition « 1 ^{er} quartile » : 9,8 – 12,5 « 2 ^e quartile » : 12,5 – 16,5 « 3 ^e quartile » : > 16,5 | TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – Régression logistique <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ln (TSH) : NS ▪ FT₄ : NS ▪ TT₄ pour les 3 quartiles : ↓; p < 0,05 (n = 192) ▪ Ln (AST) : NS ▪ Ln (ALT) : NS ▪ Ln (GGT) : 1^{er} et 2^e quartiles : NS 3^e quartile : ↑; p < 0,05 (n = 192) | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement et type d'étude) | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|--|--|---|--|-----------------------|---|
| <p>Hagmar et coll. (2001a)</p> | <p>Suède – Côte Est Île de Lettonie - 43 hommes suédois d'âge moyen = 42 ans (étendue = 23 – 69 ans) - 67 hommes de l'Île de Lettonie d'âge moyen = 48 ans (étendue = 24 – 79 ans)</p> <p>(Collecte en 1991 pour les suédois et en 1993 pour les hommes de l'Île de Lettonie)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés Selon indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>BPC 105, 118, 129, 138, 146, 153, 156, 157, 167, 170, 172, 177, 180, 183, 187, 194, 195 et 196 « 10^e centile » : 402 « 50^e centile » : 1 137 « 90^e centile » : 3 617</p> <p>Cinq HO – BPC « 10^e centile » : 121 « 50^e centile » : 255 « 90^e centile » : 1 106</p> <p>p,p'-DDT « 10^e centile » : 10 « 50^e centile » : 50 « 90^e centile » : 185</p> <p>p,p'-DDE « 10^e centile » : 197 « 50^e centile » : 828 « 90^e centile » : 3 152</p> <p>HCB « 10^e centile » : 32 « 50^e centile » : 84 « 90^e centile » : 275</p> <p>PCP « 10^e centile » : 203 « 50^e centile » : 644 « 90^e centile » : 1 983</p> <p>BDE « 10^e centile » : 0,10 « 50^e centile » : 1,04 « 90^e centile » : 5,16</p> | <p>Niveau plasmatique de FSH, LH, de la prolactine, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, de SHBG, de la testostérone T et L – analyse de régression multiple</p> <p>BPC 105, 118, 129, 138, 146, 153, 156, 157, 167, 170, 172, 177, 180, 183, 187, 194, 195 et 196 ▪ Testostérone L : r² = 0,12; p = 0,03 ▪ TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, FSH, LH, SHBG et testostérone T : NS</p> <p>Cinq HO – BPC ▪ Testostérone L : r² = 0,11; p = 0,004 ▪ TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, FSH, LH, SHBG et testostérone T : NS</p> <p>p,p'-DDT ▪ FSH : r² = 0,17; p < 0,001 ▪ SHBG, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, LH et testostérone T et L : NS</p> <p>p,p'-DDE ▪ FSH : r² = 0,15; p < 0,001 ▪ Testostérone L : r² = 0,12; p = 0,03 ▪ SHBG, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, LH et testostérone T : NS</p> <p>HCB ▪ FSH : r² = 0,16; p < 0,001 ▪ Testostérone L : r² = 0,12; p = 0,002 ▪ SHBG, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, LH et testostérone T : NS</p> <p>PCP ▪ FSH : r² = 0,19; p < 0,001 ▪ SHBG, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, LH et testostérone T et L : NS</p> <p>BDE-47 ▪ SHBG, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, FSH, LH et testostérone L et T : NS</p> | <p>▪ Âge</p> | <p>▪ La fréquence de la consommation de poissons variait entre aucun à 20 repas de poissons par mois (médiane = 4 repas) chez les hommes suédois et entre aucun à 32 repas (médiane = 6 repas) chez les sujets de l'Île de Lettonie.</p> <p>▪ La concentration du BPC 153 a été fournie et elle était de 116 µg/kg de lipides pour le « 10^e centile », de 328 et de 1 107 pour le « 50^e centile » et le « 90^e centile », respectivement.</p> <p>▪ La fraction libre de la testostérone (testostérone L) a été évaluée par le rapport de la concentration de la 5-testostérone sur celle de SHBG.</p> <p>▪ Testostérone T = testostérone totale</p> <p>▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05.</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| <i>Hagmar et coll. (2001b)</i> | Suède- Côte Est 182 épouses de pêcheurs âgées de 23 à 62 ans (Collecte en 1995) Étude transversale, exposition environnementale | Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle | Plasma sanguin (182 femmes) BPC 153 (µg/kg de lipides) Médiane : 159 Étendue : 16 – 776 | Concentration plasmatique de TSH, TT3, TT4, FT3 et FT4 – Régression linéaire multiple <ul style="list-style-type: none"> ▪ TSH : NS ▪ TT3 : ↓; r = - 0,29; p < 0,001 ▪ FT3 : NS ▪ TT4 : ↓ (NS) ▪ FT4 : NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le métabolite 4-HO-BPC 107 est celui des BPC 105/118 et le métabolite 4-HO-BPC 187 est celui du BPC 187. ▪ Un résultat était considéré significatif lorsque p < 0,05. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05 ▪ La médiane de l'âge était de 49 ans (étendue = 42 – 56 ans) pour le « Groupe élevé » et de 36 ans (étendue = 29 – 44) pour le « Groupe bas ». |
| | | | Plasma sanguin (32 femmes) BPC 28, 52, 101, 105, 118, 129, 138, 146, 153, 156, 157, 167, 170, 172, 177, 180, 183, 187, 194, 195 et 196 <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Groupe élevé » (les plus exposées, n = 16) Médiane : 1 061 Étendue : 547 – 1 610 ▪ « Groupe bas » (les moins exposées, n = 16) Médiane : 183 Étendue : 85 – 275 | La corrélation entre BPC 153 et la somme des 21 congénères est de r = 0,99; p < 0,001 | | |
| | | | Plasma sanguin 4-HO-BPC 107 <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Groupe élevé » (les plus exposées, n = 16) Médiane : 81 Étendue : 28 – 476 ▪ « Groupe bas » (les moins exposées, n = 16) Médiane : 81 Étendue : 28 – 476 | La corrélation entre BPC 153 et la somme des deux métabolites hydroxylés est de r = 0,82; p < 0,001 | | |
| | | | Plasma sanguin 4-HO-BPC 187 <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Groupe élevé » (les plus exposées, n = 16) Médiane : 36 Étendue : 0 – 59 ▪ « Groupe bas » (les moins exposées, n = 16) Médiane : 41 Étendue : 4 – 72 | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement et type d'étude) | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| <i>Rylander et coll. (2005)</i> | <p>Suède- 196 pêcheurs (médiane = 60 ans) et 184 épouses de pêcheurs (médiane = 64 ans) (Collecte non disponible)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>BPC 153 (µg/kg de lipides)</p> <p>1^{er} tertile : < 290 2^e tertile : 290 - 475 3^e tertile : > 475</p> | <p>Diabète sucré – Analyse de tendance</p> <p>Hommes : ↑; p = 0,005 Femmes : NS</p> <p>OR relié à ↑ de la charge corporelle de BPC 153 de 100 µg/kg de lipides</p> <p>OR = 1,16 IC 95% = 1,03 – 1,32; p = 0,03</p> <p>Hommes OR = 1,20 IC 95% = 1,04 – 1,39; p = 0,01</p> <p>Femmes OR = 1,06 IC 95% = 0,75 – 1,50; p = 0,94</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexe ▪ Âge courant ▪ Index de masse corporelle à 25 ans | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le coefficient de corrélation entre le BPC 153 et le DDE était de 0,68 pour les femmes et de 0,64 pour les hommes. Ces variables n'ont donc pas été incluses dans le modèle simultanément. |
| | | | <p>Sérum sanguin</p> <p>DDE (µg/kg de lipides)</p> <p>1^{er} tertile : < 410 2^e tertile : 410 - 850 3^e tertile: > 850</p> | <p>Diabète sucré – Analyse de tendance</p> <p>Hommes : ↑; p = 0,04 Femmes : ↑; p = 0,07</p> <p>OR relié à ↑ de la charge corporelle de DDE de 100 µg/kg de lipides</p> <p>OR = 1,05 IC 95% = 1,01 – 1,09; p = 0,006</p> <p>Hommes OR = 1,05 IC 95% = 0,98– 1,11; p = 0,14</p> <p>Femmes OR = 1,05 IC 95% = 1,01 – 1,10; p = 0,02</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|---|---|--|---|--|---|
| Langer et coll. (1998) | <p>Slovaquie : 810 adultes et 1419 adolescents (La date de la collecte n'est pas fournie. Les données suggèrent 1996-1997))</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale et professionnelle</p> | <p>Sujets exposés - 238 anciens employés (190 femmes et 48 hommes) d'une entreprise qui fabriquait de l'AR-1242 entre 1955 et 1985 - 454 adolescents (190 garçons et 264 filles) résidants aux abords d'une région polluée par les BPC</p> <p>Sujets de référence - 572 adultes (70 hommes et 502 femmes) et - 965 adolescents (434 garçons et 531 filles) résidants des régions peu polluées</p> | <p>Les mesures biologiques n'ont pas été réalisées dans le cadre de cette étude</p> | <p>Le volume thyroïdien - comparaison des deux groupes</p> <p>Moyenne ±SE Groupe exposé</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adultes : 18,85 ± 0,69 mL (4^e quartile : > 22,9 mL) ▪ Adolescents : 9,37 ± 0,17 mL (4^e quartile : 11,0 mL) <p>Groupe contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adultes : 13,44 ± 0,48 mL (4^e quartile : 15,3 mL) ▪ Adolescents : 8,07 ± 0,17 mL (4^e quartile : 9,6 mL) <p>La différence était significative (p < 0,001) pour les adultes et les adolescents.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Sexe ▪ Lieu de résidence | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le dysfonctionnement global de la glande thyroïde consiste en les critères suivants : <i>i</i>) aucune histoire personnelle de la maladie ; <i>ii</i>) le résultat de l'examen de routine a toujours été natif ; <i>iii</i>) résultat négatif de l'examen aux ultrasons ; <i>vi</i>) niveaux normaux de la TSH et des hormones thyroïdiennes plasmatiques ; <i>v</i>) absence d'anticorps antithyroïdiens et <i>vi</i>) volume thyroïdien inférieur à 22 mL. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05 |
| | | | <p>Hormones T4, TSH et anticorps anti-thyroïde, comparaison des prévalences dans les deux groupes (test chi-carré)</p> <p>TSH : NS T4 : NS Thyroglobuline : NS</p> <p>Anticorps anti-thyroïde :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TPO Ab <ul style="list-style-type: none"> - Femmes + hommes : NS - Femmes : ↑; p < 0,05 (n =672) ▪ Tg Ab <ul style="list-style-type: none"> - Femmes de 31 à 60 ans : ↑; p < 0,05 (n = 511) ▪ TSHR Ab <ul style="list-style-type: none"> - Adultes appariés : ↓; p < 0,001 (n = 476) - Adolescents: NS | <p>Durée de la période d'exercice dans l'entreprise</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|-------------------------------|--|---|---|--|--|---|
| <i>Langer et coll. (2003)</i> | <p>Slovaquie : 461 personnes (239 hommes et 222 femmes) sélectionnés selon leur lieu de résidence</p> <p>(Collecte en 1998)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés 101 personnes (59 hommes et 42 femmes) d'une région polluée par une entreprise qui avait fabriqué des BPC (AR-1242). Tous les hommes étaient des anciens employés de cette entreprise (E+)</p> <p>Sujets de référence 360 sujets (180 hommes et 180 femmes) résidant dans les régions considérées peu exposées aux BPC (E-)</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>BPC 28, 52, 101, 118, 138, 153, 156, 170, 180</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>Exposition basse : < 10 000 Exposition élevée : > 10 000</p> | <p>Le volume moyen de la thyroïde dans les différents groupes</p> <p>Moyenne ± SE</p> <p>Exposition basse : 14,2 ± 0,29 mL Exposition élevée : 18,7 ± 2,32 mL</p> <p>La différence est significative; p = 0,001</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Apport de l'iode par l'alimentation (le sel est iodé depuis les 1950) ▪ État de santé ▪ Histoire professionnel-le et médicale ▪ Tabac ▪ Alcool | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les 101 personnes du secteur pollué étaient aussi des anciens travailleurs de l'entreprise. ▪ Le volume thyroïdien a été évalué par échographie (sonographic instrument). ▪ Proposition d'une LOAEL à 10 mg/kg de lipides du sérum sanguin. ▪ Pour les PCDD, PCDF et les PBC « dioxin-like », chez E+, un total TEQ de 137,7 ng/kg de lipides a été obtenu. ▪ Chez les hommes, les paramètres de l'hypogécité, nodule ou des anticorps anti-TPO et TSH sont plus fréquents chez dans le secteur pollué comparé au secteur contrôle. |
| | | | <p>4^e quartile</p> <p>Moyenne ± SE</p> <p>Secteur non pollué : 2 803 ± 441 Secteur pollué : 19 118 ± 11 409</p> | <p>4^e quartile</p> <p>Secteur non pollué : 13,32 ± 5,26 mL Secteur pollué : 18,78 ± 7,80 mL</p> <p>La différence est significative; p = 0,016</p> | | |
| | | | <p>Stratification selon le sexe</p> <p>Moyenne ± SE</p> <p>Femmes Secteur non pollué : 2 336 ± 485 Secteur pollué : 6 207 ± 957</p> <p>Hommes Secteur non pollué : 2 250 ± 147 Secteur pollué : 9 097 ± 1 396</p> | <p>Stratification selon le sexe: proportion des personnes avec volume de la thyroïde de plus de 20 mL</p> <p>Femmes Pas de différence entre les deux secteurs (NS)</p> <p>Hommes Secteur pollué : 30,5% Secteur non pollué : 6,1%</p> <p>La différence est significative; p = 0,001</p> | | |

Tableau synthèse X Effets des BPC sur le métabolisme

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------------|---|--|--|--|--|---|
| <i>Pereg et coll. (2002)</i> | <p>Canada-Nord du Québec : 65 femmes dont 35 Inuits et 30 résidant à Sept Îles</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés (E+) Femmes Inuits</p> <p>Sujets de référence (E-) Femmes résidant à Sept-Îles</p> | <p>Plasma du cordon</p> <p>Moyenne géométrique (±SD)</p> <p>µg/kg de lipides</p> <p>BPC 153</p> <p>Femmes Inuits : 83,3 ± 1,9</p> <p>Femmes résidant à Sept-Îles : 16,9 ± 1,6</p> | <p>Activité EROD – comparaison des femmes Inuits avec les femmes de Sept-Îles</p> <p>pmol résorufin /min /mg protéines</p> <p>Femmes Inuits : 4,6 ± 3,6</p> <p>Femmes résidant à Sept-Îles 6,1 ± 3,6</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tabagisme ▪ Ethnie ▪ Habitudes de vie ▪ Lieu d'habitation | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le BPC 153 est utilisé comme biomarqueur de l'exposition aux BPC. ▪ L'activité de l'enzyme EROD (ethoxyresorufin-O-deethylase) était corrélée avec le BPC 153 en analyse de corrélation simple chez les femmes du Nunavik mais pas après contrôle du tabagisme. ▪ Une différence pour la concentration du BPC 153 de 1,28 µg/kg de lipides plasmatiques a été observée entre les femmes qui fument et celles qui ne fument pas dans le Nunavik (p = 0,01). Une telle observation n'a pas été obtenue chez les femmes de Sept-Îles. |
| | | | <p>Concentration de cotinine dans le méconium</p> <p>µg/kg</p> <p>Non- fumeuses (référence)</p> <p>Fumeuses modérées : ≥ 86</p> <p>Grandes fumeuses : < 86</p> | <p>Activité de EROD placentaire – Comparaison des femmes fumeuses modérées et grandes fumeuses avec les femmes non fumeuses</p> <p>La concentration de la cotinine dans le méconium était corrélée avec l'activité EROD.</p> <p>Fumeuses modérées : ↑, p < 0,001</p> <p>Grandes fumeuses : ↑, p < 0,001</p> | | |

Tableau synthèse XI Effets des BPC sur le système immunitaire

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|----------------------------------|--|---|--|---|--|--|
| <i>Dewailly. et coll. (2000)</i> | <p>Canada-Nord du Québec : 171 nouveau-nés recrutés dans les hôpitaux de deux régions, Puvirntuq et Kuujjuaq</p> <p>(Collecte de juin 1989 à septembre 1990)</p> <p>Étude cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés(E+) Enfants allaités (n=98)</p> | <p>Exposition prénatale : Lait maternel prélevé le 3^e après la naissance</p> <p>ΣBPC 138, 153, 180</p> <p>(µg/kg lipides)</p> <p>Moyenne géométrique : 621 IC 95% : 530 – 727</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 1^{er} tertile » : < 432 (référence) ▪ « 2^e tertile » : 432 - 873 ▪ « 3^e tertile » : > 873 | <p>1^{ère} année de vie – enfants allaités vs enfants non allaités - Nombre d'épisodes d'infections</p> <p>ΣBPC 138, 153, 180</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3 épisodes d'otites moyennes : NS (n = 118) ▪ Infections pulmonaires : ↑ chez enfants non allaités; p ≤ 0,05 <p>1^{ère} année de vie – RR d'avoir ≥ 1 ou ≥ 3 épisodes d'otites moyennes aiguës chez enfants allaités vs enfants non allaités</p> <p>≥ 1 épisode</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 2^e tertile » : NS (n = 43) ▪ « 3^e tertile » : NS (n = 44) <p>≥ 3 épisodes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 2^e tertile » : NS (n = 43) ▪ « 3^e tertile » : NS (n = 44) <p>Les paramètres immunitaires dans plasma enfants prélevé à 3, 7 et 12 mois</p> <p>Tout le groupe : Aucune association avec l'exposition prénatale (n = 98)</p> <p>Enfants allaités vs enfants non allaités</p> <p>À 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocytes: ↓; p ≤ 0,05 (n = 60) ▪ CD4: ↓; p ≤ 0,05 (n = 52) ▪ Les lymphocytes, CD20, CD3, CD8, ratio CD4/CD8, Ig A, Ig G, Ig M: NS (n = 52 – 63) <p>À 7 et à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocytes, CD4, CD20, CD3, CD8, ratio CD4/CD8, Ig G, Ig M : NS (n = 60 – 69) ▪ IgA: ↓; p ≤ 0,05 (n = 65 à 7 mois et 66 à 12 mois) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Résidence ▪ Poids de la mère après la naissance ▪ Durée de la grossesse ▪ Histoire de l'allaitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ L'exposition prénatale n'a pu être estimée que chez les E+ (le lait maternel). ▪ L'exposition postnatale a été considérée négligeable chez les enfants non allaités. ▪ Les paramètres immunitaires ont été mesurés dans le sérum sanguin des enfants à l'âge de 3, 7 et 12 mois : (1) Cellules T (CD3, CD4 et CD8) (2) Cellules B (CD20) (3) Immunoglobulines IgA, IgG et IgM ▪ Les données pour le HCB et le DDE n'ont pas été reprises dans ce Tableau. Pour les otites moyennes, les associations n'étaient significatives pour le DDE que pour le deuxième tertile et pour le HCB, que pour le troisième. Les RR pour ≥ 3 épisodes étaient de 4,64 (IC95 % = 1,19 – 18,11) et 3,71 (IC95 % = 1,10 – 12,56), respectivement. |
| | | <p>Sujets de référence (E-) Enfants nourris au lait maternel (n=7)</p> | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--|--|--|---|---|--|---|
| <p><i>Belles-Isles et coll. (2002)</i></p> | <p>Canada-Nord du Québec : 108 paires de mère-enfant. La condition d'inclusion était la résidence à Sept-Îles, à Port Cartier ou sur la Côte Nord depuis au moins 5 ans.</p> <p>(Collecte de novembre 1995 à mars 1997)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés 48 résidents de la Côte Nord (E+)</p> <p>Sujets de référence 60 résidents de Sept-Îles ou de Port-Cartier (E-)</p> | <p>Exposition prénatale Plasma du cordon ombilical</p> <p>Moyenne géométrique (IC 95%) (µg/kg de lipides)</p> <p>BPC 138 Sujets exposés : 41 (31 - 53) Sujets de référence : 14 (12 - 17)</p> <p>BPC 153 Sujets exposés : 58 (44 - 76) Sujets de référence : 18 (16 - 22)</p> <p>BPC 180 Sujets exposés : 22 (17 - 29) Sujets de référence : 8 (7 - 10)</p> <p>Σ BPC 138, 153, 180 Sujets exposés : 122 (93 - 159) Sujets de référence : 42 (36 - 48)</p> | <p>Comparaison des sujets exposés aux sujets de référence</p> <p>Proportion des lymphocytes et des cellules NK et de leurs marqueurs</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphocytes : NS (n = 89) ▪ CD3 : NS (n = 96) ▪ CD4 : NS (n = 96) ▪ CD8 : NS (n = 96) ▪ CD19 : NS (n = 96) ▪ CD56 : NS (n = 96) ▪ % CD45RA+CD4+ : p < 0,05 (n = 95) ▪ Sujets exposés : 65,3% ▪ Sujets de référence : 76,6% ▪ Ratio CD4/CD8 : NS (n = 96) ▪ IgM : ↓ de 26%; p < 0,05 (n = 96) ▪ IgG : ↑ de 18%; p < 0,05 (n = 97) ▪ NK: NS (n = 89) ▪ Lymphoprolifération <ul style="list-style-type: none"> - mitogène Con A-5 : ↓; p < 0,05 (n = 92) - mitogène ConA-15 : ↓; p < 0,05 (n = 92) <p>Paramètres immunitaires - analyse de corrélation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ % CD45RA+CD4+ : r = - 0,22; p = 0,03 (n = 96) ▪ Lymphoprolifération : <ul style="list-style-type: none"> - mitogène Con A-5 : ↓; r = - 0,21; p < 0,05 (n = 91) - mitogène ConA-15 : ↓; p ≤ 0,05 (n = 92) ▪ IgG : r = 0,35; p < 0,001 (n = 97) ▪ Ig M : NS (n = 96) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethnie ▪ Hg, DDE, Pb ▪ Poids à la naissance ▪ Acides Oméga 3 et 6 chez les nouveau-nés ▪ Tabagisme | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La corrélation entre les cellules T (CD4CD45RA) et l'exposition au Hg était de r = 0,27; p = 0,008. ▪ Les IgM étaient corrélés avec le Hg (r = - 0,27; p = 0,008). ▪ Les IgG étaient corrélés avec le Pb (r = 0,31; p = 0,002) et avec le DDE (r = 0,27; p = 0,007) ▪ Les auteurs ont reconnu que les différentes corrélations étaient faibles. ▪ La prolifération des lymphocytes a été réalisée in vitro. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---------------------------------|--|--|--|---|---|--|
| Dallaire et coll. (2004) | <p>Canada-Nord du Québec : 199 enfants nés à Puvirnituq, Inukjuaq et Kuujuaq.</p> <p>(Collecte entre novembre 1995 et mars 2001)</p> <p>Étude cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sujets exposés(E+) 2^e, 3^e et 4^e quartile (Q2, Q3 et Q4) des concentrations du BPC 153 dans le plasma</p> <p>Sujets de référence (E-) 1^{er} quartile (Q1) des concentrations du BPC 153 dans le plasma</p> | <p>Exposition prénatale Plasma maternel à l'accouchement (n = 199)</p> <p>BPC 153 (µg/kg lipides)</p> <p>Moyenne géométrique : 102 IC 95% : 91,4 - 113</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 1^{er} quartile » (référence) : < 57,6 ▪ « 2^e quartile » : 57,6 - 98,4 ▪ « 3^e quartile » : 98,4 – 170 ▪ « 4^e quartile » : > 170 <hr/> <p>Exposition postnatale Plasma des enfants à 7 mois (n = 172)</p> <p>BPC 153 (µg/kg lipides)</p> <p>Moyenne géométrique : 76,1 IC 95% : 62,4 - 92,9</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 1^{er} quartile » (référence) : < 28,0 ▪ « 2^e quartile » : 28,0 – 95,3 ▪ « 3^e quartile » : 95,3 – 199 ▪ « 4^e quartile » : >199 | <p>Comparaison des incidences d'infections chez les enfants du 2^e, 3^e et 4^e quartile par rapport au 1^{er}</p> <p>Différence non significative</p> <p>Durant les 6 et les 12 premiers mois de la vie - RR (IC 95%) pour 2^e, 3^e et 4^e quartile par rapport au 1^{er}</p> <p>Pendant les 6 premier mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ URTI : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92 et 91) ▪ OM : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92 et 91) ▪ GI : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92 et 91) ▪ LRTI : - NS pour le 2^e et 4^e quartile (n = 86,91) - 3^e quartile : 1,68 (1,00 - 2,81) (n = 92) ▪ Toutes les infections : Tendances p < 0,05 <p>Pendant les 12 premier mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ URTI : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92 et 91) ▪ OM : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92 et 91) ▪ GI : (n = 86, 92 et 91) 2^e et 4^e quartile : NS (n = 86, 91) 3^e quartile : 1,59 (1,01 - 2,49) (n = 92) ▪ LRTI : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92 et 91) ▪ Toutes les infections : Tendances NS <p>Aucune association entre l'exposition postnatale au BPC et l'incidence des maladies infectieuses</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Saison de la naissance ▪ Année de naissance ▪ Durée de l'allaitement ▪ Sexe ▪ Statut socioéconomique ▪ Tabac ▪ Nombre d'enfants de moins de 6 ans ▪ Village de résidence | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés significatifs lorsque p<0,05. ▪ Quatre types d'infections ont été étudiées : infections des voies respiratoires supérieures (URTI), otites de l'oreille moyenne (OM), infections gastro-intestinales (GI) et infections des voies respiratoires inférieures (LRTI). |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------|---|--|--|---|--|--|
| Dallaire (2005) | <p>Canada – Nunavik</p> <p>343 enfants âgés de 5 à 6 ans</p> <p>(Collecte entre 1993 et 1996 dans deux centres hospitaliers du Puvirnituq et Kuujuaq)</p> <p>Étude de cohorte rétrospective</p> | <p>Sujets exposés Selon indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Sang du cordon ombilical</p> | <p>De 0 à 5 ans, incidence des OMA, IVRI et IVRS – Analyse de régression multiple et logistique</p> | <p>Modèle A</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Parité <p>Modèle B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ âge maternel ▪ parité ▪ durée d'allaitement ▪ le rapport nombre de personne/ superficie du logement (densité) ▪ le nombre de personnes qui fument dans le foyer familial ▪ le statut socio-économique de la personne qui prend soin de l'enfant | <ul style="list-style-type: none"> ▪ OMA = otites moyenne aiguë. ▪ IVRI = infection des voies respiratoires inférieures ▪ IVRS = infection des voies respiratoires supérieures ▪ Modèle A = un modèle qui tient compte des données recueillies dans les dossiers médicaux des participants ▪ Modèle B = un modèle qui tient compte des données recueillies lors d'entrevues avec les participants ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. |
| | | | <p>BPC 153 : (µg/kg de lipides)</p> <p>Moyenne géométrique : 93,6 « 1^{er} quartile » : 38,5 « 2^e quartile » : 77,7 « 3^e quartile » : 120,8 « 4^e quartile » : 229,2</p> <p><i>Remarque :</i> La concentration totale de 14 congénères a été fournie</p> <p>BPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187 (µg/kg de lipides)</p> <p>Moyenne géométrique : 323,5 « 1^{er} quartile » : 147,8 « 2^e quartile » : 261,8 « 3^e quartile » : 395,4 « 4^e quartile » : 708,9</p> | <p>OMA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle A (n = 330) Variable continue : NS Variable catégorique : RR (IC 95%) « 1^{er} quartile » : 1 « 2^e quartile » : 1,15 (1,01 – 1,31) « 3^e quartile » : 1,26 (1,11 – 1,43) « 4^e quartile » : 1,37 (1,20 – 1,55) ▪ Modèle B (n = 90) Variable continue : NS Variable catégorique : NS <p>IRVI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle A (n = 330) Variable continue : 1,135 (1,036 – 1,243) Variable catégorique : RR (IC 95%) « 1^{er} quartile » : 1 « 2^e quartile » : 1,39 (1,16 – 1,66) « 3^e quartile » : 1,25 (1,04 – 1,50) « 4^e quartile » : 1,44 (1,20 – 1,72) ▪ Modèle B (n = 90) Variable continue : NS Variable catégorique : RR (IC 95%) « 1^{er} quartile » : 1 « 2^e quartile » : 2,56 (1,70 – 3,85) « 3^e quartile » : NS « 4^e quartile » : 1,71 (1,14 – 2,57) <p>IRVS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle A (n = 330) Variable continue : NS Variable catégorique : NS ▪ Modèle B (n = 90) Variable continue : NS Variable catégorique : NS | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|---|---|--|--|---|---|--|
| <p>Weisglass-Kuperus et coll. (1995)</p> | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés Selon indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon indicateurs de la charge corporelle</p> | <p>Plasma maternel au 3^e trimestre de la grossesse</p> <p>ΣBPC (BPC 118, 138, 153 et 180)</p> <p>Moyenne (± SD)</p> <p>(µg/L)</p> <p>Groupe total (n = 206) : 2,25 ± 0,98</p> <p>Sous groupe (n = 55) : 2,10 ± 0,87</p> <p>Lait maternel prélevé la 2^e semaine après la naissance</p> <p>17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC :</p> <p>Moyenne (± SD)</p> <p>(ng/kg de lipides)</p> <p>66,59 ± 24,35 (n = 80)</p> <p>64,20 ± 19,08 (n = 55)</p> | <p>À 0, 3 et 18 mois – paramètres immunitaires – analyse de corrélation</p> <p>À 0 mois : NS (n = 43)</p> <p>À 3 mois : NS (n = 48)</p> <p>À 18 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CD3+CD8+ : ↑ (r = 0,38; p ≤ 0,05; n = 43) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 43) <p>De 0 à 18 mois – le nombre d'épisodes de rhume, d'amygdalite et d'otites : NS (n = 206)</p> <p>Le taux des anticorps anti- rougeole, rubéole et oreillons : NS (n = 206)</p> <p>À 0, 3 et 18 mois – paramètres immunitaires – analyse de corrélation</p> <p>Exposition prénatale</p> <ul style="list-style-type: none"> - À 0 mois : <ul style="list-style-type: none"> ▪ TcRγδ+ : ↑; (r = 0,50; p ≤ 0,05 (n = 19) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 19) - À 3 mois : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monocytes : ↓ (r = -0,64; p ≤ 0,01, n = 19) ▪ Granulocytes : ↓ (r = -0,47; p ≤ 0,05, n = 19) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 19) - À 18 mois : <ul style="list-style-type: none"> ▪ CD4+CD3+ : ↑ (r = 0,65; p ≤ 0,01, n = 12) ▪ TcRαβ+ : ↑ (r = 0,57; p ≤ 0,01, n = 12) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 12) <p>Exposition postnatale</p> <ul style="list-style-type: none"> - À 3 mois : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monocytes : ↓ (r = -0,49; p ≤ 0,01, n = 19) ▪ Granulocytes : ↓ (r = -0,55; p ≤ 0,05, n = 19) ▪ Marqueurs des lymphocytes B; CD19 et/ou 20 : ↓ (r = -0,45; p ≤ 0,05 (n = 19) - À 18 mois : NS (n = 12) | <p>À la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids à la naissance ▪ Âge gestationnel ▪ Sexe ▪ Tabac et alcool durant la grossesse ▪ Éducation maternelle ▪ Occupation paternelle <p>À 3 et à 18 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexe ▪ Allaitement ▪ Durée de l'allaitement ▪ Éducation maternelle ▪ Occupation paternelle | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Les paramètres immunitaires ont été évalués dans un sous groupe de la population à l'étude (n = 55). Les charges corporelles n'étaient pas statistiquement différentes de celles mesurées dans l'ensemble de la population à l'étude ▪ Parmi les 24 congénères mesurés dans le lait, les auteurs ont mesuré les congénères coplanaires (BPC 77, 126 et 169), mono-ortho-chlorés (BPC 105, 118 et 156) et di-ortho-chlorés (BPC 170 et 180) ▪ Les vaccinations contre les oreillons, la rougeole et la rubéole ont été administrées aux enfants vers l'âge de 14 mois. ▪ Les paramètres immunitaires ont été mesurés dans le sang du cordon ombilical (0 mois) et dans le sang de l'enfant à 3 et à 18 mois. ▪ Les paramètres immunitaires étaient dans l'intervalle physiologique normale que ce soit à la naissance, dans le cordon ombilical, ou à l'âge de trois et 18 mois. ▪ Les paramètres immunitaires mesurés étaient : monocytes granulocytes et les lymphocytes, les marqueurs de lymphocytes T : CD4+CD3+, HLA-DR+CD3+, TcRαβ+ , TcRγδ+, CD4+CD45RO+, CD3+HLA-DR+, les marqueurs de lymphocytes B : CD19 et/ou 20 et des NK : CD16+ et/ou 56/CD3+. |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|--|---|---|--|---|---|---|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><i>Weisglas-Kuperus et coll. (2000)</i></p> | <p>Pays Bas : 207 paires de mère-enfant caucasiennes. (Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés (E+) Enfants allaités durant au moins 6 semaines (n = 105)</p> <p>Sujets de référence (E-) Enfants nourris au lait maternisé pendant 7 mois (n = 102)</p> | <p>Exposition prénatale Plasma maternel Σ BPC 118,138, 153, 180</p> <p>Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>Tout le groupe : 2,07 (0,59 – 7,35) Sous-groupe de 85 enfants : 1,81 (0,59 – 4,76)</p> | <p>Paramètres immunitaires à 3,5 ans – Analyse de corrélation Sous-groupe de 85 enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphocytes B + T : ↑; p < 0,02 ▪ CD3+, CD3+CD8+, TcRαβ+, CD4+CD45RO+, CD3+HLA-DR+ : ↑; p < 0,02 (n = 84) ▪ Monocytes, granulocytes, les CD3+CD4+, CD4+CD45RA+, TcRγδ+ et les marqueurs cellules B, NK : NS (n = 84) <p>Prévalence des infections et allergies Tout le groupe : NS (n = 174)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nés à terme (37- 40 semaines) ▪ Race blanche ▪ Sans complications ni maladies ▪ Parité, ▪ Éducation maternelle ▪ Profession des parents ▪ Tabac chez un ou les deux parents | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. ▪ La prévalence des maladies infectieuses ou allergiques a été estimée par questionnaire destiné aux parents. ▪ L'immunité a été estimée par le niveau des anticorps pour les oreillons, la rougeole, la rubéole après la vaccination primaire. ▪ L'analyse immunologique a été exécutée uniquement chez un sous-groupe d'enfants (n= 85) car elle nécessitait du sang frais. ▪ Le % des enfants allaités, dans le sous-groupe d'enfants chez qui des mesures des paramètres immunitaires ont été effectuées (n = 85), était plus faible que dans le groupe d'origine. L'exposition aux BPC était aussi plus faible. |
| | | | <p>Exposition prénatale Plasma du cordon ombilical Σ BPC 118,138, 153, 180</p> <p>Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>Tout le groupe : 0,40 (0,08 – 2,08) Sous-groupe de 85 enfants : 0,35 (0,08 – 1,98)</p> | <p>Paramètres immunitaires à 3,5 ans – Analyse de corrélation Sous-groupe de 85 enfants : (n = 84)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les lymphocytes B + T : ↑; p < 0,05 ▪ CD3+CD8+, CD4+ CD45RO+, CD3+ HLA-DR+ : ↑; p < 0,04 ▪ Monocytes granulocytes, les CD3+, CD3+CD4+, TcRαβ+, TcRγδ+ CD4+CD45RA+, et les marqueurs cellules B, NK : NS <p>Prévalence des infections et allergies Tout le groupe : NS (n = 158)</p> | | |
| | | | <p>Exposition postnatale Plasma enfant à 42 mois Σ BPC 118,138, 153, 180</p> <p>Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>Tout le groupe : 0,39 (0,08 – 5,90)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants non allaités : 0,21 (0,08 - 0,46) ▪ Enfants allaités : 0,75 (0,23 - 5,90) ▪ Allaités <16 semaines : 0,60 (0,2 - 1,15) ▪ Allaités ≥16 semaines : 1,04 (0,23 - 5,90) <p>Sous-groupe de 85 enfants : 0,26 (0,08 – 2,12)</p> | <p>Infections selon la durée d'allaitement - OR (IC95%) reliés à ↑ de 1 µg/L Prévalence otites moyennes, varicelle et réactions allergiques : ↑; p < 0,03(n=175)</p> <p>Enfants allaités vs non allaités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otites moyennes, varicelle et réactions allergiques : NS (n = 175) <p>Enfants allaités < 16 vs enfants allaités ≥ 16 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otite moyenne, varicelle et réactions allergiques : NS (n = 91) | | |
| | | | <p>Exposition postnatale Lait maternel</p> <p>Médiane (étendue) (ng/kg de lipides)</p> <p>TEQ BPC coplanaires : 14,9 (n = 81) TEQ mono-ortho BPC : 14,0 (n = 85) TEQ dioxines : 35,8 : (n = 71)</p> | <p>Otites moyennes récurrentes – Prévalence Enfants allaités vs non allaités : NS</p> <p>De 0 à 42 mois – Prévalence des OM récurrentes – OR (IC 95%) reliée à ↑ de 1 ng TEQ/kg lipides TEQ BPC coplanaires : 1,10; p = 0,04 TEQ mono-ortho BPC : 1,17; p = 0,01 TEQ dioxines : 1,06; p = 0,04</p> | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires | |
|---|---|---|---|--|--|---|---|
| <i>Weisglas-Kuperus et coll. (2004)</i> | <p>Pays Bas : 207 paires de mère-enfant caucasiennes.</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sujets exposés (E+) Enfants allaités durant au moins 6 semaines (n = 105)</p> <p>Sujets de référence (E-) Enfants nourris au lait maternisé pendant 7 mois (n = 102)</p> | <p>Plasma maternel</p> <p>Σ BPC 118,138, 153, 180 Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>2,06 (0,73 – 5,08) (n = 167)</p> | <p>Otitis moyennes récurrentes, varicelle et crise d'asthme chez enfants de 3 à 7 ans - OR (IC 95%) – « Élevé » vs « Bas »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otitis moyennes récurrentes : NS (n = 167) ▪ Varicelle : 0,53 (0,30 – 0,94); p = 0,03 (n = 167) ▪ Réactions allergiques : NS (n = 167) ▪ Nombre de crises d'asthme les 12 derniers mois : - ≤ 1 crise : 0,59 (0,36 – 0,97) - > 1 crise : NS (n = 167) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nés à terme (37-40 semaines) ▪ Race blanche ▪ Sans complications ni maladies ▪ Parité, ▪ Éducation maternelle ▪ Profession des parents ▪ Tabac chez un ou les deux parents | <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'exposition par le lait a été estimée par le produit de la concentration des BPC et du nombre de semaines d'allaitement. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. | |
| | | | <p>Plasma cordon</p> <p>Σ BPC 118,138, 153, 180 Médiane (étendue) (µg/L)</p> <p>0,41 (0,08 – 1,99) (n = 152)</p> | | | | <p>Otitis moyennes récurrentes, varicelle et crise d'asthme chez enfants de 3 à 7 ans - OR (IC 95%) – « Élevé » vs « Bas »</p> <p>Σ BPC 118, 138, 153, 180</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otitis moyennes récurrentes : 1,19 (1,01 – 1,41); p = 0,04 (n = 167) ▪ Varicelle : NS (n = 167) ▪ Réactions allergiques : NS (n = 167) ▪ Nombre de crises d'asthme les 12 derniers mois : - ≤ 1 crise : NS (n = 167) - > 1 crise : NS (n = 167) <p>Otitis moyennes récurrentes, varicelle et crise d'asthme chez enfants de 3 à 7 ans - OR (IC 95%) – enfants allaités > 16 semaines vs enfants allaités entre 6 et 16 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otitis moyennes récurrentes : 0,04 (0,00 – 0,89); p = 0,04 (n = 92) ▪ Varicelle : NS (n = 92) ▪ Réactions allergiques : NS (n = 92) ▪ Nombre de crises d'asthme les 12 derniers mois : - ≤ 1 crise : NS (n = 92) - > 1 crise : NS (n = 92) |
| | | | <p>Lait maternel</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>Σ BPC 118, 138, 153, 180 (n = 86) 0,39 (0,17 – 0,80) mg/kg lipides</p> <p>Σ BPC_{20 non dioxin-like} (n = 86) 0,44 (0,20 – 0,89) mg/kg lipides</p> <p>Total TEQ (n = 67) 67,1 (27,7 – 135,2) ng/kg de lipides</p> | | | | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Sujets exposés / Sujets de référence | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle | Effets reliés à l'exposition | Facteurs de confusion | Commentaires |
|------------------------|---|--|---|---|--|---|
| Arnold et coll. (1999) | <p>Canada Étude expérimentale chez les singes</p> <p>- 9 singes Rhésus (4 femelles et 5 mâles) - 16 singes Cynomolgus mâles</p> <p>Exposition alimentaire postnatale</p> | <p>Sujets exposés (E+) -10 Cynomolgus - 6 Rhésus (3 mâles et 3 femelles) Ont reçu 7,5 µg/kg/j de BPC dissous dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ une formulation (F) liquide ou ▪ de l'huile de maïs (H) pendant 20 semaines <p>Sujets de référence (E-) - 6 Cynomolgus et - 3 Rhésus (1 mâles et 2 femelles) Sans ajout de BPC dans l'alimentation</p> | <p>Tissu adipeux et sang</p> <p>BPC totaux</p> <p>Moyenne ± SD</p> <p>Rhésus / F Groupe traité : 1695,6 ± 539,9 µg/kg de lipides <i>ou</i> 1,33 µg/L Groupe contrôle : 118,7 µg/kg de lipides <i>ou</i> 0,25 µg/L</p> <p>Rhésus/ H Groupe traité : 5008,9 ± 2065,0 µg/kg de lipides <i>ou</i> 14,41 ± 3,81 µg/L Groupe contrôle : Non déterminé</p> <p>Cynomolgus/ F Groupe traité : 2470,6 ± 510,0 µg/kg de lipides <i>ou</i> 2,37 ± 0,41 µg/L Groupe contrôle : 129,4 ± 106,7 µg/kg de lipides <i>ou</i> 0,34 ± 0,04 µg/L</p> | <p>Analyse hématologique – comparaison des groupes traités aux groupes non traités</p> <p>Cynomolgus : NS Rhésus : le groupe traité présentait plus de plaquettes (p = 0,023) et cette association disparaissait après stratification selon le sexe.</p> <p>Paramètres immunitaires - comparaison des groupes traités aux groupes non traités chez les Rhésus et Cynomolgus à sem 1 à 3:</p> <p>IgG et IgM anti –SRBC : NS sauf chez Cynomolgus pour les IgG à sem 1 où ↓ ; p = 0,03</p> <p>Cytométrie – comparaison des groupes traités aux groupes non traités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphocytes T totaux, CD4, CD8 : NS ▪ NK: NS ▪ Lymphocytes B (valeurs absolues) - Cynomolgus: p = 0,005 - +% Rhésus: NS ▪ Lymphoprolifération: NS ▪ Marqueurs HLA-DR - Rhésus: ↓; p < 0,03 - Cynomolgus: NS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Race ▪ Type alimentation ▪ Le nombre de semaines de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p>0,05. ▪ Les singes ont été séparés de leurs mères après la naissance. ▪ 7,5 µg/kg/j correspondent à 50 ppb dans le lait maternel. Les différents congénères de BPC ajoutés sont identiques à ceux du lait maternel des Canadiennes et en proportion semblable. ▪ Le poids corporel, les signes cliniques, l'éruption dentaire, les paramètres biochimiques et hématologiques n'ont pas été associés à l'exposition aux BPC. ▪ L'absorption des BPC change avec le type d'alimentation. |

Tableau synthèse XII Effets de l'exposition professionnelle aux BPC sur les différents cancers

| Étude | Population à l'étude | Particularités | Indice comparatif de mortalité (SMR) | | | | | | | | | Commentaires |
|-------------------------------|--|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|---|---|
| | | | Intervalle de confiance à 95 % | | | | | | | | | |
| | | | Mortalité (toutes causes) | Tous cancers | Système digestif | Foie – vésicule et canaux biliaires | Rectum | Cerveau - système nerveux | Peau | Seins | Tissus lymphatiques et hématopoïétiques | |
| <i>Mallin et coll. (2004)</i> | Suivi : 1944→2000 Travaillé au moins une journée: 1944→1977 | Hommes N=1178 | 1,07 0,98-1,17 | 1,14 0,95-1,36 | 1,21 ^a | 2,60 0,84-6,09 | 1,28 0,26-3,76 | | 0,83 0,10-2,98 | | 0,57 ^d | <ul style="list-style-type: none"> • L'usine fabriquait les condensateurs isolés au BPC de 1952 à 1977. • Usine située dans l'État de l'Illinois. • La concentration moyenne en 1994 chez les travailleurs était de 14,3 µg de BPC totaux/L de plasma. |
| | | | | | 0,83-1,70 ^a | | | | | | 0,21-1,24 ^d | |
| | | | | | 2,25^b | | | | | | 0 ^e | |
| | | 0,84 ^c | 1,21 ^f | | | | | | | | | |
| | | 0,36-1,65 ^c | 0,39-2,82 ^f | | | | | | | | | |
| | | 1,30^a | 1,13 ^d | | | | | | | | | |
| | Femmes N=1707 | 0,93 0,87-1,01 | 1,08 0,95-1,23 | 1,00-1,66^a | 2,27 | 1,03 0,28-2,63 | 1,81 0,87-3,32 | 1,11 0,23-3,24 | 1,24 0,91-1,63 | 0,70-1,73 ^d | | |
| | | | | 1,59 ^b | | | | | | 1,53 ^e | | |
| | | | | 0,68-3,13 ^b | | | | | | 0,32-4,48 ^e | | |
| | 1,44 ^b | 0,74 ^f | | | | | | | | | | |
| | 0,98-2,05 ^b | 0,24-1,74 ^f | | | | | | | | | | |
| | Suivi : 1952→2000 Travaillé au moins une journée: 1952→1977 | Hommes N=949 | | | 1,87 ^b | 2,97 0,81-7,59 | | | | | | |
| 0,60-4,36 ^b | | | | | | | | | | | | |
| Femmes N=1018 | | | | 2,82^b | 2,48 0,80-5,80 | | | | | | | |
| | | | | 0,75 ^c | | | | | | | | |
| 0,24-1,76 ^c | | | | | | | | | | | | |
| Hommes Travaillé ≥5 ans | | | | 3,09 ^b | 0 | | | | | | | |
| | | | | 0,64-9,03 ^b | | | | | | | | |
| 0,40 ^c | | | | | | | | | | | | |
| 0,01-2,23 ^c | | | | | | | | | | | | |
| Femmes Travaillé ≥5 ans | | | 0 ^b | 5,57 | | | | | | | | |
| | | | 2,25^c | | | | | | | | | |
| 1,03-4,27^c | 1,52-14,25 | | | | | | | | | | | |

| Étude | Population à l'étude | Particularités | Indice comparatif de mortalité (SMR) Intervalle de confiance à 95 % | | | | | | | | | Commentaires |
|------------------------------|---|----------------------------|--|-------------------|---|-------------------------------------|-------------------|---------------------------|------|-------------------|---|--|
| | | | Mortalité (toutes causes) | Tous cancers | Système digestif | Foie – vésicule et canaux biliaires | Rectum | Cerveau - système nerveux | Peau | Seins | Tissus lymphatiques et hématopoïétiques | |
| <i>Brown et Jones (1981)</i> | Suivi : 1940→1975 Travaillé au moins 3 mois à temps plein: 1940→1975 | Hommes et femmes N=2567 | 0,89 | 0,89 0,63-1,22 | 0,60 ^b | 2,80 0,58-8,20 | 3,36 0,92-8,60 | | | 1,02 0,41-2,11 | 0,46 ^d | <ul style="list-style-type: none"> Travailleurs de deux usines de fabrication de condensateurs isolés au BPC. Usines situées dans l'État de New York. En 1976, les concentrations moyennes étaient de 1470 µg d'AR 1242/L de plasma et de 84 µg d'AR 1254/L de plasma. En 1979, elles étaient respectivement de 277 et 54 µg/L de plasma. |
| | | | | | 0,99 ^c 0,27-2,54 ^c | | | | | | | |
| <i>Brown (1987)</i> | Suivi : 1940→1982 Travaillé au moins 3 mois à temps plein: 1940→1982 | Hommes et femmes N=2588 | 0,93 | 0,78 | 0,36 ^b | 2,63 | 2,11 | | | 0,77 | 0,68 ^d | <ul style="list-style-type: none"> Même cohorte que Brown et Jones (1981). |
| | | | | | 1,04 ^c | | | | | | | |

| Étude | Population à l'étude | Particularités | Indice comparatif de mortalité (SMR) | | | | | | | | | Commentaires | |
|----------------------------------|--|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---|---|---|---|
| | | | Intervalle de confiance à 95 % | | | | | | | | | | |
| | | | Mortalité (toutes causes) | Tous cancers | Système digestif | Foie – vésicule et canaux biliaires | Rectum | Cerveau - système nerveux | Peau | Seins | Tissus lymphatiques et hématopoïétiques | | |
| <i>Kimbrough et coll. (1999)</i> | Suivi : 1946→1993 Travaillé au moins 90 jours: 1946→1977 | Hommes payés à l'heure N=2984 | 0,84 0,77-0,91 | 0,81 0,68-0,97 | 0,68 ^b 0,18-1,73 ^b | 0,80 0,10-2,89 | 0,87 0,18-2,55 | 0 | 1,30 0,42-3,03 | 0,92 ^e 0,11-3,31 ^e | 0,63 ^f | 0,87 ^h 0,28-2,02 ^h | |
| | | | | | 0,57 ^c 0,25-1,12 ^c | | | | | | 0,17-1,62 ^f | | |
| | | Femmes payées à l'heure N=2544 | 0,90 0,82-1,00 | 1,10 0,93-1,29 | 1,32 ^b 0,36-3,39 ^b | 0,89 0,11-3,21 | 1,69 0,46-4,34 | 1,26 0,47-2,77 | 1,44 0,30-4,21 | 0,82 0,53-1,21 | 0,65 ^e 0,02-3,64 ^e | 0,93 ^f | 1,05 ^h 0,34-2,45 ^h |
| | | | | | 1,57 ^c 0,96-2,42 ^c | | | | | | 0,25-2,38 ^f | | |
| | | Hommes payés à l'année N=1078 | 0,54 0,46-0,62 | 0,69 0,52-0,90 | 0,36 ^b 0,01-2,00 ^b | 0,79 0,02-4,39 | 1,85 0,38-5,40 | 0 | 2,10 0,57-5,38 | 0 ^e | 1,66 ^f | 1,31 ^h 0,36-3,36 ^h | |
| | | | | | 0,98 ^c 0,40-2,03 ^c | | | | | | 0,54-3,87 ^f | | |
| | | Femmes payées à l'année N=469 | 0,69 0,52-0,91 | 0,75 0,45-1,18 | 0 ^b | 0 | 0 | 1,12 0,03-6,22 | 0 | 1,04 0,38-2,26 | 0 ^e | 0 ^f | 0 ^h |
| | | | | | 0,44 ^c 0,01-2,47 ^c | | | | | | 0,38-2,26 ^h | | |
| | Femmes payées à l'heure Suivi : 1946→1993 Travaillé au moins 90 jours: 1946→1977 | <1 an de travail N=842 | | 1,24 40 observés | 1,42 ^c 4 observés | | | | | | | | |
| | | 1 à <5 ans de travail N=902 | | 1,07 43 observés | 1,43 ^c 5 observés | | | | | | | | |
| | | 5 à <10 ans de travail N=251 | | 1,14 21 observés | 3,45^c 6 observés | | | | | | | | |
| | | >10 ans de travail N=549 | | 1,01 46 observés | 1,06 ^c 5 observés | | | | | | | | |

• Les travailleurs de l'étude de Brown et Jones (1981) font partie de cette cohorte.

| Étude | Population à l'étude | Particularités | Indice comparatif de mortalité (SMR) | | | | | | | | | Commentaires |
|----------------------------------|---|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|---|---|---|
| | | | Intervalle de confiance à 95 % | | | | | | | | | |
| | | | Mortalité (toutes causes) | Tous cancers | Système digestif | Foie – vésicule et canaux biliaires | Rectum | Cerveau - système nerveux | Peau | Seins | Tissus lymphatiques et hématopoïétiques | |
| <i>Kimbrough et coll. (2003)</i> | Suivi : 1946→1998 Travaillé au moins 90 jours: 1946→1977 | Hommes payés à l'heure N=2984 | 0,95 0,88-1,02 | 0,98 0,84-1,12 | 1,04 ^b 0,41-2,14 ^b | 0,89 0,18-2,60 | 1,00 0,27-2,54 | 0 | 1,24 0,45-2,70 | 1,16 0,42-2,51 | 0,92 ^e 0,11-3,32 ^e | • Même cohorte que Kimbrough et coll. (1999). |
| | | | | | 0,78 ^f 0,28-1,69 ^f | | | | | | | |
| | | | | | 0 ^g 1,21 ^h 0,57-2,22 ^h | | | | | | | |
| | | Femmes payées à l'heure N=2544 | 1,04 0,95-1,12 | 1,10 0,94-1,26 | 1,13 ^b 0,3-2,87 ^b | 1,03 0,21-2,99 | 1,42 0,38-3,62 | 1,16 0,42-2,51 | 1,17 0,24-3,41 | 1,16 0,42-2,51 | 0,65 ^e 0,01-3,60 ^e | |
| | | | | | 0,74 ^f 0,20-1,89 ^f | | | | | | | |
| | | | | | 1,09 ^g 0,02-6,04 ^g 1,14 ^h 0,48-2,24 ^h | | | | | | | |
| | | Hommes payés à l'année N=1078 | 0,59 0,51-0,66 | 0,77 0,61-0,95 | 0,5 ^b 0,07-2,11 ^b | 0,54 0,01-2,98 | 1,45 0,29-4,24 | 0 | 2,42 0,88-5,27 | 0 ^e 1,24 ^f 0,40-2,89 ^f 1,35 ^g 0,03-7,51 ^g 0,85 ^h 0,23-2,16 ^h | | |
| | | | | | 1,06 ^c 0,50-1,95 ^c | | | | | | | |
| | | | | | 0 ^e 0 ^f 0 ^g 0 ^h | | | | | | | |
| | | Femmes payées à l'année N=469 | 0,79 0,62-0,98 | 0,84 0,55-1,22 | 1,62 ^b 0,04-9,01 ^b | 0 | 2,03 0,05-11,29 | 3,07 0,63-8,98 | 0 | 3,07 0,63-8,98 | | |
| | | | | | 0,36 ^c 0,01-1,99 ^c | | | | | | | |
| | | | | | 0 ^e 0 ^f 0 ^g 0 ^h | | | | | | | |
| | Femmes payées à l'heure Suivi : 1946→1998 Travaillé au moins 90 jours: 1946→1977 | <1 an de travail N=842 | 0,91 33 observés | 1,11 ^c 4 observés | | | | | | | | |
| | | 1 à <5 ans de travail N=902 | 1,29 58 observés | 1,67 ^c 6 observés | | | | | | | | |
| 5 à <10 ans de travail N=251 | | 1,16 29 observés | 2,50 ^c 6 observés | | | | | | | | | |
| >10 ans de travail N=549 | | 1,10 70 observés | 1,31 ^c 8 observés | | | | | | | | | |

| Étude | Population à l'étude | Particularités | Indice comparatif de mortalité (SMR) | | | | | | | | | Commentaires |
|--------------------------------------|---|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|---|---|
| | | | Intervalle de confiance à 95 % | | | | | | | | | |
| | | | Mortalité (toutes causes) | Tous cancers | Système digestif | Foie – vésicule et canaux biliaires | Rectum | Cerveau - système nerveux | Peau | Seins | Tissus lymphatiques et hématopoïétiques | |
| <i>Loomis et coll. (1997)</i> | Suivi : 1950→1988 Travaillé au moins 6 mois à temps plein: 1950→1986 | Hommes N=138 905 | 0,77 0,76-0,78 | 0,86 0,84-0,89 | 0,67^b 0,58-0,78^b | 0,73 0,57-0,93 | 0,73 0,65-0,95 | 0,80 0,29-1,74 | 1,04 0,86-1,24 | 0,80 0,29-1,74 | 0,82^d 0,75-0,91^d | • Travailleurs masculins de cinq entreprises électriques au États-Unis. |
| | | | | | 0,93 ^c 0,85-1,02 ^c | | | | | | 0,77^c 0,60-0,97^c | |
| | | | | | | | | | | | 0,76^t 0,64-0,88^f | |
| | | | | | | | | | | | 0,54^e 0,36-0,77^e | |
| | | | | | | | | | | | 1,04 ^h 0,89-1,20 ^h | |
| <i>Gustavsson et Hogstedt (1997)</i> | Suivi : 1965→1991 Travaillé au moins 6 mois : 1965→1978 | Hommes N=241 | 1,16 0,88-1,51 | 1,33 0,76-2,16 | | 1,96 0,05-10,90 | | | | | 1,02 ^d 0,03-5,68 ^d | <ul style="list-style-type: none"> • Usine de fabrication de condensateurs située à Stockholm en Suède. • En 1973, la concentration moyenne de BPC totaux dans l'air était de 0,1 mg/m³. • Dans le calcul du SMR causé par le cancer du foie, les auteurs n'ont pas considéré un cas où les cellules malignes étaient situées dans la zone de la vésicule biliaire extra-hépatique. |
| | | Hommes faiblement exposés N=170 | 1,00 0,69-1,40 | 1,09 0,50-2,06 | | 0 | | | | | 0 ^d | |
| | | Hommes fortement exposés N=71 | 1,56 0,99-2,30 | 1,87 0,75-3,86 | | 6,67 0,16-37,10 | | | | | 3,33 ^d 0,08-18,60 ^d | |
| <i>Bertazzi et coll. (1987)</i> | Suivi : 1946→1982 Travaillé au moins une semaine: 1946→1978 | Hommes N=544 | 1,08 | 2,53 1,44-4,15 | 3,46^a 1,41-7,21^a | | | | | | 3,75 ^d | <ul style="list-style-type: none"> • Usine de fabrication de condensateurs située à Milan en Italie. • En 1954, les concentrations dans l'air en AR 1254 variaient entre 5,2 et 6,8 mg/m³ |
| | | Femmes N=1556 | 1,32 | 1,56 | | | | | | | 2,66 ^d | |

| Étude | Population à l'étude | Particularités | Indice comparatif de mortalité (SMR) Intervalle de confiance à 95 % | | | | | | | | | Commentaires |
|------------------------------|--|----------------------------|--|----------------|--|-------------------------------------|----------------|---------------------------|------------------------------|-------|--|---|
| | | | Mortalité (toutes causes) | Tous cancers | Système digestif | Foie – vésicule et canaux biliaires | Rectum | Cerveau - système nerveux | Peau | Seins | Tissus lymphatiques et hématopoïétiques | |
| <i>Sinks et coll. (1992)</i> | Suivi : 1957→1986 Travaillé au moins une journée: 1957→1977 | Hommes et femmes N=3588 | 0,7 0,6-0,8 | 0,8 0,6-1,1 | 0,6 ^a 0,2-1,1 ^a | 1,1 0,0-6,4 | 0,8 0,0-4,5 | 1,8 0,6-4,2 | 4,1 1,8-8,0 | | 1,0 ^d 0,4-2,0 ^d | <ul style="list-style-type: none"> • Entreprises de fabrication de condensateurs au États-Unis • En 1977, la concentration moyenne de BPC totaux des travailleurs fortement exposés était de 763 µg/L de plasma alors que celle de travailleurs moins exposés était de 121 µg/L de plasma. • En éliminant le cas du cancer de la peau diagnostiqué deux mois avant d'être engagé dans la manufacture, les valeurs sont : SMR=3,5; IC95%=1,4-7,3. |
| | | Travaillé <10 ans | | | | | | 0,92 2 observés | 3,19 5 observés | | | |
| | | Travaillé ≥10 ans | | | | | | 4,84 3 observés | 6,98 3 observés | | | |

Note 1 : Seuls les SMR pour les cancers ciblés par Faroon et coll. (2001) sont présentés.

Note 2 : Les SMR en gras sont significativement inférieurs ou supérieurs à 1 (p<0,05).

^a Système digestif (œsophage, intestin, foie ...)

^b Estomac.

^c Intestin, excluant le rectum.

^d Ensemble des tissus lymphatiques et hématopoïétiques.

^e Lymphosarcome et réticulosarcome.

^f Leucémie et aleucémie.

^g Maladie de Hodgkin's.

^h Autres néoplasmes lymphatiques et hématopoïétiques.

Tableau synthèse XIII Effets de l'exposition environnementale aux BPC sur le cancer du sein

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| <i>Aronson et coll. (2000)</i> | Canada Hôpitaux à Toronto et à Kingston en Ontario | Moyennes géométriques des concentrations d'Aroclor 1260 | <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'ensemble des femmes, 4 OR significatifs sur 33 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 105, 3^e vs 1^{er} quartile (OR=2,03; IC95%=1,12-3,68) ○ BPC 105, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=3,17; IC95%=1,51-6,68) ○ BPC 118, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=2,31; IC95%=1,11-4,78) ○ BPC 156, 2^e vs 1^{er} quartile (OR=1,99; IC95%=1,12-3,53) • Pour les femmes préménopausées, 2 OR significatifs sur 22 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 105, 3^e et 4^e quartiles regroupés vs le 1^{er} (OR=3,91; IC95%=1,73-8,86) ○ BPC 118, 3^e et 4^e quartiles regroupés vs le 1^{er} (OR=2,85; IC95%=1,24-6,52) • Pour les femmes ménopausées, 2 OR significatifs sur 22 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 170, 2^e vs 1^{er} quartile (OR=3,27; IC95%=1,44-7,44) ○ BPC 180, 2^e vs 1^{er} quartile (OR=2,43; IC95%=1,09-5,43) | <ul style="list-style-type: none"> • Aronson et coll. (2000) et Woolcott et coll. (2001) ont rapporté respectivement 77 et 36 OR. • Aucun résultat n'a été significatif sur la base des concentrations en BPC totaux. • Les congénères 28, 52, 101 et 128 n'ont pas été considérés lors du calcul des OR car moins de 30% des échantillons avaient des niveaux décelables. • Woolcott et coll. (2001) ont rapporté des OR selon la taille de la tumeur et aucun OR n'était significatif. • Les facteurs contrôlés étaient: âge, lieu de collecte, statut de la ménopause, historique familial de cancer du sein, ethnicité, hormonothérapie, indice de masse corporelle, allaitement, parturitions et consommation de gras, d'alcool et de cigarettes. |
| <i>Woolcott et coll. (2001)</i> | 217 cas / 213 témoins | Cas 950 µg/kg de lipides Témoins 870 µg /kg de lipides | <ul style="list-style-type: none"> • Regroupement selon l'état des récepteurs d'oestrogènes, 2 OR significatifs sur 20 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 156, avec récepteurs d'oestrogènes inactifs, 2^e vs 1^{er} tertile (OR=3,9; IC95%=1,5-10,2) ○ BPC 170, avec récepteurs d'oestrogènes actifs, 2^e vs 1^{er} tertile (OR=1,7; IC95%=1,0-3,0) • Regroupement selon l'état des récepteurs de progestérones, 1 OR significatif sur 8 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 180, 2^e vs 1^{er} tertile avec récepteurs de progestérones actifs (OR=2,6; IC95%=1,2-5,9) | |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|---------------------------------|---|---|--|---|
| <i>Stellman et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis Région de Long Island dans l'État de New York</p> <p>Collecte de tissus mammaires entre 1994 et 1996 après le diagnostic</p> <p>232 cas / 323 témoins</p> | <p>Médianes des concentrations de BPC totaux</p> <p>Σ BPC 74, 99, 118, 138, 146, 153, 156, 167, 170, 172, 178, 180, 183 et 187</p> <p>Cas 295 µg/kg de lipides</p> <p>Témoins 257 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'ensemble de femmes, 2 OR significatifs sur 30 OR calculés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 156, 2^e vs 1^{er} tertile (OR=1,9; IC95%=1,1-3,0) ○ BPC 183 3^e vs 1^{er} tertile (OR=2,0; IC95%=1,2-3,4) • Les moyennes logarithmiques des concentrations de BPC 74 et 183 étaient significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (p<0,01 et p=0,02, respectivement). | <ul style="list-style-type: none"> • Les auteurs ont rapporté seulement les OR significatifs. • Aucun résultat n'a été significatif sur la base des concentrations en BPC totaux. • Les facteurs contrôlés étaient : âge, indice de masse corporelle, lieu de collecte et ethnie (blanche versus non). |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|---------------------------------|---|---|--|--|
| Zheng et coll. (2000a) | <p>États-Unis Hôpital Yale-New Haven dans l'État du Connecticut</p> <p>Collecte de tissus mammaires entre 1994 et 1997 après le diagnostic</p> <p><i>Zheng et coll. (2000a) et Holford et coll. (2000):</i> 304 cas / 186 témoins</p> <p><i>Rusiecki et coll. (2004) :</i> 244 cas / 186 témoins</p> | <p>Moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux</p> <p>ΣBPC 74, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187</p> <p>Cas 494 µg/kg de lipides</p> <p>Témoins 479 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Aucun des 30 OR rapportés n'était significatif en séparant les niveaux d'exposition en tertile. | <ul style="list-style-type: none"> Zheng et coll. (2000a), Holford et coll. (2000) et Rusiecki et coll. (2004) ont rapporté 30, 13 et 81 OR, respectivement. Dans l'étude de Zheng et coll. (2000a), les OR calculés pour les congénères 118 et 156 montrent un effet protecteur significatif, de même que les congénères 153 et 156 dans l'étude de Holford et coll. (2000). Rusiecki et coll. (2004) ont rapportés des OR selon l'état des récepteurs d'oestrogènes et de progestérones pour l'ensemble des femmes. Dans l'étude de Rusiecki et coll. (2004), les congénères 187, 74, 118 et 170 ont montré un effet significativement protecteur pour certains sous-groupes de femmes. Les facteurs contrôlés étaient : âge, durée de l'allaitement, indice de masse, consommation de gras, âge de la ménopause, nombre d'enfants, âge de la première grossesse. |
| Holford et coll. (2000) | | | <ul style="list-style-type: none"> Pour l'ensemble des femmes, 2 OR significatifs sur 9 OR calculés à partir d'une régression logistique : <ul style="list-style-type: none"> BPC 180, augmentation de 10 ppb (OR=1,14; IC95%=1,00-1,29) BPC 183, augmentation de 10 ppb (OR=1,82; IC95%=1,12-2,98) Pour l'ensemble des femmes, 1 OR significatif sur 4 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> BPC totaux, 5^e vs 1^{er} quintile (OR=3,57; IC95%=1,78-7,17). | |
| Rusiecki et coll. (2004) | | | <ul style="list-style-type: none"> Regroupement selon l'état des récepteurs d'oestrogènes et de progestérones chez les femmes ménopausées (il s'agit du seul OR rapporté pour les femmes ménopausées): <ul style="list-style-type: none"> BPC 183, pour les récepteurs d'oestrogènes et de progestérones actifs, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=2,4; IC95%=1,0-6,0) | |
| Güttes et coll. (1998) | <p>Allemagne Deux hôpitaux à Hesse</p> <p>Collecte de tissus mammaires entre 1993 et 1994 après le diagnostic</p> <p>45 cas / 20 témoins</p> | <p>Sommes des moyennes géométriques obtenues pour les 12 congénères</p> <p>ΣBPC 28, 31, 49, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 170 et 180</p> <p>Cas 1713 µg/kg de lipides</p> <p>Témoins 1219 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> La moyenne géométrique des concentrations de BPC 118 était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (p=0,042). | <ul style="list-style-type: none"> Aucun résultat n'a été significatif sur la base des concentrations en BPC totaux. Les congénères 28, 31, 49, 52 et 101 n'ont été détectés dans aucun échantillon. Le seul facteur contrôlé était l'âge. |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|----------------------------------|---|---|--|---|
| <i>Liljegren et coll. (1998)</i> | <p>Suède</p> <p>Collecte de tissus mammaires entre 1993 et 1995 après le diagnostic</p> <p><i>BPC ortho</i> 43 cas / 35 témoins</p> <p><i>BPC non-ortho</i> 19 cas / 19 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>36 congénères ortho et 3 non-ortho (BPC 77, 126, et 169)</p> <p><i>Cas</i> 1205 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 1149 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pour les femmes ménopausées avec récepteurs d'oestrogènes actifs, 1 OR significatif sur 4 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 77, le groupe ayant une concentration au-dessus de la médiane vs le groupe au-dessous de la médiane (OR=33; IC95%=1,8-588). | <ul style="list-style-type: none"> • Les auteurs ont rapporté 16 OR. • Ils ont rapporté des OR selon le statut de la ménopause et l'état des récepteurs d'oestrogènes de façon indépendante et aucun OR n'était significatif. • Aucun résultat n'a été significatif sur la base des concentrations en BPC totaux. • L'âge, le nombre de parité ont été contrôlés. |
| <i>Falck et coll. (1992)</i> | <p>État-Unis</p> <p>Hôpital Hartford au Connecticut</p> <p>Collecte de tissus mammaires entre mai et septembre 1987 après le diagnostic</p> <p>20 cas / 20 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations en Aroclor 1260</p> <p><i>Cas</i> 1965 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 1395 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • La moyenne des concentrations d'AR 1260 était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (p=0,02). • Une régression logistique a indiqué qu'une augmentation de 10 µg d'Aroclor/kg de lipides augmentait le risque de développer un cancer du sein de 1%. | <ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs contrôlés dans la régression logistique étaient: âge, la consommation de cigarette et indice de masse. • Aucun facteur n'a été contrôlé pour la comparaison de moyenne. |
| <i>Unger et coll. (1984)</i> | <p>Danemark</p> <p>Collecte de tissus mammaires lors d'une biopsie ou d'une autopsie</p> <p><i>Femmes décédées</i> 18 cas / 35 témoins</p> <p><i>Femmes vivantes</i> 14 cas / 21 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations en Aroclor 1260</p> <p><i>Femmes décédées :</i></p> <p><i>Cas</i> 6470 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 5120 µg/kg de lipides</p> <p><i>Femmes vivantes :</i></p> <p><i>Cas</i> 3890 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 3930 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Aucune comparaison de moyennes des concentrations en Aroclor 1260 chez les femmes vivantes et chez les femmes décédées n'était significative. | <ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs contrôlés étaient : âge, concentration en DDE, pourcentage de gras. |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|---------------------------------|---|--|--|--|
| <i>Millikan et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis</p> <p>24 comtés au Centre et à l'Est de l'État de la Caroline du Nord</p> <p>Collecte de sang entre mai 1993 et décembre 1996 après le diagnostic</p> <p>748 cas / 659 témoins</p> <p><i>Femmes d'origine africaine</i> 292 cas / 270 témoins</p> <p><i>Femmes blanches</i> 456 cas / 389 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>35 congénères de BPC</p> <p><i>Femmes d'origine africaine</i> Cas 560 µg/kg de lipides Témoins 510 µg/kg de lipides</p> <p><i>Femmes blanches</i> Cas 380 µg/kg de lipides Témoins 380 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Pour l'ensemble des femmes d'origine africaine, 1 OR significatif sur 3 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> BPC totaux, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=1,74; IC95%=1,00-3,01) Regroupement selon l'allaitement chez l'ensemble des femmes, 1 OR significatif sur 6 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> BPC totaux, 2^e vs 1^{er} tertile, chez les femmes ayant eu des enfants mais n'ayant pas allaité (OR=1,50; IC95%=1,01-2,23) Regroupement selon l'indice de masse corporelle chez les femmes d'origine africaine, 1 OR significatif sur 6 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> BPC totaux, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=4,92 ; IC95%=1,63-14,83) | <ul style="list-style-type: none"> Les auteurs ont rapporté 24 OR. Les OR ont été calculés seulement sur la base des BPC totaux. Ils ont rapporté des OR selon le revenu et aucun OR n'était significatif. Les facteurs contrôlés étaient: âge, indice de masse corporelle, état de la ménopause, ethnicité (Africaine versus blanche), revenu, allaitement et hormonothérapie. |
| <i>Li et coll. (2005)</i> | <p>États-Unis</p> <p>24 comtés au Centre et à l'Est de l'État de la Caroline du Nord</p> <p>Collecte de sang entre mai 1993 et décembre 1996 après le diagnostic</p> <p>612 cas / 599 témoins</p> <p><i>Femmes d'origine africaine</i> 242 cas / 242 témoins</p> <p><i>Femmes blanches</i> 370 cas / 357 témoins</p> | <p>Voir indicateur de l'étude de Millikan et coll. (2000)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Interactions multiplicatives avec la concentration aux BPC totaux: <ul style="list-style-type: none"> pour les femmes blanches avec le génotype M2 (p=0,02) Interactions additives avec la concentration aux BPC totaux: <ul style="list-style-type: none"> pour les femmes blanches avec le génotype M2 (p<0,05) pour les femmes blanches ménopausées avec le génotype M4 (p<0,05). | <ul style="list-style-type: none"> Les femmes de cette étude sont un sous-groupe des femmes de l'étude de Millikan et coll. (2000) Les auteurs ont rapporté 45 OR et aucun n'a été significativement supérieur à un. Ils ont calculé l'interaction entre les niveaux d'exposition aux BPC totaux et la présence des génotype CYP 1A1 M1, CYP 1A1 M2, CYP 1A1 M3, CYP 1A1 M4 chez les femmes blanches, d'une part, et chez les Africaines, d'autre part. Les facteurs contrôlés étaient: l'âge et l'ethnie. |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|-------------------------------|--|--|--|--|
| <i>Gammon et coll. (2002)</i> | <p style="text-align: center;">États-Unis</p> <p>Région de Long Island dans l'État de New York</p> <p>Collecte de sang entre août 1996 et juillet 1997 après le diagnostic</p> <p style="text-align: center;">638 cas / 423 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de la somme des BPC 118, 138, 153 et 180</p> <p><i>Cas</i> 387 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 392 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Aucun des 56 OR rapportés n'était significativement supérieur à un en séparant les niveaux d'exposition en quintile ou en tertile. | <ul style="list-style-type: none"> Les auteurs ont rapporté 56 OR. 24 congénères ont mesurés dans les échantillons mais seulement les quatre plus importants (118, 138, 153 et 180) et leur somme ont été considérés dans le calcul des OR. Ils ont rapporté des OR selon l'allaitement, le revenu, l'âge, le statut de la ménopause, le temps de résidence à Long Island, le stade de cancer et l'état des récepteurs d'œstrogène et de progestérone. Le OR calculé pour la somme des congénères 118, 138, 153 et 180 montre un effet protecteur significatif chez les femmes ménopausées. Les facteurs contrôlés étaient: âge, indice de masse corporelle, statut de la ménopause, l'ethnie (Africaine versus blanche), revenu, allaitement et hormonothérapie. |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|-------------------------------|---|---|--|---|
| Zheng et coll. (2000b) | États-Unis Comté de Tolland et hôpital Yale-New Haven dans l'État du Connecticut <i>Zheng et coll. (2000b)</i> : Collecte de sang entre 1995 et 1997 après le diagnostic 475 cas / 502 témoins | Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux ΣBPC 74, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187 Cas 733 µg/kg de lipides Témoins 747 µg/kg de lipides | <ul style="list-style-type: none"> Aucun des 17 OR rapportés n'était significativement supérieur à un en séparant les groupes de femmes en quartile ou en tertile. | <ul style="list-style-type: none"> Zheng et coll. (2000b) et Zhang et coll. (2004) ont rapporté 17 et 21 OR, respectivement. Zheng et coll. (2000b) ont rapporté des OR selon l'allaitement et les concentrations de trois différents groupes de congénères. Aucun OR n'était significativement supérieur à un. Dans l'étude de Zhang et coll. (2004), les interactions entre les concentrations de BPC totaux et les génotypes sur le cytochrome CYP1A (<i>i.e.</i>, M1, M2, M4) ont été étudiées. Zhang et coll. (2004) ont calculé des OR pour les femmes préménopausées et aucun n'était significatif. Les facteurs contrôlés étaient : âge, indice de masse, âge de la ménopause, durée de l'allaitement, parturitions, âge de la première grossesse, hormonothérapie, historique familial de cancer du sein, ethnique et lieu de collecte. |
| Zhang et coll. (2004) | <i>Zhang et coll. (2004)</i> : Collecte de sang entre 1999 et 2002 après le diagnostic 374 cas / 406 témoins | | <ul style="list-style-type: none"> Pour toutes les femmes, 2 OR significatifs sur 9 OR rapportés, qui ont été calculés en se référant au groupe de femmes ayant des concentrations de BPC totaux inférieures à la médiane et sans le génotype étudié: <ul style="list-style-type: none"> Femmes avec des concentrations de BPC totaux supérieures à la médiane et avec le génotype M1 (OR=1,5; IC95%=1,0-2,4) Femmes avec des concentrations de BPC totaux supérieures à la médiane et avec le génotype M2 (OR=3,6; IC95%=1,5-8,2) Pour les femmes ménopausées, 2 OR significatifs sur 9 OR rapportés, qui ont été calculés à partir du groupe de femmes ayant des concentrations de BPC totaux inférieures à la médiane et sans le génotype étudié: <ul style="list-style-type: none"> Femmes avec des concentrations de BPC totaux supérieures à la médiane et avec le génotype M2 (OR=4,3; IC95%=1,6-12,0) | |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|-------------------------------|--|---|---|--|
| <i>Demers et coll. (2000)</i> | Canada | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC 153</p> <p><i>Cas</i> 59 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 53 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Comparaison des cas avec ganglions lymphatiques actifs (<i>i.e.</i>, cas) avec les cas avec des ganglions inactifs (<i>i.e.</i> témoins), 1 OR significatif sur 2 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 153, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=2,12; IC95%=1,05-4,30) | <ul style="list-style-type: none"> • Demers et coll. (2000, 2002) ont rapporté 12 et 90 OR, respectivement. • Demers et coll. (2000) ont rapporté des OR selon l'état de santé des témoins et selon la grosseur de la tumeur. Aucun OR n'était significativement supérieur à un. |
| <i>Demers et coll. (2002)</i> | <p>Quatre hôpitaux dans la ville Québec</p> <p>Collecte de sang entre 1994 et 1997 après le diagnostic</p> <p>314 cas / 523 témoins (218 témoins hospitalisés et 305 témoins non malades)</p> | <p>Sommes des moyennes arithmétiques des concentrations de chaque congénère mesuré</p> <p>ΣBPC 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187</p> <p><i>Cas</i> 207 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 193 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Les moyennes des concentrations de BPC 99, 118 et 156 étaient significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (p=0,02, p=0,03 et p=0,006, respectivement). • Pour toutes les femmes, 3 OR significatifs sur 30 OR rapportés. et celles préménopausées : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 118, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=1,60; IC95%=1,01-2,53) ○ BPC 156, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=1,80; IC95%=1,11-2,94) ○ Σ BPC 105, 118 et 156, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=2,02; IC95%=1,24-3,28) • Pour toutes les femmes préménopausées, 3 OR significatifs sur 30 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 118, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=2,87; IC95%=1,13-7,31) ○ BPC 156, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=2,90; IC95%=1,18-7,15) ○ Σ BPC 105, 118 et 156, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=2,60; IC95%=1,02-6,63) | <ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs contrôlés étaient : âge, lieu de résidence, indice de masse, durée de l'allaitement, âge du premier enfant, nombre d'année de fertilité, historique familial de cancer du sein, historique des maladies du sein chez la femme. |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|---------------------------------|---|--|--|---|
| <i>Moysich et coll. (1998)</i> | <p>États-Unis</p> <p>Ouest de l'État de New York</p> <p>Collecte de sang entre 1986 et 1991 après le diagnostic</p> <p>154 cas / 192 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>73 congénères de BPC</p> <p><i>Cas</i> 4,2 µg/kg de plasma</p> <p><i>Témoins</i> 4,2 µg/kg de plasma</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'ensemble des femmes, 1 OR significatif sur 10 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC peu chlorés, 2^e vs 1^{er} tertile (OR=2,04; IC95%=1,09-3,83) • Pour les femmes avec enfant mais n'ayant jamais allaité, 3 OR significatif sur 10 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=2,87; IC95%=1,01-7,79) ○ BPC modérément chlorés, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=3,57; IC95%=1,10-8,60) ○ Nombre de congénères détectés, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=3,31; IC95%=1,04-11,3) | <ul style="list-style-type: none"> • Moysich et coll. (1998, 1999) ont rapporté 30 et 3 OR, respectivement. • Toutes les femmes de ces études étaient ménopausées. • Les facteurs contrôlés étaient : âge, éducation, historique familial de cancer du sein, parturition, indice de masse, durée de l'allaitement, âge au 1^{er} accouchement, lipides plasmatiques, cigarettes. |
| <i>Moysich et coll. (1999)</i> | | <ul style="list-style-type: none"> • Pour toutes les femmes, 1 OR significatif sur 3 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ Groupe de femmes ayant des concentrations de BPC totaux supérieures à la médiane et avec le génotype M2 vs groupe de femmes ayant des concentrations de BPC totaux inférieures à la médiane et sans le génotype étudié (OR=2,9; IC95%=1,18-7,45) | | |
| <i>Charlier et coll. (2004)</i> | <p>Belgique</p> <p>Collecte de sang après le diagnostic</p> <p>60 cas / 60 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>ΣBPC 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180</p> <p><i>Cas</i> 7,08 µg/L de plasma</p> <p><i>Témoins</i> 5,10 µg/L de plasma</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Les moyennes des concentrations de BPC 138, 153 et des BPC totaux étaient significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (p=0,0068, p<0,0001 et p=0,012, respectivement). • Pour l'ensemble des femmes, 1 OR significatif sur OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 153 pour une augmentation de 1 µg/L de plasma (OR=1,8; IC95%=1,4-2,5) | <ul style="list-style-type: none"> • Les auteurs ont rapporté 5 OR obtenus par régression logistique. • Les facteurs contrôlés étaient : âge, âge de la ménopause, hormonothérapie, parturition, allaitement et historique familial de cancer du sein. |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|------------------------------|---|---|---|---|
| Høyer et coll. (1998) | <p>Danemark</p> <p>Étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte</p> <p>Suivi de l'état de santé de 7712 femmes entre 1976 et 1993</p> <p>Collecte de sang en 1976 et 1983, avant le diagnostic</p> <p><i>Høyer et coll. (1998)</i> 237 cas / 469 témoins</p> <p><i>Høyer et coll. (2000a)</i> 155 cas / 274 témoins</p> | <p>Médianes des concentrations de BPC totaux</p> <p>28 congénères de BPC</p> <p><i>Cas et témoins</i> 1099,89 µg/kg de lipides</p> <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>28 congénères de BPC</p> <p><i>Cas et témoins (collecte 1976)</i> 1101,5 µg/kg de lipides</p> <p><i>Cas et témoins (collecte 1981-1983)</i> 979,2 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Aucun des 3 OR rapportés n'était significativement supérieur à un en séparant l'ensemble des femmes en quartiles selon leur concentration de BPC totaux. | <ul style="list-style-type: none"> Høyer et coll. (1998 et 2000a) ont rapporté 3 OR et 24 OR, respectivement. Høyer et coll. (2000a) ont analysé les mêmes données que dans l'étude de Høyer et coll. (2000a) mais en évaluant la charge corporelle avec les concentrations de BPC 118 et 138. 78% des femmes de l'étude de Høyer ont participé à la 2^e collecte de sang. Høyer et coll. (2000a) rapportent des OR calculés en fonction des concentrations de BPC 118, 138, 153, 180 et des BPC totaux. Les facteurs contrôlés étaient : poids, grandeur, parturitions, consommation d'alcool, cigarettes, activités physiques, revenu, statut matrimonial et éducation. Høyer et coll. (2000a) ont contrôlé le changement de poids entre les collectes. |
| Ward et coll. (2000) | <p>Norvège</p> <p>Étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte</p> <p>Suivi de santé de 25 431 femmes entre 1973 et 1993</p> <p>Collecte de sang lors de l'entrée dans la cohorte (1973-1991), avant le diagnostic</p> <p>150 cas/150 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>36 congénères ortho et trois congénères non-ortho (BPC 77, 126, et 169)</p> <p><i>Cas</i> 776,1 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 806,6 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Aucun des 18 OR rapportés n'était significativement supérieur à un en séparant l'ensemble des femmes en quartiles selon leur concentration de BPC totaux et selon leurs concentrations de différents groupes de congénères. | <ul style="list-style-type: none"> Les auteurs ont rapporté 18 OR. Plusieurs OR rapportés sont inférieurs à 1. Cependant, les intervalles de confiance à 95% ne sont pas rapportés. Les facteurs contrôlés étaient : âge, la durée entre la prise de sang et le diagnostic, l'état des récepteurs d'œstrogènes et de progestérones. |

| Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|-------------------------------|--|--|--|---|
| <i>Wolff et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis</p> <p>Étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte</p> <p>Suivi de santé de 14 275 femmes entre 1985 et 1994</p> <p>Collecte de sang lors de l'entrée dans la cohorte (1985-1991), avant le diagnostic</p> <p>110 cas / 213 témoins</p> | <p>Moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux</p> <p><i>Cas</i> 683 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 663 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Aucun des 3 OR rapportés n'était significativement supérieur à un en séparant l'ensemble des femmes en quartiles selon leur concentration de BPC totaux. Aucun résultat n'a été significatif en comparant les concentrations moyennes de BPC totaux selon l'état de leurs récepteurs d'oestrogènes. | <ul style="list-style-type: none"> Le nombre de congénères mesurés n'est pas mentionné. Les auteurs ont rapporté 3 OR. Les facteurs contrôlés étaient : âge, la durée entre la prise de sang et le diagnostic, statut de la ménopause, âge à la ménopause, parturitions, âge à la première grossesse, historique familial de cancer du sein, durée de l'allaitement et indice de masse corporelle. |
| <i>Hunter et coll. (1997)</i> | <p>États-Unis</p> <p>Étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte</p> <p>Suivi de santé de 32 826 femmes dans 11 États américains</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>16 congénères avec plus de cinq chlores</p> <p><i>Cas et témoins</i> 540 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Aucun des 4 OR rapportés n'était significativement supérieur à un en séparant l'ensemble des femmes en quintiles selon leur concentration de BPC totaux. | <ul style="list-style-type: none"> Hunter et coll. (1997), Laden et coll. (2001a, 2002) ont rapporté 4, 80 et 20 OR, respectivement. Dans l'étude de Laden et coll. (2001a), les BPC totaux ont montré un effet protecteur significatif chez les femmes avec un indice de masse élevé, chez celles sans enfant et chez celles vivant dans le Centre-Ouest des États-Unis. Dans l'étude de Laden et coll. (2002), les interactions entre les concentrations de BPC totaux et les génotypes génétiques sur le cytochrome CYP1A (M2 et MspI avec substitution de thymine à cytosine au nucléotide 6235) Les facteurs contrôlés étaient : indice de masse corporelle, historique familial de cancer du sein, âge à la première grossesse, parturitions et durée de l'allaitement. |
| <i>Laden et coll. (2001a)</i> | <p>Collecte de sang en 1989 et 1990, avant le diagnostic</p> <p><i>Hunter et coll. (1997)</i> : 1^{er} suivi : entre 1989 et 1992</p> <p>230 cas / 230 témoins</p> | | <ul style="list-style-type: none"> Regroupement selon l'allaitement chez l'ensemble des femmes, 1 OR significatif sur 6 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> BPC totaux, 3^e vs 1^{er} tertile chez les femmes qui n'ont pas eu d'enfant (OR=5,30; IC95%=1,06-26,57) | |
| <i>Laden et coll. (2002)</i> | <p><i>Laden et coll. (2001a,2002)</i> : 2^e suivi : entre 1989 et 1994</p> <p><i>Laden et coll. (2001a)</i> 370 cas / 370 témoins</p> <p><i>Laden et coll. (2002)</i> 367 cas / 367 témoins</p> | | <ul style="list-style-type: none"> Interaction entre les concentrations de BPC totaux et le génotype M2 a été significative chez les femmes ménopausées p=0,05. | |

^a Un résultat est présenté s'il est significatif avec p<0,05 et que l'association entre l'indicateur de la charge corporelle de BPC et le cancer du sein est positive (i.e., OR>1).

Tableau synthèse XIV Effets de l'exposition environnementale aux BPC sur les différents cancers

| Cancer ciblé | Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|
| Cancer de l'endomètre | Sturgeon et coll. (1998) | <p>États-Unis</p> <p>7 Hôpitaux dans 5 États américains</p> <p>Collecte de sang entre juin 1987 et mai 1990, après le diagnostic</p> <p>90 cas/ 90 témoins</p> | <p>Médianes des concentrations de BPC totaux</p> <p>ΣBPC 28, 52, 101, 105, 114, 118, 123, 138, 153, 156, 157, 167, 170, 180 et 189.</p> <p>Cas 302 µg/kg de lipides</p> <p>Témoins 350 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Aucun des 9 OR rapportés n'était significativement supérieure à un en séparant en quartile selon les concentrations de BPC totaux et des deux groupements de congénères classés non-oestrogénique et classés inducteurs enzymatiques. Aucun des 2 OR rapportés n'était significativement supérieur à un en séparant en tertile selon les concentrations du groupe de congénères hormono-mimétiques | <ul style="list-style-type: none"> Ces auteurs ont rapporté 11 OR. Les facteurs contrôlés étaient : le lieu de résidence, l'âge et l'indice de masse corporelle. |
| | Weiderpass et coll. (2000) | <p>Suède</p> <p>Douze comtés dont les habitants sont de grands consommateurs de poissons</p> <p>Collecte de sang entre février 1996 et novembre 1997, après le diagnostic</p> <p>154 cas/ 205 témoins</p> | <p>Sommes des moyennes arithmétiques des concentrations de chaque congénère mesuré</p> <p>ΣBPC 28, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 167 et 180</p> <p>Cas 611,6 µg/kg de lipides</p> <p>Témoins 599,6 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> Les moyennes arithmétiques des concentrations de BPC 28, 118 et 167 étaient significativement plus élevées chez les cas que chez les témoins (p=0,02, p=0,01, p=0,06; respectivement). Pour l'ensemble des femmes, 3 OR significatif sur 24 OR rapportés après ajustement pour l'âge <ul style="list-style-type: none"> BPC 118, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=1,9; IC95%=1,0-3,7) BPC 167, 2^e vs 1^{er} quartile (OR=2,2; IC95%=1,0-4,2) BPC 167, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=2,0; IC95%=1,0-4,1) Pour l'ensemble des femmes, 1 OR significatif sur 24 OR rapportés après ajustement pour l'âge et l'indice de masse corporelle <ul style="list-style-type: none"> BPC 167, 2^e vs 1^{er} quartile (OR=2,0; IC95%=1,0-3,9) | <ul style="list-style-type: none"> Ces auteurs ont rapporté 48 OR. Les auteurs ont calculé d'autres OR à partir des concentrations lipidiques de différents groupements d'organochlorés et aucun n'était significatif. Aucun résultat n'a été significatif sur la base des concentrations en BPC totaux. Les facteurs contrôlés étaient, dans un premier temps, l'âge et, dans un deuxième temps, l'âge et l'indice de masse corporelle. Toutes les femmes de l'étude étaient nées en Suède, n'avaient jamais effectué d'hormonothérapie et n'avaient pas eu d'hystérectomie. |

| Cancer ciblé | Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|------------------------------|--------------------------------|---|--|--|---|
| <i>Cancer des testicules</i> | <i>Hardell et coll. (2003)</i> | <p>Suède</p> <p>Villes Huddinge, Stockholm, Örebro, Linköping et Lund</p> <p>Collecte de sang entre 1997 et 2000, après le diagnostic</p> <p><i>Hommes :</i> 61 cas / 58 témoins</p> <p><i>Mères :</i> 44 cas / 45 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>38 congénères de BPC</p> <p><i>Hommes :</i> <i>Cas et témoins</i> 395 µg BPC totaux/g de lipides</p> <p><i>Mères</i> <i>Cas</i> 859 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 592 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • La moyenne arithmétique des concentrations de BPC totaux était significativement plus élevée chez les mères des cas que chez les mères des témoins (p=0,0006). • Pour l'ensemble des mères, 2 OR significatifs sur 3 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux, le groupe des mères ayant une concentration au-dessus de la médiane vs le groupe au-dessous la médiane (OR=3,8; IC95%=1,4-10). ○ BPC totaux, le groupe des mères avec des fils ayant un cancer des testicules de type non-séminome ayant une concentration au-dessus de la médiane vs le groupe de ces mères au-dessous la médiane (OR=4,3 IC95%=1,3-14). | <ul style="list-style-type: none"> • Les auteurs ont rapporté 6 OR (<i>i.e.</i> 3 à partir de la base de données chez les hommes et 3 à partir de la base de données chez les mères). • Aucun résultat n'a été significatif à partir des mesures effectuées chez les hommes. • Les auteurs évaluent l'exposition pré-natale avec les échantillons sanguins des mères collectées en moyenne 31 ans après la naissance. • Les facteurs contrôlés étaient : âge et indice de masse corporelle. |
| <i>Cancer de la prostate</i> | <i>Ritchie et coll. (2003)</i> | <p>États-Unis</p> <p>État du Iowa</p> <p>Collecte de sang entre mai 2000 et juin 2001, après le diagnostic</p> <p>58 cas/95 témoins</p> | <p>Médianes des concentrations de BPC totaux</p> <p>ΣBPC 18, 28, 99, 118, 138, 146, 153, 170, 180, 187, 194 et 200</p> <p><i>Cas</i> 55 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 42 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'ensemble des hommes, 1 OR significatif sur 6 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 180, 2^e vs 1^{er} tertile (OR=3,13; IC95%=1,33-7,34) | <ul style="list-style-type: none"> • Trente congénères de BPC ont été mesurés mais seulement 12 ont été détectés dans au moins un échantillon (BPC 18, 28, 99, 118, 138, 146, 153, 170, 180, 187, 194 et 200). • Les auteurs ont rapporté 6 OR. • Aucun résultat n'était significatif sur la base des BPC totaux et du congénère 153. • Les facteurs contrôlés étaient : âge, indice de masse corporelle, historique du cancer de la prostate. |

| Cancer ciblé | Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|---------------------------|------------------------------|--|--|---|---|
| <i>Cancer au pancréas</i> | <i>Porta et coll. (1999)</i> | <p style="text-align: center;">Espagne</p> <p>Cinq hôpitaux à l'Est de l'Espagne</p> <p>Collecte de sang entre 1992 et 1995, après le diagnostic</p> <p style="text-align: center;">51 cas/26 témoins</p> <p>34 cas avec une mutation sur le gène <i>K-ras</i> et 17 cas sans cette mutation</p> | <p style="text-align: center;">Sommes des moyennes arithmétiques des concentrations de chaque congénère mesuré</p> <p>BPC 138, 153, 180</p> <p><i>Cas</i> <i>Tous</i> 5,1 µg/L de plasma <i>Avec mutation</i> 5,9 µg/L de plasma <i>Sans mutation</i> 3,3 µg/L de plasma</p> <p><i>Témoins</i> 3,7 µg/L de plasma</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Les moyennes arithmétiques des concentrations de BPC 138, 153 et 180 étaient significativement plus élevées chez les cas avec mutation sur le gène <i>K-ras</i> que chez les cas sans cette mutation (p=0,047, 0,014 et 0,017, respectivement) • Les moyennes arithmétiques des concentrations de BPC 180 étaient significativement plus élevées chez l'ensemble des cas et chez les cas avec mutation sur le gène <i>K-ras</i> que chez les témoins (p=0,040 et 0,004, respectivement) • Pour les cas avec mutation comparés aux cas sans mutation, 3 OR significatifs sur 6 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 138, 3^e vs 1^{er} groupe (OR=8,8; IC95%=1,5-50,3) ○ BPC 153, 3^e vs 1^{er} groupe (OR=4,7; IC95%=1,0-21,7) ○ BPC 180, 3^e vs 1^{er} groupe (OR=7,8; IC95%=1,4-44,0) • Pour tous les cas comparés aux témoins, 3 OR significatifs sur 6 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 138, 3^e vs 1^{er} groupe (OR=6,8; IC95%=1,1-41,5) ○ BPC 153, 3^e vs 1^{er} groupe (OR=7,2, IC95%=1,1-45,6) ○ BPC 180, 3^e vs 1^{er} groupe (OR=6,3; IC95%=1,0-38,8) • Pour tous les cas comparés aux témoins en ajustant avec les concentrations de <i>p,p'</i>-DDE, de <i>p,p'</i>-DDT, 1 OR significatifs sur 6 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 180, 3^e vs 1^{er} groupe (OR=9,6; IC95%=1,1-83,7) | <ul style="list-style-type: none"> • Les auteurs ont rapporté 18 OR. • Seules les concentrations des congénères 138, 153 et 180 ont été considérées dans le calcul des OR, aucun calcul n'a été effectué à partir des BPC totaux. • Les facteurs contrôlés pour les OR entre les cas avec la mutation sur le gène <i>K-ras</i> et les cas sans la mutation étaient : âge, sexe. • Les facteurs contrôlés pour les OR entre l'ensemble des cas et les témoins étaient : âge, sexe et consommation de cigarette, de café et d'alcool. |

| Cancer ciblé | Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|----------------------------------|--------------------------------|---|--|--|--|
| <i>Cancer au pancréas</i> | <i>Hoppin et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis</p> <p>Baie de San Francisco</p> <p>Collecte de sang entre 1996 et 1998, après le diagnostic</p> <p>108 cas/82 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>ΣBPC 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 et 203</p> <p>Cas 433 µg/kg de lipides</p> <p>Témoins 246 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • La moyenne arithmétique des concentrations de BPC totaux était significativement plus élevée chez les cas que les témoins (p<0,001) • Pour l'ensemble des individus, 2 OR significatifs sur 3 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=4,2; IC95%=1,9-9,4) ○ BPC totaux pour une augmentation de 1 µg/kg de lipides plasmatiques (OR=1,003; IC95%=1,001-1,004) • Pour l'ensemble des individus en diminuant les concentrations des BPC totaux chez les cas de 10%, 2 OR significatifs sur 3 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux, 3^e vs 1^{er} tertile (OR=3,1; IC95%=1,4-7,0) ○ BPC totaux pour une augmentation de 1 µg/kg de lipides plasmatiques (OR=1,002; IC95%=1,001-1,004) • Pour l'ensemble des individus en diminuant les concentrations des cas de 25%, 1 OR significatif sur 3 OR rapportés: <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux pour une augmentation de 1 µg/kg de lipides plasmatiques (OR=1,001; IC95%=1,000-1,003) | <ul style="list-style-type: none"> • Les auteurs ont rapporté 9 OR. • En diminuant les concentrations en BPC totaux chez les cas de 40%, aucun des 3 OR rapportés n'a été significatif. • Le seul facteur contrôlé était l'ethnie (Blancs, Noirs, Asiatiques ou autres). |
| <i>Lymphomes non hodgkiniens</i> | <i>Hardell et coll. (1996)</i> | <p>Suède</p> <p>Département d'oncologie</p> <p>Collecte de tissus adipeux au niveau de l'intestin en 1994-1995, après le diagnostic</p> <p>28 cas/17 témoins</p> | <p>Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>38 congénères ortho de BPC et 3 non-ortho (BPC 77, 126, 169).</p> <p>Cas 1614 µg/kg de lipides</p> <p>Témoins 1213 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • La moyenne arithmétique des concentrations était significativement plus élevée chez les cas que les témoins : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC 156 (p=0,01) ○ BPC 182/187 (p=0,02) ○ BPC 171 (p=0,03) ○ BPC 172/192 (p=0,03) ○ BPC 170/190 (p=0,04) ○ BPC 189 (p=0,04) ○ BPC 202 (p=0,02) ○ BPC 201 (p=0,045) ○ BPC 194 (p=0,047) ○ BPC 208 (p=0,01) | <ul style="list-style-type: none"> • Les auteurs ont rapporté un seul OR pour comparer l'ensemble des cas et des témoins à partir de deux groupes d'exposition établis à partir des BPC totaux. • En regroupant les cas selon l'évolution des lymphomes (4 stades), les concentrations moyennes de BPC totaux sont similaires dans chacun des groupes. • Les facteurs contrôlés étaient : l'âge et le sexe. |

| Cancer ciblé | Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|----------------------------------|--------------------------------|---|--|--|--|
| <i>Lymphomes non hodgkiniens</i> | <i>Hardell et coll. (2001)</i> | <p style="text-align: center;">Suède</p> <p style="text-align: center;">Département d'oncologie</p> <p>Collecte de sang en 1994-1995 et en 1997-1999, après le diagnostic</p> <p>Collecte de tissus adipeux au niveau de l'intestin en 1994-1995, après le diagnostic (Hardell et coll., 1996)</p> <p style="text-align: center;">82 cas/83 témoins</p> | <p style="text-align: center;">Moyennes arithmétiques des concentrations de BPC totaux</p> <p>36 congénères</p> <p>Cas 1436 µg/kg de lipides</p> <p>Témoins 1084 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Les moyennes arithmétiques des concentrations des BPC totaux et des 11 congénères potentiellement immunotoxiques étaient significativement plus élevées chez les cas que chez les témoins (p=0,003 et p=0,0001, respectivement) • Pour l'ensemble des individus, 1 OR significatifs sur 2 OR rapportés (supérieures vs inférieures à la médiane): <ul style="list-style-type: none"> ○ Congénères immunotoxiques (OR=3,2; IC95%=1,4-7,4) • Regroupement selon l'état du virus EBV, 4 OR significatifs sur 18 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux chez l'ensemble des cas avec virus actif avec des concentrations supérieures à la médiane (OR=4,0; IC95%=1,2-14) ○ BPC totaux chez les cas avec bas niveaux de lymphomes avec virus actif avec des concentrations supérieures à la médiane (OR=6,4; IC95%=1,4-38) ○ 11 congénères immunotoxiques chez l'ensemble des cas avec virus actif avec des concentrations supérieures à la médiane (OR=6,4; IC95%=1,9-24) ○ 11 congénères immunotoxiques chez les cas avec un bas niveau de lymphome avec virus actif avec des concentrations supérieures à la médiane (OR=17; IC95%=3,1-150) | <ul style="list-style-type: none"> • Les onze congénères potentiellement immunotoxiques sont : 66, 110, 105, 118, 74, 128/167, 156, 138 et 170/190. • 145 échantillons (67 cas/78 témoins) ont été analysés pour quantifier le virus Epstein-Barr (EBV). • Les auteurs ont combiné les données colligées par Hardell et coll. (1996) en supposant que les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques sont équivalentes aux concentrations dans les tissus adipeux de l'intestin. • Les auteurs ont rapporté 21 OR. • Les individus ont été séparés en deux groupes d'exposition. • Aucun des 6 OR rapporté chez les cas avec virus EBV inactif n'a été significatif. • Les facteurs contrôlés étaient : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et les matrices biologiques (sang versus tissus adipeux). |

| Cancer ciblé | Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|----------------------------------|---------------------------------|--|--|--|--|
| <i>Lymphomes non hodgkiniens</i> | <i>Rothman et coll. (1997)</i> | <p>États-Unis</p> <p>Étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte</p> <p>Suivi de santé de 25 802 individus dans l'État du Maryland entre 1975 et 1994</p> <p>1^{ère} collecte de sang entre août et novembre 1974, avant le diagnostic</p> <p>74 cas/ 147 témoins</p> | <p>Moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux</p> <p>28 congénères</p> <p><i>Cas</i> 951 µg/kg de lipides</p> <p><i>Témoins</i> 864 µg/kg de lipides</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'ensemble des individus, 2 OR significatifs sur 3 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux, 3^e vs 1^{er} quartile (OR=2,8 IC95%=1,1-7,6) ○ BPC totaux, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=4,5 IC95%=1,7-12,00) • Pour l'ensemble des individus après ajustement avec les concentrations de DDT, 1 OR significatif sur 3 OR rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux, 4^e vs 1^{er} quartile (OR=4,1; IC95%=1,4-11,9) • Regroupement selon l'état du virus EBV, 1 OR significatifs sur 3 OR rapportés avec des concentrations supérieures à la médiane <ul style="list-style-type: none"> ○ BPC totaux, avec le virus actif (OR=22,3; IC95%=4,3-115,0) | <ul style="list-style-type: none"> • Ces auteurs ont rapporté 9 OR. • Une interaction multiplicative entre les concentrations de BPC et l'état du virus Epstein-Barr (EBV) a été statistiquement significative (p=0,025). • Les facteurs contrôlés étaient : l'âge, le sexe et la race. |
| | <i>Quintana et coll. (2004)</i> | <p>États-Unis</p> <p>Étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte</p> <p>20 000 individus dans 48 États américains</p> <p>Collecte de tissus adipeux lors d'une biopsie (96%) et lors d'une autopsie (4%) entre 1969 et 1983, après le diagnostic</p> <p>138 cas/ 358 témoins</p> | <p>3 groupes d'exposition selon les concentrations d'Aroclor 1254 et d'Aroclor 1260:</p> <p><i>Concentration en Aroclor <1 µg/g de lipides:</i> 79 cas/184 témoins</p> <p><i>Concentration en Aroclor 1-3 µg/g de lipides:</i> 50 cas/151 témoins</p> <p><i>Concentration en Aroclor >3 µg/g de lipides:</i> 9 cas/23 témoins</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Aucun résultat significatif en prenant le 1^{er} groupe comme groupe de référence (concentration en Aroclor <1 ppm) | <ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs contrôlés étaient : l'âge, du sexe, de la région démographique de l'hôpital et de la race. |

| Cancer ciblé | Étude | Population à l'étude (Période de recrutement) | Indicateur de la charge corporelle | Résultats significatifs ^a | Commentaires |
|-----------------------------|-----------------------|--|--|---|---|
| 30 organes et tissus ciblés | Pavuk et coll. (2003) | <p>Slovaquie</p> <p>District de Michalovce et Svidnik à l'Est de la Slovaquie</p> <p>Étude prospective des deux districts</p> <p>Suivi des taux de cancers: 1985→1994</p> <p>District de Michalovce : 112 00 habitants District de Svidnik : 43 000 habitants.</p> | <p>Moyennes géométriques des concentrations de BPC totaux</p> <p>ΣBPC 28, 52, 101, 105, 114, 118, 123, 138, 153, 156, 157, 167, 170, 180 et 189</p> <p>Michalovce Hommes : 3327,6 µg/kg de lipides Femmes : 2751,8 µg/kg de lipides</p> <p>Svidnik Hommes : 1331,4 µg/kg de lipides Femmes : 992,2 µg/kg de lipides</p> | <p>Michalovce <i>Rapports d'incidence normalisés (SIR) pour les hommes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Langue SIR=1,46; IC95%=1,06-1,96 Pharynx SIR=1,47; IC95%=1,16-1,83 Oropharyngeal SIR=1,27; IC95%=1,09-1,46 Estomac SIR=1,15; IC95%=1,00-1,32 Système digestif SIR=1,09; IC95%=1,00-1,17 Poumons SIR=1,14; IC95%=1,04-1,24 Système pulmonaire SIR=1,27; IC95%=1,09-1,46 <p><i>SIR pour les femmes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Lèvre SIR=2,54; IC95%=1,53-3,96 Estomac SIR=1,22; IC95%=1,02-1,44 Os SIR=1,07; IC95%=1,09-3,83 <p>Svidnik <i>SIR pour les hommes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Péritoine SIR=3,05; IC95%=1,11-6,63 <p><i>SIR pour les femmes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Os SIR=3,14; IC95%=1,15-6,84 Rein SIR=1,61; IC95%=1,03-2,40 | <ul style="list-style-type: none"> Les moyennes géométriques ajustées en fonction de l'âge ont été déterminées à partir de 225 résidents du district de Michalovce et 207 du district de Svidnik. Les auteurs ont calculé 35 rapports d'incidence normalisés (SIR) pour les hommes de chaque district et 37 pour les femmes de chaque district. Pour le district Michalovce, des SIR pour certains cancers étaient statistiquement inférieurs à 1, soit le cancer de la prostate (SIR=0,83; IC95%=0,69-0,97) chez les hommes ainsi que le cancer du sein (SIR=0,86; IC95%=0,75-0,99), des ovaires (SIR=0,62; IC95%=0,49-0,77) et au système reproducteur pris dans son ensemble (SIR=0,86; IC95%=0,79-0,94) chez les femmes. Pour le district de Svidnik, les SIR significativement inférieurs à 1 étaient : le cancer des ovaires (SIR=0,39; IC95%=0,23-0,63) et pour le cancer du système digestif (SIR=0,65; IC95%=0,55-0,77) chez les femmes. |

^a Un résultat est présenté s'il est significatif avec $p < 0,05$ et que l'association entre l'indicateur de la charge corporelle de BPC et le cancer du sein est positive (*i.e.*, $OR > 1$).

ANNEXE 3

TABLEAUX DE CONVERSION POUR LA STANDARDISATION DES MESURES BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION AUX BPC

Tableau I Facteurs de conversion des concentrations de BPC exprimées en unité de volume plasmatique ou sanguin en concentrations ajustées pour le contenu en lipides plasmatiques

| Groupes cibles | Concentration initiale exprimée en | Facteur de conversion pour exprimer la concentration de BPC en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques |
|---|---|--|
| Hommes et femmes non-enceintes ^a | $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma | 136,05 |
| | $\mu\text{g}/\text{L}$ de sang total ^d | 222,63 |
| Femmes enceintes ^b | $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma | 107,53 |
| | $\mu\text{g}/\text{L}$ de sang total ^d | 175,95 |
| Nouveau-nés (cordon ombilical) ^c | $\mu\text{g}/\text{L}$ de plasma | 357,14 |
| | $\mu\text{g}/\text{L}$ de sang total ^d | 584,42 |

Note : Pour exprimer une concentration en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques, il suffit de multiplier la concentration initiale exprimée en $\mu\text{g}/\text{L}$ par le facteur de conversion.

^a En posant que la concentration des lipides totaux dans le plasma est de 7,35 g/L (ICRP, 1995).

^b En posant que la concentration des lipides totaux dans le plasma chez les femmes enceintes est de 9,3 g/L (Bulter Walker et coll., 2003).

^c En posant que la concentration des lipides totaux dans le plasma du cordon ombilical est de 2,8 g/L (Bulter Walker et coll., 2003).

^d En posant que 90% des molécules de BPC dans le sang se retrouvent au niveau des lipides plasmatiques (Wolff, 1985) et que l'hématocrite est de 45% (Mc Geow, 2002).

Tableau II Facteurs de conversion des concentrations de BPC mesurées dans le lait maternel et le cordon ombilical exprimées en µg/kg de lipides en équivalents plasmatiques maternels.

| Matrices biologiques | Facteur de conversion pour exprimer la concentration de BPC en équivalent plasmatique maternel |
|-----------------------------|---|
| Lait maternel | 0,75 ^a |
| Cordon ombilical | 1,63 ^b |

Note : Pour exprimer une concentration en µg/kg de lipides en équivalent plasmatique maternel, il suffit de multiplier la concentration initiale exprimée en µg/kg de lipides par le facteur de conversion.

^a Basé sur Longnecker et coll. (2003).

^b Basé sur les études de Muckle et coll. (2001), Dallaire et coll. (2002, 2003), Bulter Walker et coll. (2003) et Hamel et coll. (2003).

ANNEXE 4

L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET L'ÉTUDE DE LA RELATION DE CAUSE À EFFET ENTRE L'EXPOSITION AUX AGENTS PHYSICO-CHIMIQUES ET L'OCCURRENCE D'UNE MALADIE

Avant de réaliser la revue critique des études épidémiologiques portant sur les relations entre l'exposition environnementale aux BPC et des indices sanitaires, il nous apparaît utile de décrire les divers types d'études épidémiologiques réalisées et de discuter de leurs limites inhérentes à l'évaluation des risques associés aux agents physico-chimiques présents dans notre environnement.

L'épidémiologie est la science qui étudie l'occurrence des maladies dans les populations humaines, à un moment donné ou durant une période donnée dans un espace défini. C'est à l'aide d'études épidémiologiques de type analytique que l'on étudie l'effet de l'exposition à divers facteurs, incluant l'agent spécifique à l'étude, sur l'occurrence des maladies. Essentiellement, une recherche en épidémiologie analytique a pour objet d'étudier les facteurs présumés être la cause de problèmes de santé spécifiques et de quantifier la fraction ou le risque attribuable à chacun de ces facteurs ou attribuable à l'intensité de ces facteurs sur l'incidence de ces problèmes dans la population étudiée.

Dans les paragraphes suivants, les types de plans utilisés dans les études épidémiologiques sur les divers effets potentiels des BPC sur la santé humaine sont sommairement décrits. Par la suite, la façon dont les résultats des études épidémiologiques sont présentés et la rationalité qui sous-tend leur interprétation sont discutées.

Études transversales

Les études transversales, parfois désignées sous le nom d'études de prévalence, renseignent sur la fréquence (prévalence) d'une maladie ou de signes associés à une altération d'une fonction biologique à un moment donné. L'estimation de l'exposition et la mesure des caractéristiques individuelles et des effets biologiques peuvent se faire au même moment ou être établies à partir de dossiers déjà existants. Ce type d'études a largement été utilisé pour comparer, à un âge donné, la prévalence de problèmes de santé ou l'intégrité de diverses fonctions biologiques chez divers groupes d'enfants habitant des endroits différents ou soumis à des expositions d'intensité différentes en période prénatale et/ou postnatale. Il faut préciser qu'en pratique, il était rare qu'une étude transversale soit limitée de façon précise dans le temps. En effet, même si la prévalence d'un problème de santé ou d'une fonction biologique est mesurée à un âge donné, dans la plupart des études, des données historiques, principalement en regard de l'indice d'exposition antérieure, ont été recueillies de sorte que l'étude comporte un élément rétrospectif. Parfois, les données historiques portent sur les affections antérieures (nombre d'otites moyennes, de crises d'asthmes) décrites par questionnaires par la mère de l'enfant. Ce type d'études a principalement porté sur l'évaluation de l'impact des BPC sur les systèmes immunologique et endocrinien. Il faut être conscient que les causes de la plupart des problèmes de santé étudiés sont couramment multifactorielles et qu'une seule mesure, à un temps donné, permet rarement de déterminer la part attribuable aux BPC.

Études longitudinales prospectives

Les études prospectives sont de type « classiques » ou de type historiques. Dans une étude prospective classique, les sujets étudiés sont observés pendant un certain laps de temps (plusieurs mois ou années) conformément à un protocole d'étude fixé dès le début. Ces études permettent aux chercheurs de mesurer et de comparer en divers groupes, exposés et non exposés, le taux de survenue (incidence), le taux d'aggravation (évolution ou complications), le taux d'amélioration et le taux de morbidité ou de mortalité d'une maladie. Des études de ce type ont été effectuées pour l'évaluation du risque de développer un cancer en milieu professionnel et pour évaluer les effets des BPC sur le développement à divers âges chez une même population d'enfants.

Dans les études prospectives historiques, la population à l'étude est suivie de façon longitudinale mais une partie du processus en cause s'est déjà déroulée pendant laquelle des informations sur l'exposition et/ou les données sanitaires des participants existent, en partie ou en totalité, dans des registres. Certaines équipes de chercheurs ont d'abord réalisé une étude prospective historique reliée à une cohorte donnée pour laquelle les résultats ont été publiés dans une première publication et, par la suite, ont réalisé une seconde étude prospective en suivant dans le futur la même cohorte (sujets exposés et non exposés). Une seconde publication était alors publiée quelques années plus tard en ajoutant les nouvelles données à celles observées dans la première analyse. Ce type d'étude a été réalisé pour les cancers en milieu professionnel et pour les effets sur le développement de l'enfant à divers âges.

Études cas-témoins ou études rétrospectives

Par définition, une étude cas-témoins porte sur la comparaison de deux populations, les cas et les témoins. Le chercheur doit s'assurer que les cas et les témoins étudiés constituent des échantillons représentatifs, non biaisés, de ces populations. Dans la majorité, les études cas-témoins reliées aux BPC recrutent les cas parmi des patients hospitalisés ou venant consulter dans un hôpital. S'agissant de maladie rare, comme le cancer, où le diagnostic est posé à l'hôpital pour la majorité des patients, cette méthode est évidemment celle qui convient pour identifier les cas. Idéalement, de façon à avoir une couverture complète et sans biais, l'étude devrait englober tous les hôpitaux d'une zone géographique donnée. Par ailleurs, les témoins sont choisis dans les hôpitaux où ils sont hospitalisés pour une cause autre ou sont choisis aléatoirement, ou par stratification, dans la zone desservie par les hôpitaux participant à l'étude. Les cas et les témoins sont souvent appariés en fonction de certaines caractéristiques telles l'âge et le sexe. Une fois constitué les groupes de cas et de témoins, le chercheur évalue l'exposition antérieure des deux groupes et les compare. Le OR², qui est la mesure d'association entre la maladie et l'exposition à l'agent suspect, est estimé en fonction de la différence d'exposition entre les groupes tout en étant exprimé avec son intervalle de confiance qui tient compte du nombre de cas et de témoins à l'étude.

² Le OR est le rapport de cotes, en anglais *Odds Ratio*.

Lorsque l'agent suspect à l'étude n'est que l'un des facteurs étiologiques possibles de la maladie étudiée, quoiqu'il soit possible théoriquement de contrôler les facteurs reliés aux habitudes de vie et autres facteurs tels des facteurs génétiques, il peut être difficile d'établir une association par la méthode cas-témoins, surtout si l'exposition à l'agent soupçonné est faible. En général, les associations apparentes révélées par des études cas-témoins doivent être confirmées par d'autres études réalisées dans un contexte similaire avant qu'on puisse les interpréter comme témoignant d'une relation causale.

Études cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte (Nested case-control study)

Dans une étude de cohorte traditionnelle, tous les individus sont sujets à la même procédure – *entrevue, examen médical, mesures de laboratoire, etc.* – au moment de leur entrée dans l'étude et au cours du suivi. Dans une étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte, après plusieurs années de constitution d'une cohorte (p. ex., une usine créée il y a 20 à 30 ans), un nombre suffisant de cas (maladie à l'étude) apparaissent parmi la cohorte. De l'information détaillée (sexe, prélèvement sanguin, étude de l'exposition, tâche, années d'ancienneté, etc.) est alors collectée seulement chez ces cas et chez un échantillon d'individus qui ne souffrent pas du problème de santé à l'étude et provenant de la même cohorte (les témoins formant le groupe contrôle). Dans ce type d'étude, il arrive que des données antérieures sur l'exposition de ces personnes aient été prises et conservées dans des registres, ce qui est un avantage certain sur la classification des exposés et non exposés.

Interprétation des résultats des études épidémiologiques

Indices comparatifs

Dans les études prospectives, le résultat de la comparaison des taux d'incidence de morbidité ou de mortalité de chaque groupe exposé et celui non exposé est généralement présenté sous forme du rapport des taux correspondant ajusté pour l'âge et le sexe. Ce rapport mesure directement le risque relatif (RR) de maladies ou décès. Par ailleurs, dans les études pour lesquelles la population générale, nationale ou régionale sert de référence, la mesure d'association est exprimée sous forme d'un rapport normalisé de mortalité (SMR : *Standardized Mortality Ratio*) ou d'incidence (SIR : *Standardized Incidence Ratio*). Dans les études transversales et cas-témoins, la valeur appropriée pour quantifier le risque est exprimée sous forme d'un rapport des côtes, communément appelé *odds ratio* (OR) de sa traduction anglaise. Comme ces indices sont des variables stochastiques, leurs valeurs sont présentées avec un intervalle statistique de confiance à 95 %.

L'intervalle de confiance, construit à l'aide d'un modèle mathématique théorique approprié au type d'étude, permet de chiffrer l'incertitude inhérente aux composantes intrinsèques de l'étude sur l'indice calculé, telle l'incertitude induite par la puissance de l'étude. Plus le nombre de participants dans l'étude ou dans les strates analysées est élevé, plus grande est la puissance et moins grande est l'incertitude, donc plus petit est le rapport de la valeur supérieure de l'intervalle de confiance sur sa valeur inférieure. Ainsi, dans une même étude, la puissance des résultats peut diminuer considérablement si, lors des analyses statistiques, un nombre important de stratifications (p. ex., selon des caractéristiques physiques ou des habitudes de vies) est effectué.

Cet intervalle statistique est construit sur le principe qu'il contient la valeur calculée de l'indice (sur la base de données de l'étude) avec une certaine probabilité. Par exemple, si dans une étude, l'intervalle de confiance à 95 % obtenu sur un RR calculé de valeur 1,4 se situe entre les limites 0,9 et 2,5, en théorie, il y a 95 % des chances que la vraie valeur du RR se situe dans cet intervalle. Si on répétait la même analyse avec 100 échantillons de même poids, tirés de la population générale et avec tous les éléments semblables (même proportion d'hommes et de femmes, même distribution des sexes, même niveaux d'exposition à l'agent toxique), 95 des RR obtenus se situeraient en théorie dans cet intervalle et cinq à l'extérieur. Par convention, lorsque l'intervalle de confiance comprend la valeur 1, l'indice du risque calculé (RR, OR, SMR ou SIR) est considéré sans effet. Cependant, lorsque la valeur 1 n'est pas incluse dans cet intervalle de confiance, le taux de morbidité ou de mortalité observé dans la cohorte à l'étude est interprété comme étant statistiquement différent du taux observé ou attendu dans la population de référence. Toutefois, si la valeur 1 est incluse, la différence est considérée non statistiquement significative. Lorsque les valeurs inférieure et supérieure de l'intervalle sont toutes les deux supérieures à un, le facteur à l'étude est soupçonné être la cause de l'augmentation de l'incidence. À l'inverse, si les valeurs extrêmes de l'intervalle sont inférieures à un, le facteur à l'étude est soupçonné être la cause d'une diminution de l'incidence, soit un facteur protecteur contre la maladie à l'étude. Toutefois, comme il a été énoncé avec les critères de Hill (1965) au Chapitre 5, un indice comparatif augmenté significativement ne permet pas d'emblée de conclure en une relation causale avec l'exposition au facteur étudié. D'autres facteurs doivent être considérés avant d'arriver à une telle conclusion, entre autres, la plausibilité de l'observation, les incertitudes inhérentes aux limites méthodologiques de l'étude et la précision quant à la puissance de l'étude (*i.e.*, une puissance très faible implique un manque de précision).

Coefficient de corrélation (r)

Dans plusieurs études, de nombreuses variables sont mesurées (p. ex., l'incidence de plusieurs maladies, divers types de cellules du système immunitaire du sang et divers congénères de BPC mesurés dans le sang). Une fois ces données colligées, les auteurs construisent des tableaux de coefficients de corrélation dans le but d'analyser la corrélation entre ces variables et d'estimer l'importance de la liaison linéaire ou plus rarement une relation non linéaire (p. ex., cubique, logistique...) entre les variables prises deux à deux. Si le coefficient de corrélation (r) égal zéro, on conclut alors qu'il n'y a pas de corrélation entre les deux variables. S'il est près de la valeur 1, on conclut à une forte association positive (les variables X et Y augmentent ensemble) et finalement, si le coefficient est près de la valeur -1, l'association est négative (X augmente lorsque Y diminue). Un test pour vérifier l'hypothèse nulle avec une erreur de première espèce α à 5 %, obtenu par une méthode statistique appropriée, permet d'identifier la vraisemblance de la corrélation; si la valeur du test donne un $\alpha < 0,05$, les auteurs concluent en une corrélation significative. Toutefois, une précaution s'impose dans ce type d'interprétation. Par exemple, un test de corrélation linéaire n'est applicable que pour mesurer la relation entre deux variables X et Y ayant une distribution de type gaussien et ne comportant pas de valeurs exceptionnelles. Si ces conditions ne sont pas vérifiées (cas fréquent), l'emploi de ce coefficient peut aboutir à des conclusions erronées sur la présence ou l'absence d'une relation. Il faut soigneusement s'interroger sur le bien-fondé de ce lien apparent, par exemple en se demandant s'il est plausible sur le plan biologique et en vérifiant la dispersion des mesures entre les deux variables à l'étude. De plus, quand le nombre d'observations faites dans une étude est important, un coefficient de corrélation (r) ne dépassant pas 0,25 peut être statistiquement significatif à 95 % alors que seulement 6,25 % (r^2) de la variance de la variable

dépendante étudiée est expliqué par un changement de la variable indépendante. Dans ce cas, ce résultat oblige à chercher ailleurs l'explication de 93,75 % de cette variance. En conclusion, il faut bien comprendre que les coefficients de corrélation ne sont pas forcément synonymes de relation causale. Il faut s'appuyer sur de nombreuses données avant de pouvoir présumer de l'existence.

ANNEXE 5

VARIABLES PHYSIOLOGIQUES DU MODÈLE CINÉTIQUE

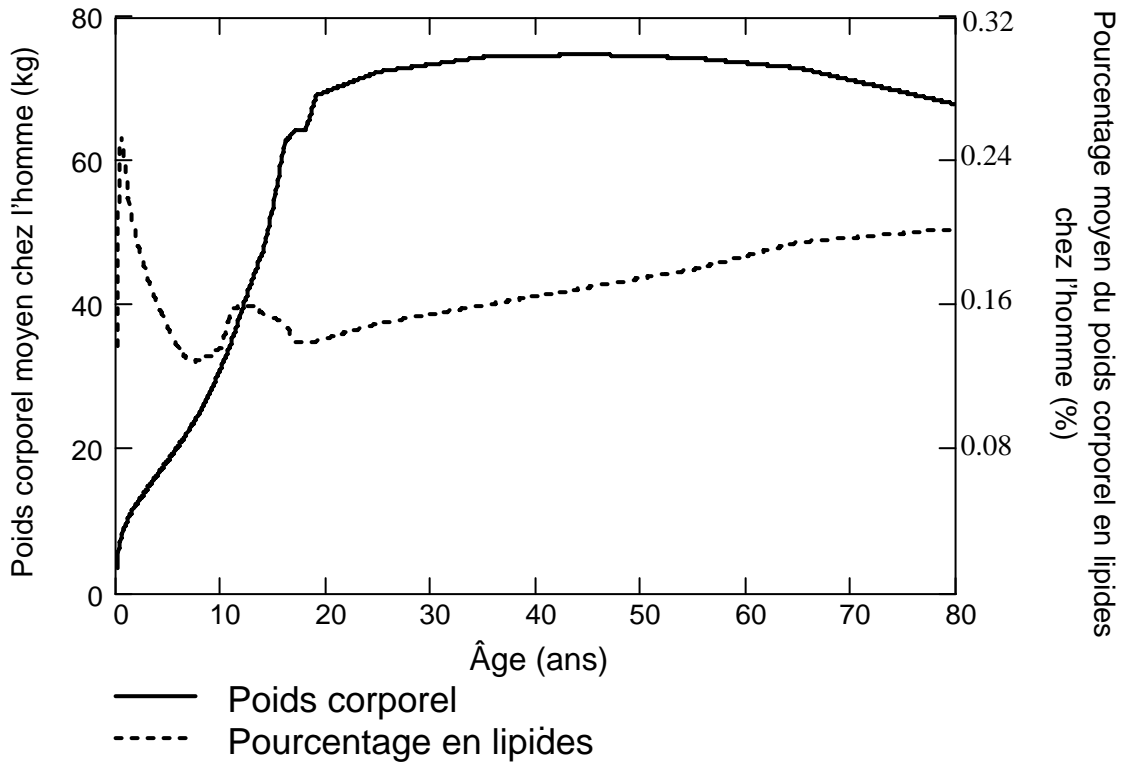


Figure I Profil temporel du poids corporel moyen (—) et du pourcentage moyen du poids corporel en lipides (----) chez l'homme

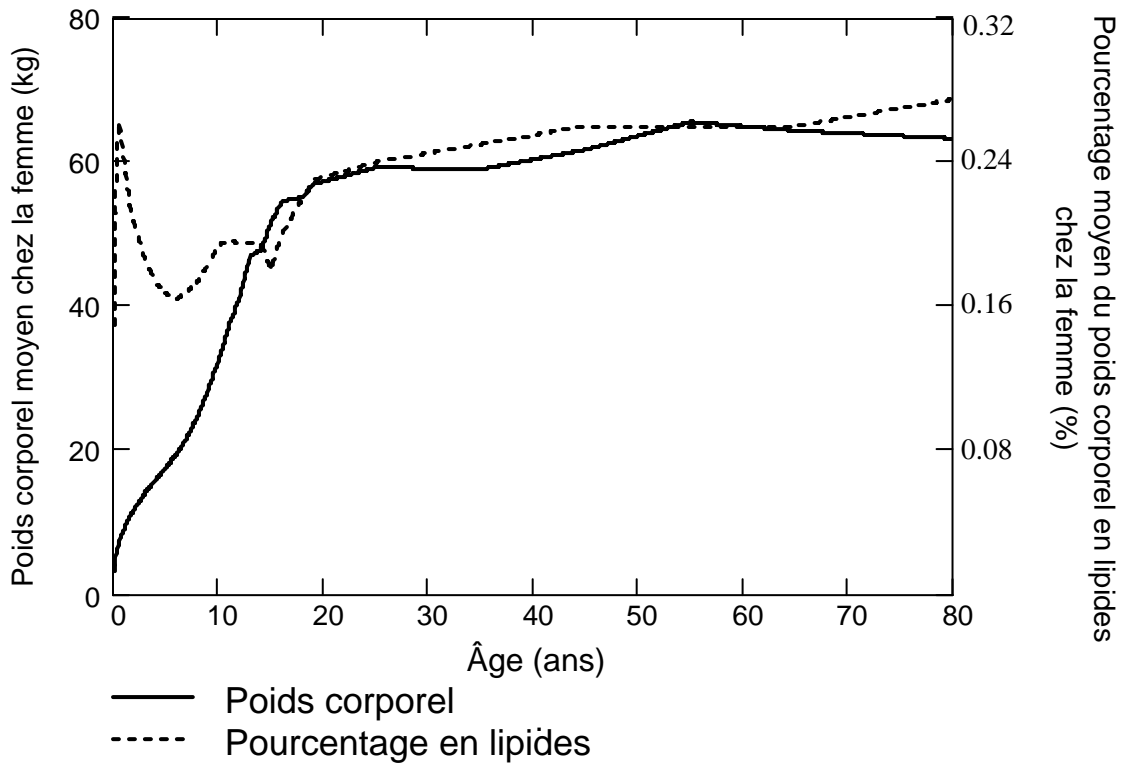


Figure II Profil temporel du poids corporel moyen (—) et du pourcentage moyen du poids corporel en lipides (----) chez la femme

ANNEXE 6

CONSOMMATION DE LAIT MATERNEL

Les quantités de lait maternel consommé quotidiennement, $Q_{\text{lait}}(t)$, au cours de la première année de vie ont été interpolées à partir de données présentées dans le document de l'ICRP (1975) pour obtenir l'équation suivante :

$$Q_{\text{lait}}(t) = 0,1 \cdot PC_0 + 0,157 \cdot \frac{t}{4} - 0,023 \cdot \left(\frac{t}{4}\right)^2 + 0,001 \cdot \left(\frac{t}{4}\right)^3$$

où :

$Q_{\text{lait}}(t)$ est la quantité de lait consommé quotidiennement à un âge donné pour le nourrisson (L/jour),

PC_0 est le poids à la naissance (kg),

t est l'âge du nourrisson (ans).

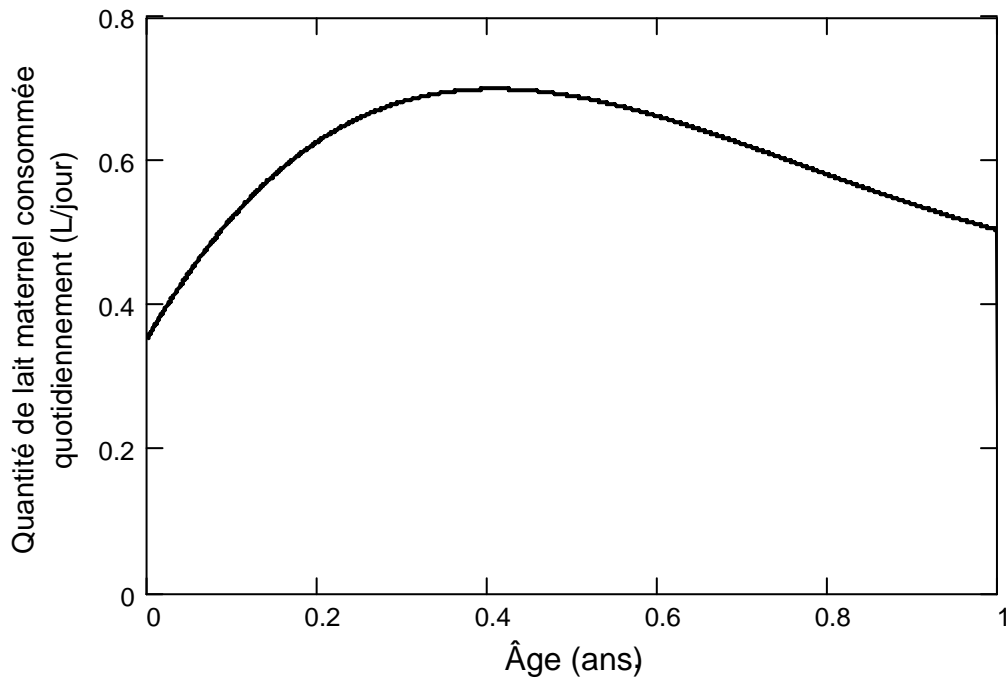


Figure III Quantité de lait maternel consommé quotidiennement (L/jr) selon l'âge du nourrisson

ANNEXE 7

**RÉSUMÉS DES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES
SUR LE POTENTIEL CANCÉROGÈNE DES BPC**

1. Kimbrough et coll. (1972)

Dans le but de déterminer une LD₅₀, des rats Sherman ont été exposés à de l'AR-1254 et l'AR-1260 dans leur diète (Kimbrough et coll., 1972). Des groupes composés de 10 rats de chaque sexe ont ingéré pendant huit mois : 20, 100 et 500 ppm d'AR-1254 (équivalent à 1,5, 7 et 36 mg/kg de BPC) et 20, 100, 500 et 1000 ppm d'AR-1260 (équivalent à 1,5, 7, 35 et 71 mg/kg de BPC). De plus, quatre groupes de dix rats, deux de femelles et deux de mâles, ont servi de groupe contrôle pour chaque mélange. La totalité des rats exposés à 500 ppm d'AR-1254 ont développé des adénofibromes alors que ce type de tumeur a été rare chez les rats exposés à 1000 ppm d'AR-1260 (deux rats mâles et quatre rats femelles sur dix rats de chaque sexe). Aucun nodule néoplasique ou d'hépatocarcinome n'a été observé dans cette expérience.

2. Kimbrough et coll. (1975)

Kimbrough et coll. (1975) ont administré par voie orale 100 ppm (équivalent à 5 mg/kg de BPC) d'AR-1260 à 200 rats femelles Sherman pendant une période d'environ 21 mois. La plupart de ces rats ont développé des nodules néoplasiques à la surface du foie (146 sur 186) et des altérations bénignes des zones hépatocellulaires (182 sur 184), comparativement au groupe contrôle de 173 rats où il y a eu aucun rat avec des nodules et seulement 28 rats avec des altérations bénignes. De plus, des hépatocarcinomes ont été observés chez 26 rats exposés et chez un seul rat du groupe contrôle. Ces auteurs rapportent que l'incidence des autres tumeurs ne diffère pas entre le groupe exposé et le groupe contrôle.

3. Norback et Weltman (1985)

Norback et Weltman (1985) ont exposé oralement 70 rats Sprague-Dawley de chaque sexe à 100 ppm d'AR-1260 pendant 16 mois (équivalent à 5 mg/kg de BPC) et, pendant les huit mois suivants, à 50 ppm du même mélange (équivalent à 2,5 mg/kg de BPC). Le groupe contrôle était formé de 63 rats de chaque sexe. Parmi les rats examinés après 18 mois d'exposition (47 femelles et 46 mâles), 95 % des femelles avaient développé soit des nodules néoplasiques ou soit des hépatocarcinomes, comparativement à 15 % chez les rats mâles. Dans le groupe contrôle, un seul rat femelle avait développé des nodules néoplasiques après 18 mois de suivi. Par ailleurs, les taux d'incidence de cholangiome simple au niveau de la vésicule biliaire étaient supérieurs chez les rats exposés (14 % des mâles et 21 % de femelles) que chez les non exposés (2 % de chaque sexe).

4. Schaeffer et coll. (1984)

Les effets hépatocancérogènes des mélanges de BPC ont été étudiés à partir de Clopen A 30 et de Clopen A 60, composés respectivement de 30 % et 60 % de chlores (Schaeffer et coll., 1984). Cent cinquante-deux et 141 rats mâles Wistar ont été exposés quotidiennement à une dose orale de 100 ppm de Clopen A 30 et de Clopen A 60 (équivalent à 5 mg/kg de BPC), respectivement; 139 rats mâles ont été utilisés pour le groupe contrôle. La période d'exposition a duré 800 jours et a été suivie par une période de 32 jours où les rats ont été sacrifiés quotidiennement. Chez les 126 rats exposés au Clopen A 60 et qui ont eu une nécropsie, 50 % et 48 % des rats ont développé des nodules néoplasiques et des

hépatocarcinomes, respectivement; les pourcentages respectifs pour le groupe exposé au Clopen A 30 étaient de 30 % et 3 % tandis qu'ils étaient de 18 % et 2 % pour le groupe contrôle. En revanche, les taux d'incidence de thymomes et d'autres néoplasmes étaient moins élevés chez les rats exposés au Clopen A 60 que chez les autres groupes.

5. National Cancer Institute (1978), Morgan et coll. (1981), Ward (1985)

National Cancer Institute (NCI, 1978) ont étudié le potentiel cancérigène de l'AR-1254 chez des rats Fischer 344. Trois groupes de 24 rats de chaque sexe ont été exposés quotidiennement pendant 104-105 semaines à différents dosages par voie orale : 25, 50 et 100 ppm (équivalent à 1,25, 2,5 et 5 mg/kg de BPC). Le groupe contrôle était aussi constitué de 24 rats de chaque sexe. Les résultats de cette étude expérimentale ont été ré-analysés par Morgan et coll. (1981) et par Ward (1985). Des adénomes hépatiques et des hépatocarcinomes ont été observés chez les groupes moyennement et fortement exposés (2/48 pour les rats exposés à 50 ppm et 5/48 chez les rats exposés à 100 ppm) mais pas chez les groupes contrôle et faiblement exposé. La ré-analyse de Ward (1985) a indiqué que la différence de ces tumeurs hépatiques chez le groupe fortement exposé et chez le groupe contrôle était significative ($p < 0,05$) de même que la relation linéaire « concentration-réponse » pour l'ensemble des tumeurs hépatiques chez les groupes mâles ($p < 0,01$). Selon la ré-analyse des données gastro-intestinales, effectuée par Morgan et coll. (1981), l'apparition des adénocarcinomes de l'estomac a été jugée significativement supérieure chez six rats exposés que chez les rats du groupe témoin. De plus, le NCI (1978) a rapporté une tendance linéaire significative entre les doses et l'incidence des lymphomes combiné à l'incidence des leucémies chez les rats mâles, sur la base de trois, deux, cinq et neuf cas dans le groupe contrôle et les groupes exposés à 25 ppm, à 50 ppm et 100 ppm, respectivement ($p = 0,009$).

6. Mayes et coll. (1998)

Une étude comparative a été réalisée dans le but de comparer le potentiel cancérigène des mélanges d'Aroclors (Mayes et coll., 1998). Cette expérience consistait à ajouter ces mélanges à la nourriture de groupes de 50 rats mâles et 50 rats femelles de l'espèce Sprague-Dawley. Différentes doses ont été administrées quotidiennement à chaque groupe de 100 rats : *i*) 50, 100 et 200 ppm pour l'AR-1016, *ii*) 50 et 100 ppm pour l'AR-1242, *iii*) 25, 50 et 100 ppm pour l'AR-1254, et *iv*) 25, 50 et 100 ppm pour l'AR-1260. Ces doses correspondent à des doses moyennes de 2 à 11 mg/kg/jour de BPC. Le groupe contrôle était constitué de 100 rats mâles et 100 rats femelles. Des nécropsies des rats ont été exécutées chez les rats décédés au cours des 24 mois d'exposition ainsi que chez les rats survivants du groupe contrôle et des groupes recevant la dose la plus élevée de chacun des quatre mélanges.

Dans l'étude de Mayes et coll. (1998), les incidences des hépatoadénomes et du total de hépatonéoplasmes (adénomes, carcinomes, cholangiome et cholangiocarcinome) étaient significativement supérieures chez les rats femelles de tous les groupes exposés, sauf celui exposé à 50 ppm d'AR-1016, en comparaison aux incidences obtenues chez le groupe contrôle ($p < 0,05$). Pour les rats mâles, cette différence significative a été observée uniquement chez les rats exposés à 100 ppm d'AR-1260 ($p < 0,05$). L'incidence des lésions au foie chez les rats femelles augmentait avec l'augmentation du dosage. De plus, le nombre de cas avec ces lésions dans le groupe exposé à l'AR-1254 était le plus important, suivi, par ordre décroissant, des groupes exposés à l'AR-1260, l'AR-1242

et l'AR-1016. Toutefois, aucun test de tendance entre la dose ou le mélange et la réponse n'était significatif.

Lors de la nécropsie, la thyroïde a été analysée uniquement chez les mâles. Le nombre de rats mâles avec des néoplasmes thyroïdiens de tout types observés dans le groupe de contrôle était significativement inférieur au nombre de cas dans chaque groupe exposé à l'AR-1242 et à l'AR-1254 ainsi qu'aux groupes exposés à 25 et 50 ppm d'AR-1260 ($p < 0,05$). Ces observations étaient aussi valides pour le taux d'incidence spécifique aux carcinomes aux cellules folliculeuses de la thyroïde. Aucune relation entre la dose ou le mélange d'Aroclor et l'effet sur la thyroïde n'a été notée. Mayes et coll. (1998) ont souligné que l'apparence morphologique des thyroïdes analysées semblait être le résultat d'une sur-activation de cette glande. Par contre, en comparaison au groupe contrôle formé de rats femelles, les cas de tumeurs malignes et bénignes aux glandes mammaires étaient significativement inférieurs chez les rats femelles exposées à 100 ppm d'AR-1254 et à 25 et 50 ppm d'AR-1260. Un test de tendance linéaire entre la dose et l'apparition de tumeur aux glandes mammaires s'est avéré significativement négatif ($p < 0,05$).

7. Kimbrough et Linder (1974)

Kimbrough et Linder (1974) ont exposé par voie orale deux groupes de 24 et 22 souris mâles Balb/cj pendant respectivement six et onze mois à une dose de 300 ppm d'AR-1254 (équivalent à 50 mg/kg de BPC). Des nécropsies au 11^e mois ont été réalisées chez ces souris ainsi que chez deux groupes contrôles de 34 et 24 souris. Le taux d'incidence d'hépatomes était statistiquement supérieur chez les souris exposées pendant 11 mois (45,5 %, 10 sur 22) mais pas pour les souris exposés uniquement six mois (4,2 %, 1 sur 24), en comparaison aux groupes contrôles dans lesquels aucun hépatome n'a été observé. De plus, des adénofibromes ont été détectés chez toutes les souris exposées pendant onze mois alors qu'aucune souris n'en avait développés dans les autres groupes. Toutefois, aucune tumeur maligne n'a été détectée chez les souris.

8. Ito et coll. (1973)

Ito et coll. (1973) ont exposé pendant 32 semaines des groupes de souris dd au Kaneclor 300 (30 % de chlores), au Kaneclor 400 (48 % de chlores) et au Kaneclor 500 (52 % de chlores). Parmi les 12 souris exposées à 500 ppm (équivalent à 65 mg/kg de BPC) de Kaneclor 500, sept ont développé des nodules hyperplasiques et cinq des hépatocarcinomes. Aucune tumeur n'a été notée pour les groupes de souris exposées aux autres Kaneclor et autres doses de Kaneclor 500 (100 ppm et 250 ppm).

ANNEXE 8

TABLEAUX SYNTHÈSES PONDÉRÉS SUR LES EFFETS DES BPC SUR LA SANTÉ HUMAINE

Les tableaux synthèses suivants présentent les principaux résultats d'études portant sur les effets des BPC chez les humains dans lesquels les niveaux biologiques ont été standardisés pour être exprimés en termes des 40 congénères de Newsome et coll. (1995). Ces tableaux ont été utilisés pour effectuer l'analyse critique des études épidémiologiques au Chapitre 11.

Tableau synthèse XV Tableau synthèse pondéré pour les effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------|--|---|---|
| Hamel et coll. (2003) | <p>Canada – Sud-Ouest du Québec : 30 femmes enceintes (collecte dans un CLSC)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sérum maternel</p> <p>Moyenne (± SE)</p> <p>BPC totaux : 80,20 ± 6,68^c AR 1260 : 1,10 ± 0,11µg/L</p> | <p>Absorption du Ca²⁺ par le syncytiotrophoblaste – Analyse de tendance</p> <p>BPC 153 ↑ ⇒ ↓ Ca²⁺ AR1260 ↑ ⇒ ↓ Ca²⁺ Tendance NS</p> <p>L'↑ du Ca²⁺ est corrélé significativement entre le sérum maternel et le sérum du cordon (p < 0,001).</p> |
| | | <p>Sérum du cordon</p> <p>Moyenne (± SE)</p> <p>BPC totaux : 44,39 ± 0,00^c AR 1260 : 0,18 ± 0,03</p> | |
| | | <p>Tissu placentaire</p> <p>Moyenne (± SE)</p> <p>BPC 153 : 9,47 ± 3,72 AR 1260 : 0,04 ± 0,01</p> | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|---|---|---|
| <i>Després et coll. (2005)</i> | <p>Canada – Nunavik : 110 enfants âgés de 4,8 à 6,2 ans (Collecte octobre 1993 – 1996)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>Moyenne géométrique (n = 109) : 496^a</p> <p>SD : 402^a</p> <p>Étendue : 149 – 2 590^a</p> | <p>Âge préscolaire – Motricité grossière et motricité fine – Analyse de régression multiple linéaire</p> <p>La motricité grossière : NS (n = 109)</p> <p>La motricité fine : NS (n = 109)</p> |
| | | <p>Exposition postnatale : Plasma enfants à l'âge préscolaire (4,8 à 6,2 ans)</p> <p>Moyenne géométrique (n = 109) : 407^a</p> <p>SD : 852^a</p> <p>Étendue : 67 – 5 091^a</p> | <p>Âge préscolaire – Motricité grossière et motricité fine – Analyse de régression multiple linéaire</p> <p>La motricité grossière : NS (n = 109)</p> <p>La motricité fine : L'élan transversale de balancement ↓ lorsque le BPC 153 ↑ (p < 0,05) mais cette association disparaît après contrôle du BPC 118 et du DDE.</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|---|---|--|
| <i>Rogan et coll. (1986b)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord : 880 mères enceintes et 912 nouveau-nés (Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Lait maternel à la naissance</p> <p>Médiane : 1 700</p> <p>Catégorie d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 990 (n = 49) ▪ 1 000 – 1 490 (n = 241) ▪ 1 500 – 1 990 (n = 276) ▪ 2 000 – 2 490 (n = 151) ▪ 2 500 – 2 990 (n = 66) ▪ 3 000 – 3 490 (n = 34) ▪ 3 500 – 3 990 (n = 20) ▪ ≥ 4 000 (n = 29) | <p>Le poids à la naissance, la circonférence – Analyse de régression multiple</p> <p>Poids : NS (n = 866) Circonférence crânienne : NS (n = 866)</p> <p>« NBAS » à un âge ≤ 3 semaines Analyse régression multiple :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Seulement pour les catégories d'exposition ≥ 3 500 µg/kg lipides, un pourcentage plus élevé d'enfants ont présenté : <ul style="list-style-type: none"> - Une ↓ de la réactivité; p < 0,05 (n = 866) - Une hyporéflexie; p < 0,05 (n = 866) - une hypotonie; p < 0,05 (n = 866) |
| | | <p>Exposition postnatale : (estimée avec le produit de la concentration des BPC dans le lait maternel x le nombre de semaines d'allaitement x la quantité bue)</p> | <p>Le poids à la naissance, la circonférence crânienne et « NBAS » – Analyse de régression multiple</p> <p>Aucune association avec le poids à la naissance, la circonférence crânienne ou le test NBAS.</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|---|---|--|
| <i>Gladen et coll. (1988)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord : 880 mères enceintes et 912 nouveau-nés (Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Lait maternel à la naissance</p> <p>Médiane : 1700</p> <p>Catégorie d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 990 ▪ 1 000 – 1 490 ▪ 1 500 – 1 990 ▪ 2 000 – 2 490 ▪ 2 500 – 2 990 ▪ 3 000 – 3 490 ▪ 3 500 – 3 990 ▪ ≥ 4 000 | <p>À 6 à 12 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire simple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PDI : <ul style="list-style-type: none"> - 6 mois : ↓ de 0,96 points par ↑ des BPC de 1 000 µg/kg de lipides; p < 0,05 (n = 787) - 12 mois : ↓ de 1,34 points par ↑ des BPC de 1 000 µg/kg de lipides; p < 0,05 (n = 720) ▪ MDI : <ul style="list-style-type: none"> - 6 mois : NS (n = 787) - 12 mois : NS (n = 720) |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue.</p> | <p>À 6 à 12 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire simple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MDI : <ul style="list-style-type: none"> - 6 mois : NS - 12 mois : NS ▪ PDI : <ul style="list-style-type: none"> - 6 mois : NS - 12 mois : NS |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|--|---|--|
| <i>Rogan et Gladen (1991)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord : 880 mères enceintes et 912 nouveau-nés</p> <p>(Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale Lait maternel à la naissance :</p> <p>Médiane : 1700</p> <p>Catégorie d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 990 ▪ 1 000 – 1 490 ▪ 1 500 – 1 990 ▪ 2 000 – 2 490 ▪ 2 500 – 2 990 ▪ 3 000 – 3 490 ▪ 3 500 – 3 990 ▪ ≥ 4 000 | <p>À 18 à 24 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire simple</p> <p>Pour la catégorie d'exposition ≥ 3 500 µg/kg lipides :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PDI : <ul style="list-style-type: none"> - 18 mois : ↓ de 0,38 points par ↑ des BPC de 1 000 µg/kg de lipides (i.e. 4 points); NS (n = 676) - 24 mois : ↓ de 1,16 points par ↑ des BPC de 1 000 µg/kg de lipides (i.e. 8 points); p = 0,05 (n = 676) ▪ MDI : <ul style="list-style-type: none"> - 18 mois : NS (n = 670) - 24 mois : NS (n = 670) |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue.</p> | <p>À 18 à 24 mois – « Bayley » Analyse de régression linéaire simple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MDI : <ul style="list-style-type: none"> - 18 mois : NS - 24 mois : NS ▪ PDI : <ul style="list-style-type: none"> - 18 mois : NS - 24 mois : NS |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|--|--|--|
| <i>Gladden et Rogan (1991)</i> | <p>États-Unis - Caroline du Nord : 880 mères enceintes et 912 nouveau-nés</p> <p>(Collecte 1978-1982)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale Lait maternel à la naissance :</p> <p>Médiane : 1700</p> <p>Catégorie d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 – 990 ▪ 1 000 – 1 490 ▪ 1 500 – 1 990 ▪ 2 000 – 2 490 ▪ 2 500 – 2 990 ▪ 3 000 – 3 490 ▪ 3 500 – 3 990 ▪ ≥ 4 000 | <p>À 3, 4 et 5 ans – « McCarthy » - Analyse de covariance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 3 ans : NS (n = 645) ▪ À 4 ans : NS (n = 628) ▪ À 5 ans : NS (n = 636) |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel × le nombre de semaines d'allaitement × la quantité bue.</p> | <p>À 3, 4 et 5 ans - « McCarthy » - Analyse de covariance</p> <p>NS</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-----------------------------|---|--|--|
| <i>Fein et coll. (1984)</i> | <p>États-Unis - Michigan : 313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan</p> <p>(Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale : sérum du cordon ombilical</p> <p>« Groupe non exposé » (n = 166) : < 1 071^b</p> <p>« Groupe exposé » (n = 75) : ≥ 1 071^b</p> | <p>À la naissance – Poids, circonférence crânienne, âge gestationnel – Groupe exposé vs groupe non exposé</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids à la naissance : ↓ 160 g; p < 0,05 (n = 313) ▪ Circonférence crânienne : ↓ 0,7 cm; p < 0,001 (n = 313) ▪ Âge gestationnel : ↓ 8,8 jours; p < 0,05 (n = 313) |
| | | <p>Exposition prénatale : consommation de poissons</p> <p>« Groupe non exposé » (n = 71) : Enfants nés de mères n'ayant jamais consommé de poissons du Lac Michigan</p> <p>« Groupe exposé » (n = 242) : Enfants nés de mères ayant consommé plus de 11,8 kg de poissons du Lac Michigan les 6 dernières années</p> | <p>À la naissance – Poids, circonférence crânienne, âge gestationnel, maturité neuromusculaire – Analyse de covariance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids à la naissance : ↓ 190 g; p < 0,05 (n = 313) ▪ Circonférence crânienne : ↓ 0,6 cm; p < 0,01 (n = 313) ▪ Âge gestationnel : ↓ 4,9 jours; p < 0,01 (n = 313) ▪ Maturité neuromusculaire : ↓; p < 0,05 (n = 313) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------------|---|--|--|
| <i>Jacobson et Jacobson (1996)</i> | <p>États-Unis- Michigan : 313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan (Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale « Composite »</p> <p>Moyenne ± SD : 953 ± 1 239</p> <p>Enfants non exposés (n = 148) : « 1^e quintile » (n = 21) : < 500 « 2^e quintile » (n = 45) : 500 - 740 « 3^e quintile » (n = 46) : 750 - 990 « 4^e quintile » (n = 36) : 1 000 - 1 240</p> <p>Enfants exposés (n = 30) : « 5^e quintile » : > 1 250</p> | <p>« WISC », « WRMT- R » et le « WRAT – R » à 11 ans – analyse de régression multiple suivie lorsque la corrélation était positive du calcul du RR (enfants exposés vs enfants non exposés)</p> <p>« WISC »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score QI ↓ : RR = 3,64; p < 0,001 (n = 178) ▪ Compréhension verbale ↓ : RR = 3,64; p < 0,001 (n = 178) ▪ Capacité à la concentration ↓ : RR = 3,08; p < 0,001 (n = 178) <p>« WRMT-R »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Compréhension à lecture des mots ↓ : RR = 2,3; p < 0,03 (n = 178) ▪ Lecture de textes : corrélation NS (n = 178) ▪ Évaluation globale de la lecture : corrélation NS (n = 178) <p>« WRAT-R »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orthographe : corrélation NS (n = 176) ▪ Arithmétique : corrélation NS (n = 176) |
| | | <p>Exposition postnatale Plasma enfants à 4 et 11 ans : BPC totaux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasma enfants à 4 ans : 272 ± 408^b ▪ Plasma enfants à 11 ans : 136 ± 136^b <p>Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement</p> | <p>« WISC », « WRMT- R » et le « WRAT – R » à 11 ans – Analyse de régression multiple</p> <p>Après contrôle de l'exposition prénatale, aucun effet relié à l'exposition postnatale n'a été observé (NS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 4 ans : NS (n = 156) ▪ À 11 ans : NS (n = 179) <p>Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement: NS (n = 113)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------------|---|--|--|
| Jacobson et Jacobson (2001) | <p>États-Unis- Michigan : 313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan (Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale Sérum du cordon</p> <p>Moyenne ± SD : 929 ± 714^b Étendue : 0,0 – 4393^b</p> <p>« 1^{er} quartile » (n = 20) : 71 – 393^b « 2^e quartile » (n = 21) : 429 – 786^b « 3^e quartile » (n = 20) : 821 – 1 250^b « 4^e quartile » (n = 20) : 1 286 – 2 821^b</p> | <p>« NBAS » - Analyse de régression NS (n = 139)</p> <p>« FTII » 7 mois – Analyse de régression</p> <p>L'ensemble du groupe : Score ↓; p = 0,01 (n = 81)</p> |
| | | <p>Exposition prénatale « Composite »</p> | <p>« Mc Carthy » à 4 ans – analyse de régression</p> <ul style="list-style-type: none"> - GCI : ↓; p < 0,01 (n = 156) - Échelle verbale : ↓; p < 0,01 (n = 156) - Échelle perceptuelle : NS (n = 156) - Échelle quantitative : ↓; p < 0,05 (n = 156) - Échelle de mémorisation : ↓; p < 0,01 (n = 156) - Échelle de motricité : NS (n = 156) |
| | | <p>Exposition postnatale Plasma enfants à 4 et 11 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lait maternel (µg/L) : Moyenne ± SD : 23,4 ± 12,7 Étendue : 2,3 – 68,4 (n = 112) ▪ Sérum à 4 ans : Moyenne ± SD : 313 ± 435^b Étendue : 0,0 – 2 640 (n = 156)^b <ul style="list-style-type: none"> - Enfant non allaités : 41^b - Enfants allaités 1 an : 925 (n = 54)^b ▪ Sérum à 11 ans : Moyenne ± SD : 82 ± 191^b Étendue : 0,0 – 1 591 (179)^b <ul style="list-style-type: none"> - Enfant non allaités : 54^b - Enfants allaités 1 an : 313 (n = 25)^b | <p>« FTII » à 7 mois et « McCarthy » à 4 ans</p> <p>Aucun effet relié à l'exposition postnatale n'a été observé.</p> |
| | | <p>Consommation de poissons</p> | <p>« NBAS » à 0 mois + la consommation poissons des mères ↑, + score ↓; p < 0,05</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement et type d'étude) | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------------|--|---|---|
| Jacobson et Jacobson (2002) | <p>États-Unis-Michigan : 313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan (Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale Sérum du cordon ombilical</p> <p>« 1^{er} quartile » (n = 20) : 71 – 393^b « 2^e quartile » (n = 21) : 429 – 786^b « 3^e quartile » (n = 20) : 821 – 1 250^b « 4^e quartile » (n = 20) : 1 286 – 2 821^b</p> | <p>« FTII » à 7 mois - les 2, 3 et 4^e quartiles vs le 1^{er}</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 2^e quartile » : NS (n = 40) ▪ « 3^e quartile » : NS (n = 41) ▪ « 4^e quartile » : ↓; p < 0,01 (n = 40) <p>« Mc Carthy » à 4 ans - enfants allaités < 6 semaines vs enfants allaités ≥ 6 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants allaités < 6 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - GCI : NS (n = 56) - Échelle verbale : ↓; p < 0,05 (n = 56) - Échelle perceptuelle : NS (n=56) - Échelle quantitative : NS (n =56) - Échelle de mémorisation: ↓; p < 0,05 (n = 56) - Échelle de motricité : NS (n = 56) ▪ Les enfants allaités ≥ 6 semaines : NS (n = 122) <p>« WISC », « WRAT » et « WRMT » à 11 ans - enfants allaités < 6 semaines vs enfants allaités ≥ 6 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants allaités < 6 semaines : <p>« WISC » :</p> <p>QI : ↓; p < 0,05 Compréhension verbale : ↓; p < 0,05 (n = 56) Organisation perceptuelle : NS (n = 56) Capacité à la concentration : ↓; p<0,05 (n = 56)</p> <p>« WRAT » :</p> <p>Arithmétique : ↓; p < 0,05(n =56) Orthographe : NS (n = 56)</p> <p>« WRMT » (n = 56) :</p> <p>Compréhension des mots: ↓; p<0,05 (n = 56)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants allaités ≥ 6 semaines : <p>« WISC », « WRAT » et « WRMT » : NS (n = 122)</p> |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel (µg/L)</p> <p>Moyenne ± SD : 23,4 ± 12,7 Étendue : 2,3 – 68,4 (n = 112)</p> | <p>Aucun effet (n = 112)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------------|--|---|--|
| <i>Jacobson et Jacobson (2003)</i> | <p>États-Unis- Michigan :</p> <p>313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan (Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale : « Composite »</p> <p>Moyenne (n = 167) : 943 SD : 1 239</p> | <p>À 4 et à 11 ans – « Continuous Performance Test » et « Sternberg Memory Paradigm » et à 11 ans les « Digit Cancellation », « Wisconsin Card Sorting Test », « Stroop Color-Word Test » et « WISC-R » – Analyse de régression multiple</p> <p>À 4 ans</p> <p>« Continuous Performance Test » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score réponses correctes : NS (n = 152) ▪ Temps de réaction : NS (n = 52) ▪ Erreur de commande : NS (n = 152) <p>« Sternberg Memory Paradigm » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score réponses correctes : ↓; p < 0,05 (n = 154) ▪ Temps de réaction : NS (n = 154) ▪ Erreur de commande : ↑; p < 0,01 (n = 154) <p>À 11 ans</p> <p>« Continuous Performance Test » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score réponses correctes : NS (n = 146) ▪ Temps de réaction : NS (n = 146) ▪ Erreur de commande : NS (n = 145) <p>« Digit Cancellation »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score ↑; p < 0,05 (n = 146) <p>« Wisconsin Card Sorting Test » : NS (n = 147)</p> <p>« Stroop Color-Word Test » : ↓; p < 0,10 (n = 146)</p> <p>« Sternberg Memory Paradigm »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponses correctes : ↓; p < 0,05 (n = 145) ▪ Temps de réaction : NS (n = 145) <p>« WISC-R – Digit Span » : NS (n = 147)</p> <p>« WISC-R – Arithmétique » : NS (n = 147)</p> <p>« Mental Rotation » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponses correctes : NS (n = 146) ▪ Temps de réaction : ↑; p < 0,05 (n = 146) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--|--|---|---|
| <i>Jacobson et Jacobson (2003) (suite)</i> | <p>États-Unis- Michigan :</p> <p>313 nouveau-nés dont les mères habitent sur le lac Michigan (Collecte 1980-1981)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition postnatale : Lait maternel : BPC totaux</p> <p>Moyenne : 859 SD : 388</p> | <p>« Continuous Performance Test » et « Sternberg Memory » à 4 et à 11 ans, les « Digit Cancellation », « Wisconsin Card Sorting », « Stroop Color-Word » et WISC-R à 11 ans – Analyse de régression multiple</p> <p>À 4 ans : tous les tests sont NS (n = 152 à 154) À 11 ans : tous les tests sont NS (n = 145 – 148)</p> <p>Enfants allaités < 6 semaines vs enfants allaités ≥ 6 semaines</p> <p>Enfants allaités < 6 semaines :</p> <p>À 4 ans</p> <p>« Sternberg Memory Paradigm » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponses correctes : ↓; p < 0,01 (n = 46) ▪ Temps de réaction : NS (n = 46) ▪ Erreur de commande : ↑; p < 0,05 (n = 46) <p>« Continuous Performance Test » : NS (n = 52)</p> <p>À 11 ans</p> <p>« Continuous Performance » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Seul les erreurs de commande ↑; p < 0,05 (n = 45) <p>« Digit Cancellation » : ↑; p < 0,05 (n = 44)</p> <p>« Wisconsin Card Sorting » : Score ↓; p < 0,05 (n = 45)</p> <p>« Stroop Color-Word » : NS (n = 45)</p> <p>« Sternberg Memory Paradigm »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponses correctes : ↓; p < 0,05 (n = 45) ▪ Temps de réaction : NS (n = 45) <p>« WISC-R »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Digit Span » : ↓; p < 0,05 (n = 46) ▪ « Arithmétique » : ↓; p < 0,05 (n = 46) <p>« Mental Rotation » : NS (n = 44)</p> <p>Enfants allaités ≥ 6 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 4 ans : Seul le « Sternberg Memory » pour les erreurs de commandes ↑; p < 0,10 (n = 45) ▪ À 11 ans : Seul le « Mental rotation » pour le temps de réaction ↑; p < 0,05 (n = 44) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|----------------------------------|--|---|--|
| <i>Weisskopf et coll. (2005)</i> | <p>États-Unis - Départements de santé des états du Wisconsin, Illinois, Indiana, Ohio et du Michigan :</p> <p>567 paires de mère-enfant avec l'acte de naissance ainsi que le poids à la naissance disponibles. (Collecte 1970-1993)</p> <p>Étude de cohorte prospective, environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale : Sérum des mères prélevé entre 1994 et 1995</p> <p>Moyenne géométrique (étendue)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cohorte des capitaines (n = 119) : 189 (49 – 1 299)^b ▪ Sujets de référence (n = 24) : 91 (57 – 178)^b <p>La différence est significative (p = 0,0001)</p> | <p>Poids à la naissance < 2 500 g – analyse de régression</p> <p>NS (n = 143)</p> |
| | | <p>Consommation de poissons des Grands Lacs</p> <p>(1970-1977)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Bas » : 0 repas ▪ « Moyen » : 1-116 repas ▪ « Élevé » : 117 repas et + <p>(1978-1984)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Bas » : 0 repas ▪ « Moyen » : 1-116 repas ▪ « Élevé » : 117 et + <p>(1985-1993)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Bas » : 0 repas ▪ « Moyen » : 1-116 repas ▪ « Élevé » : 117 repas et + | <p>Poids à la naissance < 2 500 g – OR (IC 95%) groupe « Élevé » vs le groupe « Bas » entre 1970 et 1993</p> <p>(1970 – 1977) : OR = 4,9 (1,0-24,5) : NS (n = 173)</p> <p>(1978 – 1984) : OR = 0,2 (0,02-2,4) : NS (n = 170)</p> <p>(1985 – 1993) : OR = 0,3 (0,03-2,6) : NS (n = 168)</p> <p>Sur toute la période, une ↑ du poids de 149 g par catégorie d'année de naissance a été observée.</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|--|---|---|
| <i>Daniels et coll. (2003)</i> | <p>États-Unis - 12 centres à travers le pays (CPP) :</p> <p>-1 207 enfants nés de mères ayant fait partie d'un projet périnatale entre 1959 et 1966.</p> <p>(Collecte 1997-1999)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier trimestre de la grossesse</p> <p>Médiane (IC 95%) 482 (321 – 660)^c « 1^{er} interquartile » : 0 – 221^c « 2^e interquartile » : 223 – 444^c « 3^e interquartile » : 446 – 668^c « 4^e interquartile » : 669 – 891^c « 5^e interquartile » : 892 – 2 945^c</p> | <p>« Bayley » à 8 mois – analyse de corrélation dans l'échantillon total</p> <p>PDI : Tendance NS (n = 1 207)</p> <p>MDI : Tendance NS (n = 1 207)</p> |
| | | <p>Résultats obtenus pour quatre centres</p> <p>Médiane (1^{er} quartile – 3^e quartile)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Providence (n = 87) : 500 (411 – 625) ▪ Baltimore (n = 89) : 571 (446 – 750) ▪ Richmond (n = 69) : 660 (482 – 803) ▪ Nouvelle Orléans (n = 75) : 339 (250 – 446) | <p>« Bayley » à 8 mois – analyse de corrélation dans chacun des centres</p> <p>PDI : Tendance NS dans 9 centres</p> <p>Tendance significative à :</p> <ul style="list-style-type: none"> Providence : ↑; p = 0,01 (n = 87) Baltimore : ↓; p = 0,02 (n = 89) Richmond : ↑; p = 0,03 (n = 69) <p>MDI : Tendance NS dans 11 centres</p> <p>Tendance significative Nouvelle Orléans : ↓; p = 0,04 (n = 75)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement et type d'étude) | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--|--|---|--|
| <p style="text-align: center;"><i>Gray et coll. (2005)</i></p> | <p>États-Unis – Projet de Collaboration Périnatal (CPP)(12 centres à travers le pays) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 732 enfants de la cohorte du CPP - 162 enfants ayant eu un score au test QI avec un écart d'au moins 1 SD par rapport à la moyenne <p>(Collecte 1997-1999)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale: Plasma maternel au troisième trimestre de grossesse</p> <p>« 25^e centile » : 357^c « 50^e centile » : 508^c « 75^e centile » : 718^c « 95^e centile » : 1 205^c</p> <p>« 1^{er} interquartile » : 0 – 221^c « 2^e interquartile » : 223 – 444^c « 3^e interquartile » : 446 – 668^c « 4^e interquartile » : 669 – 891^c « 5^e interquartile » : 892 – 2 945^c</p> | <p>À 7 ans – « WISC » – Analyse de régression linéaire</p> <p>Échelle du QI : NS (n = 894) Echelle de la performance : NS (n = 894)</p> <p>À 7 ans – « WISC » – Comparaison du score QI du « 1^{er} interquartile » avec le « 5^e interquartile » (moyenne ± SD)</p> <p>« 1^{er} interquartile » : 93,2 ± 1,8 (n = 180) « 5^e interquartile » : 97,6 ± 1,2 (n = 180)</p> <hr/> <p>À 7 ans – « WRAT » – Analyse de régression linéaire</p> <p>Échelle de l'orthographe : NS (n = 894) Echelle de la lecture : NS (n = 894) Echelle de l'arithmétique : NS (n = 894)</p> <p>À 7 ans – « WRAT » – Comparaison du « 1^{er} interquartile » avec le « 5^e interquartile »</p> <p>NS (n = 180)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|--|---|---|
| <i>Stewart et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis – Oswego 293 femmes selon leur consommation de poissons du Lac Ontario.</p> <p>(Collecte 1991-1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale : Sang du cordon (estimée à partir des BPC C17 à C19)</p> <p>4 groupes d'exposition</p> <p>« Non détectable » (ND) (n = 173) « Bas » (n = 39) : 0 - 110^a « Moyen » (n = 40) : 110 – 630^a « Élevé » (n = 40) : > 630^a</p> | <p>« NBAS » entre 12 et 24 heures et entre 25 et 48 heures après la naissance - analyse de tendance linéaire</p> <p>De 12 à 24 heures après la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Habituation : NS (n = 293) ▪ Autonomie : NS (n = 293) ▪ Réflexes anormaux : NS (n = 293) <p>De 25 à 48 heures après la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Habituation : ↓; p < 0,05 (n = 292) ▪ Autonomie : ↓; < 0,05 (n = 292) ▪ Réflexes anormaux : ↑ NS (n = 292) |
| | | <p>Consommation de poissons</p> <p>lbs de poissons en équivalent BPC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Bas » : 0 ▪ « Moyen » : 1 – 40 ▪ « Élevé » : > 40 | <p>« NBAS » entre 12 et 24 heures et entre 25 et 48 heures après la naissance - analyse de tendance linéaire</p> <p>De 25 à 48 heures après la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Habituation : NS (n = 293) ▪ Autonomie : NS (n = 293) ▪ Réflexes anormaux : NS (n = 293) <p>De 25 à 48 heures après la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Habituation : ↓; p < 0,001 (n = 293) ▪ Autonomie : ↓; p < 0,001 (n = 293) ▪ Réflexes anormaux : ↑; p < 0,001 (n = 293) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|--|---|--|
| <i>Darvill et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis – Oswego 293 femmes selon leur consommation de poissons du Lac Ontario.</p> <p>(Collecte 1991-1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale : Sang du cordon</p> <p>Estimée à partir des BPC totaux (n = 293)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 1^{er} quartile » (n = 73) : 0 – 99^b ▪ « 2^e quartile » (n = 73) : 105 – 304^b ▪ « 3^e quartile » (n = 73) : 304 – 643^b ▪ « 4^e quartile » (n = 74) : > 643^b <p>Estimée à partir des BPC (C17 à C19) (n = 293)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Non détectable » (n = 173) : ND ▪ « Bas » (n = 40) : 0 – 55^c ▪ « Moyen » (n = 40) : 55 – 250^c ▪ « Élevé » (n = 40) : > 250^c | <p>Score au FTII à 6 et à 12 mois - analyse de tendance</p> <p>BPC totaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois: Score ↓; p < 0,05 (n = 230) ▪ 12 mois: Score ↓; p < 0,05 (n = 219) <p>BPC C17 à C19</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mois : NS (n = 230) ▪ 12 mois: Score ↓; p < 0,05 (n = 219) |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel (estimée à partir des BPC totaux)</p> <p>n = 86</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 25^e centile » : 87 ▪ « 50^e centile » : 153 ▪ « 75^e centile » : 249 | <p>Score au FTII à 6 et à 12 mois - analyse de régression</p> <p>Aucune corrélation entre le test FTII et l'exposition postnatale aux BPC ajustés en terme de contenu lipidique ou de poids humide.</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|--|---|--|
| <i>Stewart et coll. (2003a)</i> | <p>États-Unis – Oswego 293 femmes selon leur consommation de poissons du Lac Ontario. (Collecte 1991-1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale Sang du cordon</p> <p>4 groupes d'exposition</p> <p>« Non détectable » (n = 113) : ND « Bas » : 0 – 55 « Moyen » : 55 – 250 « Élevé » : > 250</p> | <p>Test McCarthy à 38 et 54 mois - Analyse de tendance linéaire</p> <p>À 38 mois (n = 194)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : ↓; p < 0,01 ▪ L'échelle de la perception : ↓; p < 0,05 ▪ L'échelle quantitative : ↓; p < 0,05 <p>À 54 mois (n = 197)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : NS ▪ L'échelle de la perception : NS ▪ L'échelle quantitative : NS |
| | | <p>Consommation de poissons</p> | <p>Test « McCarthy » à 38 et 54 mois - Analyse de tendance linéaire</p> <p>Aucune association significative</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-----------------------------------|---|---|---|
| <i>Steuerwald et coll. (2000)</i> | <p>Îles Faroe-</p> <p>182 paires de mère-enfant à l'hôpital national situé à Thorshavn</p> <p>(Collecte entre 1994 et 1995)</p> <p>Étude de cohorte</p> | <p>Exposition prénatale : Sérum maternel prélevé à 34 semaines de grossesse</p> <p>Moyenne (étendue)</p> <p>1 528 (55 – 25 109)^a</p> | <p>À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » - Analyse de régression</p> <p>NS (n = 173)</p> <p>TSH, TT3, FT4 TT4 – Analyse de régression</p> <p>NS (n = 179)</p> |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Moyenne (étendue)</p> <p>2 074 (95 – 25 246)^a</p> | <p>À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression</p> <p>NS (n = 168)</p> <p>TSH, TT3, FT4 TT4 dans plasma maternel et plasma du cordon ombilical – Analyse de régression</p> <p>NS (n = 168)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|----------------------------------|--|--|--|
| <i>Grandjean et coll. (2001)</i> | <p>Îles Faroe :</p> <p>442 enfants faisant partie de la cohorte générée entre 1986 et 1987</p> <p>(Collecte 1993)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale : Tissu du cordon ombilical</p> <p>Médiane (interquartile)</p> <p>Sur la base du poids humide (µg/kg de poids humide) :</p> <p>4,0 (2,4 – 6,5)^a</p> <p>Sur la base du contenu lipidique (µg/kg de lipides)</p> <p>2 147 (1 116 – 3 600)^a</p> | <p>À 7 ans, « NES2 », « WISC-R », « Boston Naming », « Bender visual Motor Scale » et « CVLT » – analyse de régression</p> <p>Sur la base du poids humide</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « NES2 CPT » : Temps de réaction : ↓; p = 0,03 (n = 420) Réponses incorrectes : NS (n = 425) ▪ « NES2 Hand-Eye Coordination » : NS (n = 418) ▪ « NES2 Finger Tapping » : NS (n = 420 à 422) ▪ « WISC-R » : « Digit Span » : NS (n = 418) « Similarities » : NS (n = 288) « Blocs designs » : NS (n=417) ▪ « Boston Naming » : - Sans repère : p = 0,09 (n = 393) - Avec repère : p = 0,03 (n = 392) ▪ « Bender visual Motor Scale » : NS (n = 385 à 422) ▪ « CVLT » : NS (n = 387 à 412) <p>Sur la Base du contenu lipidique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « NES2 » : NS (n = 420 à 425) ▪ « WISC-R » : NS (n = 288 à 418) ▪ « Bender visual Motor Scale » : NS (n = 385 à 422) ▪ « Boston Naming » : NS (n = 392 à 393) ▪ « CVLT » : NS (n = 387 à 412) |
| | | <p>Sang du cordon ombilical</p> <p>Corrélation entre le tissu et le sang du cordon ombilical :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,90 pour le poids humide ▪ 0,87 pour ajustement lipidique | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|--|--|---|
| <i>Huisman et coll. (1995a)</i> | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50 % citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans).</p> <p>(Collecte 1990-1992)</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>« 5^e centile » : 247^c « 50^e centile » : 503^c « 95^e centile » : 939^c</p> | <p>« Prechtl neurological examination » entre le 10^e et le 21^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%)</p> <p>NS (n = 415)</p> |
| | <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>« 5^e centile » : 147^c « 50^e centile » : 311^c « 95^e centile » : 704^c</p> | <p>« Prechtl neurological examination » entre le 10^e et le 21^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%)</p> <p>NS (n = 373)</p> |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel 2 semaines après la naissance</p> <p>« 5^e centile » : 470^a « 50^e centile » : 928^a « 95^e centile » : 1 657^a</p> <p>« Groupe exposé » : ≥ 1 238^a « Groupe non exposé » : < 1 238^a</p> | <p>« Prechtl neurological examination » entre le 10^e et le 21^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%)</p> <p>« Groupe exposé » vs « Groupe non exposé »</p> <p>3,4 (IC = 1,6 – 7,1) (n = 194)</p> |
| | | <p>Moyenne (ng TEQ/kg lipides) BPC coplanaires : 16,05 Dioxines et furannes : 30,19</p> | <p>BPC coplanaires : 1,67 (0,97 – 2,87) (n = 194) Dioxines et furannes : 3,12 (1,36 – 7,18) (n = 1760)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--|---|--|--|
| <p style="text-align: center;"><i>Huisman et coll. (1995b)</i></p> | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans). (Collecte 1990-1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>Enfants allaités : « 5^e centile » : 271^c « 50^e centile » : 542^c « 95^e centile » : 986^c Enfants non allaités : « 5^e centile » : 234^c « 50^e centile » : 468^c « 95^e centile » : 888^c</p> | <p>À 18 mois – Examen neurologique – Score moyen – Régression linéaire multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sur les 418 enfants dans la présente étude, 408 présentaient une condition neurologique normale. ▪ « Groupe normal » : 48 (étendue = 34 – 55) ▪ « Groupe légèrement anormal » (n=9) <i>et</i> « Groupe anormal » (n=1): 42 (étendue = 38 – 45) <p>La différence était NS (n = 418)</p> |
| | | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants allaités : « 5^e centile » : 164^c « 50^e centile » : 352^c « 95^e centile » : 811^c ▪ Enfants non allaités : « 5^e centile » : 131^c « 50^e centile » : 278^c « 95^e centile » : 655^c | |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel 2 semaines après la naissance</p> <p>Moyenne (ng TEQ/kg lipides)</p> <p>BPC coplanaires : « 5^e centile » : 17 « 50^e centile » : 33 « 95^e centile » : 61</p> <p>Dioxines et furannes : Non détectable</p> | <p>À 18 mois – Examen neurologique – Score moyen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants allaités : « 5^e centile » : 41 « 50^e centile » : 48 « 95^e centile » : 53 ▪ Enfants non allaités : « 5^e centile » : 40 « 50^e centile » : 47 « 95^e centile » : 52 |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---|---|--|--|
| Koopman-Esseboom et coll. (1996) | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au troisième trimestre de grossesse</p> <p>Moyenne (n = 207) : 542^c</p> <p>SD : 247^c</p> | <p>À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Analyse de régression multiple</p> <p>PDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mois : ↓; p < 0,05 (n = 207) ▪ 7 mois : NS (n = 207) ▪ 18 mois : NS (n = 207) <p>MDI : NS à 3, 7 et 18 mois (n = 206)</p> |
| | | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>Moyenne (n = 207) : 409^c</p> <p>SD : 246^c</p> | <p>À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Analyse de régression multiple</p> <p>PDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mois : NS (n = 175) ▪ 7 mois : NS (n = 207) ▪ 18 mois : NS (n = 207) <p>MDI : NS à 3, 7 et 18 mois (n = 207)</p> |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel</p> <p>Moyenne : 961^a</p> <p>SD : 392^a</p> <p>ng TEQ/kg de lipides</p> <p>Moyenne : 66,6</p> <p>SD : 24,2</p> <p>ng TEQ/kg de lipides x nombre de semaines d'allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 3 mois « Groupe bas » : 168 – 617 « Groupe moyen » : 618 – 810 « Groupe élevé » : 811 – 1 860 ▪ À 7 et à 18 mois « Groupe bas » : 168 – 769 « Groupe moyen » : 770 – 1 289 « Groupe élevé » : 1 290 – 4 340 | <p>À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Comparaison enfants allaités vs enfants non allaités</p> <p>NS (n = 100) (les enfants allaités obtiennent les scores plus élevés)</p> <p>Comparaison du « Groupe moyen », « Groupe élevé » au « Groupe bas »</p> <p>PDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mois : NS (n = 80) ▪ 7 mois : « Groupe moyen » : ↓ 10 points; p = 0,05 (n = 53) « Groupe élevé » : ↓ 8 points; p = 0,05 (n = 54) ▪ 18 mois : NS (n = 80) <p>MDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3, 7 et 18 mois : NS (n = 80) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------|---|---|--|
| Laning et coll. (1998a et b) | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans). (Collecte 1990-1992)</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>« 5^e centile » : 247^c « 50^e centile » : 493^c « 95^e centile » : 937^c</p> | <p>À 42 mois – Examen neurologique – Régression linéaire multiple</p> <p>NS</p> <p>« Légèrement anormale » : 12 enfants (3%)</p> <p>« Symptômes de diplégie » : un enfant</p> <p>« Normale » : 381 enfants soit 97%</p> |
| | <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>« 5^e centile » : 164^c « 50^e centile » : 328^c « 95^e centile » : 737^c</p> | <p>À 42 mois – Examen neurologique – Régression multiple linéaire</p> <p>NS</p> <p>Pourcentage de chacune des catégories chez enfants allaités (n = 200) et chez enfants non allaités (n = 194)</p> <p>« Anormal » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 1% ▪ Non allaités : 1% <p>« Légèrement anormal » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 5% ▪ Non allaités : 5% <p>« Normale » :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 94% ▪ Non allaités : 94% |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines (ng TEQ/kg lipides)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEQ dioxines (n = 170) « 5^e centile » : 14,9 « 50^e centile » : 28,8 « 95^e centile » : 51,5 ▪ TEQ BPC coplanaires (n = 186) « 5^e centile » : 6,8 « 50^e centile » : 14,5 « 95^e centile » : 31,9 ▪ TEQ BPC mono-ortho-chlorés (n=186) « 5^e centile » : 6,9 « 50^e centile » : 14,2 « 95^e centile » : 24,8 ▪ TEQ BPC di-ortho (n = 186) « 5^e centile » : 2,1 « 50^e centile » : 4,2 « 95^e centile » : 7,8 | <p>À 42 mois – Examen neurologique – Régression multiple linéaire</p> <p>NS</p> |
| | | <p>Exposition postnatale : Plasma enfants à l'âge de 42 mois</p> <p>« 5^e centile » : 31^c « 50^e centile » : 125^c « 95^e centile » : 371^c</p> | <p>À 42 mois – Examen neurologique – Régression multiple linéaire</p> <p>NS</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|---|--|---|
| <i>Patandin et coll. (1998)</i> | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>Médiane (n = 206) : 503^c Étendue : (145 – 1 812)^c</p> | <p>Poids à la naissance – Analyse de régression multiple</p> <p>NS (n = 203)</p> <p>Taux de croissance chez les enfants non allaités– Analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 0 à 3 mois : ↓; p < 0,05 - De 3 à 42 mois : NS |
| | | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>Médiane (n = 182) : 328^c Étendue : (65 – 1 703)^c</p> <p>« 10^e centile » : 164^c « 50^e centile » : 336^c « 90^e centile » : 655^c</p> | <p>Poids à la naissance – Analyse de régression multiple</p> <p>Poids : ↓; p = 0,03 (n = 179)</p> <p>Poids à la naissance – « 90^e centile » et « 50^e centile » versus « 10^e centile » :</p> <p>« 10^e centile » : référence « 50^e centile » : ↓ de 86 g; p < 0,05 « 90^e centile » : ↓ de 165 g; p < 0,05</p> <p>Taux de croissance chez les enfants non allaités – Analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 0 à 3 mois : ↓; p < 0,05 - De 3 à 42 mois : NS |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines</p> <p>Médiane (n = 100) : 898^a Étendue : (398 – 2 812)^a</p> <p>ngTEQ/kg de lipides Monoortho-BPC : 13,9 (3,2 – 44,4) Diortho-BPC : 3,8 (1,6 – 26,2) BPC coplanaires : 14,8 (4,4 – 45,7) Dioxines : 30,6 (11,1 – 76,4) Total TEQ : 64,8 (28,0 – 155,</p> | <p>Poids à la naissance – Analyse de régression multiple</p> <p>NS (n = 100)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|---|---|--|
| Patandin et coll. (1999) | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans). (Collecte 1990-1992)</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>« 5^e centile » : 247^c « 50^e centile » : 503^c « 95^e centile » : 939^c</p> | <p>À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » (n = 415) <ul style="list-style-type: none"> - Processus séquentiel : ↓; p = 0,005 - Processus simultané ↓; p = 0,02 - Échelle cognitive ↓; p = 0,02 ▪ « RDLS » : NS (n = 190) |
| | <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>« 5^e centile » : 147^c « 50^e centile » : 311^c « 95^e centile » : 704^c</p> | <p>À 42 mois – Analyse de régression – « K-ABC » et « RDLS »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » <ul style="list-style-type: none"> - Processus séquentiel : NS (n = 373) - Processus simultané ↓; p < 0,05 (n = 345) - Échelle cognitive : NS (n = 373) ▪ « RDLS » : NS (n = 90) |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines</p> <p>« 5^e centile » : 471^a « 50^e centile » : 929^a « 95^e centile » : 1 658^a</p> <p>« 5^e centile », « 50^e centile », « 95^e centile » respectivement (ng TEQ/kg lipides)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEQ dioxines (n = 176) 17,0; 33,4; 59,8 ▪ TEQ BPC coplanaires (n = 194) 7,1; 14,5; 31,7 ▪ TEQ BPC mono-ortho- (n = 195) 6,8; 14,2; 24,8 | <p>À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » (n = 193) <ul style="list-style-type: none"> - Processus séquentiel : NS - Processus simultané ↓; p < 0,05 - Échelle cognitive : NS ▪ « RDLS » : NS (n = 100) |
| | | <p>Plasma enfants à l'âge de 42 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants allaités (n = 154) : « 5^e centile » : 90 « 50^e centile » : 243 « 95^e centile » : 593 ▪ Enfants non allaités (n = 145) « 5^e centile » : 31 « 50^e centile » : 62 « 95^e centile » : 465 | <p>Par rapport à l'exposition prénatale * – Analyse de régression</p> <p>Les enfants allaités :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » : NS (n = 195) ▪ « RDLS » : NS (n = 100) <p>Les enfants non allaités :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » (n = 178) <ul style="list-style-type: none"> - Processus séquentiel : ↓; p = 0,006 - Processus simultané ↓; p = 0,002 - Échelle cognitive ↓; p = 0,007 ▪ « RDLS » : ↓; p = 0,03 (n = 90) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------------|---|---|---|
| <i>Vreugdenhil et coll. (2002a)</i> | <p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans).</p> <p>(Collecte 1990-1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>Médiane : 503 Étendue : 145 – 1 812^c</p> <p>Enfants allaités sur plus de 6 semaines 547 (180 -1 812)^c</p> <p>Enfants nourris au lait maternisé sur 7 mois 456 (145 – 1 248)^c</p> | <p>McCarthy à 84 mois (7 ans) - Comparaison des enfants allaités et non allaités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : p < 0,05 (n = 372) ▪ Échelle de mémorisation : p < 0,05 (n= 372) ▪ Échelle de la motricité : NS (n = 372) <p>McCarthy à 84 mois - Régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GCI : NS ▪ Échelle de mémorisation : NS ▪ Échelle de la motricité : NS |
| | | <p>Exposition prénatale : plasma du cordon</p> <p>Médiane : 311^c Étendue : 65 – 1 703^c</p> <p>Enfants allaités : 311 (65 – 1 703)^c</p> <p>Enfants non allaités : 278 (65 – 1 621)^c</p> | |
| | | <p>Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après la naissance</p> <p>Médiane : 925,6^a Étendue : (363,1 – 2812)^a</p> | <p>McCarthy à 84 mois (7 ans) - Régression multiple</p> <p>Aucune association observée avec les scores au test « McCarthy »</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--|---|--|--|
| <p><i>Vreugdenhil et coll. (2004a)</i></p> | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50 % citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans). - 105 enfants allaités plus de six semaines - 102 nourris au lait de formule</p> <p>(Collecte 1990-1992)</p> | <p>Exposition prénatale : plasma maternel</p> <p>Médiane (étendue) « Exposition basse » : 345 (145 – 476)^c « Exposition élevée » : 794 (619 – 1 253)^c</p> | <p>À 9 ans - « SRTT », « TOL », « AVLTL » et le « Complex Figure Test Performance » - analyse par régression multiple</p> <p>« exposition élevée » versus « exposition basse »</p> <p>« SRTT »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temps de réponse : ↑; p = 0,041 (n = 82) ▪ Variation du SD : ↑; p = 0,002 (n = 82) |
| | <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : plasma du cordon ombilical</p> <p>Médiane (étendue) « Exposition basse » : 237 (65 – 516)^c « Exposition élevée » : 459(205 - 1 621)^c</p> | <p>« TOL »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Performance ↓; p = 0,007 (n = 83) <p>« Complex Figure Test Performance »: NS</p> <p>« AVLTL » : NS (n = 83)</p> |
| | | <p>Lait maternel</p> <p>Médiane (étendue) « Exposition basse » : 632 (398 – 1 298)^a « Exposition élevée » : 1 313 (765 – 1 845)^a</p> <p>Σ BPC non dioxin-like « Exposition basse » : 297 (205-579) « Exposition élevée » : 608 (347-890)</p> <p>Total TEQ BPC et dioxines « Exposition basse » : 46,24 (28,06-88,20) « Exposition élevée » : 84,05(58,00-111,41)</p> | <p>À 9 ans - « SRTT », « TOL », « AVLTL » et le « Complex Figure Test Performance » - analyse par régression multiple</p> <p>BF_{Long} et BF_{court} versus FF</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « TOL » <p>BF_{long} : Performance ↓; p = 0,015 (n = 61)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Complex Figure Test Performance » (stratégie de copie seulement) <p>BF_{long} : ↓; p = 0,038 (n = 61) BF_{court} : ↓; p = 0,028 (n = 61)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « AVLTL » et « SRTT » : NS <p>BF_{long} versus BF_{court}</p> <p>« SRTT », « TOL » et « Complex Figure Test Performance » : NS (n = 44)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|--|--|--|
| Winneke et coll. (1998) | <p>Allemagne : 171 paires de mère – enfant</p> <p>(Collecte octobre 1993- mai 1995)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : sang du cordon ombilical</p> <p>Estimée sur la base du poids humide</p> <p>Moyenne ± SD : 536 ± 185^c 5^e – 95^e centile : 224 – 867^c</p> <p>Estimée sur la base du contenu lipidique</p> <p>Moyenne ± SD : 595 ± 273^a 5^e – 95^e centile : 226 – 970^a</p> | <p>À 7 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>MDI : NS (n = 169) PDI : NS (n = 169)</p> |
| | | <p>À 7 mois – « FTII » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>NS (n = 169)</p> | |
| | | <p>Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après l'accouchement</p> <p>Moyenne ± SD : 1 163 ± 503^a 5^e – 95^e centile : 456 – 2 044^a</p> | <p>À 7 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>MDI : NS (n = 131) PDI : β = -0,69 ; p = 0,048 (n = 131)</p> |
| | | <p>À 7 mois – « FTII » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>NS (n = 131)</p> | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|----------------------------------|--|---|---|
| <i>Walkowiak et coll. (2001)</i> | <p>Allemagne : 171 paires de mère avec leur enfant (126 à 2 semaines et 91 à 42 mois)</p> <p>(Collecte octobre 1993 - mai 1995)</p> | <p>Exposition prénatale : sang du cordon ombilical</p> <p>Médiane : 622 ° 5° au 95° centile : 175 – 1 324°</p> | |
| | <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après l'accouchement</p> <p>Médiane : 1 103 5° au 95° centile : 344 – 1 853°</p> | <p>« Bayley » et « K-ABC » - Analyse de régression multiple</p> <p>« Bayley » PDI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 mois : NS ▪ 18 mois : ↓; p = 0,06 (n = 112) ▪ 30 mois : ↓; p = 0,035 (n = 104) ▪ de 7 à 30 mois : ↓; p = 0,025 (n = 104) <p>« Bayley » MDI</p> <p>7 mois : NS 18 mois : ↓; p = 0,045 (n = 112) 30 mois : ↓; p = 0,05 (n = 104) de 7 à 30 mois : ↓; p = 0,015 (n = 104)</p> <p>« K-ABC »</p> <p>42 mois : ↓; p = 0,028 (n = 87)</p> |
| | | <p>Sérum sang à 42 mois selon la durée de l'allaitement</p> <p>Médiane (5° au 95° centile) 453 (85 – 1 244)°</p> <p>« Bas » < 2 semaines : 133 (52 – 1 630)°</p> <p>« Moyen » 2 semaines à 4 mois : 252 (115 – 665)°</p> <p>« Élevé » > 4 mois : 657 (108 – 1 307)°</p> | <p>« K-ABC » à 42 mois - Analyse de régressions multiples</p> <p>Le score ↓; p = 0,031</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|---|---|--|
| <i>Rylander et coll. (1998)</i> | <p>Suède – Côte Est : 192 femmes ayant un enfant entre 1973 et 1991</p> <p>(Collecte en 1995)</p> <p>Étude cas-témoin exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale : Plasma maternel en 1995</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>Cas : 1 181(249 – 4 848)^a Contrôles : 994 (124 – 3 543)^a</p> <p>Variable catégorique : « Groupe non exposé » : ≤ 1 243^a « Groupe exposé » : > 1 243^a</p> | <p>Poids à la naissance – Analyse de régression linéaire</p> <p>L'augmentation de la concentration de 621^a µg/kg de lipides a été reliée à un risque de ↓ du poids de : OR = 1,18; IC 95% = 0,86 – 1,63 (n = 192)</p> <p>Poids à la naissance – OR – Les cas vs les contrôles</p> <p>OR = 1,8; IC 95% = 0,8 – 4,0 (n = 192)</p> |
| | | <p>Exposition prénatale : Extrapolée avec un modèle pour obtenir la concentration plasmatique maternelle pendant l'année de la naissance de l'enfant</p> <p>Médiane (étendue)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 3% Cas : 1 864 (373 – 7 769)^a Contrôles : 1 492 (5 780 – 6 339)^a ▪ Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 5% : Cas : 2 175 (435 – 10 379)^a Contrôles : 1 927 (186 – 9 323)^a <p>Variable catégorique : « Groupe non exposé » : ≤ 1 243^a « Groupe exposé » : > 1 243^a</p> | <p>Poids à la naissance – OR – Les cas vs les contrôles</p> <p>NS (n = 192)</p> <p>Poids à la naissance – OR – Les cas vs les contrôles</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 3% : 2,1 (IC 95% = 1,0 – 4,7) (n = 192) ▪ Réduction annuelle de la charge de BPC dans le poisson de 5% : 2,3 (IC 95% = 0,9 – 5,9) (n = 192) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|--|---|--|
| <i>Gladen et coll. (2003)</i> | <p>Ukraine : 200 femmes enceintes selon leur lieu de résidence</p> <p>(Collecte entre novembre 1993 et décembre 1994)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : lait maternel au 4^e ou au 5^e jour après la naissance</p> <p>Estimée à partir du total de la concentration des congénères BPC mesurés :</p> <p>Médiane : 1 009^a</p> <p>Estimée à partir de la concentration du BPC 153:</p> <p>Médiane : 926^a Étendue : 169 – 9 478^a</p> <p>« 1^{er} tertile » : 777^a « 3^e tertile » : 1 137^a</p> | <p>Poids relatif à la naissance – comparaison du 1^{er} tertile de la concentration des BPC avec les 2^e et 3^e</p> <p>Aucune différence significative du poids à la naissance des nouveau-nés n'a été observée entre le premier et les deux derniers tertiles.</p> |

^a Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^c Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

Tableau synthèse XVI Tableau synthèse pondéré pour les effets des BPC sur la reproduction

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------|--|--|--|
| <i>Lebel et coll. (1998)</i> | <p>Canada-Québec : 156 femmes dont 86 sont atteintes d'endométriose (Collecte en 1994)</p> <p>Étude cas-témoin, exposition environnementale</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>Moyenne géométrique (IC95 %)</p> <p>Femmes atteintes d'endométriose : 184,8 (169,6 – 201,6)^a</p> <p>Femmes témoins : 178,5 (163,0 – 195,3)^a</p> | <p>Atteinte d'endométriose</p> <p>Les niveaux d'exposition aux BPC n'étaient pas significativement différents entre les cas et les témoins.</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|--|---|---|
| <i>Courval et coll. (1999)</i> | <p>États Unis- Michigan : 626 couples mariés dont au moins un des partenaires: Possède une licence de pêche Habite un des 10 comtés du Michigan sur les Grands Lacs</p> <p>(Collecte 1993-1995)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Nombre de repas de poissons depuis 1970</p> <p>L'exposition = le nombre de repas de poissons consommés les 12 derniers mois × le nombre d'années de consommation de poissons depuis 1970.</p> <p>Femmes</p> <p>« Niveau de référence » : 0 repas</p> <p>« Niveau bas » : 1-54 repas</p> <p>« Niveau moyen » : 55-138 repas</p> <p>« Niveau élevé » : 139-1127 repas</p> <p>Hommes</p> <p>« Niveau de référence » : 0 repas</p> <p>« Niveau bas » : 1-114 repas</p> <p>« Niveau moyen » : 115-270 repas</p> <p>« Niveau élevé » : 271-1127 repas</p> | <p>Délai à concevoir – Régression logistique – OR (IC 95%) – Niveau moyen et élevé vs niveau bas</p> <p>Femmes</p> <p>« Niveau bas » : 0,9 (0,4 - 1,8) (NS)</p> <p>« Niveau moyen » : 1,0 (0,5 - 2,0) (NS)</p> <p>« Niveau élevé » : 1,4 (0,7 - 3,0) (NS)</p> <p>Hommes</p> <p>« Niveau bas » : 1,3 (0,5 - 3,2) (NS)</p> <p>« Niveau moyen » : 1,5 (0,6 - 5,7) (NS)</p> <p>« Niveau élevé » : 2,4 (1,0 - 5,7) (NS)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|--|--|--|
| <i>Gladen et coll. (2000)</i> | <p>États Unis- Caroline du Nord : 594 adolescents, 316 filles et 278 garçons, faisant partie de la cohorte formée entre 1978 et 1982</p> <p>(Collecte 1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale : Indice transplacentaire</p> <p>Médiane : 1 700 Étendue : 500 – 5 500</p> <p>« 1^{er} quartile » : 0 – 1 000 « 2^e quartile » : 1 000 – 2 000 « 3^e quartile » : 2 000 – 3 000 « 4^e quartile » : 3 000+</p> | <p>Taille et poids ajusté à la taille et les stades du développement pubertaire – analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taille : <ul style="list-style-type: none"> – Filles : NS (n = 310) – Garçons : NS (n = 275) ▪ Poids ajusté à la taille : <ul style="list-style-type: none"> – Filles : NS (n = 312) – Garçons : NS (n = 277) ▪ Stades pubertaires <ul style="list-style-type: none"> – Filles (B1 – B5 et PH1 – PH5) : NS (n = 316) – Garçons (G1 – G5 et PH1 – PH5) : NS (n = 244) <p><i>Remarque :</i> Les filles à 14 ans, de race blanche seulement Q4 versus Q1 Poids ↑ de 5,4 kg p = 0,046</p> |
| | | <p>Exposition postnatale : Indice de l'allaitement (mg)</p> <p>Médiane : 5,0 Étendue : 0,2 – 23,1</p> <p>« 1^{er} quartile » : Enfants non allaités « 2^e quartile » : 0 – 5 « 3^e quartile » : 5 – 10 « 4^e quartile » : 10+</p> | <p>Taille et poids ajusté à la taille et les stades du développement pubertaire – analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Filles : NS (n = 283) ▪ Garçons : NS (n = 245) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-----------------------------|--|--|--|
| Buck et coll. (2000) | <p>États-Unis - État de New York : 626 couples</p> <p>(Collecte entre 1991 et 1993)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Durée de consommation de poissons de 1955- 1991</p> <p>Années</p> <p>« Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : 1 – 2 « Niveau modéré » : 3 – 6 « Niveau Élevé » : 7+</p> | <p>Délai à concevoir – CFR (IC 95%) : « niveau bas », « niveau modéré », « niveau élevé » par rapport au « niveau de référence »</p> <p>Femmes « Niveau bas » : NS (n = 439) « Niveau modéré » : 0,75 (0,59 – 0,91); p < 0,05 (n = 459) « Niveau élevé » : NS (n = 371)</p> <p>Hommes « Niveau bas » : NS (n = 308) « Niveau modéré » : NS (n = 357) « Niveau élevé » : NS (n = 331)</p> |
| | | <p>Fréquence de consommation de poissons en 1991 Nombre de repas par mois</p> <p>« Niveau référence » : 0 (référence) « Niveau bas » : ≤ 1 « Niveau élevé » : > 1</p> | <p>Délai à concevoir –CFR (IC 95%) – Groupe bas et élevé vs groupe de référence</p> <p>Femmes « Niveau bas » : NS (n = 416) « Niveau élevé » : 0,73 (0,54 – 0,98); p < 0,05 (n = 410)</p> <p>Hommes « Niveau bas » : NS (n = 382) « Niveau élevé » : NS (n = 247)</p> |
| | | <p>Indice de BPC (mg)</p> <p>« Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : ≤ 1,0 « Niveau modéré » : 1,01 – 7,0 « Niveau Élevé » : > 7,0</p> | <p>Délai à concevoir –CFR (IC 95%) – Groupe bas, modéré et élevé vs groupe de référence</p> <p>Femmes « Niveau bas » : NS (n = 436) « Niveau modéré » : NS (n = 378) « Niveau Élevé » : NS (n = 354)</p> <p>Hommes « Niveau bas » : NS (n = 286) « Niveau modéré » : NS (n = 271) « Niveau Élevé » : NS (n = 163)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|--|---|--|
| <i>Cooper et coll. (2002)</i> | États Unis- Caroline du Nord : 1 348 femmes ayant fait partie d'une étude cas- témoins sur le cancer du sein (Collecte de mai 1993 à décembre 1996) | Plasma sanguin Médiane (étendue) 305,2 (43,60 – 4374) ^c ou 443,7 ^a | Âge de ménopause 1^{er} centile versus les 3 derniers – Risque ajusté (IC 95%) La concentration des BPC était similaire chez les cas et les témoins dans l'étude originale. |
| | Étude transversale, exposition environnementale | Selon les centiles : <ul style="list-style-type: none"> ▪ « < 50 »(référence) : < 443,7^a ▪ « 50 – 74 » : 443,7 – 641,0^a ▪ « 75 – 89 » : 653,3 – 900,0^a ▪ « ≥ 90 » : ≥ 912,2^a ▪ Continue | Selon les centiles : <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 50 – 74 » : 1,0 (0,7 – 1,4) (n = 1007) ▪ « 75 – 89 » : 1,1 (0,8 – 1,5) (n = 865) ▪ « ≥ 90 » : 0,9 (0,6 – 1,3) (n = 826) ▪ Continue : 1,0 (0,8 – 1,3) (n = 1 348) |
| <i>Blanck et coll. (2002)</i> | États Unis- Michigan : 308 filles, âgées de 5 à 24 ans, dont les mères avaient été exposées au PBB par l'alimentation en 1973 (Collecte en 1997) Étude de cohorte exposition environnementale (poisson) | Plasma sanguin des mères pendant grossesse (extrapolés à l'aide d'un modèle) « < à la LD » (référence) : < 537,6 ^b « LD – dernier décile » : > 537,6 – 967,8 ^b « ≥ dernier décile » : ≥ 967,8 ^b Les perdus de vue | Taille et poids des filles – Régression linéaire, coefficient r (IC 95%) Taille « LD – dernier décile » : -0,04 (-0,8; 0,7); NS (n = 247) « ≥ dernier décile » : 0,24 (-0,8; 1,3); NS (n = 206) Les perdus de vue : 0,10 (-1,1; 1,3); NS (n = 199) Poids « LD – dernier décile » : -11,76 (-4,2; -19,3); S (n = 247) « ≥ dernier décile » : -11,49 (-0,9; -22); S (n = 206) Perdus de vue : 5,68 (-5,7; 17,1); NS (n = 199) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------------|--|---|---|
| <i>Hausser et coll. (2003a, b)</i> | <p>États Unis : 212 hommes, âgés de 20 à 54 ans, ont été recrutés au laboratoire d'analyse de l'hôpital général du Massachusetts</p> <p>(Collecte de janvier 2000 à octobre 2001)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>BPC 118 : Moyenne géométrique : 12,6</p> <p>5° au 95° centile : 5,3 – 35,7</p> <p>BPC138 : Moyenne géométrique : 33,6 5° au 95° centile : 14,1 – 102,3</p> <p>BPC 153 : Moyenne géométrique : 43,8 5° au 95° centile : 19,5 – 128,0</p> <p>ΣBPC (53 congénères) : Moyenne géométrique : 226,2 5° au 95° centile : 116 – 568,1</p> <p>Groupe 1 (ΣBPC oestrogéniques)</p> <p>Groupe 2 (ΣBPC dioxin-like)</p> <p>Groupe 3 (Σ BPC inducteurs enzymatiques)</p> | <p>Morphologie, motilité et numération des spermatozoïdes - OR (IC 95%) pour le 3^e tertile vs le 1^{er} – Analyse de tendance</p> <p>BPC 118 : NS (n = 212)</p> <p>BPC138 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motilité du sperme : 2,35 (1,11- 4,99, p < 0,05 (n = 212) ▪ Morphologie du sperme : 2,53 (1,06 – 6,03), p < 0,05 (n = 212) ▪ Numération des spermatozoïdes : NS (n = 212) <p>BPC 153 : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC (53 congénères) : NS (n = 212)</p> <p>Groupe 1 (ΣBPC oestrogéniques) : NS (n = 212)</p> <p>Groupe 2 (ΣBPC « dioxin-like ») : NS (n = 212)</p> <p>Groupe 3 (ΣBPC inducteurs enzymatiques) : NS (n = 212)</p> <hr/> <p>Paramètres de la comète – Analyse de régression, coefficient de corrélation r relié à l'interquartile (IC95%) de l'exposition aux BPC</p> <p>BPC 118 : NS (n = 212)</p> <p>BPC138 : NS (n = 212)</p> <p>BPC 153 : NS (n = 212)</p> <p>ΣBPC (53 congénères) : NS (n = 212)</p> <p>Groupe 1 (ΣBPC oestrogéniques) : NS (n = 212)</p> <p>Groupe 2 (ΣBPC « dioxin-like ») : NS (n = 212)</p> <p>Groupe 3 (Σ BPC inducteurs enzymatiques) : NS (n = 212)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|---|---|--|
| <i>Vasiluu et coll. (2004)</i> | <p>États Unis-Michigan :</p> <p>259 mères et 213 filles âgées entre 20 et 50 ans</p> <p>(Collecte en 2000)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Plasma sanguin des mères pendant la grossesse</p> <p>Les charges corporelles classées selon l'âge de la ménarche des filles :</p> <p>Médiane (IC 95 %)</p> <p>9 à 11 ans (n = 22) : 408,6 (0 – 1 731)^b</p> <p>12 à 14 ans (n = 6) : 311,8 (0 – 1 430)^b</p> <p>14 à 17 ans (n = 43) : 236,6 (0 – 1 376)^b</p> | <p>Âge de la ménarche – analyse de régression</p> <p>9 à 11 ans (n = 22) : NS</p> <p>12 à 14 ans (n = 6) : NS</p> <p>14 à 17 ans (n = 43) : NS</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|--|---|--|
| <i>Dallinga et coll. (2002)</i> | <p>Pays Bas : 65 hommes avec des problèmes d'infertilité recrutés à l'hôpital Maastricht)</p> <p>MFS : Hommes avec les paramètres de sperme en-dessous des valeurs de référence.</p> <p>FFS : Hommes avec paramètres de sperme normaux.</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sang</p> <p>Moyenne (±SD)</p> <p>Malades : 545,9 ± 321,4^c Témoins : 648,3 ± 285,7^c Tout le groupe : 596,9 ± 306,1^c</p> <p>Métabolites des BPC Malades : 0,132 ± 0,061 Témoins : 0,158 ± 0,095 Tout le groupe : 0,144 ± 0,079</p> | <p>Qualité de sperme – comparaison des hommes avec une qualité de sperme faible avec ceux dont la qualité de sperme est normale</p> <p>BPC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PMSC <ul style="list-style-type: none"> – Malades : 0,34 ± 0,48 x 10⁶ – Témoins : 29,3 ± 15,3 x 10⁶ – La différence est non significative (n = 65) ▪ Numération des spermatozoïdes <ul style="list-style-type: none"> – Malades : 6,8 ± 10,8 x 10⁶ – Témoins : 94,5 ± 40,6 x 10⁶ – La différence est non significative (n = 65) <p>Métabolites des BPC</p> <ul style="list-style-type: none"> – Malades : PMSC : NS Motilité : NS – Témoins : PMSC : ↓; p = 0,02 Motilité : ↓; p = 0,04 |
| | | <p>Plasma séminal</p> <p>µg/L Malades : 0,050 ± 0,030^a Témoins : 0,163 ± 0,089^a La différence est NS (p = 0,06)</p> <p>Tout le groupe : 0,128 ± 0,092^a</p> | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|---|--|--|
| <i>Den Hond et coll. (2002)</i> | <p>Belgique : 200 adolescents selon leurs régions de résidence : 100 citadins et 100 ruraux (Collecte en 1999)</p> <p>Résidents de 2 banlieues polluées (Wilrijk, la plus polluée des 2 et, Hoboken)</p> <p>Résidents d'une région contrôle (Peer)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>Peer Garçons : 211,6° Filles : 133,7°</p> <p>Dioxin-like ngTEQ/L Garçons : 0,15 (0,12-0,20) Filles : 0,11 (0,09-0,13)</p> <p>Wilrijk Garçons : 237,1° Filles : 137,3° Dioxin-like ngTEQ/L Garçons : 0,15 (0,10-0,22) Filles : 0,17 (0,13-0,22)</p> <p>Hoboken Garçons : 222,8° Filles : 130,0° Dioxin-like ngTEQ/L Garçons : 0,20 (0,13-0,29) Filles : 0,21 (0,17-0,26)</p> | <p>% d'adolescents ayant atteint les stades de maturation G5, PH5 et B5</p> <p>G5 : p = 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 62% à Wilrijk ▪ 92% à Peer ▪ 100% à Hoboken <p>PH5 : p < 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 48% à Wilrijk ▪ 77% à Peer ▪ 100% à Hoboken, <p>B5 : p < 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 67% à Wilrijk ▪ 90% à Peer ▪ 79% à Hoboken <p>OR de ne pas atteindre le stade de maturité sexuelle si la concentration sanguine BPC est × 2</p> <p>Garçon / G3 –G4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 138 : 3,5; p = 0,04 (n = 77) ▪ BPC 153 : 4,3; p = 0,06 (n = 77) ▪ Σ BPC 138, 153, 180 : 3,8; p = 0,06 (n = 77) ▪ BPC 180 et « Dioxin-like » : NS (n = 77) <p>Garçons / PH 3 – 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 153 : 3,5; p = 0,04 (n = 77) ▪ BPC 180 : 3,4; p = 0,05 (n = 77) ▪ Σ BPC 138, 153, 180 : 2,7; p = 0,06 (n = 77) ▪ BPC 138 et « Dioxin-like » : NS (n = 77) <p>Filles / PH 3 – 4 : NS</p> <p>Filles / B3 – B4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 138, 153, 180 et Σ BPC 138, 153, 180 : NS (n = 120) ▪ « Dioxin-like » : 2,3; p = 0,02 (n = 120) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|---|--|--|
| <i>Rozati et coll. (2002)</i> | <p>Inde : 21 hommes identifiés stériles (Paramètres de sperme en-dessous des valeurs de référence) et 32 hommes sans problème d'infertilité</p> <p>Étude transversale exposition environnementale</p> | <p>Plasma séminal</p> <p>Moyenne ±SD</p> <p>(mg/L)</p> <p>Sujets avec qualité de sperme faible : 7,63 ± 5,35</p> <p>Sujets avec qualité de sperme normale : 0</p> | <p>Qualité du sperme chez les sujets avec une qualité de sperme faible – Régression linéaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volume éjaculât : ↓; p < 0,001 (n = 53) ▪ Motilité progressive totale : ↓; p < 0,05 (n = 53) ▪ Vitalité du sperme : ↓; p < 0,001 (n = 53) ▪ DNA simple brin : ↑; p < 0,05 (n = 53) ▪ Capacité de régulation de l'osmolarité : ↓; p < 0,001 (n = 53) ▪ Numération spermatozoïdes : NS (n = 53) ▪ Morphologie : NS (n = 53) ▪ Décondensation de la chromatine nucléaire séminale : NS (n = 53) ▪ Motilité rapide linéaire progressive : NS (n = 53) ▪ % d'anomalies de la tête des spermatozoïdes : NS (n = 53) <p>Remarque : Les esters de phtalate ont été associés à une morphologie altérée (p < 0,001) et une augmentation du DNA simple brin, p < 0,001</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------------|--|--|---|
| Sugiura-Ogasawara, et coll. (2003) | <p>Japon :</p> <p>- 45 cas : femmes qui ont consulté pour une infertilité à l'hôpital universitaire de Nagoya</p> <p>- 30 femmes contrôles sans problème d'infertilité</p> <p>(Collecte de août 2001 à décembre 2002)</p> <p>Étude cas-témoin, exposition environnementale</p> | <p>Sang</p> <p>Cas (n = 45) : 263,7 ± 136,9</p> <p>Témoins (n = 30) : 319,9 ± 189,7</p> | <p>Nombre moyen d'avortements spontanés</p> <p>Cas (n = 45) : 4,0 ± 1,7</p> <p>Témoins (n = 30) : 0</p> <p>La différence est non significative (n = 75)</p> |
| Axmon et coll. (2004) | <p>Suède :</p> <p>165 sœurs et 121 épouses des pêcheurs (pour lesquelles les données étaient disponibles)</p> <p>(Collecte en 2000)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poissons de la mer Baltique)</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>« Niveau bas » (référence) : 149,2 – 1106^a</p> <p>« Niveau moyen » : 1 119 – 1 659^a</p> <p>« Niveau élevé » : 684 – 6 905^a</p> | <p>Délai à concevoir - RF (IC 95%) – « niveaux moyen et élevé » par rapport à « niveau bas »</p> <p>Sœurs des pêcheurs</p> <p>« Niveau moyen » : 1,32 (0,84 - 2,08); NS (n = 123)</p> <p>« Niveau élevé » : 1,75 (1,05 - 2,90); NS (n = 107)</p> <p>Épouses de pêcheurs</p> <p>« Niveau moyen » : 1,10 (0,61 - 1,98); NS (n = 67)</p> <p>« Niveau élevé » : 1,07 (0,62 - 1,85); NS (n = 84)</p> <p>Sœurs et épouses</p> <p>« Niveau moyen » : 1,27 (0,89 - 1,82); NS (n = 190)</p> <p>« Niveau élevé » : 1,42 (0,99 - 2,03); NS (n = 191)</p> |

Note : NS=non significatif; S = significatif; CRF=rapport de fécondité conditionnel est le rapport des probabilités de fécondité durant un cycle menstruel chez le groupe exposé p/r au groupe de référence, RF=rapport de fécondité est le rapport des OR pour chaque intervalle de temps qui exprime la probabilité d'un certain délai d'attente chez les femmes plus exposées p/r à celles moins exposées, RA=risque ajusté exprime le rapport du taux de l'âge de la survenue de la ménopause naturelle des groupes exposés p/r au groupe de référence, OR = odd ratio, PMSC = mobilité progressive du sperme, B1–B5=stades du développement de la poitrine, PH1–PH5=stades de la pilosité pubienne, G1–G5=stades du développement génital, PH1–PH5=stades de la pilosité pubienne.

^a Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^c Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

Tableau synthèse XVII Tableau synthèse pondéré effets des BPC sur le système neurologique

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|--|---|--|
| <i>Schantz et coll. (1999)</i> | <p>États-Unis - Michigan :</p> <p>179 personnes, âgées de 50 à 90ans, dans des marinas et des clubs de pêcheurs</p> <p>-Consommateurs de $\geq 24\text{lb}$ de poissons par an(E+)</p> <p>-Consommateurs de $\leq 6\text{lb}$ de poissons par an (E-)</p> <p>(Collecte en 1992 dans une cohorte formée entre 1980-1982)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poissons du Lac Michigan)</p> | <p>Sérum sanguin BPC totaux/DDE</p> <p>« Niveau bas » (n=65) : BPC < 1075 ^b et DDE < 8,1 $\mu\text{g}/\text{L}$</p> <p>« Niveau moyen » (n=54) : BPC (1075 – 1877 ^b) et/ou DDE (8,1 – 15 $\mu\text{g}/\text{L}$)</p> <p>« Niveau haut » (n=60) : BPC ≥ 1891 ^b et/ou DDE $\geq 15,1\mu\text{g}/\text{L}$</p> | <p>« GPT » et « SMST » – analyse de régression multiple avec variable d'exposition catégorique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score « GPT » <ul style="list-style-type: none"> – Main dominante : NS (n = 164) – Main non dominante : NS (n = 161) ▪ Score « SMST » <ul style="list-style-type: none"> – Main dominante : NS (n = 165) – Main non dominante : NS (n = 163) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|---|---|---|
| <i>Schantz et coll. (2001)</i> | <p>États-Unis - Michigan 179 personnes, âgées de 49 à 86ans dont 42% hommes et 58% femmes</p> <p>(Collecte en 1992 dans une cohorte formée entre 1980-1982)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poissons du Lac Michigan)</p> | <p>Sérum sanguin BPC totaux seuls</p> <p>Médiane : 1075 Étendue : (LD – 10 203)^b</p> <p>Catégorisation de l'exposition aux BPC</p> <p>« 1^{er} Groupe » : ≤ 625,8^b « 2^e Groupe » : 952,3 - 1061^b « 3^e Groupe » : 1 075 – 1 877^b « 4^e Groupe » : 1 891 – 10 203^b</p> | <p>« WMS », « CVLT », « WCST », « Stroop Color-Word », « Trail-Making Test », « Hooper Visual Organisation », « The Digit Symbol Subtest » : analyse de régression multiple</p> <p>« WMS »</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mémoire à long terme : ↓ 2 pts; p = 0,001 (n = 179) – Mémoire à court terme: NS (n = 179) <p>« CVLT »</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mémoire à long terme : ↓ 0,53 pts; p = 0,006 (n = 174) – Mémoire à court terme : ↓ 1,5 pts; p = 0,037 (n = 175) <p>« WCST » : NS « Stroop Color-Word » : NS « Trail-Making Test » : NS « Hooper Visual Organisation Test » : NS « The Digit Symbol Subtest » : NS</p> <p>Groupe 4 versus groupe 1</p> <p>« WMS »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mémoire à court terme : NS ▪ Mémoire à long terme : ↓ 2 pts (n = 89) <ul style="list-style-type: none"> – Groupe 1 : 9,67 ± 3,4 – Groupe 4 : 7,66 ± 3,9 <p>« CVLT »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mémoire à court terme: ↓ 1,5 pts (n = 89) <ul style="list-style-type: none"> – Groupe 1 : 7,64 ± 2,1 – Groupe 4 : 6,14 ± 1,5 ▪ Mémoire à long terme: ↓ 0,53 pts (n = 86) <ul style="list-style-type: none"> – Groupe 1 : 2,41 ± 0,9 – Groupe 4 : 1,88 ± 0,7 |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|--|--|--|
| <i>Stewart et coll. (2003b)</i> | <p>États-Unis - Oswego</p> <p>212 / 293 enfants dont les mères soit ont consommé plus de 40 livres d'équivalent BPC par le poisson du Lac Ontario durant leur vie soit, n'ont jamais consommé de poisson de ce lac</p> <p>(Collecte entre 1991 et 1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sang du cordon</p> <p>Médiane (n = 189) (25^e au 75^e centile)</p> <p>Non détectable (n=112) Bas (n=24) : 3 – 55^e Moyen (n=27) : 55 – 250^e Élevé (n=26) : > 250^e</p> | <p>À 4,5 ans – « Catch-the-Cat » - % de réponses correctes au test - analyse de variance</p> <p>Le % de réponses correctes ↓ : tendance p < 0,0009 du bloc 1 vers les blocs 2 et 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bloc 1 : 64,60% – Bloc 2 : 58,65% – Bloc 3 : 53,65% (n = 77) <p>Comparaison du « Groupe élevé » vs « Groupe bas »</p> <p>Bloc 3</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bas : NS – Élevé : % ↓; p = 0,006 (n = 50) <p>IRM, taille du splénium</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune association avec l'exposition aux BPC : NS ▪ Le % de réponses correctes ↓ quand la taille du splénium ↓ : – Bas : NS – Élevé : p = 0,001 (n = 60) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|---|---|--|
| <i>Stewart et coll. (2005)</i> | <p>États-Unis : Oswego 174 / 293 enfants nés de mères groupées selon leur consommation de poissons contaminés du lac Ontario.</p> <p>(Collecte juin 1991 - juin 1994)</p> <p>Étude de cohorte prospective</p> | <p>Exposition prénatale Sang du cordon</p> <p>«Non détectable » (n = 102) : ND</p> <p>« Bas » (n = 23) : 0 – 55^c</p> <p>« Moyen » (n = 24) : 55 – 250^c</p> <p>« Élevé » (n = 25) : > 250^c</p> | <p>À 8 ans - « NES2 CPT » - Analyse de tendance</p> <p>Nombre d'erreurs de commande : ↑; p = 0,026 (n = 174)</p> <p>À 8 ans - « NES2 CPT » - Analyse de covariance - « Élevé » vs « Non détectable »</p> <p>Nombre d'erreurs de commande : ↑; p = 0,022 (n = 127)</p> |
| | | | <p>À 9,5 ans - « E-CPT » - Analyse de covariance</p> <p>« Élevé » vs « Non détectable »</p> <p>Nombre d'erreurs de commande :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloc 10% : NS (n = 136) ▪ Bloc 30% : NS (n = 136) ▪ Bloc 50% : NS (n = 136) ▪ Bloc 70% : ↑; p = 0,057 (n = 136) ▪ Bloc 90% : ↑; p = 0,02 (n = 136) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-----------------------------------|--|---|--|
| <i>Longnecker et coll. (2004)</i> | <p>États-Unis - Projet de collaboration périnatal (CPP)</p> <p>- 619 / 1 207 enfants de mères ayant fait partie de ce projet (CPP). - 195 enfants (SNHL) souffrant d'une surdité de perception</p> <p>(Collecte entre 1997 et 1999)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Sérum sanguin maternel au 3^e trimestre de grossesse</p> <p>Médiane Enfants CPP: 499,8^c Enfants SNHL: 437,3^c</p> <p>« 1^{er} interquartile » : 0 – 221,3^c « 2^e interquartile » : 223,1 – 444,5^c « 3^e interquartile » : 446,3 – 667,6^c « 4^e interquartile » : 669,4 – 890,7^c « 5^e interquartile » : 892,5 – 2845^c</p> | <p>À 8 ans – Test audiométrique – analyse de tendance sur les OR (IC 95%) selon les interquartiles</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants SNHL : <ul style="list-style-type: none"> – « 2^e interquartile » : 1,54 (0,80-2,95) – « 3^e interquartile » : 1,12 (0,55 – 2,25) – « 4^e interquartile » : 1,63 (0,74-3,61) – « 5^e interquartile » : 1,10 (0,47-2,59) <p>Tendance NS (n = 195)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants CPP : Tendance NS (n = 615) <p>Moyenne en dB de l'audition aux fréquences 1000, 2000 et 4000 Hz (moyenne ± SE) – analyse de tendance</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les enfants CPP et SNHL réunis: <ul style="list-style-type: none"> – « 1^{er} interquartile » : 6,45 ± 0,57 – « 2^e interquartile » : 7,38 ± 0,28 – « 3^e interquartile » : 6,71 ± 0,28 – « 4^e interquartile » : 7,36 ± 0,44 – « 5^e interquartile » : 7,41 ± 0,47 <p>Tendance NS (n = 810)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------------|---|--|---|
| Vreugdenhil et coll. (2004b) | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche dans la population générale Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale Plasma maternel au dernier mois de grossesse</p> <p>Médiane (étendue) « Exposition basse » : 345,2 (392,1 – 475,9)^c « Exposition élevée » : 789,0 (618,9 - 1161)^f</p> | <p>Onde P300 (temps de latence, amplitude)- Régression multiple avec variable d'exposition catégorique</p> <p>« Exposition élevée » vs « Exposition basse »</p> <p>À l'âge de 9 ans Temps de latence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ P300 Cz et Pz ↑; p < 0,05 (n = 60) ▪ P300 Fz : NS (n = 60) <p>Amplitude de P300 : NS (n = 60)</p> |
| | | <p>Exposition postnatale Lait maternel</p> <p>«Exposition basse» : 556,1 (398,3 – 851,0)^a « Exposition élevée» : 1313 (765,0 – 1845)^a</p> <p>Remarque : Total TEQ BPC et dioxines (ng/kg lipides) «Exposition basse» : 46,24 (28,06 - 88,20) «Exposition élevée» : 84,05 (58,00-111,41)</p> | <p>Onde P300, temps de latence et amplitude à 9 ans - Régression multiple avec variable d'exposition catégorique</p> <p>Temps de latence</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ P 300 Fz, Pz et Cz ↓ chez « Exposition basse » des BF_{long} par rapport à « Exposition élevée » et par rapport à « Exposition basse » des BF_{court} ▪ P 300 Fz, Pz et Cz ↓ chez « Exposition élevée » des BF_{long} par rapport à « Exposition élevée » BF_{court} ▪ P300 Pz ↓ chez BF_{long} par rapport à FF. <p>Amplitude de P300 : NS</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-----------------------------|--|---|---|
| Riva et coll. (2004) | <p>Italie, 25 enfants nourris exclusivement au lait maternel pendant 4 mois</p> <p>(Collecte entre avril et juin 2000)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale postnatale (lait maternel)</p> | <p>Colostrum (48 heures)</p> <p>Moyenne : 749,8^{a,d}</p> | <p>Onde P100, temps de latence à 15 et à 60 minutes à 12 mois – régressions linéaires simples</p> <p>Le temps de latence</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 15 minutes <ul style="list-style-type: none"> BPC 105 : 0,286 : NS (n = 25) BPC 118 : 0,401 ; p = 0,05 (n = 25) BPC 138 : 0,485; p = 0,014 (n = 25) BPC 153 : 0,485; p = 0,014 (n = 25) BPC 156 : 0,521; p = 0,008 (n = 25) BPC 180 : 0,618; p = 0,001 (n = 25) ▪ À 60 minutes (n = 25) <ul style="list-style-type: none"> BPC 105 : 0,052 : NS (n = 25) BPC 118 : 0,213 : NS (n = 25) BPC 138 : 0,364 : NS (n = 25) BPC 153 : 0,364 : NS (n = 25) BPC 156 : 0,367 : NS (n = 25) BPC 180 : 0,504; p = 0,001 (n = 25) <p>Onde P100, temps de latence à 15 et à 60 minutes à 12 mois – régression multiple :</p> <p>NS (n = 25)</p> |
| | | <p>Lait maternel</p> <p>À 1 mois : 611,6^a</p> <p>À 3 mois : 588,2^a</p> | <p>À 12 mois – Onde P100 : Temps de latence et amplitude</p> <p>Aucune association significative observée entre les BPC dans le lait maternel et l'onde P100 (n = 25).</p> |

Note : NS=non significatif

^a Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^c Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

^d La moyenne a été calculée à partir des moyennes observées pour les congénères mesurés.

Tableau synthèse XVIII Tableau synthèse pondéré pour le système endocrinien

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|---|---|--|
| <i>Sandau et coll. (2002)</i> | <p>Canada – Québec : 10 femmes du Nunavik; 10 femmes de la Côte Nord; 10 femmes de la ville de Québec</p> <p>(Collecte entre 1993 et 1996)</p> <p>Étude transversale, exposition alimentaire par le poisson</p> | <p>Plasma du cordon</p> <p>Moyenne géométrique (étendue)</p> <p>Nunavik : 539 (110 – 2 228)^b</p> <p>Côte Nord : 968 (188 – 2 757)^b</p> <p>Ville de Québec : 301 (103 – 589)^b</p> | <p>Niveau de FT4, T3, TSH et TBG et le rétinol – comparaison des 3 régions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les niveaux des hormones étaient comparables dans le Nunavik et la Côte Nord (NS) ▪ Les niveaux de rétinol étaient comparables dans les trois régions (NS) <p>Niveau de FT4, T3, TSH et TBG – analyse de régression multiple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Corrélation entre ↑ de Σ OH-BPC et ↓ FT4, T3 et TBG; p < 0,05 ▪ Corrélation entre ↑ de Σ BPC ou de Σ OH-BPC et ↓ TSH; p < 0,05 ▪ Corrélation entre ↑ de Σ OH-BPC et de Σ PCP avec ↓ T3; p < 0,05 |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|---|---|---|
| <i>Takser et coll. (2005)</i> | <p>Canada-Québec (région du Sud-Ouest) -149 femmes enceintes (40 au premier trimestre et 109 au deuxième trimestre)</p> <p>(Collecte non disponible)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Plasma sanguin maternel durant la grossesse</p> <p>1^{er} trimestre Médiane (n = 39) : 58^c 5^e – 95^e centile : 28– 230^c</p> <p>2^e trimestre Médiane (n = 145) : 61^c 5^e – 95^e centile : 31 – 184^c</p> <p>3^e trimestre Médiane (n = 101) : 68^c 5^e – 95^e centile : 35 – 214^c</p> | <p>Concentration dans le plasma maternel de TT3, FT4 et TSH – analyse de régression</p> <p>Pendant la grossesse :</p> <p>TT3 : ↑ TSH : ↑ FT4 : ↓</p> <p>TT3 Corrélation négative (p < 0,01) avec : BPC 138 (n = 285) BPC 153 (n = 285) BPC 180 (n = 285) BPC totaux (n = 285)</p> <p>FT4 : NS (n = 285)</p> <p>TSH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 138 : NS (n = 285) ▪ BPC 153 : NS (n = 285) ▪ BPC 180 : corrélation positive; p < 0,01 (n = 285) ▪ BPC totaux : NS (n = 285) <hr/> <p>TT3, FT4 et TSH dans le plasma ombilical – analyse de régression</p> <p>TT3 : NS (n = 92) FT4 : NS (n = 92) TSH : NS (n = 92)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-----------------------------------|--|--|---|
| <i>Longnecker et coll. (2000)</i> | <p>États-Unis – Caroline du Nord : 160 paires de mère et leur enfant</p> <p>(Collecte 1978-1982) Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Exposition prénatale exprimée en équivalent BPC dans le lait à la naissance</p> <p>« Niveau bas » : < 1 530 (n=52)</p> <p>« Niveau moyen » : 1 530 – 2070 (n=53)</p> <p>« Niveau élevé » : > 2 070 (n = 55)</p> | <p>T3, T4, FT4 et TSH dans le sérum du cordon ombilical – analyse de régression</p> <p>TT4 : NS (n = 160)</p> <p>FT4 : NS (n = 160)</p> <p>lnTSH : NS (n = 160)</p> |
| | | <p>Lait maternel à 0 mois à des fins de comparaison avec les autres études</p> <p>772^a</p> | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|--|--|--|
| <i>Persky et coll. (2001)</i> | <p>États-Unis - Wisconsin, Michigan, Ohio, Illinois et Indiana :</p> <p>178 hommes et 51 femmes Consommateurs de +117 repas de poissons des Grands Lacs par année (E+). Personnes n'ayant pas consommé de poisson depuis un an et pas plus de six repas depuis 1970 (E-).</p> <p>(Collecte 1992-1994)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>Moyenne géométrique</p> <p>Hommes Groupe exposé : 822,2 Groupe de référence : 201,1</p> <p>Femmes Groupe exposé : 304,9 Groupe de référence : 157,1</p> | <p>Estrone sulphate, FSH, LH, SHBG, SHBG liée à la testostérone, testostérone libre et totale, T3, T4, FT4 et TSH – analyse de régressions multiples</p> <p>Hommes : Estrone sulphate, FSH, LH, SHBG, testostérone libre ou totale : NS (n = 178) SHBG lié à la testostérone : ↓; p < 0,05 (n = 178) T4 : ↓; p < 0,05 (n = 158) T3 et FT4 : NS (n = 158) TSH : NS (n = 169)</p> <p>Femmes : T4 : ↓; p < 0,05 (n = 49) FT4 : ↓; p < 0,05 (n = 49) T3 : NS (n = 49) TSH : NS (n = 49)</p> |
| | | <p>Le nombre de repas de poissons des Grands Lacs</p> | <p>Hommes : SHBG lié à la testostérone : ↓; p < 0,05 (n = 178) Estrone sulphate, FSH, LH, SHBG, Testostérone libre ou liée : NS T4, FT4, T3 et TSH : NS (n = 151 – 166)</p> <p>Femmes : T4 : ↓; p < 0,05 (n = 42) FT4 : ↓; p < 0,05 (n = 42) T3 et TSH : NS (n = 42)</p> |
| | | <p>Le nombre d'années de consommation des poissons des Grands Lacs</p> | <p>Hommes : TSH : ↓; p < 0,05 (n = 165) SHBG liée à la testostérone : ↓; p < 0,05 (n = 169)</p> <p>Femmes : T4 : ↓; p < 0,05 (n = 42) FT4 : ↓; p < 0,05 (n = 42) TSH : ↑; p < 0,05 (n = 49)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|--|---|--|
| <i>Schell et coll. (2002)</i> | <p>États-Unis – Akwesasne : 117 adolescents de la nation Mohawk âgés entre 10 et 16,9 ans</p> <p>(Collecte entre 1995 et 2000)</p> <p>Étude transversale</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>Moyenne : 246^b Limite maximale : 645^b</p> <p>Moyenne (Limite maximale)</p> <p>Congénères BPC Cl5-Cl9 : 150 (412)^b Mono-ortho-substitués : 16 (48)^b Di-ortho-substitués : 87 (234)^b Tri/tétra-orthosubstitués : 39 (192)^b</p> <p>Congénères BPC Cl1-Cl4 : 94 (269)^b Mono-ortho-substitués : 37 (116)^b Di-ortho-substitués : 37 (117)^b Tri/tétra-orthosubstitués : 9,5 (22)^b</p> | <p>Taux de TSH, FT4 et T4 – Analyse de régression multiple - Coefficient β</p> <p>BPC totaux : TSH : ↑ (β = 0,13; NS) FT4 : ↓ (β = -0,26; p ≤ 0,01; n = 113) T4 : ↓ (β = -0,20; p ≤ 0,01; n = 113) T3 : NS</p> <p>Congénères BPC Cl5-Cl9 : TSH : ↑ (β = 0,23; p ≤ 0,05; n = 113) FT4 : ↓ (β = -0,35; p ≤ 0,01; n = 113) T4 : ↓ (β = -0,28; p ≤ 0,01; n = 113) T3 : NS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mono-ortho-substitués : TSH : ↑ (β = 0,25; p ≤ 0,05; n = 113) FT4 : ↓ (β = -0,28; p ≤ 0,01; n = 113) T4 : ↓ (β = -0,2; p ≤ 0,05; n = 113) T3 : NS ▪ Di-ortho-substitués : TSH : ↑ (β = 0,25; p ≤ 0,05; n = 113) FT4 : ↓ (β = -0,30; p ≤ 0,01; n = 113) T4 : ↓ (β = -0,25; p ≤ 0,05; n = 113) T3 : NS ▪ Tri/tétra-orthosubstitués : TSH, T3 et T4 : NS FT4 : ↓ (β = - 0,20; p ≤ 0,05; n = 113) <p>Congénères BPC Cl1-Cl4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Di-ortho-substitués : TSH, T3 et T4 : NS FT4 : ↓ (β = -0,19; p ≤ 0,05; n = 113) <p>BPC 118, 138, 153, 163, 164, 170, 180, 183 et 187 : TSH : ↑ (β = 0,36; p ≤ 0,05) FT4 : ↓ (β = -0,35; p ≤ 0,01) T4 : ↓ (β = -0,28; p ≤ 0,01) 3 : NS</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--|--|---|---|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><i>Koopman-Esseboom et coll. (1994)</i></p> | <p>Pays-Bas : 105 paires de mère et enfant dans les cabinets des gynécologues ou des sage-femmes</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> | <p>Exposition prénatale</p> <p>Plasma du cordon ombilical</p> <p>Plasma maternel Dernier mois de grossesse Deux semaines après l'accouchement</p> | <p>TSH à 2 semaines – analyse de tendance</p> <p>Plasma du cordon ombilical ↑BPC → ↑TSH dans plasma des enfants à l'âge de 2 semaines; Tendance p <0,05</p> <p>Plasma maternel ↑BPC → ↑TSH dans plasma des enfants à l'âge de 2 semaines; Tendance < 0,05</p> |
| | <p>Étude transversale, exposition environnementale (origine industrielle)</p> | <p>Exposition postnatale par le lait maternel</p> <p>ng TEQ/kg lipides</p> <p>Total TEQ BPC-dioxine : Moyenne ± SD : 74,86 ± 2 6,19 Étendue : (30,85 –154,21)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niveau bas : ≤ 72,43 ▪ Niveau élevé : > 72,43 <p>TEQ PCDD et PCDF : Moyenne ± SD : 32,06 ± 11,26 Étendue : (12,44 – 76,43)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niveau bas : ≤ 30,75 ▪ Niveau élevé : > 30,75 <p>TEQ BPC coplanaires 77, 126, 169 : Moyenne ± SD : 19,95 ± 8,54 Étendue : (6,39 – 51,11)</p> <p>TEQ BPC non planaires Moyenne ± SD : 22,75 ± 8,96 Étendue : (8,52 – 58,19)</p> | <p>↑ BPC 137, 138 et 153 → ↑ TSH dans le plasma du cordon ombilical; p <0,01</p> <p>Total TEQ BPC-dioxine / élevé vs bas Plasma enfants à 2 semaines : FT4↓; p < 0,05</p> <p>TEQ PCDD et PCDF / élevé vs bas Plasma enfant 2 semaines : ↓TT4 et ↑TSH; p < 0,04 et p < 0,004 (n=78) Plasma enfant à 3 mois : ↑TSH; p < 0,0004 (n=78) Plasma cordon ombilical : ↑TSH; p < 0,05</p> <p>TEQ BPC coplanaires ↓ TT4 dans plasma maternel au 9^e mois grossesse; tendance p < 0,05 FT4 et TSH : NS</p> <p>Total TEQ BPC-dioxine, TEQ PCDD et PCDF, TEQ BPC coplanaires et TEQ BPC non planaires étaient corrélés avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ TT3 plasmatique maternelle au dernier mois de grossesse ▪ ↓TT3 et ↓ TT4 plasmatiques |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|---|---|---|
| <i>Fiolet et coll. (1997)</i> | <p>Pays-Bas – 93 paires de mère-enfant recrutées dans 20 centres de maternité à travers le pays</p> <p>(Collecte en 1993)</p> <p>Étude transversale</p> | <p>Exposition prénatale : lait maternel prélevé entre le 6^e et le 10^e jour après la naissance</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>BPC (15 congénères non identifiés) : 263,4 (102,5 – 606,7) « Niveau bas » : < 263,4 « Niveau élevé » : >263,4</p> <p>« dioxin-like » : 121,2 (53,3 – 295,9) « Niveau bas » : < 121,2 « Niveau élevé » : > 121,2</p> <p>ng/kg de lipides</p> <p>« non-ortho-substitués » : 142,5 (49,8 – 312,7) « Niveau bas » : < 142,5 « Niveau élevé » : > 142,5</p> <p>ng TEQ/kg de lipides</p> <p>PCDD et PCDF (17 congénères) : 21,6 (8,4 – 47,5) « Niveau bas » : < 21,6 « Niveau élevé » : > 21,6</p> | <p>Taux de T4 dans le sérum des nouveau-nés entre le 5^e et le 7^e jour –« Niveau élevé » vs « Niveau bas »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC (15 congénères non identifiés) : NS (n = 93) ▪ « dioxin-like » : ↓ (NS) ▪ « non-ortho-substitués » : ↓; p ≤ 0,05 (n = 93) ▪ PCDD et PCDF (17 congénères) : ↓; p ≤ 0,10 (n = 93) <p>Taux de T4 dans le sérum des nouveau-nés entre le 5^e et le 7^e jour – Analyse multivariée</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC (15 congénères non identifiés) : NS (n = 93) ▪ « dioxin-like » : NS ▪ « non-ortho-substitués » : NS ▪ PCDD et PCDF (17 congénères) : NS |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------|---|--|---|
| <i>Osius et coll. (1999)</i> | <p>Allemagne : 636 enfants dont 46,2% de filles (310) d'âge scolaire (2^{ème} année) (Collecte 1994-1995)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (proximité d'une industrie d'incinération des déchets)</p> | <p>Sang des enfants</p> <p>Moyenne géométrique (5^e au 95^e centile)</p> <p>BPC 118 6,679 (< LD - 13,36)^b</p> <p>BPC totaux estimée à partir de Σ BPC 138, 153, 180 :</p> <p>237 (85 - 753)^c</p> <p>BPC totaux estimée à partir de Σ BPC 118,138, 153, 170, 180, 183, 187 :</p> <p>207 (76 - 675)^c</p> | <p>Adolescents âgés de 7 à 10 ans – niveaux des hormones FT3, FT4 et TSH dans le sang – Régression linéaire multiple</p> <p>BPC 118 : FT₃ : NS (n = 319) FT₄ : NS (n = 319) TSH : ↑; p = 0,039 (n = 319)</p> <p>BPC 138 : FT₃ : ↓; p = 0,017 (n = 320) FT₄ : NS (n = 320) TSH : NS (n = 320)</p> <p>BPC 153 : FT₃ : ↓; p = 0,024 (n = 314) FT₄ : NS (n = 314) TSH : NS (n = 314)</p> <p>BPC 170 : -</p> <p>BPC 180 : FT₃ : ↓; p = 0,023 (n = 320) FT₄ : NS (n = 320) TSH : NS (n = 320)</p> <p>BPC 183 : FT₃ : ↓; p = 0,022 ; (n = 300) FT₄ : NS (n = 300) TSH : NS (n = 300)</p> <p>BPC 187 : FT₃ : ↓; p = 0,002 (n = 320) FT₄ : NS (n = 320) TSH : NS (n = 320)</p> <p>Σ BPC 138, 153, 180 : ↓ FT₃; p = 0,019 (n = 320) FT₄ : NS (n = 320) TSH : NS (n = 320)</p> <p>Σ BPC 118,138, 153, 170, 180, 183, 187 : -</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-----------------------------------|---|---|--|
| <i>Ribas-Fito et coll. (2003)</i> | <p>Espagne-Flix (Catalogne) 98 paires de mère-enfant dans une population exposée à des niveaux élevés de HBC (Collecte entre mars 1997 et décembre 1999)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sérum du cordon ombilical</p> <p>Médiane (n = 70) : 206^c</p> | <p>Niveau de TSH plasmatique chez le nouveau-né – Analyse de régression logistique</p> <p>% des nouveau-nés</p> <p>« Niveau bas » (TSH < 10 mU/L) : 89%</p> <p>« Niveau élevé » (TSH > 10 mU/L) : 11%</p> <p>Tous les nouveau-nés avaient un niveau normal de TSH (< 25 mU/L)</p> <p>Comparaison des charges corporelles (µg/kg de lipides) entre les deux groupes :</p> <p>« Niveau bas » (n = 60) Moyenne de la charge corporelle : 260^c Étendue de la charge corporelle : 214 – 321^c</p> <p>« Niveau élevé » (n = 10) Moyenne de la charge corporelle : 336^c Étendue de la charge corporelle : 176 – 627^c</p> <p>La différence est NS (n = 70)</p> <hr/> <p>OR de faire partie du groupe « Niveau élevé » (i.e. TSH > 10 mU/L) lorsque la charge corporelle est 2 fois plus élevée, après contrôle de l'âge gestationnel</p> <p>OR = 1,38 IC 95% = 0,75 – 2,57</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-----------------------------|--|--|--|
| <i>Sala et coll. (2001)</i> | <p>Espagne – Flix (Catalogne)</p> <p>608 individus âgés de plus de 14 ans (249 hommes et 359 femmes)</p> <p>- 328 personnes ont été recrutées de manière aléatoire dans la population générale - 280 personnes s'étaient portées volontaires</p> <p>Étude transversale</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>Moyenne (± SD)</p> <p>« Non ouvriers » : 932 (± 903)^c</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 932 (± 874)^f ▪ Hommes : 990 (± 1 078)^c <p>« Ouvriers » : 1 952 (± 3 642)^f</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 932 (± 874)^f ▪ Hommes : 2 098 (± 3 845)^c | <p>TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – analyse de régression multiple</p> <p>Ln (TSH) : NS (n = 608) FT₄ : NS (n = 192) T₄ totale : NS (n = 192) Ln (AST) : NS Ln (ALT) : NS Ln (GGT) : NS</p> |
| | | <p>Quartiles d'exposition</p> <p>« 1^{er} quartile » : 379 – 757^c « 2^e quartile » : 757 – 1 457^c « 3^e quartile » : > 1 457^c</p> | <p>TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – régression logistique</p> <p>Ln (TSH) : NS (n = 608) FT₄ : NS (n = 192) T₄ totale : NS (n = 192) Ln (AST) : NS Ln (ALT) : NS Ln (GGT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} quartile : NS - 2^e quartile : NS - 3^e quartile : ↑; p < 0,05 (n = 192) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|--|---|--|
| <i>Hagmar et coll. (2001a)</i> | <p>Suède – Côte Est Île de Lettonie – - 43 hommes suédois d'âge moyen = 42 ans (étendue = 23 – 69 ans) - 67 hommes de l'Île de Lettonie d'âge moyen = 48 ans (étendue = 24 – 79 ans)</p> <p>(Collecte en 1991 pour les suédois et en 1993 pour les hommes de l'Île de Lettonie)</p> <p>Étude transversale, Exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>BPC totaux « 10^e centile » : 639^a « 50^e centile » : 1 807^a « 90^e centile » : 5 750^a</p> <p>Cinq HO – BPC « 10^e centile » : 121 « 50^e centile » : 255 « 90^e centile » : 1 106</p> <p><i>Remarque :</i> La concentration du BPC 153 a été fournie et elle était de 721^a µg/kg de lipides pour le « 10^e centile », de 2 038^a et de 6 880^a pour le « 50^e centile » et le « 90^e centile » respectivement.</p> | <p>Niveau plasmatique de FSH, LH, de la prolactine, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, de SHBG, de la testostérone totale et libre – analyse de régression multiple</p> <p>BPC totaux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Testostérone libre : $r^2 = 0,12$; $p = 0,03$ ▪ TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, FSH, LH, SHBG et testostérone totale : NS (n = 110) <p>Cinq HO – BPC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Testostérone libre : $r^2 = 0,11$; $p = 0,004$ ▪ TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, FSH, LH, SHBG et testostérone totale : NS |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--------------------------------|---|--|---|
| <i>Hagmar et coll. (2001b)</i> | <p>Suède- Côte Est 182 épouses de pêcheurs âgées de 23 à 62 ans (Collecte en 1995)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Plasma sanguin</p> <p>Médiane (182 femmes) : 988^a Étendue : 99 – 4 823^a</p> | <p>Concentration plasmatique de TSH, TT3, TT4, FT3 et FT4 – Régression multiple linéaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TSH : NS (n = 182) ▪ TT3 : ↓; r = - 0,29; p < 0,001 (n = 182) ▪ FT3 : NS (n = 182) ▪ TT4 : NS (n = 182) ▪ FT4 : NS (n = 182) |
| | | <p>Plasma sanguin (32 femmes)</p> <p>« Groupe élevé » (les plus exposées, n = 16) Médiane : 1 687^a Étendue : 870 – 2 560^a</p> <p>« Groupe bas » (les moins exposées, n = 16)</p> <p>Médiane : 291^a Étendue : 135 – 439^a</p> | |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|--|---|--|
| <i>Rylander et coll. (2005)</i> | <p>Suède- 196 pêcheurs (médiane = 60 ans) et 184 épouses de pêcheurs (médiane = 64 ans) (Collecte non disponible)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>« 1^{er} tertile » : < 1 802^a</p> <p>« 2^e tertile » : 1 802 – 2 952^a</p> <p>« 3^e tertile » : > 2 952^a</p> | <p>Diabète sucré – Analyse de tendance</p> <p>Hommes : ↑; p = 0,005 (n = 196)</p> <p>Femmes : NS (n = 184)</p> <hr/> <p>OR si la charge corporelle en BPC est augmentée de 621^a µg/kg de lipides</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'ensemble du groupe OR = 1,16 IC 95% = 1,03 – 1,32; p = 0,03 (n = 380) ▪ Hommes OR = 1,20 IC 95% = 1,04 – 1,39; p = 0,01 (n = 196) ▪ Femmes OR = 1,06 IC 95% = 0,75 – 1,50; p = 0,94 (n = 184) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|--|--|--|
| <i>Langer et coll. (2003)</i> | <p>Slovaquie : 461 personnes (239 hommes et 222 femmes) sélectionnés selon leur lieu de résidence</p> <p>(Collecte en 1998)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale</p> | <p>Sérum sanguin</p> <p>Moyenne ± SE</p> <p>« Exposition basse » : < 18 800^a « Exposition élevée » : > 18 800^a</p> <p>Moyenne ± SD (étendue)</p> <p>4^e quartile « Secteur non pollué » : 5 455 ± 858^a (4 297 – 7121)^a « Secteur pollué » : 37 209 ± 22 205^a (18 974 – 114 183)^a</p> <p>Stratification selon le sexe</p> <p>Moyenne ± SD</p> <p>Femmes « Secteur non pollué » : 4 546 ± 944^a « Secteur pollué » : 12 080 ± 1 862^a</p> <p>Hommes « Secteur non pollué » : 4 379 ± 286^a « Secteur pollué » : 17 705 ± 2 717^a</p> | <p>Le volume moyen de la thyroïde – comparaison des deux groupes</p> <p>Moyenne ± SE</p> <p>« Exposition basse » : 14,2 ± 0,29 mL « Exposition élevée » : 18,7 ± 2,32 mL La différence est significative; p = 0,001 (n = 461)</p> <p>4^e quartile « Secteur non pollué » : 13,32 ± 5,26 mL « Secteur pollué » : 18,78 ± 7,80 mL La différence est significative; p = 0,016</p> <p>Stratification selon le sexe : Proportion des personnes avec volume de la thyroïde de plus de 20 mL</p> <p>Femmes Pas de différence entre les deux secteurs (n = 221)</p> <p>Hommes « Secteur non pollué » : 30,5% « Secteur pollué » : 6,1% La différence est significative; p = 0,001 (n = 240)</p> |

Note : NS = non significatif.

^a Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour le contenu lipidique.

^c Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique.

Tableau synthèse XIX Tableau synthèse pondéré pour les effets des BPC sur le système immunitaire

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|---|--|---|
| <i>Dewailly et coll. (2000)</i> | <p>Canada- Nord du Québec : 171 nouveau-nés recrutés dans les hôpitaux de Puvimtuq et Kuujuaq</p> <p>(Collecte de juin 1989 à septembre 1990)</p> <p>Étude cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale : Lait maternel au 3e jour après l'accouchement</p> <p>Moyenne géométrique : 1 695^a IC 95% : 1 446 – 1 984^a</p> <p>« 1^{er} tertile » : < 1 179^a « 2^e tertile » : 1 179 – 2 803^a « 3^e tertile » : > 2 383^a</p> | <p>1^{ère} année de vie – enfants allaités vs enfants non allaités - Nombre d'épisodes d'infections</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3 épisodes d'otites moyennes : NS (n = 118) ▪ Infections pulmonaires : ↑ chez enfants non allaités (p ≤ 0,05) <p>1^{re} année de vie – RR d'avoir ≥ 1 ou ≥ 3 épisodes d'otites moyennes aiguës chez enfants allaités vs enfants non allaités</p> <p>≥ 1 épisode</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 2^e tertile » : NS (n = 43) ▪ « 3^e tertile » : NS (n = 44) <p>≥ 3 épisodes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « 2^e tertile » : NS (n = 43) ▪ « 3^e tertile » : NS (n = 44) <p>Les paramètres immunitaires dans plasma enfants prélevé à 3, 7 et 12 mois</p> <p>Aucune association avec l'exposition prénatale (n = 98)</p> <p>Enfants allaités vs enfants non allaités</p> <p>À 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocytes: ↓; p ≤ 0,05 (n = 60) ▪ CD4 : ↓; p ≤ 0,05 (n = 52) ▪ Les lymphocytes, CD20, CD3, CD8, ratio CD4/CD8, Ig A, Ig G, Ig M: NS (n = 52 – 63) <p>À 7 et à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocytes, CD4, CD20, CD3, CD8, ratio CD4/CD8, Ig G, Ig M : NS (n = 60 – 69) ▪ IgA: ↓; p ≤ 0,05 (n = 65 à 7 mois et 66 à 12 mois) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement et type d'étude) | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------------------|--|---|--|
| <i>Belles-Iles et coll. (2000)</i> | <p>Canada- Nord du Québec : 108 paires de mère– enfant. La condition d'inclusion était la résidence à Sept-Îles et à Port Cartier (Référence) ou sur la Côte Nord (Exposés) depuis au moins 5 ans.</p> <p>(Collecte de novembre 1995 à mars 1997)</p> <p>Étude transversale, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Plasma du cordon ombilical</p> <p>Moyenne géométrique (IC 95%)</p> <p>Sujets exposés : 333 (254 – 434)^a</p> <p>Sujets de référence : 115 (98 – 131)^a</p> | <p>Comparaison des sujets exposés aux sujets de référence</p> <p>Proportion des lymphocytes et des cellules NK et de leurs marqueurs</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphocytes : NS (n = 89) ▪ CD3 : NS (n = 96) ▪ CD4 : NS (n = 96) ▪ CD8 : NS (n = 96) ▪ CD19 : NS (n = 96) ▪ CD56 : NS (n = 96) ▪ % CD45RA+CD4+ : p < 0,05 (n = 95) <ul style="list-style-type: none"> – Sujets exposés : 65,3% – Sujets de référence : 76,6% ▪ Ratio CD4/CD8 : NS (n = 96) ▪ IgM: ↓ de 26%; p < 0,05 (n = 96) ▪ IgG: ↑ de 18%; p < 0,05 (n = 97) ▪ NK : NS (n = 89) ▪ Lymphoprolifération <ul style="list-style-type: none"> – Mitogène Con A-5 ↓; p < 0,05 (n = 92) – Mitogène ConA-15 ↓; p < 0,05 (n = 92) <p>Paramètres immunitaires - analyse de corrélation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ % CD45RA+CD4+ : r = - 0,22 ; p = 0,03 (n = 96) ▪ Lymphoprolifération : <ul style="list-style-type: none"> – Mitogène Con A-5 : ↓; r = - 0,21 ; p < 0,05 (n = 91) – Mitogène ConA-15 : ↓; p ≤ 0,05 (n = 92) ▪ IgG : r = 0,35 ; p < 0,001 (n = 97) ▪ IgM : NS (n = 96) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---------------------------------|---|---|---|
| <i>Dallaire et coll. (2004)</i> | <p>Canada-Nord du Québec : 199 enfants nés à Puvirnituq, Inukjuaq et Kuujjuarapik.</p> <p>(Collecte entre novembre 1995 et mars 2001)</p> <p>Étude cohorte prospective, exposition environnementale (poisson)</p> | <p>Exposition prénatale Plasma maternel à la naissance</p> <p>Moyenne géométrique (n = 199) : 634^a IC 95% : 568 – 702^a</p> <p>« 1^{er} quartile » (référence) < 358^a « 2^e quartile » : 358 – 612^a « 3^e quartile » : 612 – 1 056^a « 4^e quartile » : > 1 056^a</p> | <p>Comparaison des incidences d'infections chez les enfants du 2^e, 3^e et 4^e quartile par rapport au 1^{er}</p> <p>Différence non significative</p> <p>Durant les 6 et les 12 premiers mois de la vie - RR (IC 95%) pour 2^e, 3^e et 4^e quartile par rapport au 1^{er}</p> <p>Pendant les 6 premier mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ URTI : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92, 91) ▪ OM : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92, 91) ▪ GI : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92, 91) ▪ LRTI : <ul style="list-style-type: none"> – NS pour le 2e et 4e quartile (n = 86, 91) – 3e quartile : 1,68 (1,00 - 2,81) (n = 92) ▪ Toutes les infections : Tendance p < 0,05 <p>Pendant les 12 premier mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ URTI : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92, 91) ▪ OM : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92, 91) ▪ GI : <ul style="list-style-type: none"> – 2e et 4e quartile : NS (n = 86, 91) – 3e quartile : 1,59 (1,01 - 2,49) (n = 92) ▪ LRTI : NS pour le 2^e, 3^e et 4^e quartile (n = 86, 92, 91) <p>Toutes les infections : Tendance NS</p> |
| | | <p>Exposition postnatale : Plasma des enfants à 7 mois</p> <p>Moyenne géométrique (n = 172) : 473 IC 95% : 374 – 577^a</p> <p>« 1^{er} quartile » (référence) : < 174^a « 2^e quartile » : 174 – 592^a « 3^e quartile » : 592 – 1 237^a « 4^e quartile » : > 1 237^a</p> | <p>Aucune association entre l'exposition postnatale au BPC et l'incidence des maladies infectieuses</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|------------------------|---|---|---|
| <i>Dallaire (2005)</i> | <p>Canada – Nunavik</p> <p>343 enfants âgés de 5 à 6 ans</p> <p>(Collecte entre 1993 et 1996 dans deux centres hospitaliers du Puvirnituk et Kuujuaq)</p> <p>Étude de cohorte rétrospective</p> | <p>Sang du cordon ombilical</p> <p>Moyenne géométrique : 582^a</p> <p>« 1^{er} quartile » : 239^a</p> <p>« 2^e quartile » : 483^a</p> <p>« 3^e quartile » : 751^a</p> <p>« 4^e quartile » : 1 424^a</p> | <p>De 0 à 5 ans, incidence des OMA, IVRI et IRVS – Analyse de régression multiple et logistique</p> <p>OMA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle A (n = 330) Variable continue : NS Variable catégorique : RR (IC 95%) « 1^{er} quartile » : 1 « 2^e quartile » : 1,15 (1,01 – 1,31) « 3^e quartile » : 1,26 (1,11 – 1,43) « 4^e quartile » : 1,37 (1,20 – 1,55) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle B (n = 90) Variable continue : NS Variable catégorique : NS <p>IRVI</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle A (n = 330) Variable continue : 1,135 (1,036 – 1,243) Variable catégorique : RR (IC 95%) « 1^{er} quartile » : 1 « 2^e quartile » : 1,39 (1,16 – 1,66) « 3^e quartile » : 1,25 (1,04 – 1,50) « 4^e quartile » : 1,44 (1,20 – 1,72) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle B (n = 90) Variable continue : NS Variable catégorique : RR (IC 95%) « 1^{er} quartile » : 1 « 2^e quartile » : 2,56 (1,70 – 3,85) « 3^e quartile » : NS « 4^e quartile » : 1,71 (1,14 – 2,57) <p>IRVS : Variable continue et catégorique</p> <p>Modèle A : NS (n = 330)</p> <p>Modèle B : NS (n = 90)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--|---|--|---|
| Weisglass-Kuperus et coll. (1995) | <p>Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche (Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte, exposition environnementale</p> | <p>Plasma maternel</p> <p>Moyenne (± SD)</p> <p>Groupe total (n = 206) : 555 ± 242^b</p> | <p>De 0 à 18 mois – le nombre d'épisodes de rhume, d'amygdalite et d'otites</p> <p>NS (n = 206)</p> <p>Le taux des anticorps anti- rougeole, rubéole et oreillons : NS (n = 206)</p> |
| | | <p>Plasma maternel</p> <p>Sous groupe (n = 55) : 518 ± 214^b</p> | <p>À 0, 3 et 18 mois – paramètres immunitaires – analyse de corrélation</p> <p>À 0 mois : NS (n = 43) À 3mois : NS (n = 48) À 18 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CD3+CD8+ : ↑; r = 0,38; p ≤ 0,05 (n = 43) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 43) |
| | | <p>Exposition prénatale : Lait maternel prélevé deux semaines après l'accouchement (n = 55)</p> <p>Moyenne (± SD) (ng/kg de lipides)</p> <p>17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC : 64,20 ± 19,08</p> | <p>À 0, 3 et 18 mois – paramètres immunitaires – analyse de corrélation</p> <p>À 0 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TcRγδ+ : ↑; r = 0,50; p ≤ 0,05 (n = 19) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 19) <p>À 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monocytes : ↓; r = -0,64; p ≤ 0,01 (n = 19) ▪ Granulocytes : ↓; r = -0,47; p ≤ 0,05 (n = 19) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 19) <p>À 18 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CD4+CD3+ : ↑; r = 0,65; p ≤ 0,01 (n = 12) ▪ TcRαβ+ : ↑; r = 0,57; p ≤ 0,01 (n = 12) |
| | | <p>Exposition postnatale : Lait maternel prélevé deux semaines après l'accouchement (n = 55)</p> <p>(ng/kg de lipides)</p> <p>17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC : (64,20 ± 19,08) x le nombre de semaines d'allaitement</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 3mois : <ul style="list-style-type: none"> – Monocytes : ↓; r = -0,49; p ≤ 0,01 (n = 19) – Granulocytes : ↓; r = -0,55; p ≤ 0,05 (n = 19) – Marqueurs des lymphocytes B; CD19 et/ou 20 : ↓; r = -0,45; p ≤ 0,05 (n = 19) ▪ À 18 mois : NS (n = 12) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---|---|--|--|
| <i>Weisglas-Kuperus et coll. (2000)</i> | <p>Pays Bas : 207 paires de mère-enfant caucasiennes.</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Plasma maternel</p> <p>Médiane (étendue) Tout le groupe : 510 (145 – 1 812)^b Sous-groupe de 85 enfants : 446 (145 – 1 174)^b</p> | <p>Paramètres immunitaires à 3,5 ans – analyse de corrélation</p> <p>Sous-groupe de 85 enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphocytes B + T; CD3+, CD3+CD8+, TcRαβ+, CD4+CD45RO+, CD3+HLA-DR+ : ↑; p<0,02 (n = 84) ▪ Monocytes, granulocytes, les CD3+CD4+, CD4+CD45RA+, TcRγδ+ et les marqueurs cellules B, NK : NS (n = 84) <p>Prévalence des infections et allergies Tout le groupe : NS (n = 175)</p> |
| | | <p>Plasma du cordon ombilical</p> <p>Médiane (étendue) Tout le groupe : 328 (65 – 1 704)^b Sous-groupe de 85 enfants : 287(65 – 1 621)^b</p> | <p>Paramètres immunitaires à 3,5 ans – analyse de corrélation</p> <p>Sous-groupe de 85 enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les lymphocytes B + T : ↑; p<0,05 ▪ CD3+CD8+, CD4+ CD45RO+, CD3+ HLA-DR+ : ↑; p < 0,04 (n = 84) ▪ Monocytes granulocytes, les CD3+, CD3+CD4+, TcRαβ+, TcRγδ+ CD4+CD45RA+, et les marqueurs cellules B, NK : NS (n = 84) <p>Prévalence des infections et allergies Tout le groupe : NS (n = 175)</p> |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|--|---|---|--|
| <p style="text-align: center;"><i>Weisglas-Kuperus et coll. (2000) (suite)</i></p> | <p>Pays Bas : 207 paires de mère-enfant caucasiennes.</p> <p>(Collecte juin 1990-février 1992)</p> <p>Étude de cohorte prospective, exposition environnementale</p> | <p>Plasma enfants à 42 mois</p> <p>Tout le groupe : 112 (25 – 1 841)^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants non allaités : 65 (25 - 143)^b ▪ Enfants allaités : 280 (72 – 1 841)^{cj} <ul style="list-style-type: none"> – Allaités <16 semaines : 187 (75 –359)^b – Allaités ≥16 semaines : 324 (72 – 1 841)^b <p>Sous-groupe de 85 enfants : 81 (25 – 661)^b</p> | <p>Infections selon la durée d'allaitement - OR (IC95%) relié à ↑ de 312^b µg/kg de lipides</p> <p>Prévalence otites moyennes, varicelle et réactions allergiques : ↑; p < 0,03 (n = 175)</p> <p>Enfants allaités vs non allaités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otites moyennes, varicelle et réactions allergiques : NS (n = 175) <p>Enfants allaités < 16 vs enfants allaités ≥ 16 semaines Otite moyenne, varicelle et réactions allergiques : NS (n = 91)</p> |
| | | <p>Lait maternel</p> <p>(ng/kg de lipides)</p> <p>TEQ BPC coplanaires : 14,9 TEQ mono-ortho BPC : 14,0 TEQ dioxines : 35,8</p> | <p>Otites moyennes récurrentes – prévalence</p> <p>Enfants allaités vs non allaités : NS</p> <p>De 0 à 42 mois – Prévalence des OM récurrentes – OR (IC 95%) reliée à ↑ de 1 ng TEQ/kg lipides</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEQ BPC coplanaires : 1,10; p = 0,04 (n = 81) ▪ TEQ mono-ortho BPC : 1,17; p = 0,01 (n = 85) ▪ TEQ dioxines : 1,06; p = 0,04 (n = 71) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|---|---|---|--|
| Weisglas-Kuperus et coll. (2004) | Pays Bas : 207 paires de mère-enfant caucasiennes. (Collecte juin 1990-février 1992) | Plasma maternel Médiane (n = 167) : 507,9 ^b Étendue : 180,0 – 1 256 ^b | De 3 à 7 ans – Otites moyennes récurrentes, varicelle et crise d'asthme – OR (IC 95%) – « Élevé » vs « Bas » <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otites moyennes récurrentes : NS (n = 167) ▪ Varicelle : 0,53 (0,30 – 0,94); p = 0,03 (n = 167) ▪ Réactions allergiques : NS (n = 167) ▪ Nombre de crises d'asthme les 12 derniers mois : <ul style="list-style-type: none"> – ≤ 1 crise : 0,59 (0,36 – 0,97) (n = 167) – > 1 crise : NS (n = 167) |
| | Étude de cohorte prospective, exposition environnementale | Plasma cordon ombilical Médiane (n = 152) : 335,8 ^b Étendue : 65,51 – 1 630 ^b | |
| | | Lait maternel (n = 86) BPC totaux : 894,3 (389,8 – 1834) ^a Σ BPC ₂₀ non dioxin-like : 440 (200 – 890) ^a Total TEQ : 67,1 (27,7 – 135,2) ng/kg de lipides | De 3 à 7 ans – Otites moyennes récurrentes, varicelle et crise d'asthme – OR (IC 95%) – « Élevé » vs « Bas » <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otites moyennes récurrentes : 1,19 (1,01 – 1,41); p = 0,04 (n = 167) ▪ Varicelle : NS (n = 167) ▪ Réactions allergiques : NS (n = 167) ▪ Nombre de crises d'asthme les 12 derniers mois : <ul style="list-style-type: none"> – ≤ 1 crise : NS (n = 167) – > 1 crise : NS (n = 167) Otites moyennes récurrentes, varicelle et crise d'asthme chez enfants de 3 à 7 ans - OR (IC 95%) – enfants allaités > 16 semaines vs enfants allaités entre 6 et 16 semaines <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otites moyennes récurrentes : 0,04 (0,00 – 0,89); p = 0,04 (n = 92) ▪ Varicelle : NS (n = 92) ▪ Réactions allergiques : NS (n = 92) ▪ Nombre de crises d'asthme les 12 derniers mois : <ul style="list-style-type: none"> – ≤ 1 crise : NS (n = 92) – > 1 crise : NS (n = 92) |

| Étude | Population à l'étude (période de recrutement) et type d'étude | Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle en BPC totaux pondérés et ajustés aux lipides (µg/kg de lipides) | Effets sur la santé observés |
|-------------------------------|--|--|---|
| <i>Arnold et coll. (1999)</i> | <p>Canada Étude expérimentale chez les singes - 10 Cynomolgus et 6 Rhésus ont reçu 7,5 µg/kg/j de BPC dissous dans soit une formulation liquide (F) ou dans de l'huile de maïs (H) pendant 20 semaines. - 6 Cynomolgus et 3 Rhésus2 femelles) sans ajout de BPC dans l'alimentation</p> <p>Exposition alimentaire postnatale</p> | <p>Tissu adipeux</p> <p>Moyenne ± SD</p> <p>Rhésus / F</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traités : 1695,6 ± 539,9 ▪ Contrôles : 118,7 <p>Rhésus/ H</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traités : 5008,9 ± 2065,0 ▪ Contrôles Non déterminé <p>Cynomolgus/ F</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traités : 2470,6 ± 510,0 ▪ Contrôles : 129,4 ± 106,7 | <p>Analyse hématologique – comparaison des groupes traités aux groupes non traités</p> <p>Cynomolgus : NS Rhésus : le groupe traité présentait pls de plaquettes (p = 0,023) et cette association disparaissait près stratification avec le sexe.</p> <p>Paramètres immunitaires - comparaison des groupes traités aux groupes non traités chez les Rhésus et Cynomolgus à semaine 1 à 3</p> <p>IgG et IgM anti –SRBC : NS sauf chez Cynomolgus pour les IgG à sem 1 où ↓; p = 0,03</p> <p>Cytométrie – comparaison des groupes traités aux groupes non traités</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphocytes T totaux, CD4, CD8 : NS ▪ NK: NS ▪ Lymphocytes B (valeurs absolues) <ul style="list-style-type: none"> – Cynomolgus: p = 0,005 – +% Rhésus: NS ▪ Lymphoprolifération: NS ▪ Marqueurs HLA-DR <ul style="list-style-type: none"> – Rhésus: ↓; p < 0,03 – Cynomolgus: NS |

Note : NS=non significatif; OMA = otites moyenne aigu; IVRI = infection des voies respiratoires inférieures; IVRS = infection des voies respiratoires supérieures; Modèle A = un modèle qui tient compte des données recueillies dans les dossiers médicaux des participants; Modèle B = un modèle qui tient compte des données recueillies lors d'entrevues avec les participants;

^a Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux.

^b Valeur pondérée pour exprimer les BPC totaux et ajustée pour le contenu lipidique⁵⁵⁵.

