

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Effets non cancérogènes associés aux BPC : Revue critique des études
épidémiologiques et analyse du lien de causalité

Par

Naïma El Majidi

Département de santé environnementale et santé au travail

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.SC.)

en Santé environnementale et santé au travail

Janvier, 2007

©Naïma El Majidi, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Effets non cancérogènes associés aux BPC : Revue critique des études
épidémiologiques et analyse du lien de causalité

Présenté par :
Naima El Majidi

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Le professeur Adolph Vyskocil
Président-rapporteur

Le professeur Gaétan Carrier
Directeur de recherche

La professeure Michèle Bouchard
Codirectrice de recherche

Le professeur Michel Charbonneau
Membre du jury

SOMMAIRE

Cette recherche vise à vérifier si une relation causale existe entre l'exposition environnementale aux BPC et des effets non cancérogènes sur la santé : altération du développement psychomoteur et mental de l'enfant, des systèmes reproducteur, nerveux, endocrinien et immunitaire.

Une analyse critique de l'ensemble des études épidémiologiques portant sur la relation entre la charge corporelle en BPC et les effets toxiques étudiés a été réalisée. Le lien de causalité entre les BPC et chacun des effets a été vérifié en appliquant la grille des critères proposés par Hill (1965) à l'ensemble des résultats obtenus dans les études. La grande variabilité à la fois des biomarqueurs de l'exposition et des indicateurs d'effet rendait difficile la comparaison directe des données publiées. Pour y remédier, les concentrations mesurées par les auteurs ont été standardisées en équivalent de BPC totaux ajustés au contenu lipidique plasmatique ($\mu\text{g BPCeq /kg}$ lipides plasmatiques). Pour plusieurs critères de Hill analysés, des contradictions entre les résultats d'études épidémiologiques portant sur les mêmes effets ont été constatées. Une concentration de référence, en dessous de laquelle aucun effet étudié n'a été détecté, a été établie à $900 \mu\text{g}$ de BPCeq /kg de lipides plasmatiques. Aujourd'hui, la charge corporelle de la population Canadienne non autochtone est inférieure à cette valeur et, à cause de charges corporelles accumulées antérieurement, environ 2,5% de la population autochtone du nord Canadien présentent des concentrations supérieures à cette référence. Dans le futur, la moyenne des concentrations de l'ensemble des Canadiens tendra vers $50 \mu\text{g/kg}$ de lipides plasmatiques.

Mots clés : BPC, effets non cancérogènes, développement psychomoteur et mental de l'enfant, système reproducteur, système nerveux, système endocrinien, système immunitaire, standardisation de l'exposition, critères de Hill, concentration biologique sans effet nocif

TABLE DES MATIÈRES

PAGE TITRE	II
IDENTIFICATION DU JURY	III
SOMMAIRE	IV
TABLE DES MATIÈRES	VI
TABLE DES FIGURES	VIII
TABLE DES TABLEAUX	IX
TABLE DES TABLEAUX SYNTHÈSES	XII
TABLE DES ANNEXES	XIII
LISTE DES SIGLES ET LA LISTE DES ABRÉVIATIONS	XIV
REMERCIEMENTS	XX
1 INTRODUCTION	2
1.1 Sources d'exposition aux BPC	3
1.2 Toxicité des BPC	5
2 OBJECTIFS	10
2.1 Objectif général	10
2.2 Objectifs spécifiques	10
3 MÉTHODOLOGIE	12
3.1 Revue et analyse descriptive des études portant sur les effets toxiques non cancérogènes associés aux BPC	12
3.2 Analyse critique des études portant sur les effets toxiques non cancérogènes associés aux BPC	13
3.3 Détermination d'une valeur biologique de référence pour les effets non cancérogènes des BPC	16

4	RÉSULTATS	18
4.1	La séquence temporelle.....	18
4.2	Les effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant.....	19
4.2.1	Constance de l'association observée	20
4.2.2	Existence d'un gradient « concentration – réponse »	74
4.2.3	Force d'association.....	78
4.2.4	Spécificité de l'association entre l'agent et l'effet sanitaire	82
4.3	Les effets des BPC sur la reproduction	83
4.3.1	Constance de l'association observée	83
4.3.2	Existence d'un gradient « concentration-réponse »	103
4.3.3	Force de l'association	105
4.4	Les effets des BPC sur le système neurologique	106
4.4.1	Constance de l'association observée	106
4.4.2	Existence d'un gradient « concentration-réponse »	119
4.4.3	Force de l'association	122
4.5	Les effets des BPC sur le système endocrinien	123
4.5.1	Effets des BPC sur le système endocrinien chez la femme enceinte ou chez l'enfant en bas âge	124
4.5.2	Effets des BPC sur le système endocrinien chez l'adolescent.....	138
4.5.3	Effets des BPC sur le système endocrinien chez la femme non enceinte et chez l'homme....	141
4.5.4	Existence d'un gradient « concentration-réponse »	156
4.5.5	Force d'association.....	161
4.6	Les effets des BPC sur le système immunitaire	161
4.6.1	Constance de l'association observée	162
4.6.2	Existence d'un gradient « concentration-réponse »	181
5	DISCUSSION ET PROPOSITION D'UNE VALEUR BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE POUR LES EFFETS NON-CANCÉROGÈNES DES BPC..	184
5.1	Discussion sur l'analyse critique de l'ensemble des effets non cancérogènes étudiés....	184
5.2	Indications sur une concentration de BPC sans effets non cancérogènes sur la santé chez l'humain	194
	BIBLIOGRAPHIE	199
	ANNEXES	219

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1-1: REPRÉSENTATION DE LA STRUCTURE GÉNÉRALE D'UNE MOLÉCULE DE BPC ($x + y = 1$ à 10)	2
FIGURE A1-1: INTERRELATION HYPOTHALAMUS – HYPOPHYSE - THYROÏDE.	304

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1-1: CONGÉNÈRES DE BPC LES PLUS SOUVENT MESURÉES DANS LES TISSUS HUMAINS POUR UN NIVEAU D'EXPOSITION CORRESPONDANT AU BRUIT DE FOND	4
TABLEAU 4-1: RÉSULTATS DE L'ÉTUDE AYANT ANALYSÉ L'EFFET DES BPC SUR LE DÉVELOPPEMENT FOETAL	21
TABLEAU 4-2 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION PRÉNATALE AUX BPC ET LE POIDS À LA NAISSANCE	23
TABLEAU 4-3 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES SCORES AUX TESTS « NBAS » ET « PRECHTL NEUROLOGICAL EXAM ».....	28
TABLEAU 4-4 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES SCORES AU TEST « BAYLEY ».....	33
TABLEAU 4-5 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES SCORES AU TEST « FTII ».....	39
TABLEAU 4-6 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES SCORES AU TEST « MCCARTHY ».....	43
TABLEAU 4-7: RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES SCORES AU TEST « K-ABC ».....	47
TABLEAU 4-8 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES SCORES OBTENU AU TEST « RDLS »	50
TABLEAU 4-9: RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES SCORES QI ÉVALUÉS PAR LE « WISC » À L'ÂGE SCOLAIRE	54
TABLEAU 4-10 : 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.....	56
TABLEAU 4-11: 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.....	60
TABLEAU 4-12: 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 ».....	64
TABLEAU 4-13: 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 ».....	67
TABLEAU 4-14 : 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	69
TABLEAU 4-15: RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LE DÉLAI À CONCEVOIR CHEZ LA FEMME.....	86
TABLEAU 4-16 : 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.....	89

TABLEAU 4-17 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LES EFFETS DES BPC SUR LE DÉLAI À CONCEVOIR CHEZ L'HOMME	91
TABLEAU 4-18: RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LA QUALITÉ DU SPERME	93
TABLEAU 4-19 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE CHEZ LA FILLE	97
TABLEAU 4-20 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LE DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE CHEZ LE GARÇON	101
TABLEAU 4-21: 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	108
TABLEAU 4-22 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES EFFETS SUR L'INHIBITION DE LA RÉPONSE CHEZ L'ENFANT	112
TABLEAU 4-23 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES EFFETS SUR L'AUDITION CHEZ L'ENFANT	115
TABLEAU 4-24 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA VISION CHEZ L'ENFANT	118
TABLEAU 4-25: 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	126
TABLEAU 4-26: RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'EFFET DES BPC SUR LES HORMONES THYROÏDIENNES ET DE TSH CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	129
TABLEAU 4-27 : 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.	131
TABLEAU 4-28: RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'EFFET DES BPC SUR LES HORMONES THYROÏDIENNES ET LA TSH CHEZ L'ENFANT EN BAS ÂGE	137
TABLEAU 4-29: RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LES EFFETS SUR LE NIVEAU DES HORMONES THYROÏDIENNES CHEZ L'ADOLESCENT.....	139
TABLEAU 4-30: RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ L'EFFET DES BPC SUR LES HORMONES THYROÏDIENNES ET DE TSH CHEZ L'ADOLESCENT	141
TABLEAU 4-31 : 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.....	143
TABLEAU 4-32: 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.....	148
TABLEAU 4-33 : 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.....	150
TABLEAU 4-34 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LE DIABÈTE CHEZ LA FEMME NON ENCEINTE ET CHEZ L'HOMME	153
TABLEAU 4-35 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LE TAUX DES HORMONES STÉROÏDIENNES	155
TABLEAU 4-36: RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LA PRÉVALENCE DES OTITES MOYENNES	164
TABLEAU 4-37: RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	170

TABLEAU 4-38: RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES.....	172
TABLEAU 4-39 : RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT ANALYSÉ LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AUX BPC ET LA VARIATION DES PARAMÈTRES IMMUNITAIRES	176
TABLEAU A1-1: 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).....	268

TABLE DES TABLEAUX SYNTHÈSES

TABLEAU SYNTHÈSE I : EFFETS DES BPC SUR LE DÉVELOPPEMENT MENTAL ET MOTEUR DE L'ENFANT	363
TABLEAU SYNTHÈSE II: EFFETS DES BPC SUR LA REPRODUCTION	395
TABLEAU SYNTHÈSE III : EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME NEUROLOGIQUE.....	409
TABLEAU SYNTHÈSE IV: EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN.....	416
TABLEAU SYNTHÈSE V: EFFETS DES BPC SUR LE MÉTABOLISME.....	431
TABLEAU SYNTHÈSE VI: EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	432
TABLEAU SYNTHÈSE VII : TABLEAU SYNTHÈSE PONDÉRÉ POUR LES EFFETS DES BPC SUR LE DÉVELOPPEMENT MENTAL ET MOTEUR DE L'ENFANT	444
TABLEAU SYNTHÈSE VIII : TABLEAU SYNTHÈSE PONDÉRÉ POUR LES EFFETS DES BPC SUR LA REPRODUCTION.....	476
TABLEAU SYNTHÈSE IX : TABLEAU SYNTHÈSE PONDÉRÉ EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME NEUROLOGIQUE	488
TABLEAU SYNTHÈSE X : TABLEAU SYNTHÈSE PONDÉRÉ POUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN.....	496
TABLEAU SYNTHÈSE XI : TABLEAU SYNTHÈSE PONDÉRÉ POUR LES EFFETS DES BPC SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	511

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : SYNTHÈSE DES ÉTUDES PORTANT SUR LES EFFETS TOXIQUES NON CANCÉROGÈNES ASSOCIÉS À L'EXPOSITION AUX BPC	219
ANNEXE 2 : TABLEAUX SYNTHÈSES SUR LES EFFETS DES BPC SUR LA SANTÉ HUMAINE	362
ANNEXE 3 : TABLEAUX DE CONVERSION POUR LA STANDARDISATION DES MESURES BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION AUX BPC.	440
ANNEXE 4 : TABLEAUX SYNTHÈSES PONDÉRÉS SUR LES EFFETS DES BPC SUR LA SANTÉ HUMAINE.....	443

LISTE DES SIGLES ET LA LISTE DES ABRÉVIATIONS

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 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.

BPC : biphényles polychlorés (209 congénères incluant les formes coplanaires et non coplanaires)

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 suppresseurs (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.

Congénères de BPC : au nombre de 209 molécules, ils diffèrent entre eux par le nombre et/ou par la position des atomes de chlore sur le noyau biphenyle

CPP : cohorte d'enfants suivis dans le cadre du Projet de Collaboration Périnatal à travers les États-Unis

California Verbal Learning Test (CVLT) : test qui permet d'évaluer la fonction mnésique à court et à long terme

CYP-1A : isoenzyme faisant partie du groupe des cytochromes P-450

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. Ces BPC possèdent la forme coplaire.

DJA : dose journalière admissible

EQPM : concentration convertie pour être exprimée en équivalent plasmatique maternel.

ER : récepteur d'oestrogène

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

Follicle-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 : œstrogène 17- β -estradiol

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

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

Isomères de BPC : il s'agit de congénères possédant le même nombre d'atomes de chlore mais dont la position sur le noyau phénylique varie

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, correspond à la traduction anglaise du rapport des cotes en français

PCDD : polychlorodibenzodioxines

PCDF : polychlorodibenzofurannes

PDI : volet psychomoteur du test « Bayley »

MDI : volet mental du test « Bayley »

Prechtl 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 thyroostimulante

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

Wechsler Memory Scale (WMS) : test qui évalue la mémoire à long et à court terme chez l'adulte.

Wechsler 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.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) : test qui évalue la fonction exécutive.

Wide Range Achievement Test (WRAT) : test qui permet d'apprécier les niveaux en orthographe et en calcul chez l'enfant à l'âge scolaire.

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.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Professeur Gaétan Carrier de la confiance qu'il m'a témoignée en m'associant à ce projet de recherche. Sa présence tout au long de ce travail, ses conseils judicieux, son enseignement riche et précieux m'ont permis de mener à terme ce travail dans un esprit d'épanouissement et de convivialité. Je vous remercie, Gaétan, de l'enthousiasme dont vous avez fait preuve à me transmettre votre expertise dans le domaine de l'analyse du risque toxicologique. J'ai pu apprécier quotidiennement votre rigueur scientifique qui n'a d'égale que votre intégrité et vos qualités humaines.

Je tiens à remercier la Professeure Michèle Bouchard de son dynamisme, son appui scientifique et son enseignement. Je te remercie, Michèle, de l'intérêt et de la gentillesse dont tu as fait preuve à mon égard tout au long de ce projet.

J'aimerais remercier Nathalie H. Gosselin pour son soutien, ses suggestions et pour nos échanges toujours enrichissants.

Je voudrais remercier mes collègues, Nolwenn Noisel et Marie-chantale Fortin, de leur générosité et de leur amitié. Merci Nolwenn de ton appui « hautement » technique et de ton support et merci Marie d'avoir partagé avec moi tes connaissances en neurologie.

Je ne remerciais jamais assez mes parents de leur support indéfectible dans toutes les étapes de ma vie. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance, de mon affection et de ma grande admiration.

Finalement, je remercie de tout mon coeur mes enfants et mon compagnon de toujours sans qui cette aventure n'aurait pas été envisageable. Merci d'avoir su m'encourager avec humour et tendresse et de m'avoir aidé à trouver mon chemin dans ce pays qui est devenu mien, le Québec. Je vous aime.

À M'Hammed,
Tes enseignements m'accompagnent.
Tu me manques beaucoup.

CHAPITRE 1
INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Les BPC forment un groupe de composés chimiques synthétiques qui font partie de la grande famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Ces substances, dont la forme générale est $C_{12}H_{10-n}Cl_n$, sont formées d'un noyau biphenyle ($C_{12}H_{10}$) sur lequel un ou plusieurs atomes d'hydrogènes sont substitués par des atomes de chlore. Les différents congénères de BPC peuvent ainsi comprendre de un à dix atomes de chlore (Figure 1-1).

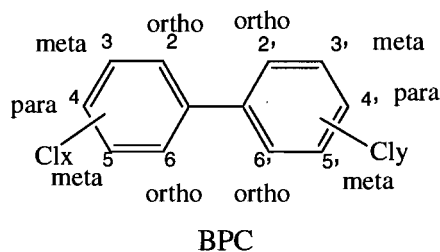


Figure 1-1: Représentation de la structure générale d'une molécule de BPC ($x + y = 1$ à 10)

Au total, on dénombre 209 congénères qui diffèrent entre eux par le nombre et/ou par la position des atomes de chlore sur le noyau biphenyle et qui peuvent être regroupés en dix séries d'homologues allant de mono- à déca-chlorobiphényles. Chacune de ces séries est composée d'isomères soit, de congénères possédant le même nombre d'atomes de chlore mais dont la position sur le noyau phénylique varie (Carrier, 1991). Tel qu'indiqué à la Figure 1-1, les positions des atomes de chlore sur les noyaux phényliques 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 1-1). Pour des fins de classification, Ballschmiter et Zell (1980) ont assignés des numéros à chacun des 209 congénères de BPC.

1.1 Sources d'exposition aux BPC

Les BPC ont été synthétisés pour la première fois en 1881 en Allemagne et ont connu un développement industriel considérable entre 1930 et 1970. Jusque vers 1968, les BPC étaient considérés comme l'une des merveilles de l'industrie chimique. Ceci était attribuable à leur grande stabilité thermique, leur faible inflammabilité, leur point d'ébullition élevé et leur faible tension de vapeur. Au Canada, les BPC ont été largement utilisés dans le secteur public par les compagnies hydroélectriques, en foresterie, dans l'industrie des pâtes et papier, dans les installations gouvernementales et dans les mines (Carrier, 1991). Les BPC ont aussi été utilisés, dans une moindre mesure, dans l'industrie sidérurgique, pour l'entreposage commercial, le raffinage des métaux et même dans l'industrie alimentaire lors de la fabrication d'emballage (WHO, 1993). C'est pendant cette période que des quantités considérables de BPC ont été rejetées dans l'environnement. 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.

Par ailleurs, la grande stabilité chimique des BPC ainsi que leur faible solubilité dans l'eau et leur lipophilie élevée leur confère une tendance à s'accumuler dans l'environnement et dans les organismes vivants, notamment dans les tissus biologiques. Ces caractéristiques physico-chimiques sont toutefois fonction à la fois du nombre et de la position des atomes de chlore sur le noyau phénylique, d'où une évolution dans le temps de la participation de chaque congénère aux BPC totaux. En d'autres termes l'exposition des populations présente une variation temporelle.

Il est à noter que près de 99 % des BPC qui sont émis dans l'environnement contaminent les sols, les sédiments et atteignent les écosystèmes aquatiques de même que les animaux terrestres qui se nourrissent de poissons (Erickson, 2001). Les animaux, poissons et oiseaux bioaccumulent ainsi les BPC qui finissent par atteindre les humains par la chaîne alimentaire. Le facteur déterminant dans cette bioaccumulation est en fait la biotransformation lente des BPC puisqu'une fois absorbés, ces contaminants ne sont pas facilement éliminés par l'organisme (Carrier,

1986). Par ailleurs, étant donné leur caractère peu hydrosoluble et peu volatile, les voies cutanée et respiratoire sont de faibles sources d'exposition pour l'humain. L'ingestion d'aliments contaminés représente par conséquent la voie d'exposition principale aux BPC dans les populations. Même si la fabrication ainsi que l'utilisation des BPC ont été interdites à travers le monde entre la fin des années soixantes dix et le début des années quatre vingts, étant donné que plusieurs congénères de BPC persistent des décennies dans l'environnement et que la chaîne alimentaire en est contaminée, l'exposition des populations à ces contaminants demeure actuelle. Le Tableau 1-1 présente les congénères de BPC le plus souvent mesurés dans les tissus humains pour un niveau d'exposition correspondant au bruit de fond.

Tableau 1-1: 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 négligeable.

^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).

1.2 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 peuvent présenter un potentiel toxique différent (Carrier, 1991). En revanche, 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), de sorte qu'il n'est pas possible d'attribuer un effet donné seulement à un congénère en particulier.

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) (NATO/CCMS, 1988). Ces congénères ont la caractéristique d'agir selon un mécanisme d'action qui s'apparente à celui de la molécule de dioxine la plus toxique, la 2,3,7,8-TCDD, d'où leur appellation de BPC « dioxin-like ». En se basant sur le mécanisme d'action, Wolff et Toniolo (1995) ainsi que Wolff et coll. (1997) ont proposé une classification des différents congénères de BPC. Néanmoins, dans l'environnement, la population est exposée de façon concomitante à différents congénères de BPC et à d'autres contaminants dont les dioxines, les furannes et les pesticides organochlorés. Ces contaminants étant corrélés les uns aux autres (Longnecker et coll., 2000a), il est difficile, voire impossible, de quantifier la part d'un effet toxique donné attribuable que ce soit spécifiquement aux BPC totaux ou encore à un seul congénère de BPC.

Les BPC ne sont devenus célèbres que dans les années 1970 à la suite de deux incidents reliés à une contamination alimentaire, celle de l'huile de riz, survenue au Japon en 1968 et à Taiwan en 1979. Les syndromes décrits étaient similaires et furent nommés la maladie de Yusho et de Yu-Cheng respectivement (Carrier, 1986). Même

si pour ces deux évènements, les recherches ultérieures ont démontré que les effets toxiques observées chez les sujets intoxiqués étaient surtout attribuables aux furannes, substances très toxiques présentes également dans l'huile de riz contaminée (Buser et Rappe, 1979), la persistance des BPC chez l'humain et les effets toxiques associés à ces contaminants observés chez l'animal continuent à inquiéter à la fois de nombreux scientifiques et la population générale. Chez l'animal, il a été en effet démontré que l'exposition aux BPC était associée à l'apparition de plusieurs effets toxiques non cancérogènes dans plusieurs systèmes de l'organisme : systèmes nerveux, reproducteur, endocrinien, immunologique (Barsotti et coll., 1976 ; Allen et coll., 1980 ; Barsotti et Van Miller, 1984 ; Van Den Berg et coll., 1988 ; Tryphonas et coll., 1989 ; 1991a,b ; Arnold et coll., 1993a,b ; Ness et coll., 1993). Des recherches ont également montré que les BPC présentaient un potentiel cancérogène de type promoteur à hautes doses (Makiura et coll., 1974 ; Kimura et coll., 1976 ; Nishizumi, 1976 ; Preston et coll., 1981). 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 s'appuyait sur des études effectuées essentiellement chez l'animal et ne tient compte que d'un nombre limité de données chez l'humain. De plus, aux cours des deux dernières décennies, des études épidémiologiques réalisées dans la population générale de plusieurs pays ont montré un lien entre l'exposition aux BPC et certains effets toxiques non cancérogènes chez des groupes potentiellement exposés, ce qui contribue à accentuer les craintes dans la population.

Compte tenu de cette situation, l'intérêt des chercheurs pour les effets potentiels des BPC sur la santé n'a cessé de croître depuis quelques décennies. On note en effet que le nombre annuel des publications sur les BPC est passé de dix, en 1965, à plus 750 en 2000 (Erickson, 2001). Concernant les études épidémiologiques portant sur la relation entre l'exposition aux BPC et les effets non cancérogènes faisant l'objet de la présente recherche, les résultats obtenus par les différents chercheurs divergent largement. Pour des niveaux d'exposition qui semblent *a priori* du même ordre, alors que certains auteurs rapportent des effets toxiques associés aux BPC, d'autres notent

l'absence de lien. Toutefois, l'analyse plus approfondie des données obtenues dans diverses études met en exergue plusieurs facteurs qui empêchent l'établissement d'une relation causale claire entre les BPC et des effets observés. En effet, la revue des données épidémiologiques montre que différents bioindicateurs de l'exposition aux BPC ont été employés à travers les études que ce soit en termes de congénères de BPC mesurés (BPC totaux, groupes de congénères voire un seul congénère), de matrices biologiques de mesure (sang maternel versus sang du cordon ombilical) ou encore d'unité de mesure ($\mu\text{g/L}$ versus $\mu\text{g/kg}$ de lipides). De plus, une variété d'indicateurs d'effets et d'approches statistiques a été employée. Sans une approche permettant la comparaison des expositions entre les études, il apparaissait quasi impossible de confronter les divers résultats tels que publiés.

C'est dans ce contexte que Santé Canada souhaite adopter une dose journalière admissible (DJA) qui tienne compte de données épidémiologiques récentes sur les risques pour la santé associés aux BPC. Dans cette perspective, l'évaluation des effets non cancérogènes associés aux BPC a été entreprise et s'insère dans les travaux de Carrier et coll. (2006). La démarche suivie dans la présente étude devrait élucider les problématiques reliées à la mesure de la charge corporelle en BPC soulevées lors de la comparaison des résultats des études portant sur les effets non cancérogènes de ces contaminants.

Originellement, Santé Canada a développé une DJA pour l'exposition aux BPC chez les Canadiens et Canadiennes au début des années 1980, établissant cette valeur à 1,0 microgramme par kilogramme de poids corporel et par jour ($\mu\text{g/kg pc/j}$). Cette DJA 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). 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. Actuellement, le Bureau utilise une valeur intérimaire de $0,13 \mu\text{g/kg pc/j}$ 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.

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 ou qui allaitent (Santé et Bien-être social Canada, 1978).

CHAPITRE II

OBJECTIFS

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général

L'objectif général de cette recherche était de réaliser une revue critique des études épidémiologiques portant sur la relation entre l'exposition environnementale aux BPC et les effets non cancérogènes, en tenant compte des données de la littérature les plus récentes afin de vérifier l'existence d'une relation causale.

2.2 Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques étaient de :

1. Présentation descriptive des études portant sur les effets néfastes sur la santé humaine de type non cancérogènes potentiellement reliés à l'exposition aux BPC de façon à favoriser leur comparaison pour chaque effet.
2. Vérification de l'existence à travers ces études d'une relation entre les concentrations biologiques de BPC et des altérations de la santé chez les sujets exposés.
3. Établissement, sur la base de ces études épidémiologiques, d'une concentration plasmatique exprimée en équivalent de BPC totaux ajustée au contenu lipidique au-dessus de laquelle aucun effet non cancérogène des BPC n'a été détecté.

CHAPITRE III
MÉTHODOLOGIE

3 MÉTHODOLOGIE

L'étude de la relation entre l'exposition environnementale aux BPC et les effets non cancérogènes a été réalisée suivant trois étapes principales : *i*) la revue et l'analyse descriptive des études épidémiologiques portant sur les effets toxiques de type non cancérogènes, *ii*) l'analyse critique des études épidémiologiques et la vérification de l'existence d'un lien causale par l'application des critères de Hill (Hill, 1965) et *iii*) la détermination d'une concentration plasmatique minimale, exprimée en équivalent de BPC totaux ajustée au contenu lipidique, pouvant induire l'effet critique. Ce chapitre présente la méthodologie utilisée dans chaque partie.

3.1 Revue et analyse descriptive des études portant sur les effets toxiques non cancérogènes associés aux BPC

La revue de la littérature relative aux effets toxiques non cancérogènes des BPC chez l'humain a porté sur les recherches épidémiologiques réalisées à travers le monde, au sujet des effets potentiels des BPC sur le développement, le système endocrinien, le système immunitaire, le système nerveux et le système reproducteur de la femme et de l'homme. Dans cette revue, l'accent a été mis sur les études épidémiologiques publiées depuis 1997. Toutefois, pour les populations ayant fait l'objet d'un suivi antérieur, les données publiées avant cette date ont aussi été considérées.

La liste complète de la revue relative aux effets toxiques non cancérogènes des BPC chez l'humain mentionnés ci-dessus apparaît dans la section bibliographie. Pour chacun des effets toxiques étudiés, les études publiées respectives ont été décrites 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 (Annexe 1).

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 fait ressortir, au moins dans les grandes lignes, les principales caractéristiques qui se dégagent de ces études et ainsi reflète la structure et les fluctuations des variables observées. Une analyse des études individuelles conjointement à celle des tableaux synthèses révèle des éléments intéressants quant à 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. Cette analyse a fait ressortir 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.

3.2 Analyse critique des études portant sur les effets toxiques non cancérogènes associés aux BPC

La revue critique des données publiées sur les effets non cancérogènes des BPC visait à 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. L'analyse critique détaillée et systématique de l'ensemble de ces recherches avait comme objectif général de répondre aux questions suivantes :

1. Existe-t-il une relation causale entre l'exposition aux BPC et des altérations de la santé des sujets exposés?
2. Peut-on définir clairement un niveau biologique en dessous duquel les effets toxiques respectifs sont indécélables avec les techniques et méthodes d'analyse

utilisées ou au-delà duquel les effets apparaissent et se renforcent progressivement, conformément à une relation bien définie.

Dans cette étape, 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. L'existence d'un lien de cause à effet ne peut être établie sur la seule observation d'une association statistiquement significative entre une exposition et un effet observé. Avant de présumer de l'existence d'un lien de cause à effet, Bradford Hill (1965) insista sur la nécessité de considérer, pour les maladies non infectieuses, un ensemble de critères basés sur la comparaison de différentes observations entre plusieurs études dans un domaine donné.

À cette fin, pour aider à porter un jugement éclairé sur l'existence d'un lien de causalité, dans un papier publié en 1965, Bradford Hill proposa, une grille d'analyse formée des critères suivants :

- Séquence temporelle : exposition au facteur avant l'apparition de l'effet étudié (Temporal relationship).
- Plausibilité biologique : connaissance de mécanismes d'action de l'agent physico-chimique qui peut modifier le risque d'apparition de l'effet étudié, évidence expérimentale (Biological plausibility).
- Constance de l'association : les diverses méthodes et approches utilisées dans les études épidémiologiques doivent conduire aux mêmes conclusions (Consistency).
- Existence d'un gradient concentration – réponse : présence d'une association entre un gradient de risque et l'accroissement de l'exposition (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).

Afin de faciliter la comparaison des résultats observés entre les études et l'application de ces critères d'analyse, des tableaux synthèses présentant des données de concentrations

biologiques harmonisées ont été établis (Annexe 4). Les concentrations de BPC rapportées dans les différentes études ont alors été converties en équivalents plasmatiques 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 (Tableau A3-I, Annexe 3). Par exemple, si dans une étude épidémiologique, l'exposition aux BPC avait 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. Dans le cas particulier d'études portant sur le développement psychomoteur et mental de l'enfant, les concentrations observées dans les différentes matrices biologiques (sang du cordon ombilical et lait maternel) ont été traduites en équivalents plasmatiques maternels à partir des données disponibles dans la littérature (Tableaux A3-II, A3-III, Annexe 3). Les différents facteurs de conversion et de corrélations entre les matrices ont été obtenus dans Carrier et coll. (2006). Ce rapport a été réalisé à la demande de Santé Canada et de l'Institut national de santé publique du Québec et est actuellement en révision.

Dans la phase finale de l'analyse, la grille d'analyse proposée par Hill (1965) a été appliquée d'une manière systématique aux associations « concentration de BPC standardisée – effet ciblé » pour chacun des effets toxiques étudiés : altération du développement de l'enfant, atteinte des systèmes endocrinien, reproducteur, nerveux et immunitaire. Il a été vérifié si ces critères s'appliquent, en partie ou en totalité, à l'ensemble des études publiées. Toutefois, étant donné que dans la présente recherche l'accent était mis sur la revue des études épidémiologiques, le critère de la plausibilité biologique n'a pas été vérifié. Il faut souligner que dans le domaine de l'épidémiologie, comme il n'est pas possible d'atteindre le niveau de contrôle obtenu en laboratoire, la convergence des résultats d'études menés par différents chercheurs sur des populations distinctes dans des lieux géographiques variés représente une base solide pour juger

d'une relation de cause à effet. La synthèse des études et de leurs résultats sous forme de tableaux a aidé à vérifier le respect de plusieurs des critères décrits ci-dessus.

Pour chacun des effets toxiques étudiés, l'analyse critique des études épidémiologiques a mené ultimement à vérifier s'il était possible d'établir une concentration maximale de BPCeq (exprimée dans les lipides plasmatiques) pour laquelle un effet n'a pas été observé ou une concentration minimale pour laquelle un effet toxique a été détecté.

3.3 Détermination d'une valeur biologique de référence pour les effets non cancérogènes des BPC

L'étape de la détermination d'une valeur biologique de référence avait pour but d'établir, en fonction des données disponibles pour l'effet critique, une concentration plasmatique minimale, exprimée en équivalent de BPC totaux ajustée au contenu lipidique, pour laquelle l'ensemble des effets non cancérogènes (*i.e.*, des altérations du développement de l'enfant, des systèmes endocrinien, reproducteur, nerveux et immunitaire) associées aux BPC seraient peu probables. En établissant cette valeur guide en fonction de l'effet le plus sensible, les autres effets seraient obligatoirement prévenus.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

4 RÉSULTATS

Les résultats de la présente étude s'appuient sur les données recueillies lors de l'analyse descriptive des études épidémiologiques. Ces dernières ont été synthétisées notamment sous forme de tableaux en considérant, d'une part, les niveaux d'exposition aux BPC tels que rapportés dans les études et, d'autre part, les bioindicateurs normalisés de l'exposition. Pour faciliter la lecture de l'analyse critique des études épidémiologiques proposée dans les sections suivantes, les résumés ainsi que les Tableaux synthèses pour chacune des études revues ont été présentés en annexe (Annexes 1, 2, 3).

Ci-dessous, la grille des critères de Hill a été appliquée d'une manière systématique pour chacun des effets étudiés.

4.1 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), les BPC sont des composés persistants dans l'organisme humain (Carrier et coll., 2006). 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 la présente étude.

4.2 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 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 Féroé, 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 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) (Tableau A3-III, 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.

4.2.1 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.

4.2.1.1 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 4-1. 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 4-1: 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 (µg/kg lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel (µg/kg lipides)	
Hamel et coll. (2003) Canada-Québec	<i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i>		Absorption du Ca²⁺ par le syncytiotrophoblaste – Analyse de tendance ↓ Ca²⁺ 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	Moyenne : 80 ^a	
	SE : 7,0 ^a	SE : 7,0 ^a	
	« Groupe non exposé » : < 107 ^a	« Groupe non exposé » : < 107 ^a	
	« Groupe exposé » : ≥ 107 ^a	« Groupe exposé » : ≥ 107 ^a	
<i>Exposition prénatale : Sérum du cordon ombilical</i>			
Moyenne : 44 ^a	Moyenne : 72 ^{a, c}		
SE : 0,0 ^a	SE : 0,0 ^{a, c}		
« Groupe non exposé » : < 67 ^a	« Groupe non exposé » : < 109 ^{a, c}		
« Groupe exposé » : ≥ 67 ^a	« Groupe exposé » : ≥ 109 ^{a, c}		
<i>Exposition prénatale : Tissu placentaire (µg/kg de tissu)</i>			
Moyenne : 59 ^b	Moyenne : 59 ^b		
SE : 23 ^b	SE : 23 ^b		
« Groupe non exposé » : < 13	« Groupe non exposé » : < 13		
« Groupe exposé » : ≥ 13	« Groupe 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 Ca²⁺ par le syncytiotrophoblaste. Les auteurs ont noté que leurs résultats démontrent que la concentration du Ca²⁺ dans le plasma maternel n'influence pas l'absorption de ce dernier par le syncytiotrophoblaste. De ce fait, la modulation de la concentration du Ca²⁺ par les organochlorés étudiés, notamment les BPC, aux concentrations observées dans le plasma maternel n'influencerait pas l'absorption du Ca²⁺ par le syncytiotrophoblaste. Il faudrait donc un dommage direct au placenta pour influencer le transfert du Ca²⁺. 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 cette recherche.

4.2.1.2 Constance dans les associations entre l'exposition aux BPC et les scores obtenus en période néonatale

Le poids à la naissance

Les observations rapportées dans les études ayant évalué la relation entre l'exposition aux BPC et le poids à la naissance sont présentées au Tableau 4-2. 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 4-2 : 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. (1986) États-Unis – Caroline du Nord Étude de cohorte	<i>Exposition prénatale : Lait maternel à la naissance</i>		Poids inférieur à 2 500 g et circonférence crânienne – Analyse de régression multiple
	Médiane : 1 700 95 ^e centile : 3 500	Médiane : 1 269 ^d 95 ^e centile : 2 985 ^d	NS (n = 866)
	<i>Exposition postnatale : Lait maternel</i>		Poids inférieur à 2 500 g et circonférence crânienne – Analyse de régression multiple
	Estimée par le produit de : la concentration dans le lait maternel \times nombre semaines d'allaitement \times la quantité bue		NS
Fein et coll. (1984) États-Unis – Michigan Étude de cohorte	<i>Exposition prénatale : sérum du cordon ombilical</i>		À la naissance – Poids, circonférence crânienne, âge gestationnel – Groupe exposé vs groupe non exposé
	« 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}	<ul style="list-style-type: none"> • Poids à la naissance : \downarrow 160 g; p < 0,05 (n = 313) • Circonférence crânienne : \downarrow 0,7 cm; p < 0,001 (n = 313)
Weisskopf et coll. (2005) États-Unis – Régions des Grands Lacs Étude de cohorte	<i>Exposition prénatale : Plasma maternel à la naissance</i>		Groupe exposé vs groupe non exposé
	Moyenne géométrique (étendue) « Groupe exposé » (4 ^e quartile sur la consommation de poisson) : 189 (49 – 1 299) ^a « Groupe témoin » (aucun repas de poisson) : 91 (57 – 178) ^a	Moyenne géométrique (étendue) « Groupe exposé » : 189 (49 – 1 299) ^a « Groupe témoin » : 91 (57 – 178) ^a	Différence : NS (n = 143)
Patandin et coll. (1998) Pays-Bas Étude de cohorte	<i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i>		\downarrow Poids – Analyse de régression linéaire multiple
	Moyenne : 503,0 ^b	Moyenne : 503 ^b	Effet NS (n = 203)
	<i>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</i>		\downarrow Poids – Analyse de régression linéaire multiple
	Moyenne : 328 ^b « 10 ^e centile » : 164 ^b « 50 ^e centile » : 336 ^b « 90 ^e centile » : 655 ^b	Moyenne : 534 ^{b,d} « 10 ^e centile » : 267 ^{b,d} « 50 ^e centile » : 547 ^{b,d} « 90 ^e centile » : 1 068 ^{b,d}	\downarrow ; p = 0,03; (n = 179)
	<i>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines</i>		\downarrow Poids – Analyse de régression multiple
	Médiane : 898 ^c Étendue : (398 – 2 812) ^c	Médiane : 670 ^{c,d} Étendue : (297 – 2 098) ^{c,d}	NS (n = 100)

Tableau 4-2 (suite) : 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 (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 Témoins : 944 (124– 3 543) ^c	Médiane (étendue) Cas : 1 181 (249 – 4 848) ^c Témoins : 944 (124– 3 543) ^c	Poids ↓ : OR = 1,18; IC 95% = 0,86 – 1,63 par augmentation de 621 ^c µg/kg de lipides (n = 192)
	« Groupe non exposé » : ≤ 1 243 ^c « Groupe exposé » : > 1 243 ^c	« Groupe non exposé » : ≤ 1 243 ^c « Groupe exposé » : > 1 243 ^c	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 • Témoins : 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 • Témoins : 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)
Gladden 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 4-2 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. (1986), 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 : $3,41 \pm 0,54$ kg dans le « Groupe exposé » versus $3,57 \pm 0,54$ 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 considérant les résultats de l'ensemble des études revues, il n'y a pas d'évidence claire de relation entre l'exposition prénatale aux BPC et un faible poids à la naissance. Concernant l'exposition postnatale aux BPC, les données du Tableau 4-2 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 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, 1973). De la même façon, le « Prechtl 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 (Schantz 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 4-3.

Tableau 4-3 : Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests « NBAS » et « Prechtl 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. (1986) 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)
Stewart et coll. (2000) États-Unis – Oswego Étude de cohorte	<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 h : NS (n = 293) Entre 25 et 48 h, le groupe élevé : • Autonomie : ↓; p < 0,05 (n = 292) • Habituation : ↓; p < 0,05 (n = 292) • Réflexes anormaux : NS (n = 292)
	<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 h : NS (n = 293) Entre 25 à 48 h (n = 293) : • Autonomie : ↓; p < 0,001 • Habituation : ↓; p < 0,001 • Réflexes anormaux : ↑; p < 0,001

Tableau 4-3 (suite) : Résultats des études ayant analysé l'association entre l'exposition aux BPC et les scores aux tests « NBAS » et « Prechtl 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)	
Huisman et coll. (1995a) Pays-Bas Étude de cohorte	<i>Exposition prénatale : Plasma maternel à la naissance</i>		Entre 10 et 21 jours - « Prechtl 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 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)
	<i>Lait maternel 2 semaines après la naissance</i>		Entre 10 et 21 jours – « Prechtl 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)
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 4-3 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 Féroé, aucun effet sur le score au « Prechtl neurological exam » n'a été attribué à une exposition prénatale aux BPC pouvant atteindre 25 109 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM pendant la vie intra-utérine, Rogan et coll. (1986) ont observé une proportion significativement plus élevée d'enfants avec une condition neurologique affaiblie que parmi ceux pour lesquels cette exposition était moindre (Tableau 4-3). Dans la cohorte de l'Oswego, pour une exposition prénatale aux BPC allant jusqu'à 1 027 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM ou plus par rapport à ceux exposés à un niveau inférieur (Tableau 4-3). 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. (2002a), 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 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 4.2.1.5), 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 neurological exam ».

4.2.1.3 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 4-4.

Tableau 4-4 : 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)	
Gladden 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 Gladden (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 4-4 (suite) : 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)	
Jacobson et coll. (1989) Etats-Unis – Michigan	<i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i>		À 5 mois – Analyse de régression multiple PDI : NS MDI : NS
	Moyenne : 591 ^a Étendue : (ND-2 4 84) ^a	Moyenne : 591 ^a Étendue : (ND-2 4 84) ^a	
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 : Tendence NS (n = 1 207) MDI : Tendence 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 ^b « 2 ^e IQ » : 223 – 444 ^b « 3 ^e IQ » : 446 – 668 ^b « 4 ^e IQ » : 669 – 891 ^b « 5 ^e IQ » : 892 – 2 945 ^b	« 1 ^{er} IQ » : 0 – 221 ^b « 2 ^e IQ » : 223 – 444 ^b « 3 ^e IQ » : 446 – 668 ^b « 4 ^e IQ » : 669 – 891 ^b « 5 ^e IQ » : 892 – 2 94 ^b	
Koopman- Esseboom et coll. (1996) Pays-Bas	<i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i>		À 3, 7 et 18 mois – Analyse de régression multiple PDI : • 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 : • À 3, 7 et 18 mois : NS (n = 207)
	Moyenne : 545 ^b SD : 247 ^b	Moyenne : 545 ^b SD : 247 ^b	
	<i>Exposition postnatale : Lait maternel</i>		À 3, 7 et 18 mois – Comparaison enfants allaités vs enfants non allaités
	Moyenne : 961 ^c SD : 397 ^c <i>(ng TEQ/kg de lipides)</i> 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 ^{c,d} SD : 296 ^{c,d}	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 • 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)

Tableau 4-4 (suite) : 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)	
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 ^c « 5 ^e centile » : 227 ^c « 95 ^e centile » : 970 ^c	Moyenne : 970 ^{c, d} « 5 ^e centile » : 370 ^{c, d} « 95 ^e centile » : 1 581 ^{c, d}	
	<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 ^c « 5 ^e centile » : 456 ^c « 95 ^e centile » : 2 044 ^c	Moyenne : 869 ^{c, d} « 5 ^e centile » : 340 ^{c, d} « 95 ^e centile » : 1 525 ^{c, d}	
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 ^c « 5 ^e centile » : 344 ^c « 95 ^e centile » : 1 853 ^c	Médiane : 823 ^{c, d} « 5 ^e centile » : 257 ^{c, d} « 95 ^e centile » : 1 383 ^{c, d}	

Note : NS = non significatif; IQ = interquartile

^a Valeur pondérée pour le contenu lipidique

^b Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux ajustées aux lipides.

^c Valeur pondérée pour être exprimée en termes de concentration de BPC totaux.

^d Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

L'analyse des données synthétisées dans le Tableau 4-4 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 les cohortes du Michigan, du CPP et d'Allemagne 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 4-4). 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 Gladen, 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 VII).

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 4-5.

Tableau 4-5 : 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

Tout d'abord, l'analyse du Tableau 4-5 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 4-5 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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., 2002a). 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., 2002a). C'est la raison pour laquelle certains auteurs fournissent les résultats pour le test « 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 4-6.

Tableau 4-6 : Résultats des études ayant analysé 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)	
Gladen et Rogan (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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> GCI : NS Échelle perceptuelle : NS Échelle quantitative : ↓ (p < 0,05) Capacité mémorisation : ↓ (p < 0,01) Habilité motrice : NS (n = 156)
	Moyenne : 943 ^a SD : 1 239 ^a	Moyenne : 704 ^{a,d} SD : 925 ^{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) <ul style="list-style-type: none"> GCI : ↓ (p < 0,01); Échelle perceptuelle : ↓ (p < 0,05); Échelle quantitative : ↓ (p < 0,05). (n = 194) À 4,5 ans (54 mois) <ul style="list-style-type: none"> GCI, les échelles perceptuelle et quantitative : NS (n = 197)
	« Non détectable » : ND « Bas » : 0 - 90 ^b « Moyen » : 90 - 407 ^b « Élevé » : > 407 ^b	« 1 ^{er} quartile » : ND « 2 ^e quartile » : 0 - 147 ^{b,d} « 3 ^e quartile » : 147 - 663 ^{b,d} « 4 ^e quartile » : > 663 ^{b,d}	

Tableau 4-6 (suite) : 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)	
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 <ul style="list-style-type: none"> GCI : ↓ (p < 0,05) Capacité mémorisation : ↓ (p < 0,05) Habilité motrice : NS (n = 372)
	Médiane (Étendue) 503 (145 – 1 812) ^c « Groupe allaité » : 547 (180 – 1 812) ^c « Groupe non allaité » : 456 (145 – 1 248) ^c	Médiane (Étendue) 503 (145 – 1 812) ^c « Groupe allaité » : 547 (180 – 1 812) ^c « Groupe non allaité » : 456 (145 – 1 248) ^c	
	<i>Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après la naissance</i>		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)
	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)	

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 4-6), 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. (2003a) 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 VII). 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 4-7 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 4-7.

^b Valeur pondérée pour être exprimée en terme de BPC totaux.

^c Valeur convertie en termes de concentration exprimée en équivalent plasmatique maternel.

^e La signification statistique de ces résultats (p) n'a pas été fourni dans l'étude.

^f 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 (\downarrow ; $p = 0,02$; $n = 167$).

L'analyse du Tableau 4-7 montre que l'effet d'une exposition prénatale aux BPC sur le score au test « K-ABC » n'a été étudié que 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 4-7).

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 4-8.

Tableau 4-8 : 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 : <ul style="list-style-type: none"> 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 : <ul style="list-style-type: none"> 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 4-8 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.

4.2.1.4 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. (2004a) 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 (Annexe 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 4-9, le QI selon le « WISC » ; ii) au Tableau 4-10, 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 4-11, la compréhension verbale évaluée par le « WISC », le « WRMT » et le « Boston Naming » ; iv) au Tableau 4-12, 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 4-13, 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 4-9.

Tableau 4-9: 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 : $\geq 933^c$ Groupe non exposé : $< 933^c$	Score : \downarrow ; 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 : \downarrow; $p < 0,05$ (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 » : $\geq 892^b$	« 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 » : $\geq 892^b$	NS (n = 894) 1^{er} interquartile vs le 5^e (moyenne \pm SE) « 1 ^{er} interquartile » : $93,2 \pm 1,8$ (n = 180) « 5 ^e interquartile » : $97,6 \pm 1,2$ (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 4-9, on constate que Jacobson et Jacobson (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'habilité 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 », une version du « Continuous Performance Test ». Ce dernier test a notamment été utilisé dans la cohorte du Michigan pour évaluer l'attention soutenue (Jacobson et Jacobson, 2003). Dans cette cohorte, l'attention centrée a été quant à elle évaluée avec le test « Digit Cancellation ». Pour l'ensemble de ces tests, les résultats obtenus sont résumés au Tableau 4-10.

Tableau 4-10 : 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	
Jacobson et Jacobson (1996, 2002, 2003) États-Unis – Michigan Étude de cohorte	<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 : $\geq 933^{b,e}$ Groupe non exposé : $< 933^{b,e}$	« WISC » • Capacité à la concentration : \downarrow ; RR = 3,08; $p < 0,001$ (n = 178) • Organisation perceptuelle : NS (n = 178)
			À 11 ans – Analyse de régression – Enfants allaités < 6 semaines et enfants allaités ≥ 6 semaines
			• Enfants allaités < 6 semaines : Score : \downarrow ; $p < 0,05$ (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	Moyenne : 136 ^a SD : 136 ^a	NS (n = 179)
	Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement		Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement : NS (n = 113)
	<i>Exposition prénatale : Composite (lipides de lait)</i>		À 11 ans – Analyse de régression multiple
Moyenne : 943 SD : 1 239	Moyenne : 704 ^e SD : 929 ^e	« CPT » Attention soutenue : NS (n = 146) « Digit Cancellation » Attention centrée : \uparrow ; $p < 0,05$ (n = 146)	
<i>Exposition postnatale : Lait maternel</i>		À 11 ans – Analyse de régression multiple	
Moyenne : 859 SD : 388	Moyenne : 641 ^e SD : 289 ^e	« CPT » NS (n = 52) « Digit Cancellation » NS (n = 44)	

Tableau 4-10 (suite) : 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 ($\mu\text{g/kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g/kg}$ lipides)	
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 « WISC » • Capacité à la concentration : NS (n = 894) Organisation perceptuelle : NS (n = 894)
	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 » : $\geq 892^a$	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 » : $\geq 892^b$	
Grandjean et coll. (2001) Danemark – Îles Faroe Étude de cohorte	<i>Exposition prénatale : Tissu du cordon ombilical^c</i>		À 7 ans – Analyse de régression « WISC » : • Sur la base du poids humide et du contenu lipidique : – Capacité à la concentration : NS (n = 288) – Organisation perceptuelle NS (n = 417) « NES2 » : • Sur la base du poids humide : – Le temps de réaction : NS (n = 425) – Nombre de réponses manquées : \uparrow ; p = 0,03 (n = 420) • Sur la base du contenu lipidique : – Le temps de réaction : NS (n = 425) – Nombre de réponses manquées : NS (n = 420)
	Médiane (interquartile) 1,88 (1,12 – 3,10) $\mu\text{g/kg}$ de poids humide 2 147 (1 116 – 3 600) ^d $\mu\text{g/kg}$ 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 » : • Temps de réponse : \uparrow ; p = 0,04 (n = 82) • Variation de SD : \uparrow ; 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	
Pays-Bas Étude de cohorte	<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 : \downarrow ; p = 0,038 (n = 61) • Enfants allaités > 16 semaines : \downarrow ; 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 4-10 montre qu'au Michigan, un enfant qui était exposé en période prénatale à un niveau de BPC de plus de 933 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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). Ces données contredisent toutefois celles obtenues, dans la même cohorte, pour l'attention soutenue évaluée selon les scores au « CPT » (Jacobson et Jacobson, 2003). Dans la cohorte des Pays-Bas, en réalisant une analyse de régression multiple avec variable d'exposition dichotomique (« Bas » et « Élevé »), Vreugdenhil et coll. (2004a) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) comparés à ceux du « Groupe bas » (*i.e.*, entre 145 et 476 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ; 2003) 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 4-11.

Tableau 4-11: 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 » : $\geq 1\ 250$ « Groupe non exposé » : $< 1\ 250$	« Groupe exposé » : $\geq 933^e$ « 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
Moyenne : 136 ^a SD : 136 ^a		Moyenne : 136 ^a SD : 136 ^a	Aucun effet (n = 179)
Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement		Selon le produit de la concentration des BPC dans le lait x la durée de l'allaitement	Aucun effet (n = 113)

Tableau 4-11 (suite) : 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	
Gray et coll. (2005) 12 centres à travers les États-Unis (CPP)	<i>Exposition prénatale : Plasma maternel</i>		À 7 ans – « WISC » et « WRAT » – Analyse de régressions multiples
	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 » : $\geq 892^b$	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 » : $\geq 892^b$	NS (n = 894) À 7 ans – « WISC » et « WRAT » – 5 ^e interquartile vs le 1 ^{er} « WISC » : NS (n = 360) « WRAT » : NS (n = 180)
Grandjean et coll. (2001) Danemark- Îles Faroe	<i>Exposition prénatale : Tissu du cordon ombilical^c</i>		À 7 ans – Analyse de régression
	Médiane (interquartile) 1,88 (1,12 – 3,10) $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide 2 147 (1 116 – 3 600) ^d $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides		<ul style="list-style-type: none"> ♦ Sur la base du poids humide : « WISC » : NS (n = 288) « Boston Naming » : <ul style="list-style-type: none"> – Sans repère : NS (n = 393) – Avec repère : \downarrow; p = 0,03 ; (n = 392) ♦ Sur la base du contenu lipidique : «WISC-R » : NS (n = 288) «Boston Naming » : <ul style="list-style-type: none"> – Sans repère : NS (n = 393) – Avec repères : NS (n = 292)

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 4-11 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 quel 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 du 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. (2004a) ont utilisé le « Auditory-

Verbal Learning Test » et, aux Îles Feroe, 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 Feroe 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 étudiée 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 4-12.

Tableau 4-12: 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 (619 – 1 253) ^a « Groupe bas » : 345 (145 – 476) ^a	Médiane (Étendue) « Groupe élevé » : 794 (619 – 1 253) ^a « 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}	
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 4-12 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $704 \pm 925 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 Feroé, 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., 2004a). Les

performances à un test tel que le « TOL » font appel à des fonctions de planification, de la mémoire de travail spatial, 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 habilité spatiale ou motrice. Il s'agirait, d'une certaine façon, de la gestion de l'information au niveau mnésique (Vreugdenhil et coll., 2004a).

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 4-13.

Tableau 4-13: 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 \pm SD : 943 \pm 1 239	Moyenne \pm SD : 704 \pm 925 ^c	
	<i>Exposition postnatale : Lait maternel</i>		Enfants allaités moins de 6 semaines vs enfants allaités 6 semaines ou plus
	Moyenne : 859 SD : 388	Moyenne : 641 ^c SD : 289 ^c	Enfants allaités moins de 6 semaines : • « Wisconsin Card Sorting Test » : NS (n = 45) • « Stroop Color-Word Test » : NS (n = 45) Enfants allaités 6 semaines ou plus : • « Wisconsin Card Sorting Test » : NS (n = 102) • « Stroop Color-Word Test » : NS (n = 101)
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 (619 – 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 »
	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}	Score : ↓; p < 0,007 (n = 83) Enfants allaités de 6 – 16 semaines ou plus de 16 semaines vs enfants non allaités : • Enfants allaités plus de 16 semaines : ↓; p = 0,015 (n = 61) • Enfants allaités de 6 à 16 semaines : NS (n = 61) Enfants allaités plus de 16 semaines vs enfants allaités de 6 – 16 semaines NS (n = 44)

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. (2004a) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $704 \pm 925 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

4.2.1.5 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 4-1 à 4-13, 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 ont été 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 4-14 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 4-14 : 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 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	NS ^e	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 Faroe	71 – 18 840 ^h	-	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tissu ombilical ⁱ	-	-	-	-	-	-	-	-	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	-	NS ^g	-	-	-	-	-	-
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 Faroe.

^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.

^h cohorte formée entre 1994 et 1995.

ⁱ cohorte formée entre 1986 et 1987.

Le Tableau 4-14 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 été étudiée en relation avec le test « FTII » et le « Bayley » à l'âge de sept mois et le « K-ABC » à l'âge de 42 mois. Toutefois, dans une étude récente, Winneke et coll. (2005) ont évalué ces enfants, âgés alors de 72 mois (*i.e.*, six ans) avec le test « K-ABC » et aucune altération des scores obtenus n'a été notée en relation avec l'exposition aux BPC. Quant à la cohorte des Îles Faroe, elle n'a été évaluée qu'à l'âge scolaire, de sorte que le suivi prospectif des effets des BPC sur le développement de l'enfant n'est pas disponible pour ce groupe d'enfants.

Dans le groupe 1, l'absence de constance dans les résultats obtenus dans la cohorte de l'Oswego est évidente et les effets observés ne peuvent, de ce fait, être attribués à l'exposition aux BPC. Pour la cohorte de la Caroline du Nord, Gladen et Rogan (1991) reconnaissent que les faibles scores attribués aux BPC, obtenus par les enfants à l'âge de deux ans, n'ont pas persisté à des âges ultérieurs soit de trois, quatre et cinq ans. Ainsi, ces auteurs ne pouvaient valider les résultats rapportés par Jacobson et coll. (1990).

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM et pouvant atteindre 2 484 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM et pouvant atteindre 2 897 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

Les résultats de 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., 1986a ; Gladen et coll., 1988 ; Gladen et Rogan. 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., 1995a) (Tableau 4-3). 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.

4.2.2 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.

4.2.2.1 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 d'analyse des effets

reliés à des substances toxiques, il peut être utile d'établir une valeur limite pour laquelle aucun effet n'a été observé. C'est la raison pour laquelle un effort a été fait pour vérifier la possibilité d'établir un tel niveau biologique en dessous duquel le risque d'effets sur le développement psychomoteur et mental de l'enfant devrait être négligeable.

Afin de proposer cette valeur limite, les résultats montrant une constance au niveau d'un test donné 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. Dans l'établissement de cette valeur, il a également été tenu en compte des résultats ayant montré une constance temporelle dans le suivi des cohortes de la naissance à l'âge scolaire soit, les cohortes du Michigan et du CPP. Ainsi, ces dernières cohortes ont fait l'objet de l'étude des critères de Hill : gradient « concentration-réponse » et force de l'association. Bien entendu, la valeur limite proposée tient compte de données disponibles sur les cohortes pour lesquelles une constance temporelle des effets associés ou non aux BPC a aussi été notée mais qui ont été suivies sur une plus courte durée de la vie. Il s'agit des cohortes de la Caroline du Nord et d'Allemagne. Comme dans la cohorte du CPP, de façon générale, le suivi prospectifs de ces deux groupes d'enfants a montré l'absence de relation entre l'exposition aux BPC et une altération du développement.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM) et celle d'Ukraine (691 – 7 073 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM), une telle association a été rapportée dans la cohorte Suédoise (124 – 3 543 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides de lipides plasmatiques maternels) de même que dans celles des Pays-Bas (267 – 1 068 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM) et du Michigan (lorsque les concentrations étaient de 1 746 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM ou plus) (Tableau 4-2). 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 4-2).

Sur la base de cette analyse, aucune association entre une exposition prénatale pouvant atteindre 7 073 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-9) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM alors que Gray et coll. (2005) n'ont rapporté aucun lien entre ces deux paramètres pour une exposition du même ordre (≥ 893 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM.

Effet des BPC sur le développement intellectuel et moteur

De l'analyse de la constance (section 4.2.1.4), 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. En effet, Jacobson et Jacobson (1996, 2001 et 2002) n'ont observé aucune relation entre une charge corporelle inférieure à 933 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM ou plus pour les tests « McCarthy », « WISC » et « WRMT », et une exposition de plus de 2 096 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM pour le test « FTII ». Aucun effet n'a par contre été attribué à une exposition aux BPC pouvant atteindre 7 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM sur le score du « NBAS ». Par ailleurs, dans la cohorte du Michigan présentant une charge corporelle moyenne de 703 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 : l'absence de stratification en plusieurs groupes d'exposition par rapport à un groupe témoin ne permet pas la détermination d'un seuil (voir section 4.2.1.4). Ces auteurs n'ont par contre établi aucune relation significative pour l'effet sur la fonction exécutive.

À l'inverse des études réalisées au Michigan, 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. En effet, dans cette cohorte, 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM et pouvaient atteindre 2 897 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ».

En résumé, les enfants examinés dans le cadre du projet CPP n'ont montré aucun déficit relié à une exposition pouvant dépasser 893 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM. La même observation peut être effectuée de façon générale pour les enfants des cohortes de la Caroline du Nord, d'Allemagne et des Îles faroe. 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM. Sur la base de ces deux études, il apparaît peu probable que des effets toxiques affectant le développement de l'enfant surviennent pour un niveau d'exposition prénatale inférieur à 933 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM.

4.2.2.2 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., 1986a ; Gladen et coll., 1988 ; Gladen et Rogan 1991 ; Jacobson et Jacobson 1996, 2002, 2003 ; Darvill et coll., 2000 ; Steuerwald et coll., 2000).

4.2.3 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 1 256 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, 1 256 enfants ont été recrutés d'une manière aléatoire dans 12 centres à travers les États-Unis (Gray et coll., 2005). Au total 732 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 terme 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 sur le 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.

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. Bien que la valeur de p estime la probabilité qu'un résultat observé soit dû au hasard, elle ne fournit aucune indication sur l'hypothèse contraire à savoir, que l'effet soit dû au facteur de risque à l'étude (erreur de deuxième espèce ou erreur β). Par convention, les statisticiens proposent de rejeter l'hypothèse nulle lorsque $p < 0,05$ (erreur de première espèce ou erreur α). Ce critère de décision suggère, sans pouvoir le démontrer, que la différence observée entre le « groupe exposé » et le « groupe non exposé » pourrait ne pas être due seulement au hasard et serait possiblement relié au facteur de risque à l'étude. En revanche, l'intervalle de confiance, en fournissant des indications sur l'étendue du risque estimé entre une exposition et un effet observé, permet de déterminer la précision des résultats et par conséquent la force de l'association statistique entre ces deux paramètres.

Pourtant, dans une étude épidémiologique de type analytique, même lorsqu'une valeur de p suggère le rejet de l'hypothèse nulle avec une probabilité de plus de 95% ($p < 5\%$) ou encore que l'intervalle de confiance indique que le risque est statistiquement plus élevé que 1, il n'est pas possible d'exclure que des facteurs autres que le facteur de risque à l'étude soient la cause de l'effet observé. Dans l'analyse des résultats d'une étude épidémiologique, il est en effet essentiel de

considérer dans quelle mesure l'association observée entre l'exposition et un effet donné pourrait être affectée par la méthodologie, la conduite de l'étude ou encore par l'analyse des données. Ainsi, avant de conclure que cette association soit causale, les sources de confusion suivantes devraient être écartées : 1) les erreurs systématiques (biais) reliées à la façon dont les sujets ont été sélectionnés et/ou suivis ou à la façon dont l'information a été obtenue ; 2) les différences entre les groupes de la distribution d'une variable autre que celle à l'étude n'ayant pas été prise en compte dans les analyses (facteur confondant) et 3) le hasard puisque l'association peut être aussi due à la chance. Les considérations de cet ordre ont été développées dans la section suivante portant sur la spécificité des tests (section 4.2.4).

Finalement les méthodes d'analyse statistiques utilisées entre les études réalisées aux différents âges ont été considérées. D'un côté, dans la cohorte du Michigan, les différences notées rendent 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 analyses statistiques variaient selon les études. D'un autre côté, dans la cohorte du CPP : *i)* pour toutes les études réalisées, la même approche méthodologique et les mêmes analyses statistiques ont été utilisées et *ii)* un groupe de comparaison supplémentaire présentant un déficit de la fonction du développement a été à chaque fois évalué (par exemple, le QI).

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.

4.2.4 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.

4.3 Les 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.

4.3.1 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 4-15 et Tableau 4-16) puis celle de l'homme (Tableau 4-17 et Tableau 4-18) et, dans un deuxième temps, pour les effets rapportés chez l'adolescent à l'âge de la puberté (Tableau 4-19 et Tableau 4-20).

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.

4.3.1.1 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'endométriose, 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 4-15.

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 4-15). 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 4-15). On s'attendrait à ce que l'effet persiste pour une exposition de plus longue durée.

Tableau 4-15: 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
	« Niveau de référence » : 0 « Groupe 1 » : 1 – 2 « Groupe 2 » : 3 – 6 « Groupe 3 » : 7+	« Groupe 1 » : NS (n = 439) « Groupe 2 » : ↓; p < 0,05 (n = 459) « Groupe 3 » : NS (n = 371)
	<i>Fréquence de repas de poissons du Lac Ontario en 1991</i>	Rapport de fécondité conditionnel (RFC) p/r niveau de référence
	« Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : ≤ 1 « Niveau élevé » : > 1	« 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
Moyenne ± SD : 3,4 ± 24,1 « Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : ≤ 1 « Niveau moyen » : 1,0 – 7,0 « Niveau élevé » : > 7,0	« Niveau bas » : NS (n = 436) « Niveau moyen » : NS (n = 378) « Niveau élevé » : NS (n = 354)	
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 bas » (référence) : 149 – 1 106 ^b « Niveau moyen » : 1 119 – 1 659 ^b « Niveau élevé » : 1 684 – 6 905 ^b	« 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.	

Note : NS=non significatif, RFC=rappor 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=rappor 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-16. 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 4-16 : 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 (µg/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 ± SD « Cas » (4,0 ± 1,7 avortements spontanés) (n = 45) : 264 ± 137 « Femmes témoins » (0 avortement spontané) (n = 30) : 320 ± 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) « ≥ 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 « ≥ 90 ^e centile » : ≥ 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 4-16 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-Ogasawara 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides alors que dans l'étude japonaise, il peut être estimé à 223 – 389 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides sur la base de la sommation de la moyenne \pm 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, (Tableau 4-16).

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.

4.3.1.2 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 4-17. Ce dernier montre que, pour cet effet, l'exposition aux BPC a été évaluée à partir de la consommation de poissons.

Tableau 4-17 : 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
	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	« Niveau bas » : NS ^a « Niveau moyen » : NS ^a « Niveau élevé » : NS ^a
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 de référence » : 0 « Niveau bas » : 1 – 2 « Niveau moyen » : 3 – 6 « Niveau élevé » : 7+	« Niveau bas » : NS (n = 308) « Niveau moyen » : NS (n = 357) « Niveau élevé » : NS (n = 331)
	<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 de référence » : 0 « Niveau moyen » : ≤ 1 « Niveau élevé » : > 1	« Niveau moyen » : NS (n = 382) « Niveau élevé » : NS (n = 247)
	<i>Indice de BPC (mg)</i>	Rapport de fécondité conditionnel (RCF) – Groupes 1, 2 et 3 vs niveau de référence
	Moyenne ± SD : 3,4 ± 24,1 « Niveau de référence » : 0 « Niveau bas » : ≤ 1 « Niveau moyen » : 1,0 – 7,0 « Niveau élevé » : > 7,0	« Niveau bas » : NS (n = 286) « Niveau moyen » : NS (n = 271) « Niveau élevé » : NS (n = 163)

Note : NS=non significatif; RCF=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.

Le Tableau 4-17 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 4-18. 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 4-18 montre que Dallinga 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 4-18: 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	<i>Plasma sanguin</i>	<p>Paramètres du sperme – OR du 2^e et du 3^e tertile comparé au 1^{er} tertile (IC 95%) – Analyse de tendance</p> <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) <p>Paramètres de la comète – Analyse de régression – r relié à IQR (IC95%) de l'exposition aux BPC NS (n = 212)</p>
	<p>Moyenne géométrique (5^e au 95^e centile) ΣBPC : 226 (116 – 568)</p> <p>BPC 118 : 12,6 (5,3 – 35,7) BPC 138 : 33,6 (14,1 – 102,3) BPC 153 : 43,8 (19,5 – 128,0)</p> <p>Études transversales 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)</p>	
Dallinga et coll. (2002) Pays-Bas	<i>Sang</i>	<p>Différence de charges corporelles entre les deux groupes selon les paramètres du sperme</p> <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)
	<p>Moyenne \pm SD (n = 65) : 597 \pm 306^b</p> <p>Sujets avec qualité de sperme faible : 546 \pm 321^b Sujets contrôles : 648 \pm 286^b</p> <p><i>Plasma séminal ($\mu\text{g}/\text{L}$)</i></p> <p>Moyenne \pm SD : 0,13 \pm 0,09^c</p> <p>Sujets avec qualité de sperme faible : 0,05 \pm 0,03^c Sujets contrôles : 0,16 \pm 0,09^c</p>	
Rozati et coll. (2002) Inde	<i>Plasma séminal ($\mu\text{g}/\text{L}$)</i>	<p>Comparaison des paramètres du sperme entre les deux groupes p < 0,05 (n = 53)</p> <p>Régression linéaire chez les hommes infertiles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume éjaculât\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)
Étude transversale	<p>Sujets avec qualité de sperme faible : 7,63 \pm 5,35^d Sujets avec qualité de sperme normale : ND</p>	

Note : NS = non significatif, ND = non détectable, 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), 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 (\sum 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 4-18 montre cependant que les concentrations de BPC rapportées par Rozati et coll. (2002) chez les individus avec une faible qualité de sperme sont 150 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, Hausser et coll. (2003a, b) ont vérifié si l'augmentation de la charge corporelle en BPC était liée à une détérioration de la qualité du sperme (Tableau 4-18). De plus, il faut souligner, comme mentionné dans l'Annexe 1, 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.

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 4-19. 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 4-19 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 4-19 : Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et 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)		
Gladden 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
	Médiane :	1 700	<ul style="list-style-type: none"> • Taille : NS (n = 310) • Poids ajusté à la taille : NS (n = 312)
	Étendue :	500 – 5 500	
	« 1 ^{er} quartile » :	0 – 1 000	Stades pubertaires (B1–B5 et PH1–PH5) et âge de la ménarche – Analyse de régression multiple
	« 2 ^e quartile » :	1 000 – 2 000	
« 3 ^e quartile » :	2 000 – 3 000		
« 4 ^e quartile » :	3 000+	NS (n = 316)	
	<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	
	« Perdus de vue » :		
			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) « Perdus de vue » : NS (n = 199)
Vasiliu 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 contrôlée) :	134 ^c	<ul style="list-style-type: none"> • 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}	
			<ul style="list-style-type: none"> • Stade B3 – B4 <ul style="list-style-type: none"> – BPC 138, 153, 180, ΣBPC : NS (n = 120) – BPC « dioxin-like » : OR = 2,3; p = 0,02 (n = 120) • Stade PH3 – PH4 <ul style="list-style-type: none"> – BPC 138, 153, 180, ΣBPC, 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 4-19 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-19 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 4-19). Dans la cohorte de la Caroline du Nord, une exposition prénatale aux

BPC de plus de 3 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques maternels n'a été reliée à aucune modification des âges auxquels les stades pubertaires devaient être atteints (Gladden 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 4-20.

Tableau 4-20 : 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	
Étude de cohorte	« 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 (Gladen et coll., 2000).

Pour les stades de la maturation sexuelle, des résultats contradictoires ont été observés entre les études de Gladen et coll. (2000) et de Den Hond et coll. (2002) (Tableau 4-20). 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 (Gladen 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 Gladen 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 Gladen et coll. (2000), mais ne peuvent être confirmées sur la base de la comparaison des niveaux d'exposition respectifs.

4.3.2 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 chez la femme et ensuite chez l'homme puis chez l'adolescent.

4.3.2.1 Analyse des résultats obtenus chez la femme

L'analyse du Tableau 4-16 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.

4.3.2.2 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 4-18). 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 (Annexe 1). 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.

4.3.2.3 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 4-19 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 (Gladen 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 Gladen 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-19 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

4.3.3 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

4.4 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.

4.4.1 Constance de l'association observée

4.4.1.1 Effets des BPC sur le système neurologique des personnes âgées

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 « Wechster 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 4-21. 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 4-21 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 4-21: 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>		Analyse de régression multiple avec variable d'exposition catégorique <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) Remarque : L'âge et le sexe étaient les meilleurs prédicteurs du score aux tests « GPT » et du « SMST » (p < 0,0001)
	« 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>		Analyse de régression multiple <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) Remarque : Pour le DDE : <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) Comparaison groupe 4 vs groupe 1 : <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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, et la vitesse d'insertion des objets évaluée par les tests « GPT » et « SMST » (Tableau 4-21). 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, 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 4-21 montre une corrélation négative significative entre l'augmentation des concentrations des BPC (étendue = ND – 10 203 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, par rapport au groupe de référence, dont les concentrations étaient inférieures à 625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4.2.1.4), 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 4-21 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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).

4.4.1.2 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.

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 4-22.

Tableau 4-22 : 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	
Stewart et coll. (2003b) États-Unis – Oswego (Cohorte de l'Oswego) Étude de cohorte	<i>Exposition prénatale : Sang du cordon ombilical</i>		<p>À 4,5 ans – Test « Catch-the-Cat »^c – Analyse de variance</p> <p>↓ du % de réponses correctes du bloc 1 vers les blocs 2 et 3 (Fisher $p < 0,0009$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout le groupe (n = 77) <ul style="list-style-type: none"> – Bloc 1 : 64,60% – Bloc 2 : 58,65% – Bloc 3 : 53,65% <p>Comparaison groupe « bas » vs « élevé »</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bloc 3 <ul style="list-style-type: none"> – Élevé : % ↓ ; $p = 0,006$ (n = 50) <p>Remarque : La taille du splénium apparaît comme un modificateur d'effet.</p>
	<p>4 niveaux d'exposition :</p> <p>Non détectable</p> <p>Bas (n=24) : 3 – 55^a</p> <p>Moyen (n=27) : 55 – 250^a</p> <p>Élevé (n=26) : > 250^a</p>	<p>4 groupes d'exposition :</p> <p>Non détectable</p> <p>Bas (n=24) : 4 – 90^{a, b}</p> <p>Moyen (n=27) : 90 – 407^{a, b}</p> <p>Élevé (n=26) : > 407^{a, b}</p>	
	<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>		<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 »^d – 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)
	<ul style="list-style-type: none"> • « Non détectable » (n = 102) : ND • « Bas » (n = 23) : 0 – 55^a • « Moyen » (n = 24) : 55 – 250^a • « Élevé » (n = 25) : > 250^a 	<ul style="list-style-type: none"> • « 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 l'Annexe 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 demeurait 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.

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 4-23.

Tableau 4-23 : 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 « 2^e interquartile » : 223 – 444^a « 3^e interquartile » : 446 – 668^a « 4^e interquartile » : 669 – 891^a « 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 « 2^e interquartile » : 223 – 444^a « 3^e interquartile » : 446 – 668^a « 4^e interquartile » : 669 – 891^a « 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 : \uparrow ; 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>	
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 : \downarrow chez enfants allaités > 16 semaines vs ceux allaités de 6 à 16 semaines (p < 0,05). – P300 Pz : \downarrow 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 ; Fz, Cz et Pz = composante du signal de l'onde P300 captée par les électrodes frontale, centrale et pariétale respectivement

^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 4-23 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 (Annexe 1). 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 4-23). 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.

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 4-24.

Tableau 4-24 : Résultats des études ayant analysé la relation entre l'exposition aux BPC et les effets sur le développement de la vision chez l'enfant.

Étude / Population	Indicateurs de la charge corporelle de BPC		Effets observés sur la vision chez l'enfant
	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)	
Riva et coll. (2004) Italie Étude de cohorte	<i>Colostrum (48 heures)</i>		<p>À 12 mois – Le temps de latence de l'onde P100 – Régressions linéaires simples</p> <ul style="list-style-type: none"> • À 15 minutes : <ul style="list-style-type: none"> – BPC 105 : NS (n = 25) – BPC 118, 138, 153, 156 et 180 : $p < 0,05$ (n = 25) • À 60 minutes : <ul style="list-style-type: none"> – BPC 105, 118, 138, 153 et 156 : NS (n = 25) – BPC 180 : $p < 0,001$ (n = 25) <p>À 12 mois – Le temps de latence de l'onde P100 – Régressions multiples</p> <ul style="list-style-type: none"> • À 15 minutes: <ul style="list-style-type: none"> – BPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180 : NS (n = 25) • À 60 minutes : <ul style="list-style-type: none"> – BPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180 : NS (n = 25)
	Moyenne (n = 25) ^a : 749 ^b	Moyenne : 559 ^{b, c}	
	Moyenne (\pm SD) sur la base de la concentration du BPC 153 : 845 \pm 431 ^b	Moyenne (\pm SD) sur la base de la concentration du BPC 153 : 631 \pm 321 ^{b, c}	
<i>Lait maternel</i>		Aucune association significative entre les BPC dans le lait maternel et l'onde P100 (n = 25).	
À 1 mois : 612 ^b À 3 mois : 588 ^b	À 1 mois : 456 ^{b, c} À 3 mois : 439 ^{b, c}		

Note : NS=non significatif

^a La moyenne a été calculée à partir des moyennes observées pour les congénères de BPC 105, 118, 138, 153, 156 et 180, les SD étaient disponibles pour chacun des congénères.

^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.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM (Tableau 4-24), il a été établi que les charges corporelles dans cette cohorte pouvaient s'étaler de 438 à 824 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EQPM.

4.4.2 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.

4.4.2.1 L'analyse du gradient « concentration-réponse » chez la personne âgée

En résumé, les données du Tableau 4-21 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. Pour la fonction mnésique, Schantz et coll. (2001) ont observé une relation significative entre des charges supérieures à 1 891 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides.

4.4.2.2 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 4-23 ont montré que, d'une part, 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/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 cette valeur. 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 demeurerait 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 cette recherche 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.

4.4.3 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.

4.4.3.1 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.

4.4.3.2 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) (Annexe 1). 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.

4.5 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 hypoéchogénéicité, 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).

4.5.1 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 4-25 et Tableau 4-27.

4.5.1.1 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 4-25.

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 Faroe, 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.

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

4-25 montre une inconstance quant aux effets observés sur la TT_3 dans ces deux études. Néanmoins, les variations des taux hormonaux mesurés 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-26 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 TT_3 n'a pas induit de régulation hypophysaire par l'hormone TSH.

Les contradictions observées dans les études portant sur des populations faiblement exposées aux BPC, la présence de facteurs de confusion telle la variation circadienne et l'absence d'effet à doses très élevées conduisent à conclure à l'absence d'une relation dose-réponse pour ces effets sur la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte.

Tableau 4-26: 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
Étude transversale						
Takser et coll. (2005) Canada – Québec	Au 3 ^e trimestre 5 ^e – 95 ^e centile : 35 – 214	↓	nd	Nd	NS	NS ^b
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

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.

4.5.1.2 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. (2000b) 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 (Annexe 1). Les résultats des effets des BPC sur le niveau des hormones thyroïdiennes chez l'enfant en bas âge sont synthétisés au Tableau 4-27.

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 4-27.

Tableau 4-27 : 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 <ul style="list-style-type: none"> • TT₃ : NS (n = 92) • FT₄ : NS (n = 92) • TSH : NS (n = 92)
	Médiane (5 ^e – 95 ^e centile)	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	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 <ul style="list-style-type: none"> • Similaire dans le Nunavik et la Côte Nord • Non mesurés dans la ville de Québec Taux de FT₄, T₃, et TBG – Analyse de régression <ul style="list-style-type: none"> • FT₄, T₃ et TBG : NS (n = 20) • TSH au Nunavik et sur la Côte Nord <ul style="list-style-type: none"> – $\Sigma \text{BPC} \uparrow \Rightarrow \text{TSH} \downarrow$; $r = -0,46$; $p = 0,04$ (n = 20) – $\Sigma \text{HO-BPC} \uparrow \Rightarrow \text{TSH} \downarrow$; $r = -0,45$; $p = 0,04$ (n = 20)
	Moyenne (étendue)	Moyenne (étendue)	
	Nunavik (n = 10) : 539 ^b (107 – 3 365) ^b	Nunavik (n = 10) : 879 ^{b, e} (175 – 5 485) ^{b, e}	
	Côte Nord (n = 10) : 968 ^b (187 – 2 757) ^b	Côte Nord (n = 10) : 1 577 (306 – 4 494) ^{b, e}	
	Québec (n = 10) : 301 ^b (104 – 589) ^b	Québec (n = 10) : 491 (169 – 961) ^{b, e}	
Longnecker et coll. (2000b) 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 <ul style="list-style-type: none"> • TT₄ : NS (n = 160) • FT₄ : NS (n = 160) • LnTSH : NS (n = 160)
	<ul style="list-style-type: none"> • « Bas » : < 1530 • « Moyen » : 1530 – 2 070 • « Élevé » : > 2 070 	<ul style="list-style-type: none"> • « 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 <ul style="list-style-type: none"> • TT₄ : NS (n = 182) • FT₄ : 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 4-27 (suite): 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)	
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		BPC 137, 138 et 153 : • TSH : ↑ (r = 0,31; p < 0,01)
	TEQ BPC non planaires ^h : Moyenne ± SD : 22,75 ± 8,96 Étendue : 8,52 – 58,19		TEQ BPC non planaires ^h : • TT ₃ : NS (n = 160) • TT ₄ : 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) Remarque : 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	Médiane : 334 ^{a,e}	NS (n = 70)
	• 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	• 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}	Pas de différence significative entre les deux groupes

Note : NS = non significatif

^a Valeur pondérée pour être exprimée en terme 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 4-27 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 (Annexe 1). Aucune différence n'a été observée entre les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes (T₃ et FT₄), 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 4-27). 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. (2000b) 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. (2000b) 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. (2000b) 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. (2000b) ont estimé l'exposition médiane par le lait maternel à la naissance à 525 et à 483 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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., 2000b). Il apparaît ainsi que les résultats obtenus par Koopman-Esseboom et coll. (1994) contredisent à la fois ceux obtenus par Longnecker et coll. (2000b) et ceux obtenus par les autres auteurs, notamment Steuerwald et coll. (2000); ces derniers ont en effet mesuré des concentrations pouvant atteindre 25 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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. (2000b) 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. (2000b) 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 4-28 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 4-28: 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, 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. (2000b) États-Unis – Caroline du Nord	< 1 142 – > 1 545	nd	nd	NS	NS	NS
Étude de cohorte						
Steuerwald et coll. (2000) Îles Faroe	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 4-28 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.

4.5.2 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 4-29. 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 4-29 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 4-29: 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"> • TT₃ : NS (n = 113) • FT₄ : ↓ ($\beta = -0,35$; $p \leq 0,01$; n = 113) • TT₄ : ↓ ($\beta = -0,28$; $p \leq 0,01$; n = 113) • TSH : ↑ ($\beta = 0,36$; $p \leq 0,05$; 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"> • FT₃ : ↓ ($\beta = -0,248$; $p = 0,024$; n = 320) • FT₄ : NS (n = 310) • TSH : NS^e (n = 310) Stratification selon le sexe : Garçons : <ul style="list-style-type: none"> • FT₃ : NS (n = 182) • FT₄ : NS (n = 182) • TSH : NS (n = 182) Filles : <ul style="list-style-type: none"> • FT₃ : ↓ ($p < 0,05$) • FT₄ : 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 4-29 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 FT₃ circulante (Tableau 4-29). Cependant, aucune association entre cette exposition aux BPC totaux et les niveaux de FT₄ 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 4-29 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 T_3 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 FT_4 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 FT_3 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 4-30 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 4-30: 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
Osius et coll. (1999) Allemagne	85 – 753	nd	↓	nd	NS	NS ^b
Étude transversale						
Schell et coll. (2002) États-Unis – Akwasasne	Limite maximale ^a = 645	NS	nd	↓	↓	↑
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.

4.5.3 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.

4.5.3.1 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 (Annexe 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 4-31. 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. (2001). 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 4-31 : 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 ($\mu\text{g/kg}$ 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>	<p>Niveaux T₃, T₄, FT₄ et TSH – Régression linéaire multiple sur l'ensemble des hommes ou des femmes à l'étude</p> <p>Hommes :</p> <ul style="list-style-type: none"> T₄ : ↓ (p < 0,05; n = 158) T₃ : NS (n = 158) FT₄ : NS (n = 158) TSH : NS (n = 169) <p>Femmes :</p> <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)
	<p>Moyenne géométrique^a</p> <p>Hommes (n = 178) :</p> <p>« Groupe exposé » (> 117 repas de poissons /année) : 822</p> <p>« Groupe témoin » (0 repas/année ou < 6 depuis 1970) : 201</p> <p>Femmes (n = 51) :</p> <p>« Groupe exposé » (> 117 repas de poissons /année) : 305</p> <p>« Groupe témoin » (0 repas/année ou < 6 depuis 1970) : 157</p>	
Langer et coll. (2003) Slovaquie – région industrielle Étude transversale	<i>Sérum sanguin</i>	<p>% d'individus avec un taux de TSH en dehors de l'intervalle normal (< 0,15 - > 3 mU/L) – différence entre les deux secteurs</p> <p>Hommes : p < 0,001</p> <p>« Secteur non pollué » : 3,8% (n = 181)</p> <p>« Secteur pollué » : 10,1% (n = 59)</p> <p>Femmes : NS</p> <p>« Secteur non pollué » : 13,4% (n = 179)</p> <p>« Secteur pollué » : 11,9% (n = 42)</p>
	<p>Moyenne ± SD</p> <p>Hommes</p> <p>« Secteur non pollué » : 4 379 ± 290^b</p> <p>« Secteur pollué » : 17 707 ± 2 717^b</p> <p>Femmes</p> <p>« Secteur non pollué » : 4 546 ± 944^b</p> <p>« Secteur pollué » : 12 081 ± 1 863^b</p>	
Sala et coll. (2001) Espagne – Flix (Catalogne) Étude transversale	<i>Plasma sanguin</i>	<p>Taux de TSH, FT₄ et T₄ – Analyse de régression multiple - Coefficient β</p> <ul style="list-style-type: none"> Ln (TSH) : NS (n = 608) FT₄ : NS (n = 192) TT₄ : NS (n = 192) <p>Taux de TSH, FT₄ et T₄ – Analyse de régression logistique</p> <ul style="list-style-type: none"> Ln (TSH) : NS (n = 608) FT₄ : NS (n = 192) T₄ totale : NS (n = 192)
	<p>Moyenne ± SD</p> <p>« Non ouvriers » (n = 249) : 932 (± 903)^d</p> <p>« Ouvriers » (n = 359) : 1 952 (± 3 642)^d</p> <p>Quartiles de l'exposition</p> <p>« 1^{er} quartile » : 379 – 757^b</p> <p>« 2^e quartile » : 757 – 1 457^b</p> <p>« 3^e quartile » : > 1 457</p>	

Tableau 4-31 (suite) : 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)	
Hagmar et coll. (2001a) Suède- Côte Est Îles de Lettonie Étude transversale	<i>Plasma sanguin</i>	Niveau plasmatique de TT₃, FT₃, TT₄, FT₄ 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 TT₃, FT₃, TT₄, FT₄ 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 4-31 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. (2001), 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. (2001) 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 4-31). 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 4-31).

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 T_3 totale. Aucune association n'a cependant été obtenue entre cette exposition et la concentration totale de T_4 ou celle des fractions libres de T_3 et T_4 . 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 T_3 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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. (2003) 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 (Annexe 1). Langer et coll. (2003) 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 $4\,379 \pm 286$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, chez les individus du secteur non pollué, à $17\,705 \pm 2\,717$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-32 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 4-32: 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 aux 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	NS	nd	↓	NS	NS
	Femmes : 305 vs 157	NS	nd	↓	↓	NS
Langer et coll. (2003) Slovaquie – région industrielle <i>Étude transversale</i>	Hommes : 4 315 – 18 766	nd	nd	nd	nd	↑/↓
	Femmes : 4 334 – 12 942	nd	nd	nd	nd	NS
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 4-32 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 $17\,707 \pm 2\,717 \mu\text{g/kg}$ 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. (2003). 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. (2003) sont synthétisés au Tableau 4-33.

Tableau 4-33 : 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 » : $p = 0,001$
	4^e quartiles des 2 secteurs		Moyenne \pm SE :
	Moyenne \pm SD (étendue)		• « Groupe bas » : $14,2 \pm 0,29$ mL (n = 438)
	« Secteur non pollué » :	$5\,455 \pm 858^a$ (4 297 – 7 121) ^a	• « Groupe élevé » : $18,7 \pm 2,32$ mL (n = 23)
« Secteur pollué » :	$37\,209 \pm 22\,205^a$ (18 974 – 114 183) ^a	- Comparaison du 4 ^e quartile des 2 secteurs : $p = 0,016^b$	
Comparaison des deux sexes (Moyenne \pm SD)			Moyenne \pm SE :
• Femmes			• « Secteur non pollué » : $13,32 \pm 5,26$ mL
« Secteur non pollué » :	$4\,546 \pm 944^a$	• « Secteur pollué » : $18,78 \pm 7,80$ mL	
« Secteur pollué » :	$12\,080 \pm 1\,862^a$	- Comparaison secteur pollué vs contrôle pour chacun des deux sexes :	
• Hommes			• Femmes : NS (n = 221)
« Secteur non pollué » :	$4\,379 \pm 286^a$	• Hommes - % de volume thyroïdien > 20 mL : $p = 0,001$ (n = 240)	
« Secteur pollué » :	$17\,705 \pm 2\,717^a$	« 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 4-33 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 $19\,463 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques. Langer et coll. (2003) ont obtenu des volumes de la thyroïde (moyenne \pm 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 $19\,463\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $14,2 \pm 0,29\ \text{mL}$. 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 $13,32 \pm 5,26\ \text{mL}$ dans le groupe de la région non polluée, pour lequel l'étendue de la concentration sérique moyenne était de $4\,297\text{--}7\,121\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, et de $18,78 \pm 7,80\ \text{mL}$ dans le groupe de la région polluée, pour lequel cette variable se situait entre $18\,974\text{--}114\,183\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. La différence entre les volumes ainsi mesurés était statistiquement significative ($p = 0,016$).

Dans une analyse finale, Langer et coll. (2003) 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 $12\,080 \pm 1\,862\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides dans le secteur pollué et de $4\,546 \pm 944\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides dans le secteur contrôle; les valeurs correspondantes chez les hommes étaient de $17\,705 \pm 2\,717\ \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides dans le secteur pollué et de $4\,379 \pm 286\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $20\ \text{mL}$ 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.

4.5.3.2 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 4-34 résume les résultats obtenus dans cette étude.

Tableau 4-34 : 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 4-34 montre que, dans la population à l'étude, composée de pêcheurs de la mer Baltique et de leurs épouses, les concentrations sériques s'évaluaient, 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 4-28). 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.

4.5.3.3 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 4-29. 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 4-29). 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 4-35).

Tableau 4-35 : 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 <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)
	Moyenne géométrique Hommes : « Groupe exposé » (> 117 repas de poissons /année) : 822,2 « Groupe témoin » (0 repas/année ou < 6 repas depuis 1970) : 201	
	Consommation de poissons des Grands Lacs	
	Le nombre de repas de poissons des Grands Lacs	
	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 <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)
	Hommes suédois et lettons :	
	« 10e centile » : 672 ^a « 50e centile » : 1 900 ^a « 90e centile » : 6 043 ^a	

Note : NS = non significatif; «Estrone sulphate» = 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 4-35 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 4-35). 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) concluaient 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.

4.5.4 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.

4.5.4.1 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 T_3 et T_4 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 discuté dans l'Annexe 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.

4.5.4.2 L'hormone TSH

L'analyse du Tableau 4-32 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 4-26).

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 4-28). 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 FT_4 et de TT_3 , 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. (2000b) 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., 2000b). 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 4-30).

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.

4.5.4.3 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 4-33) 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 4-33). Dans ce dernier, les concentrations mesurées se situaient entre 4 297 et 7 121 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (Tableau 4-33).

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, 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.

Langer et coll. (2003) ont proposé un niveau le plus faible avec effet de 19 463 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques pour l'exposition aux BPC ; cette analyse permet de proposer un niveau sans effet correspondant à 7 121 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour l'exposition aux BPC et aux contaminants qui leurs sont corrélés dont les dioxines et furannes. Ce niveau de charge corporelle correspond à la limite supérieure de l'étendue des concentrations sériques mesurées dans le secteur non pollué pour le quatrième quartile de l'exposition aux BPC. Il est toutefois important de souligner que le vrai niveau sans effet se situerait entre 7 121 et 19 463 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques.

4.5.5 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 4-27). 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.

4.6 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).

4.6.1 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.

4.6.1.1 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 4-36.

Tableau 4-36: 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 ($\mu\text{g/kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g/kg}$ 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
Canada-Nord du Québec	« 1 ^{er} tertile » (référence) : < 1 179 ^a	« 1 ^{er} tertile » (référence) : < 880 ^{a, c}	NS (n = 118)
Étude de cohorte prospective	« 2 ^e tertile » : 1 179 - 2 803 ^a	« 2 ^e tertile » : (880 – 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
	« 3 ^e tertile » : > 2 803 ^a	« 3 ^e tertile » : > 2 092 ^{a, c}	• 2 ^e tertile : NS (n = 43) • 3 ^e tertile : NS (n = 44)
	<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}
Dallaire et coll. (2004)	« 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a	« 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a	De 0 à 6 mois et de 0 à 12 mois :
Canada-Nord du Québec	« 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a	« 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a	« 2 ^e quartile » : NS (n = 86)
	« 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a	« 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a	« 3 ^e quartile » : NS (n = 92)
	« 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a	« 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a	« 4 ^e quartile » : NS (n = 91)
	<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}
Étude de cohorte prospective	1 ^{er} quartile (référence) (n = 46): < 174 ^a	1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a	NS ^e
	« 2 ^e quartile » : 174 – 592 ^a	« 2 ^e quartile » : 174 – 592,3 ^a	
	« 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a	« 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a	
	« 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a	« 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a	
	<i>Sang du cordon ombilical</i>		De 0 à 5 ans – Incidence des OM aiguës – analyse de régression multiple et logistique
Dallaire (2005)	Moyenne géométrique : 582 ^a	Moyenne géométrique : 949 ^{a, c}	• Modèle A (n = 330)
Canada-Nunavik	« 1 ^{er} quartile » : 239 ^a	« 1 ^{er} quartile » : 390 ^{a, c}	- Variable exposition continue : NS
	« 2 ^e quartile » : 483 ^a	« 2 ^e quartile » : 787 ^{a, c}	- Variable exposition catégorique : RR (IC 95%) - pour 2 ^e , 3 ^e et 4 ^e quartiles vs le 1 ^{er}
	« 3 ^e quartile » : 751 ^a	« 3 ^e quartile » : 1 224 ^{a, c}	« 2 ^e quartile » : 1,15 (1,01 – 1,31)
	« 4 ^e quartile » : 1 424 ^a	« 4 ^e quartile » : 2 321 ^{a, c}	« 3 ^e quartile » : 1,26 (1,11 – 1,43)
Étude de cohorte prospective			« 4 ^e quartile » : 1,37 (1,20 – 1,55)
			• Modèle B (n = 90)
			- Variable exposition continue : NS
			- Variable exposition catégorique : NS

Tableau 4-36(suite) : 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 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. (1995)	<i>Plasma maternel</i>		De 0 à 18 mois – Nombre d'épisodes d'otites moyennes – analyse de corrélation NS (n = 206)
Pays-Bas	Moyenne : 555 ^b SD : 242 ^b	Moyenne : 555 ^b SD : 242 ^b	
Étude de cohorte prospective			
Weisglas-Kuperus et coll. (2000) Pays-Bas Étude de cohorte prospective	<i>Exposition prénatale : le plasma maternel</i>		De 0 à 42 mois – Prévalence des OM – OR (IC95%) relié à ↑ de 247 µg/kg de lipides NS (n = 175)
	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>		De 0 à 42 mois – Prévalence des OM récurrentes – OR (IC 95%) relié à ↑ de 1 ng TEQ/kg lipides • 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)
	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 – OR (IC95%) relié à ↑ de 312 µg/kg de lipides 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 ≥ 16 semaines : NS (n = 91)
	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)	
<i>Charge corporelle courante par le plasma enfants à 42 mois</i>			
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 ≥ 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 ≥ 16 semaines : 324 (72-1 841) ^b		

Tableau 4-36 (suite) : 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 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 ^a (459 – 1 834) ^a • Enfants allaités ≥ 16 semaines : 871 ^a (390 – 1 834) ^a	Médiane (n = 86) : 667 ^{a,c} Étendue : (291 – 1 369) ^{a,c} • Enfants allaités < 16 semaines : 684 ^{a,c} (342 – 1 369) ^{a,c} • Enfants allaités ≥ 16 semaines : 650 ^{a,c} (291 – 1 369) ^{a,c}	<ul style="list-style-type: none"> • « 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 4-36 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 attribués 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 Weisglass-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 4-36 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 4-36). 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 (*i.e.*, un modèle qui tient compte des données recueillies dans les dossiers médicaux des participants) 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 4-36). De plus, avec le modèle B (*i.e.*, un modèle qui tient compte des données recueillies lors d'entrevues avec les participants), 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 4-36). 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 4-37. 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 4-37).

Tableau 4-37: 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%) <ul style="list-style-type: none"> 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)
Canada-Nord du Québec Étude de cohorte prospective	« 1 ^{er} tertile » (référence) : < 1 179 ^a	« 1 ^{er} tertile » (référence) : < 880 ^{a, b}	
	« 2 ^e tertile » : 1 179 - 2 803 ^a	« 2 ^e tertile » : (880 – 2 092) ^{a, b}	
	« 3 ^e tertile » : > 2 803 ^a	« 3 ^e tertile » : > 2 092 ^{a, b}	
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} « 2 ^e quartile » : NS (n = 86) « 3 ^e quartile » : NS (n = 92) « 4 ^e quartile » : NS (n = 91)
	« 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a	« 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a	
Canada-Nord du Québec Étude de cohorte prospective	« 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a	« 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a	
	« 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a	« 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a	
	« 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a	« 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a	
	<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} NS ^c
	« 1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a	« 1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a	
	« 2 ^e quartile » : 174 – 592 ^a	« 2 ^e quartile » : 174 – 592 ^a	
	« 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a	« 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a	
	« 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a	« 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a	
Dallaire (2005)	<i>Sang du cordon ombilical</i>		De 0 à 5 ans, incidence des URTI – Analyse de régression multiple et logistique Modèle A (n = 330) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> Variable d'exposition continue : NS Variable d'exposition catégorique : RR (IC 95%) – 2^e, 3^e et 4^e quartiles vs 1^{er} : NS
	Moyenne géométrique : 582 ^a	Moyenne géométrique : 949 ^{a, b}	
Canada-Nunavik Étude de cohorte prospective	« 1 ^{er} quartile » (référence) : 239 ^a	« 1 ^{er} quartile » (référence) : 390 ^{a, b}	
	« 2 ^e quartile » : 483 ^a	« 2 ^e quartile » : 787 ^{a, b}	
	« 3 ^e quartile » : 751 ^a	« 3 ^e quartile » : 1 224 ^{a, b}	
	« 4 ^e quartile » : 1 424 ^a	« 4 ^e quartile » : 2 321 ^{a, b}	

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 4-37 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-38. 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 4-38: 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 (LRTI)	
	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)		
Dewailly. et coll. (2000) Canada-Nord du Québec Étude de cohorte prospective	<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 <ul style="list-style-type: none"> Infections pulmonaires : \uparrow chez enfants non allaités ($p \leq 0,05$; $n = 133$) Maladies pulmonaires, bronchites et bronchiolites : NS (de 0 à 3 mois, $n = 155$; de 4 à 7 mois, $n = 158$; de 8 à 12 mois, $n = 133$) 	
« 1 ^{er} tertile » (référence) : < 1 179 ^a	« 1 ^{er} tertile » (référence) : < 880 ^{a, c}			
« 2 ^e tertile » : 1 179 - 2 803 ^a	« 2 ^e tertile » : 880 – 2 092 ^{a, c}			
« 3 ^e tertile » : > 2 803 ^a	« 3 ^e tertile » : > 2 092 ^{a, c}			
Dallaire et coll. (2004) Canada-Nord du Québec Étude de cohorte prospective	<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} 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	
	« 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a	« 1 ^{er} quartile » (référence) : < 358 ^a		
	« 2 ^e quartile » : 358,0 – 612 ^a	« 2 ^e quartile » : 358 – 612 ^a		
« 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a	« 3 ^e quartile » : 612 – 1 056 ^a			
« 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a	« 4 ^e quartile » : > 1 056 ^a			
Étude de cohorte prospective	<i>Exposition postnatale : le plasma des enfants à 7 mois</i>		De 6 à 12 mois – Incidence des LRTI, RR (IC 95%) pour 2^e, 3^e et 4^e quartiles vs le 1^{er} NS ^d	
	« 1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a	1 ^{er} quartile (référence) : < 174 ^a		
	« 2 ^e quartile » : 174 – 592 ^a	2 ^e quartile : 174 – 592 ^a		
« 3 ^e quartile » : 592 – 1 237 ^a	3 ^e quartile : 592 – 1 237 ^a			
« 4 ^e quartile » : > 1 237 ^a	4 ^e quartile : > 1 237 ^a			
Dallaire (2005) Canada-Nunavik Étude de cohorte prospective	<i>Sang du cordon ombilical</i>		De 0 à 5 ans, incidence des LRTI – Régression multiple et logistique 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} « 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} « 2^e quartile » : 2,56 (1,70 – 3,85) « 3^e quartile » : NS « 4^e quartile » : 1,71 (1,14 – 2,57) 	
	Moyenne géométrique : 582 ^a	Moyenne géométrique : 949 ^{a, c}		
	« 1 ^{er} quartile » (référence) : 239 ^a	« 1 ^{er} quartile » (référence) : 390 ^{a, c}		
	« 2 ^e quartile » : 483 ^a	« 2 ^e quartile » : 787 ^{a, c}		
	« 3 ^e quartile » : 751 ^a	« 3 ^e quartile » : 1 224 ^{a, c}		
« 4 ^e quartile » : 1 424 ^a	« 4 ^e quartile » : 2 321 ^{a, c}			

Tableau 4-38 (suite) : 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	
Weisglas-Kuperus et coll. (2000) Pays-Bas Étude de cohorte prospective	<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 \uparrow de 1 ng TEQ/kg lipides
	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 : 14,9(4,4 – 45,7) TEQ mono-ortho BPC : 14,0 (3,2 – 44,4) TEQ dioxines : 35,8 (10,2 – 87,2)	TEQ BPC coplanaires : NS (n=81) TEQ mono-ortho BPC : NS (n=85) TEQ dioxines : NS (n=71)
	<i>Charge corporelle courante : le plasma enfants à 42 mois</i>		De 0 à 3,5 ans – Prévalence des LRTI – OR (IC95%) relié à \uparrow de 312 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-38 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 4-38 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 4-38). 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 ($\text{RR} = 1,68$; $\text{IC}_{95} \% = 1,00 - 2,81$). 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 4-38). 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 4-38). 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 4-38, 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.

4.6.1.2 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 4-39. 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 Weisglas-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 4-39 : 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 4-39 (suite) : 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	Concentration de BPC totaux convertie en équivalent plasmatique maternel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lipides)	
Weisglas-Kuperus et coll. (1995) 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+ \uparrow : $p \leq 0,05$ (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 (\pm SD) ng/kg de lipides 17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC (n = 55) : 64,20 \pm 19,08		À 0 mois (n = 19) : • TcR $\gamma\delta$ + : \uparrow ; $p \leq 0,05$ • Tous les autres paramètres : NS À 3 mois (n = 19) : • Monocytes : \downarrow ; $p \leq 0,01$ • Granulocytes : \downarrow ; $p \leq 0,05$ • Tous les autres paramètres : NS À 18 mois (n = 12) : • CD4+CD3+ : \uparrow ; $p \leq 0,01$ • TcR $\alpha\beta$ + : \uparrow ; $p \leq 0,01$ • 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 \pm 19,08) x le nombre de semaines d'allaitement		À 3 mois (n = 19) : • Monocytes : \downarrow ; $p \leq 0,01$ • Granulocytes : \downarrow ; $p \leq 0,05$ • CD19 et/ou 20 : \downarrow ; $p \leq 0,05$ • 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) ^c	Médiane (étendue) Sous-groupe de 85 enfants : 446 ^c (145 – 1 174) ^c	• Monocytes, granulocytes, les CD3+CD4+, CD4+CD45RA+, TcR $\gamma\delta$ + et les marqueurs cellules B, NK : NS (n = 84) • Lymphocytes B + T : \uparrow ; $p < 0,02$ • CD3+, CD3+CD8+, TcR $\alpha\beta$ +, CD4+CD45RO+, CD3+HLA-DR+ : \uparrow ; $p < 0,02$ (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) ^c	Médiane (étendue) Sous-groupe de 85 enfants : 467 ^{c,d} (107 – 2 642) ^{c,d}	• Monocytes granulocytes, les CD3+, CD3+CD4+, TcR $\alpha\beta$ +, CD4+CD45RA+, TcR $\gamma\delta$ + et les marqueurs cellules B, NK : NS • Lymphocytes B + T : \uparrow ($p < 0,05$) • CD3+CD8+, CD4+CD45RO+, CD3+HLA-DR+ : \uparrow ; $p < 0,04$

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+, CD3⁺CD4⁺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 4-39), ce qui permet une meilleure comparaison des différents résultats obtenus. L'analyse du Tableau 4-39 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 le 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 4-39). 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 ± 2 SE, le 95^e centile de l'exposition aux BPC peut être estimé à 552 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides dans la cohorte des Pays-Bas alors qu'il était de 1 481 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides au Canada (Tableau 4-39). 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. 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 ; d'autant plus que bien d'autres causes pourraient induire les variations des paramètres du système immunitaire observées dans ces études.

4.6.2 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.

4.6.2.1 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 la prévalence des infections.

4.6.2.2 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'étalaient entre 0,12 et 0,31.

Il faut souligner, comme mentionné dans l'Annexe 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.

CHAPITRE V
DISCUSSION

5 DISCUSSION ET PROPOSITION D'UNE VALEUR BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE POUR LES EFFETS NON-CANCÉROGÈNES DES BPC

Ce travail a été entrepris afin de vérifier si une relation causale peut être établie entre l'exposition environnementale aux BPC et les effets non cancérogènes décrits dans la littérature scientifique récente. La première étape a consisté à faire la synthèse et l'analyse critique des études épidémiologiques portant sur ces effets en appliquant les critères proposés par Hill (1965) en vue de vérifier l'existence d'une relation causale entre les BPC et chacun des effets. La deuxième étape a consisté à examiner pour chaque type d'effet, s'il était possible de déterminer un niveau de biomarqueur en dessous duquel le risque d'effet serait inexistant ou négligeable. Le dernier objectif de cette recherche était d'établir une valeur biologique de référence (exprimée en termes de concentration de BPCeq dans les lipides plasmatiques) correspondant à une charge corporelle en BPC totaux sans effet nocif observé dans ces études. Puisque plusieurs questions de fond ont été soulevées lors de cette analyse critique relativement aux forces et faiblesses des études analysées, la détermination d'une telle valeur biologique de référence doit être appuyée par une réflexion sur la synthèse des résultats de l'application des critères de Hill à l'ensemble des effets étudiés. La discussion conduisant à l'établissement de cette valeur biologique portera sur les aboutissements de cette réflexion.

5.1 Discussion sur l'analyse critique de l'ensemble des effets non cancérogènes étudiés

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, suivis dès la naissance et/ou à différentes étapes de l'enfance, en Amérique du Nord (États-Unis et Canada) et en Europe (Pays-Bas, Allemagne, Suède et Ukraine).

La constance des associations a porté sur l'analyse de 14 types d'effets des BPC : le faible poids à la naissance et les altérations des fonctions motrice, cognitive ou intellectuelle (l'attention, la perception, la connaissance linguistique, les fonctions mnésique ou exécutive) des enfants à divers âges (Tableau 4-14). Dans ces études, un large éventail de tests a été utilisé pour évaluer l'effet des BPC sur le développement mental et moteur (« NBAS », « Prechtl neurological exam », « FTII », « McCarthy », « K-ABC », « RDLS », « WISC », « WRMT », « WRAT », « Boston Naming », « Stenberg Memory paradigm », « AVLT », « CVLT », « Wisconsin Card Sort », « Stroop Color-Word Test », « TOL », « SRTT », « Rey Complex Figure Test », « NES », « CPT ») sans que leur sensibilité, leur spécificité ou leur reproductibilité ne soient connues. Globalement, la synthèse des effets de l'exposition prénatale sur le développement de l'enfant a montré des inconstances autant dans les résultats entre les études qu'à l'intérieur d'une même étude, voire dans le suivi d'une même cohorte.

À une étape précise du développement, la comparaison des résultats entre les études pour les effets étudiés a soulevé plusieurs contradictions. Alors que certains auteurs ont rapporté des relations « concentrations – effets » statistiquement significatives à des concentrations faibles, d'autres n'ont pas observé ce même effet à des concentrations beaucoup plus élevées (Tableau 4-14). De plus, des contradictions ont aussi été observées dans une même cohorte selon la matrice biologique utilisée pour l'évaluation de l'exposition (*i.e.*, les résultats obtenus pour les tests « NBAS », « Prechtl neurological exam », « FTII », « K-ABC », « RDLS ») ou encore selon l'âge du groupe d'enfants considéré (*i.e.*, les « NBAS », « Prechtl neurological exam », « FTII », « McCarthy »).

Par ailleurs, l'analyse du suivi prospectif de chacune des cohortes à différents âges a encore une fois fait ressortir des inconstances dans les résultats obtenus entre les populations (Tableau 4-14). D'un côté, dans les cohortes de la Caroline du Nord, du CPP et d'Allemagne, 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 que jusqu'à l'âge préscolaire et des incertitudes ont été rapportées quant aux niveaux d'exposition décrits (Faroon et coll., 2000 ; Korrick, 2001). Les enfants de la cohorte des Îles Féroé, n'ont montré aucune altération du développement attribuable aux BPC à l'âge scolaire. D'un autre côté, la cohorte du Michigan a montré la constance de la persistance d'une association positive significative entre l'exposition aux BPC, aux niveaux décrits, et les altérations du développement mental et moteur de l'enfant telles que mesurées avec les divers tests aux différents âges. Par ailleurs, le suivi prospectif des cohortes de l'Oswego et des Pays-Bas, réalisé jusqu'à l'âge préscolaire pour la première et l'âge scolaire pour la seconde, a mis en exergue l'absence de constance des effets observés (Tableau 4-14).

Les résultats contradictoires observés entre les cohortes ne permettent pas de définir une relation « concentrations – effets » claire, ni même de conclure définitivement en une relation causale lorsque certains effets ont été observés. Cependant, sur la base de notre analyse critique systématique de l'ensemble des études épidémiologiques, la présence d'effets développementaux à des expositions prénatales de BPC totaux inférieures à 933 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides EPQM apparaît peu probable. Au-dessus de cette valeur, les contradictions entre les études ne permettent ni d'impliquer ni d'écarter les BPC comme agent causal des résultats aux tests évaluant le développement mental et moteur de l'enfant. En dessous de cette valeur, ces contradictions entre les différentes cohortes peuvent être écartées.

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 Féroé, pour des concentrations de BPC dans le lait maternel pouvant dépasser 4 000 μg de BPC totaux/kg de lipides (Rogan et coll., 1986a ; Gladen et coll., 1988 ; Gladen et Rogan 1991 ; Jacobson et Jacobson 1996, 2002, 2003 ; Darvill et coll., 2000 ; Steuerwald et coll., 2000) (section 4.2).

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, adultes et adolescents.

La relation entre l'exposition aux BPC et la fécondité de la femme a été étudiée selon les effets suivants : la prévalence d'endométriose, des avortements spontanés et la modification de l'âge de la ménopause. Étant donné que pour chacun de ces effets, une seule étude fut réalisée, le critère « constance de l'association » chez la femme n'a pu être étudié.

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,b ; Dallinga et coll., 2002 ; Rozati et coll., 2002). Plusieurs contradictions et incohérences ont été observées à la fois à l'intérieur d'une même étude et entre les études. Des contradictions ont par exemple été notées entre l'étude de Dallinga et coll. (2002) et celles de Hauser et coll. (2003a,b) ; alors que les premiers n'ont obtenu aucune association des BPC totaux et/ou des congénères pris individuellement avec les paramètres du sperme, les seconds ont attribué de façon significative au congénère 138 une altération à la fois de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes. Ceci est d'autant plus contradictoire que les concentrations sanguines des BPC des sujets à l'étude mesurées par Dallinga et coll. (2002) étaient en moyenne deux fois plus élevées que celles obtenues par Hauser et coll. (2003a,b).

Étant donné que l'estimation du risque dans les études de Hausser et coll. (2003a,b) portait sur le calcul des Odd Ratio (OR), les altérations du sperme attribuées en particulier au BPC 138 signifieraient que la distribution de ce congénère serait significativement différente entre le groupe exposé et le groupe contrôle. Les autres congénères présenteraient, quant à eux, une distribution uniforme entre les deux groupes d'exposition. Il faut souligner que dans l'étude de Dallinga et coll. (2002),

même pour le BPC 138, une telle association n'a été notée. Concernant l'étude de Rozati et coll. (2002), des problèmes méthodologiques ont rendu cette étude non interprétable. Le seuil de détection des BPC dans le sperme variait de 0,00323 à 14,99 μg BPC/L alors que les concentrations détectées étaient de $7,63 \pm 5,35$ μg BPC/L de sperme. Notons que ces concentrations étaient d'au moins 50 à 150 fois plus élevées que celles mesurées par Dallinga et coll. (2002) dans une cohorte des Pays-Bas.

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 aussi 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 ». Les études disponibles de Blanck et coll. (2002) et Gladen et coll. (2000) permettent de conclure en l'absence de lien entre une exposition prénatale de BPC de plus de 968 μg de BPC totaux/kg de EQPM et une plus petite taille chez la fille entre l'âge de cinq et de 24 ans. Toutefois, les résultats de l'étude de Blanck et coll. (2002), appuyant ce niveau d'exposition sans effet (*i.e.*, 968 μg de BPC totaux/kg de EQPM), 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 4.3, Tableau 4.19). 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 qui atteignait des niveaux supérieurs 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.

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. Même si l'exposition aux BPC n'a pas été décrite de la même façon dans ces deux études, une concentration en BPC en dessous de laquelle aucun effet n'a été observé sur le système nerveux chez la personne âgée a pu être établie (section 4.4.1.1). Cette valeur s'appuie sur les résultats de Schantz et coll. (1999, 2001) montrant qu'en dessous de 1 891 μg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques, aucune association est observée par rapport au groupe témoin.

Chez les enfants, concernant la fonction d'audition, des contradictions ont été mises en évidence entre les résultats observés dans la cohorte américaine du CPP, pour laquelle aucune relation « BPC – audition » n'a été décrite (Longnecker et coll. 2004), et ceux rapportés dans la cohorte des Pays-Bas, montrant une association entre l'augmentation de l'exposition prénatale aux BPC et une détérioration de la réponse audiométrique des enfants ($p < 0,05$) (Vreugdenhil et coll., 2004b) (section 4.4.1.2). Les données rapportées dans la cohorte des Pays-Bas sont d'autant plus surprenantes que la puissance des résultats obtenus dans la cohorte du CPP était beaucoup plus grande, donc permettant une mesure plus précise de l'effet : la cohorte du CPP était composée de 810 enfants (*i.e.*, 615 enfants provenant de la cohorte originale + un groupe de 195 enfants ayant reçu le diagnostic de surdité de perception) alors que celle des Pays-Bas comprenait 60 enfants (Tableau 4.23). De plus, dans la cohorte du CPP, les concentrations plasmatiques maternelles atteignaient

2 845 µg BPC totaux/kg de lipides versus 619 µg BPC totaux dans la cohorte des Pays-Bas (section 4.4.1.2). Notons que selon Longnecker et coll. (2000b), les concentrations des dioxines et furannes seraient plus élevées aux Pays-Bas qu'aux États-Unis et pourraient représenter une autre explication alternative à ces contradictions.

Le suivi des enfants de la cohorte de l'Oswego à l'âge de 4,5, 8 et 9,5 ans sur les effets des BPC sur l'inhibition de la réponse, montre une inconstance temporelle. Stewart et coll. (2005) ont indiqué, chez des enfants de l'Oswego âgés de 9,5 ans, la persistance de l'altération de l'inhibition de la réponse observée antérieurement à l'âge de 4,5 ans par Stewart et coll. (2003b). Or, dans cette dernière étude, le degré de corrélation entre ces deux paramètres était faible ($r^2 = 0,03$), ce qui rend, sur le plan statistique, la part attribuable aux BPC négligeable pour cet effet. De plus, alors que Stewart et coll. (2003b) avaient identifié la taille du splénium du corps calleux comme étant un facteur modifiant possible, Stewart et coll. (2005) n'ont pas contrôlé l'influence de ce facteur.

En conclusion, les contradictions observées chez les enfants et la présence de facteurs confondants non contrôlés empêchent de conclure en un lien causal entre l'exposition aux BPC des cohortes étudiées et des atteintes du système nerveux des enfants.

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, chez la femme en dehors de la période de grossesse et chez l'homme, chez l'adolescent et chez l'enfant en bas âge. Par ailleurs, les effets possibles des BPC sur la fonction sexuelle de l'homme et sur la prévalence du diabète chez l'adulte ont aussi été examinés. Pour ce dernier effet, seulement une étude était disponible de sorte que les données obtenues ne pouvaient être validées sur la base de leurs comparaisons (section 4.5.3).

La synthèse des données obtenues sur la relation entre l'exposition aux BPC et le taux des hormones thyroïdiennes (TT_3 , FT_3 , TT_4 et FT_4) et de TSH (Tableau 4-26, Tableau 4-28, Tableau 4-30 et Tableau 4-32), montre certaines inconstances et contradictions. Plusieurs auteurs, dont Koopman-Esseboom et coll. (1994) et Osius et coll. (1999), tout en ayant observé une association significative entre l'augmentation de l'exposition aux BPC et la diminution des concentrations des hormones thyroïdiennes, ont reconnu que ces variations demeuraient dans l'intervalle physiologique de ces hormones. Dans certaines études, la diminution des concentrations de T_3 et T_4 était accompagnée à un plus faible taux de TSH alors que dans d'autres études, elle était accompagnée de taux plus élevé. Dans d'autres cas, les variations des taux de T_3 et de T_4 allaient dans des directions contraires. De plus, la revue de la littérature a montré que ces variations peuvent être non seulement circadiennes mais, un grand nombre de facteurs de confusion pourrait en être l'origine. Des variations inter- et intra-individuelle, selon les saisons, ont aussi été observées (section 4.5.4).

Les études de Langer et coll. (1998 et 2003) ont été d'un intérêt particulier. Chez les sujets à l'étude, ces auteurs ont évalué, d'une part, les concentrations sériques de TSH et d'anticorps antithyroïdiens anti-peroxydase (anti-TPO). D'autre part, Langer et coll. (1998 et 2003) ont estimé le volume de la thyroïde, analysé sa structure et vérifié la présence de nodules par échographie. Ces auteurs sont les seuls à avoir évalué le volume thyroïdien comme indicateur d'un dysfonctionnement de la glande thyroïde. Par ailleurs, les sujets exposés étaient des anciens travailleurs d'une entreprise qui fabriquait de l'AR-1242 et l'échantillon de la population étudiée était relativement élevé ($n = 461$).

L'étude de 1998 comme dans celle de 2003, a consisté à comparer les paramètres thyroïdiens mesurés chez un groupe exposé avec ceux mesurés chez un groupe témoin. Bien qu'en 1998, les concentrations de BPC n'avaient pas été estimées dans les matrices biologiques et qu'elles le furent en 2003, les auteurs respectifs sont arrivés à la même conclusion ; dans les deux cas, une prévalence plus élevée de

volumes thyroïdiens supérieurs à 20 mL et des dysfonctionnements thyroïdiens dans le groupe exposé comparé au groupe de référence. De plus, les résultats obtenus par Langer et coll. (2003) sur la relation entre les concentrations plasmatiques des BPC et le volume thyroïdien, selon différentes analyses statistiques, corroboraient clairement cette association. Dans ces analyses, trois scénarios d'exposition ont été considérés : i) selon deux niveaux « Bas » versus « Élevé » ; ii) selon le quatrième quartile de la distribution de l'exposition dans le secteur pollué versus celui du secteur non pollué et iii) en stratifiant selon le sexe dans le secteur non pollué versus le secteur pollué (section 4.5).

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. Comme il en a été question dans la section 4.5.4.3, 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 et 19 463 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques.

Effets sur le système immunitaire

Dans le cadre de l'évaluation de l'effet des BPC sur le système immunitaire, 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 le système immunitaire de l'enfant ont été évalués avec la prévalence ou l'incidence d'infections dans un intervalle d'âge précis et/ou les concentrations de paramètres immunitaires entre les diverses strates d'exposition. Cette relation a aussi été étudiée en vérifiant l'existence d'une corrélation entre l'augmentation de l'exposition aux BPC et celle de la mesure de ces paramètres dans la population étudiée. Les infections les plus couramment considérées à travers les

études étaient les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures (URTI et LRTI respectivement) de même que les otites moyennes.

Concernant les infections, l'intégration de l'ensemble des données des études a conduit à conclure en l'absence de constance dans la 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 supérieurs 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 (Tableau 4.37).

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. De façon générale, un gradient « concentration – effet » n'a pas été observé à travers les études. Lorsque certains auteurs ont obtenu une association statistiquement significative entre l'exposition aux BPC et l'incidence des otites moyennes ou celle des LRTI, les contradictions relevées dans ces études invalidaient les conclusions proposées (Tableau 4.36 ; Tableau 4.38).

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 4.6.1). Alors que certains auteurs n'ont observé aucune association significative entre l'exposition prénatale aux BPC et la variation des paramètres immunitaires pour des concentrations élevées, d'autres auteurs ont obtenu une variation significative de certains paramètres pour des niveaux d'exposition moindres. Des inconstances dans les résultats ont aussi été observées selon que l'exposition prénatale a été évaluée sur la base de la concentration des BPC dans le plasma maternel ou dans le cordon ombilical (Tableau 4.39). Néanmoins,

généralement le degré de corrélation rapporté comme étant statistiquement significatif était faible (*i.e.*, $r < 0,35$) de même que la proportion de corrélations significatives observées dans les études. Par exemple dans l'étude menée par Weisglas-Kuperus et coll. (1995), sur 78 corrélations étudiées, six seulement étaient statistiquement significatives (section 4.6.1.2).

À la lumière de cette analyse, il est difficile de conclure en un lien de causalité clair entre l'exposition aux BPC et l'atteinte du système immunitaire et encore moins d'établir une concentration biologique sans effet sur ce système.

5.2 Indications sur une concentration de BPC sans effets non cancérogènes sur la santé chez l'humain

À la lumière de cette analyse et en considérant l'ensemble des effets non cancérogènes des BPC étudiés, en dessous de la valeur de 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BPCeq totaux/kg de lipides plasmatiques (obtenue selon les Tableaux de conversion pour la standardisation des mesures biologiques de l'exposition aux BPC présentés dans l'Annexe 3), la probabilité d'apparition d'effets nocifs non cancérogènes dans la population exposée apparaît négligeable.

Cette valeur biologique de 900 μg de BPCeq totaux/kg de lipides plasmatiques a été établie en fonction de l'effet critique, c'est-à-dire l'effet apparaissant au plus faible niveau d'exposition : altération du développement psychomoteur et mental de l'enfant. Pour l'étude de cet effet, l'indicateur d'exposition était la concentration plasmatique en BPC chez les femmes parturientes. Au-dessus de cette valeur, il n'a pas été possible de conclure en un lien causal des BPC ni d'attribuer les effets observés exclusivement aux BPC pour l'ensemble des effets non cancérogènes (*i.e.*, les altérations du développement psychomoteur et mental de l'enfant et des systèmes reproducteur, neurologique, endocrinien et immunitaire).

Rappelons que pour les études portant sur le développement mental et moteur de l'enfant, celles réalisées dans la cohorte du Michigan sont les seules à avoir montré de façon générale la persistance d'une altération associée à l'exposition prénatale aux BPC entre la naissance et l'âge scolaire. Néanmoins, les auteurs respectifs n'ont observé aucun effet pour des expositions inférieures à 933 µg/kg de lipides EQPM (voir section 4.2). Dans cette cohorte, outre les limites méthodologiques et statistiques soulevées, la performance aux tests des enfants à l'âge de 11 ans se situait dans l'intervalle considéré normal et aucune augmentation de services spécialisés parmi la population d'où provient l'échantillon n'a été observée (Jacobson et Jacobson, 2002).

Il est intéressant de souligner que dans les études où des cohortes d'enfants ont été suivies à divers âges pour l'effet des BPC sur le développement mental et moteur ainsi que pour d'autres effets non cancérogènes, l'absence de constance des effets étudiés est généralisée. En effet, les études menées chez les enfants de la cohorte de la Caroline du Nord, suivie par ailleurs pour les effets des BPC sur le système endocrinien et reproducteur, n'ont montré aucune altération associée aux BPC. C'est aussi la constance de l'absence d'association qui a été observée dans la cohorte du CPP suivi dans le cadre des effets des BPC sur le système nerveux. Dans la cohorte des Pays-Bas, évaluée pour les effets de ces contaminants sur les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaires comme dans la cohorte de l'Oswego évaluée pour leurs effets sur le système nerveux, c'est l'absence de la constance des effets qui a encore été obtenue.

Un élément qui a rendu difficile l'analyse de la recherche de lien entre l'exposition aux BPC et les effets sur la santé était la non spécificité des effets étudiés associés aux BPC et, en corollaire, la présence de facteurs confondants ou modifiants non contrôlés de façon uniforme entre les études. Le développement mental d'un enfant demeure tributaire de facteurs tels le milieu socioéconomique, le degré de stimulation en bas âges et le niveau d'éducation parental. Par ailleurs, l'exposition environnementale aux BPC est indissociable de celles d'autres contaminants, dont les

dioxines, les furannes, les pesticides organochlorés et le mercure. De plus, dans la majorité des études, la force de l'association établie par la mesure du risque associé aux BPC (*i.e.*, risque relatif, RR, ou rapport des côtes, OR) était faible. Or lorsque le risque est faible, la probabilité qu'il soit attribuable à des facteurs de confusion est beaucoup plus grande que dans le cas où le risque est élevé. Par exemple dans une étude qui présenterait un risque de dix, il est difficile d'imaginer que l'occurrence d'un facteur de confusion soit dix fois plus élevée dans le groupe exposé comparé au groupe contrôle. La valeur de 900 µg de BPCeq totaux/kg de lipides plasmatiques a certes été établie sur la seule base des concentrations des BPC mais on ne peut exclure que les effets observés par certains auteurs ne soient en partie attribuables à d'autres contaminants environnementaux.

Pour conclure, la présente étude, en permettant la comparaison directe des données épidémiologiques sur les effets non cancérogènes associés aux BPC, ouvre une approche novatrice dans l'établissement ou la réévaluation des DJA par l'intégration de l'épidémiologie dans l'analyse du risque relié à un contaminant environnemental. Tout en sachant que les effets des BPC sont reliés à la charge corporelle accumulée avec les années, il est difficile de clore cette étude sans être tenté de comparer la valeur biologique sans effet nocif significatif, établie à 900 µg/kg de lipides plasmatiques, aux concentrations mesurées dans la population canadienne.

D'après des données recueillies dans la littérature canadienne standardisées selon les facteurs de conversion et de corrélation tels que présentés dans l'Annexe 3, le bilan des concentrations biologiques de BPC chez les Canadiens entre 1992 et 2002 montre que les populations fortes consommatrices de poisson, en particulier les populations autochtones, présentent les niveaux les plus élevés. Pour toutes les collectes effectuées chez ces dernières populations après 1995, les moyennes des concentrations variaient de 131 à 955 µg de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques et les maximums de ≈ 3 000 à 5 000 µg de BPC/kg de lipides plasmatiques (Muckle et coll., 2001 ; Ayotte et coll., 2003 ; Dewailly et coll., 1999 ; Bulter Walker et coll., 2003). La proportion de personnes présentant ces niveaux est toutefois faible puisque

les différentes limites supérieures des intervalles de confiance à 95% des concentrations rapportées selon les études se situaient entre ≈ 100 et $750 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques. Dans la population Canadienne non autochtone, ces limites supérieures variaient entre ≈ 80 et $400 \mu\text{g}$ de BPC totaux/kg de lipides plasmatiques (Hamel et coll., 2003 ; Dewailly et coll., 1999 ; Demers et coll., 2002 ; Lebel et coll., 1998 ; Bulter Walker et coll., 2003 ; Longnecker et coll., 2000a). Entre 1992 et 2002, la majorité de la population (97,5%) présentait donc des niveaux biologiques de BPCeq inférieurs à $900 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques. Dans le futur, selon des simulations réalisées à l'aide du modèle cinétique par Carrier et coll. (2006), la moyenne des concentrations de l'ensemble de la population tendra vers $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques, soit des niveaux bien inférieurs à $900 \mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques.

CHAPITRE VII
BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- Allen, J. R., Barsotti, D. A., Carstens, L. A. (1980). Residual effects of polychlorinated biphenyls on adult nonhuman primates and their offspring. *J Toxicol Environ Health*, 6(1), 55-66.
- 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.
- Arnold, D. L., Bryce, F., Stapley, R., McGuire, P. F., Burns, D., Tanner, J. R. et coll. (1993a). Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 1A. Prebreeding phase: clinical health findings. *Food. Chem. Toxicol.*, 31(11), 799-810.
- Arnold, D. L., Bryce, F., Karpinski, K., Mes, J., Fernie, S., Tryphonas, H. et coll. (1993b). Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 1B. Prebreeding phase: clinical and analytical laboratory findings. *Food. Chem. Toxicol.*, 31(11), 811-24.
- 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.
- 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.
- 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.
- Barsotti, D. A., Marlar, R. J., Allen, J. R. (1976). Reproductive dysfunction in rhesus monkeys exposed to low levels of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1248). *Food Cosmet Toxicol.*, 14(2), 99-103.
- Barsotti, D. A. and Van Miller, J. P. (1984). Accumulation of a commercial polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1016) in adult rhesus monkeys and their nursing infants. *Toxicology*, 30(1), 31-44.
- 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.
- 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.
- Brazelton, T. B. (1973). Neonatal behavioral assessment scale. *London, Heinemann Medical Books.*
- 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.

- 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.
- 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. (1991). *Réponse de l'organisme humain aux BPC, dioxines et furannes et analyse des risques toxiques*. Québec: Le Passeur.
- 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.
- Carrier, G, Bouchard, M., Gosselin, N. H., El Majidi, N. (2006). Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés, Rapport réalisé pour Santé Canada et l'Institut national de santé publique du Québec.
- Cooper, G. S., Savitz, D. A., Millikan, R., Chiu Kit, T. (2002). Organochlorine exposure and age at natural menopause. *Epidemiology*, 13(6), 729-733.
- 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.

- 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.
- Dallaire, F. (2005). *Infections et exposition aux organochlorés chez les enfants du Nunavik (Thèse)*. Université Laval, Québec.
- 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.

- 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.
- 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., 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.

- 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.
- Faroon, O., Jones, D., De Rosa, C. (2000). Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicology and Industrial Health*, 16, 305-333.
- Faroon, O. M., Keith, S., Jones, D., De Rosa, C. (2001). Effects of polychlorinated biphenyls on development and reproduction. *Toxicology and Industrial Health*, 17, 63-93.
- 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.
- Fiolet, D. C. M., Cuijpers, C. E. J., Lebreton, E. (1997). Exposure to polychlorinated organic compounds and thyroid hormone plasma levels of human newborns. *Organohalogen compounds*, 34, 459-465.
- Freud, M. (1962). Inter relationship among the characteristics of human semen and factors affecting semen quality. *J. Reprod. Fertil.*, 4, 143-159.
- 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., 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., 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.
- 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.
- Hagmar, L., Bjork, J., Sjodin, A., Bergman, A., Erfurth, E. M. (2001a). Plasma levels of persistent organohalogenes 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.

- 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.
- Hill, A. B. (1965). The environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.*, 58, 295-300.
- 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.
- IARC (1987). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. *Update of IARC monographs volumes 1-42., Suppl 7.*
- 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.

- 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. (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. (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. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J. Pediatr.*, 143(6), 780-788.
- 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, S.W., Jacobson, L.J., Fein, G.G. (1989). Environmental toxins and infant development. Dans Hiram E. Fitzgerald, Plenum Press (Eds.), *Theory and research in behavioral pediatrics*, Volume 3, (pp. 107-146).
- 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.
- 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., Krouskas, C. A. (2003). Human exposure to polychlorinated biphenyls and health effects: a critical synopsis. *Toxicol. Rev.*, 22(4), 217-233.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kosatsky, T., Przybysz, R., Shatenstein, B., Weber, J. P., Armstrong, B. (1999). Fish consumption and contaminant exposure among Montreal-area sportfishers: pilot study. *Environ. Res. Section A*, 80, S150-S158.

- 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.
- 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-.
- 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., 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., 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.
- 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.
- McCall, R. B., Carriger M. S. (1993). A meta-analysis of infant habituation and recognition memory performance as predictors of later IQ. *Child. Dev.*, 64(1), 57-79.
- 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.
- 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.

- Ness, D. K., Schantz, S. L., Moshtaghian, J., Hansen, L. G. (1993). Effects of perinatal exposure to specific PCB congeners on thyroid hormone concentrations and thyroid histology in the rat. *Toxicol. Lett.*, 68(3), 311-23.
- Newsome, W. H., Davies, D., Doucet, J. (1995). PCB and organochlorine pesticides in Canadian human milk--1992. *Chemosphere*, 30(11), 2143-2153.
- Nishizumi, M. (1976). Enhancement of diethylnitrosamine hepatocarcinogenesis in rats by exposure to polychlorinated biphenyls or phenobarbital. *Cancer Lett.* 2(1), 11-5.
- 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.
- 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.
- Preston, B. D., Van Miller, J. P., Moore, R. W., Allen, J. R. (1981). Promoting effects of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) and polychlorinated

dibenzofuran-free Aroclor 1254 on diethylnitrosamine-induced tumorigenesis in the rat. *J. Natl. Cancer Inst.*, 66(3), 509-515.

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.

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., Gladen, B. C., McKinney, J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., et coll. (1986). Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J. Pediatr.*, 109, 335-341.

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., Ragan, N. B. (2003). Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Pediatrics*, 112(1 Pt 2), 247-252.

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.

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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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., Lonky, E., Darvill, T., Pagano, J. (2000). Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol. Teratol.*, 22(1), 21-29.
- 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., 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.
- 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.

Tryphonas, H., Hayward, S., O'Grady, L., Loo, J. C., Arnold, D. L., Bryce, F., Zawadzka, Z. Z. (1989). Immunotoxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult rhesus (*Macaca mulatta*) monkey--preliminary report. *Int. J. Immunopharmacol.*, 11(2), 199-206.

Tryphonas, H., Luster, M. I., Schiffman, G., Dawson, L. L., Hodgen, M. Germolec, D. et coll. (1991a). Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fundam Appl Toxicol.*, 16(4), 773-86.

Tryphonas, H., Luster, M. I., White, K. L., Jr. Naylor, P. H., Erdos, M. R., Burleson, G. R. et coll. (1991b). Effects of PCB (Aroclor 1254) on non-specific immune parameters in rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. *Int. J. Immunopharmacol.*, 13(6), 639-48.

Van den Berg, K. J., Zurcher, C. Brouwer, A. (1988). Effects of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl on thyroid function and histology in marmoset monkeys. *Toxicol. Lett.*, 41(1), 77-86.

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., 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., 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. (2004a). 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., Van Zanten, G. A., Brocaar, M. P., Mulder, P. G., Weisglas-Kuperus, N. (2004b). 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.
- 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., 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.
- WHO (1993). Polychlorinated biphenyls and terphenyls (second edition). Geneva: World Health Organization.
- WHO (1999). *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervival mucus interaction*. New York, Cambridge University: World Health Organization.
- 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. (1985). Occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ. Health Perspect.*, 60, 133-138.
- 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., Camann, D., Gammon, M., Stellman, S. D. (1997). Proposed PCB congener groupings for epidemiological studies. *Environ. Health Perspect.*, 105(1), 13-14.
- Zoeller, R. T. (2003). Challenges confronting risk analysis of potential thyroid toxicants. *Risk Anal.*, 23(1), 143-162.

Université de Montréal

Effets non cancérogènes associés aux BPC : Revue critique des études
épidémiologiques et analyse du lien de causalité

Par

Naïma El Majidi

Département de santé environnementale et santé au travail

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.SC.)

en Santé environnementale et santé au travail

Janvier, 2007

©Naïma El Majidi, 2007



ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse des études portant sur les effets toxiques non 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 synthétisé sous forme de tableaux en Annexe 2.

Effets des BPC sur le développement mental et moteur de l'enfant

Étude réalisée au Canada

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

Études réalisées aux États-Unis

1. Études réalisées chez les enfants de la Caroline du Nord (Rogan et coll., 1986a ; Rogan et Gladen, 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 de 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. (1986) 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. (1986) 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. (1986) 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. (1986) 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.

Gladden 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 Gladden (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 Gladden (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.

Gladden 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., 1986a).

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'avoir 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 = $0,2 - 23,1 \mu\text{g/L}$). Dans le lait maternel, la concentration moyenne (\pm SD) était de $23,4 \pm 12,7 \mu\text{g/L}$ de lait (étendue = $2,3 - 68,4 \mu\text{g/L}$) ou encore $859,3 \pm 388,2 \mu\text{g/kg}$ de lipides. Les concentrations moyennes (\pm SD) de BPC dans le sérum des enfants à l'âge de quatre et 11 ans étaient de $2,3 \pm 3,2 \mu\text{g/L}$ (étendue = $0,0 - 19,4 \mu\text{g/L}$) et de $0,6 \pm 1,4 \mu\text{g/L}$ (étendue = $0,0 - 11,7 \mu\text{g/L}$), 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 ($3,0 \mu\text{g/L}$). Une association significative entre cette exposition et les trois paramètres d'effets a ainsi été obtenue. Le groupe exposé (*i.e.*, $\geq 3,0 \mu\text{g/L}$) 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.*, $< 3,0 \mu\text{g/L}$) ($p < 0,05$; $p < 0,001$ 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 $943 \pm 1\,239$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{L}$) 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 $\mu\text{g/L}$ à quatre ans et 2,3 versus 0,4 $\mu\text{g/L}$ 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 ($< 3,6$ $\mu\text{g/L}$ et $\geq 3,6$ $\mu\text{g/L}$) 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 $\mu\text{g/L}$ 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 Omégas 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 Paradigme ». 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 Paradigme » 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 scores 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 Paradigme ») 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 liées 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).

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.

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 μ g/L de plasma (IC95 % = 1,8 – 3,7 μ g/L). L'exposition aux BPC a été répartie en interquartiles selon 5 groupes : *i*) 0 – 1,24 μ g/L, *ii*) 1,25 – 2,49 μ g/L, *iii*) 2,50 – 3,74 μ g/L, *iv*) 3,75 – 4,99 μ g/L et *v*) 5,00 – 16,50 μ g/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.

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 µg/kg de lipides), *ii*) « Bas » (0 à 23,3 µg/kg de lipides), *iii*) « Moyen » (23,3 à 132,7 µg/kg de lipides) et *iv*) « Élevé » (supérieure à 132,7 µg/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 $\mu\text{g/L}$), 2^e quartile (0,18 – 0,52 $\mu\text{g/L}$), 3^e quartile (0,52 – 1,10 $\mu\text{g/L}$) et 4^e quartile ($> 1,10 \mu\text{g/L}$). Quatre groupes ont aussi été formés selon les niveaux de BPC fortement chlorés : « Non détectable », « Bas » (0 – 0,02 $\mu\text{g/L}$), « Moyen » (0,02 – 0,09 $\mu\text{g/L}$) et « Élevé » ($> 0,09 \mu\text{g/L}$). 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 » ($0 \mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide) ; *ii*) « Bas » (0 à $0,02 \mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide) ; *iii*) « Moyen » ($0,02$ à $0,09 \mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide) ; *iv*) « Élevé » (supérieur à $0,09 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

Études réalisées dans les Îles Faroe

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 » ($r = -2$; $p = 0,03$). 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.

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 mg/kg de lipides (étendue de l'interquartile = 0,53 – 1,71 mg/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).

Études réalisées aux Pays-Bas

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 », « AVLT », « 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 µg/L (n = 415) et de 0,38 µg/L (n = 373), respectivement. Les concentrations obtenues pour le cinquième et le 95^e centile étaient de 1,00 et de 3,81 µg/L, respectivement, dans le plasma maternel et de 0,18 et de 0,86 µg/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 ΣBPC 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 µg de ΣBPC /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. (1986). 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 µg de ΣBPC /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 ΣBPC, 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 habilités 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 ΣBPC 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 ΣBPC 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 habileté 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'a 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 demeurait 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 « Town/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 hémiplégie 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 (BFlong) 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 (BFcourt ou BFlong) 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 BFcourt ou BFlong, 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 habilités 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.

Étude réalisée en Allemagne

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 μ g/L, de 404 μ g/kg de lipides et de 1,22 μ g/L, respectivement. La concentration moyenne de Σ BPC, rapportée par Winneke et coll. (1998), était de 0,55 μ g/L dans le plasma ombilical et 427 μ 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 ΣBPC 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 ΣBPC 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 $\mu\text{g/kg}$ 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.

Étude réalisée en Suède

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (étendue = 60 – 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) chez les cas et de 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (étendue = 30 – 1 020 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (étendue = 70 – 1 670 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) et chez les contrôles, elle était estimée à 310 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (étendue = 30 – 1 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). Lorsque la variable d'exposition a été considérée comme une variable catégorique, une concentration en BPC supérieure à 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

Études réalisées en Ukraine

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides peut être calculée à partir de la concentration moyenne dans le lait maternel de 428,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides. Cette dernière valeur correspond à une concentration pondérée de BPC totaux de 1 009 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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).

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., 1986a ; Jacobson et Jacobson, 1996 ; Patandin et coll., 1999 ; Darvill et coll., 2000 ; Korrick 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (Tableau A1-1) et la médiane des dix médianes était 110 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 Faroe 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, par ailleurs, 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 de Îles Faroe, le coefficient de variation est devenu 20 %, ce qui est comparable aux observations faites pour le congénère BPC 153 dans d'autres études.

Tableau A1-1: 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. (1986)	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.

Effets des BPC sur la reproduction

Études réalisées au Canada

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. Quarante-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'endométriopse 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.

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 $1,10 \pm 0,11$ $\mu\text{g/L}$ dans le sérum des mères, de $0,18 \pm 0,03$ $\mu\text{g/L}$ dans le sérum du cordon et de $0,04 \pm 0,01$ $\mu\text{g/kg}$ dans le placenta. Pour le BPC 153, la concentration sérique moyenne (\pm SE) était de $0,012 \pm 0,01$ $\mu\text{g/L}$ chez la mère, de $0,02 \pm 0,00$ $\mu\text{g/L}$ dans le sérum ombilical et de $9,47 \pm 3,72$ $\mu\text{g/kg}$ dans les tissus placentaires. Pour le DDE, la concentration moyenne (\pm SE) était de $0,55 \pm 0,05$ $\mu\text{g/L}$ dans le sérum des mères, de $0,18 \pm 0,02$ $\mu\text{g/L}$ dans le sérum du cordon et de $58,56 \pm 5,93$ $\mu\text{g/kg}$ dans le placenta. Pour le DDT, la concentration moyenne (\pm SE) était de $0,038 \pm 0,004$ $\mu\text{g/L}$ dans le sérum des mères, de $0,013 \pm 0,002$ $\mu\text{g/L}$ dans le sérum du cordon et de $0,774 \pm 0,774$ $\mu\text{g/kg}$ 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.

Études réalisées aux États-Unis

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.

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'adressé 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.

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.

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.

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.

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 µg/kg et pouvait atteindre 0,01 µg/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 µg/kg (5^e au 95^e centile = 5,3 – 37,5 µg/kg) pour le BPC 118, 33,6 µg/kg (5^e au 95^e centile = 14,1 – 102,3 µg/kg) pour le BPC 138, 43,8 µg/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 cote (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).

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.

Étude réalisée aux Pays-Bas

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 la 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.

Étude réalisée en Belgique

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.

Étude réalisée en Inde

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 1, 5, 29, 47, 98, 154, 171 et 200 ont été mesurés dans le plasma séminal; la limite de détection analytique s'étalait de 0,00323 à 14,97 µg/L. Les BPC étaient décelables chez les hommes stériles mais pas chez les contrôles. En effet, la concentration

des BPC totaux (*i.e.*, somme des concentrations des huit congénères mesurés) était de $7,63 \pm 5,35 \mu\text{g/L}$ 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.

Étude réalisée au Japon

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.

Étude réalisée en Suède

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.

Effets des BPC sur le système neurologique

Études réalisées aux États-Unis

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.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide (25^e au 75^e centile = 87,0 – 249 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide), moyen (0,02 à 0,09 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide) et élevé (supérieure à 0,09 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $0,02 \mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide) et « Élevé » ($> 0,09 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

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 le 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 $\mu\text{g/L}$ et celle du groupe SNHL était de 2,46 $\mu\text{g/L}$. Les auteurs ont réparti l'échantillon en cinq interquartiles selon les niveaux plasmatiques observés : *i*) 0 – 1,24 $\mu\text{g/L}$, *ii*) 1,25 – 2,49 $\mu\text{g/L}$, *iii*) 2,50 – 3,74 $\mu\text{g/L}$, *iv*) 3,75 – 4,99 $\mu\text{g/L}$ et *v*) 5,00 – 16,50 $\mu\text{g/L}$. 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.

Études réalisées aux Pays-Bas

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.

Études réalisées en Italie

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.

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.

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 T_4 , la triiodothyronine ou T_3 , 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 (Figure A1-1).

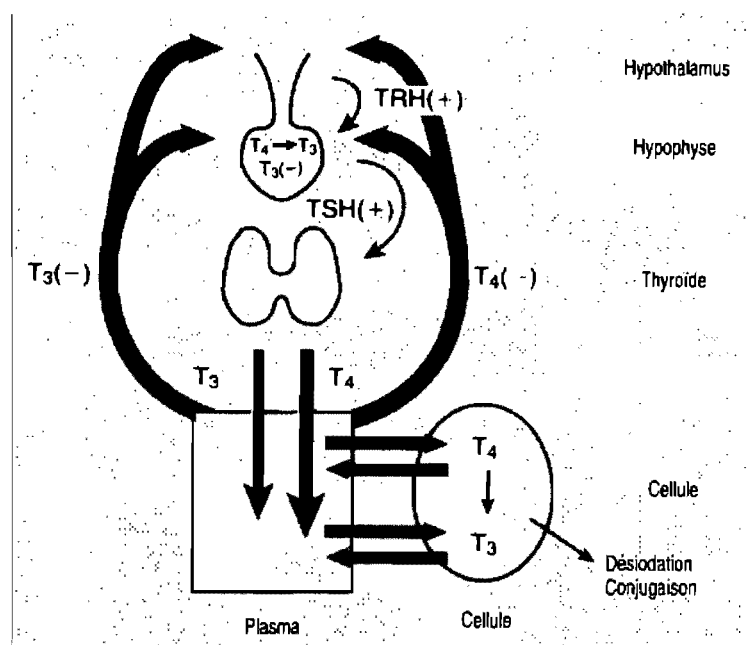


Figure A1-1: Interrelation hypothalamus – hypophyse - thyroïde.

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 (FT_3 ou FT_4) peuvent traverser les capillaires et atteindre les cellules cibles. Pour une quantité donnée des T_3 et T_4 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 T_3 et T_4 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.

Études réalisées au Canada

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.

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 $\mu\text{g/L}$ (5^e – 95^e centile = 0,16 – 1,31 $\mu\text{g/L}$) pour le premier trimestre de grossesse, de 0,35 $\mu\text{g/L}$ (5^e – 95^e centile = 0,18 – 1,05 $\mu\text{g/L}$) pour le deuxième trimestre et de 0,39 $\mu\text{g/L}$ (5^e – 95^e centile = 0,20 – 1,22 $\mu\text{g/L}$) à l'accouchement. Dans le cordon ombilical, cette concentration était de 0,16 $\mu\text{g/L}$ (5^e – 95^e centile = non détectable – 0,35 $\mu\text{g/L}$).

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 fonctionnelle complète de la glande doit être effectuée.

Études réalisées aux États-Unis

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.

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 T₃, T₄ et FT₄ ainsi que l'hormone TSH ont été mesurées dans le sérum du cordon ombilical décongelé en 1998. Plus de 90 % des résultats pour la T₃ 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 T₄, FT₄ 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.

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 T_3 et de sa fraction absorbée, de la fraction libre de T_4 (FT_4) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) et pour les hommes de référence, elle était de 1,4 ppb (201,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). Pour les femmes, cette concentration était de 2,6 ppb (304,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides) chez les consommatrices de poissons et de 0,9 ppb (157,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 T_4 et FT_4 . Chez les hommes, d'un côté, les concentrations de BPC dans les lipides plasmatiques étaient associées à des niveaux plus faibles de la T_4 et des niveaux plus élevés de la fraction absorbée de T_3 ; 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 T_3 et de la T_4 . 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 T_4 et de la FT_4 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 T_4 et de la fraction absorbée de T_3 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.

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 $\mu\text{g/L}$ pour le total des congénères; *ii*) 0,27 et 0,85 $\mu\text{g/L}$ pour les congénères mon-ortho-substitués; *iii*) 0,27 et 0,86 $\mu\text{g/L}$ pour les congénères di-ortho-substitués et *iv*) 0,07 et 0,16 $\mu\text{g/L}$ 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 T_4 totale et la FT_4 ($p \leq 0,01$). En revanche, aucune association n'a été obtenue entre cette exposition et l'hormone T_3 . Lorsque Schell et coll. (2002) ont considéré l'exposition aux groupes de congénères de BPC hautement chlorés (Cl_5 - Cl_9), les mêmes résultats ont été obtenus. Pour les congénères de BPC faiblement chlorés (Cl_1 - Cl_4), 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 T_4 et FT_4 ($p \leq 0,01$). Ces auteurs ont aussi obtenu une corrélation significative entre l'augmentation de l'exposition aux groupes de congénères de BPC Cl_5 - Cl_9 mono et di ortho-substitués et, d'une part, une augmentation de la concentration de TSH et, d'autre part, une diminution de la FT_4 et la T_4 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 Cl_5 - Cl_9 . Pour les groupes de congénères de BPC Cl_1 - Cl_4 di-ortho-chlorés de même que pour les congénères Cl_5 - Cl_9 tri- et tétra-ortho-chlorés, alors qu'une corrélation négative significative a été observée avec la FT_4 ($p \leq 0,05$), 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 FT_4 et T_4 mais pas la T_3 .

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 (section 4.5.2).

Études réalisées aux Pays-Bas

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 T_3 et de la T_4 (TT_3 et TT_4 = concentrations libres FT_4 et FT_3 plus les concentrations liées aux protéines), la forme libre FT_4 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 TT_4 dans le plasma maternel au dernier mois de grossesse; aucune corrélation significative n'a été observée avec les concentrations de FT_4 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 TT_3 , TT_4 , FT_4 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.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (étendue = 102,5 – 606,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). La concentration médiane était respectivement de 121,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (étendue = 53,3 – 295,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\text{ng TEQ}/\text{kg}$ de lipides (étendue = 8,4 – 47,5 $\text{ng TEQ}/\text{kg}$ 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 T_4 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 T_4 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 T_4 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 T_4 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 T_4 . 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 T_4 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 T_4 mesurés étaient dans l'intervalle normal pour cette hormone et qu'aucun nouveau-né ne souffrait d'hypothyroïdisme congénital ou de phénycétonurie.

Études réalisées en Allemagne

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, T_3 et T_4) 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 FT_4 et FT_3 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 la 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.

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 transthyréline (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-glucosyltransférase (Brouwer et coll., 1999).

Il est à noter que l'explication d'une augmentation de TSH suite à un déplacement de T_4 de son récepteur TTR peut être remise en question. Un déplacement de la T_4 de son récepteur voudrait dire plus de T_4 libre et, selon le principe de rétroaction, une diminution de TSH.

Études réalisées en Espagne

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.

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 mesuré 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 μ g/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.

Études réalisées en Suède

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, TT_3 , FT_3 , TT_4 ou FT_4 .

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.

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 TT_3 étaient négativement corrélées ($r = -0,29$; $p < 0,001$). Toutefois, l'âge a aussi été négativement corrélé à la TT_3 ; l'âge et l'exposition au BPC 153, considérés conjointement, expliquaient 6% de la variance de la TT_3 . Le BPC 153 n'a été corrélé, par ailleurs, à aucune variation des autres hormones (FT_3 , FT_4 et T_4).

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides pour le BPC

153 et à 410 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides pour le DDE; le « 2^e tertile » présentait une concentration s'étalant de 290 à 475 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides pour le BPC 153 et de 410 à 850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides pour le DDE; pour le « 3^e tertile », la concentration du BPC 153 était supérieure à 475 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides et celle du DDE supérieure à 850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

Études réalisées en Slovaquie

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 T_4 ; *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 T_3 totale ou la FT_4 et la FT_3 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 T_4 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; *iv*) 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.

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 $2\,803 \pm 441$ $\mu\text{g BPC/kg}$ de lipides (étendue = $2\,208 - 3\,659$ $\mu\text{g/kg}$ de lipides) et $19\,118 \pm 11\,409$ $\mu\text{g/kg}$ de lipides (étendue = $9\,749 - 58\,667$ $\mu\text{g/kg}$ 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 $10\,000$ $\mu\text{g/kg}$ 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 µg/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.

Effet sur les fonctions sexuelles

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.

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.

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.

Études réalisées au Canada

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-rhini-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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (IC95 % = 530 – 727 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). Pour le premier tertile, cette concentration était inférieure à 432 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pour le deuxième tertile, elle se situait entre 432 – 873 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et, pour le troisième tertile, elle était supérieure à 873 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

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).

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides, puisque la concentration observée était de 621 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques (IC95 % = 91,4 – 113 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides). Chez l'enfant de sept mois, cette concentration était de 76,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques (IC95 % = 62,4 – 92,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

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.

Études réalisées aux Pays-Bas

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). Weisglass-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 $2,25 \pm 0,98$ $\mu\text{g/L}$ ($n = 206$). 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 $2,10 \pm 0,87$ $\mu\text{g/L}$ 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 (Weisglass-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) conclurent 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.

Étude expérimentale

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 $7,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ dans le premier groupe, ce qui est équivalent à nourrir un enfant avec du lait maternel ayant une concentration en BPC de 50

ppb ($\mu\text{g BPC/L}$). 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 ($\mu\text{g BPC/kg lipides}$) et celle dans le sang était de $1,33$ ppb ($\mu\text{g BPC/L}$). 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, γGT , 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.

Effets des BPC sur le métabolisme

Étude réalisée au Canada

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 $83,3 \pm 1,9$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides plasmatiques chez les femmes inuits et était de $16,9 \pm 1,6$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 microsomaux (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.

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 dans l'Annexe 1.

Tableau synthèse I : 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 ^{ème} 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 Ca ²⁺ par le syncytiotrophoblaste – Analyse de tendance	<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 ^{ème} 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	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		
		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	L'↑ du Ca ²⁺ est corrélé significativement entre le sérum maternel et le sérum du cordon (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>Rogan et coll. (1986)</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 x le nombre de semaines d'allaitement x 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>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 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>($\mu\text{g/g}$ de lipides lait)</p> <p>Enfants non exposés (n = 148) : 1^{er} 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 $11,1 \pm 1,7$ 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 \pm SD ($\mu\text{g/L}$)</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>	<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 le sérum de l'enfant et / ou selon l'allaitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ enfants allaités (BF) ▪ enfants nourris au lait maternisé (FF) 	<p>Exposition prénatale Sérum du cordon : BPC totaux (µg/L)</p> <p>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)</p>	<p>« NBAS » - Analyse de régression</p> <p>NS (n = 139)</p> <p>« FTII » 7 mois – Analyse de régression</p> <p>L'ensemble du groupe : Score ↓; p = 0,01 (n = 81)</p>	<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).
			<p>Exposition prénatale « Composite » : BPC totaux</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 mémorisation : ↓; p < 0,01 (n = 156) ▪ Échelle de motricité : NS (n = 156) 		
			<p>Exposition postnatale Plasma enfants à 4 et 11 ans : BPC totaux</p> <p>Lait maternel (µg/L) : Moyenne ± SD : 23,4 ± 12,7 Étendue : 2,3 – 68,4 (n = 112)</p> <p>Sérum à 4 ans (µg/L) : Moyenne ± SD : 2,3 ± 3,2 Étendue : 0,0-19,4 (n = 156) ▪ Enfant non allaités : 0,3 ▪ Enfants allaités 1 an : 6,8 (n = 54)</p> <p>Sérum à 11 ans (µg/L) : Moyenne ± SD : 0,6 ± 1,4 Étendue : 0,0 – 11,7 (179) ▪ Enfant non allaités : 0,4 ▪ Enfants allaités 1 an : 2,3 (n = 25)</p>	<p>« FTII » 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>Mères ayant consommé en moyenne 11,8 kg de poissons considérées hautement contaminés</p>	<p>« NBAS » à 0 mois – Analyse de régression</p> <p>+ la consommation poissons des mères ↑, + score ↓; p < 0,05 (n = 313)</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>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) 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
<i>Jacobson et Jacobson (2003)</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 prénatale « Composite » : BPC totaux</p> <p>(µg/kg de lipides de lait)</p> <p>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 » : <ul style="list-style-type: none"> – Score réponses correctes : NS – Temps de réaction : NS – Erreur de commande : NS « Sternberg Memory Paradigm » : <ul style="list-style-type: none"> – Score réponses correctes : ↓; p < 0,05 – Temps de réaction : NS – Erreur de commande : ↑; p < 0,01 ▪ À 11 ans « Continuous Performance Test » : NS <ul style="list-style-type: none"> – Score réponses correctes : NS – Temps de réaction : NS « Digit Cancellation » <ul style="list-style-type: none"> – Score ↑; p < 0,05 « Wisconsin Card Sorting Test » : NS « Stroop Color-Word Test » : ↓; p < 0,10 « Sternberg Memory Paradigm » <ul style="list-style-type: none"> – Réponses correctes : ↓; p < 0,05 – Temps de réaction : NS « WISC-R – Digit Span » : NS « WISC-R – Arithmétique » : NS « Mental Rotation » : <ul style="list-style-type: none"> – 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
Jacobson et Jacobson (2003)(suite)	<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 <p>« Continuous Performance Test », NS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Sternberg Memory Paradigm » : NS ▪ À 11 ans <p>« Continuous Performance », « Digit Cancellation », « Wisconsin Card Sorting », « Stroop Color-Word », « Sternberg Memory Paradigm », « WISC-R – Digit Span », « WISC-R – Arithmétique », « Mental Rotation » : NS</p>	<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.
				<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 <p>« Sternberg Memory Paradigm » :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réponses correctes : ↓; p < 0,01 – Temps de réaction : NS – Erreur de commande : ↑; p < 0,05 <p>« Continuous Performance Test : NS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 11 ans <p>« Continuous Performance Test » : Seul erreurs de commande ↑ ; p < 0,05</p> <p>« Digit Cancellation » : ↑; p < 0,05</p> <p>« Wisconsin Card Sorting Test » :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Score ↓; p < 0,05 <p>« Stroop Color-Word Test » : NS</p> <p>« Sternberg Memory Paradigm »</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réponses correctes : ↓; p < 0,05 – Temps de réaction : NS <p>« WISC-R » :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « Digit Span » : ↓; p < 0,05 – « Arithmétique » : ↓; p < 0,05 <p>Enfants allaités ≥ 6 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 4 ans <p>Seul le « Sternberg Memory » pour les erreurs de commande ↑; p < 0,10</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 11 ans <p>Seul le « Mental rotation » pour le temps de réaction ↑; 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>Weisskopf et coll. (2005)</i>	<p>États-Unis - Départements de santé des états du Wisconsin, Illinois, Indiana, Ohio et du Michigan : 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 (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 (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>	États-Unis – Projet de Collaboration Périnatal (CPP) (12 centres à travers le pays) : -1256 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 (Collecte 1997- 1999)	Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle	Exposition prénatale Plasma maternel BPC 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 et 203 (µg/L) Médiane : 2,7 IC 95% : 1,8 – 3,7 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	« Bayley » à 8 mois – Analyse de corrélation dans l'échantillon total PDI : Tendance NS (n = 1 207) MDI : Tendance NS (n = 1 207)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethnie ▪ Statut socioécono- mique ▪ Q1 et éducation maternels ▪ Statut marital ▪ Tabac ▪ IMC avant la grossesse ▪ DDE ▪ Cholestérol ▪ Triglycéri- des ▪ 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.
	Étude de cohorte prospective, exposition environnementale		BPC 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194 et 203 (µg/L) Médiane (Q1-Q3) <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) 	« Bayley » à 8 mois – Analyse de corrélation dans chacun des centres PDI : <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) MDI : <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 Q1 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>	<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.
				<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>		

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
Stewart et coll. (2000)	<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>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
Darvill et coll. (2000)	<p>États-Unis : Oswego 247 / 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 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>($\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids humide)</p> <p>BPC totaux (n = 293)</p> <p>« 1er quartile » (n = 73) : 0 – 0,17</p> <p>« 2e quartile » (n = 73) : 0,18 – 0,52</p> <p>« 3e quartile » (n = 73) : 0,52 – 1,10</p> <p>« 4e quartile » (n = 74) : > 1,10</p> <p>BPC (Cl 7 à Cl 9) (n = 293)</p> <p>« Non détectable » (n = 173) : ND</p> <p>« Bas » (n = 40) : 0 – 0,02</p> <p>« Moyen » (n = 40) : 0,02 – 0,09</p> <p>« 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</p> <p>Lait maternel (n = 86)</p> <p>($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides)</p> <p>BPC totaux</p> <p>« 25^e centile » : 87,0</p> <p>« 50^e centile » : 153,0</p> <p>« 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 : 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>Exposition prénatale Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Exposition postnatale Enfants selon les indicateurs de la charge corporelle</p>	<p>Exposition prénatale Sang du cordon</p> <p>BPC (Cl 7 à Cl 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 significative</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>	<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>Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle</p>	<p>Sérum maternel prélevé à 34 semaines</p> <p>Moyenne (étendue)</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>ΣBPC ((BPC 138, 153 et 180) x 2) : 1 120 (40 – 18 400)</p> <p>p,p'-DDE : 720 (180 – 8 000)</p>	<p>À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » - analyse de régression</p> <p>NS (n = 173)</p> <p>THS, TT3, FT4 TT4 – Analyse de régression</p> <p>NS</p>	<ul style="list-style-type: none"> Facteurs prédictifs potentiels <i>a priori</i> 	<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.
			<p>Sérum du cordon ombilical</p> <p>Moyenne (étendue)</p> <p>(µg/L)</p> <p>Mercure : 2,54 (0,70 – 8,74)</p>	<p>À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression</p> <p>$r = -2; p = 0,03$ (n = 167)</p> <p>THS, TT3, FT4 TT4 dans plasma maternel et plasma du cordon ombilical – Analyse de régression</p> <p>NS</p>		
			<p>Lait maternel</p> <p>Moyenne (étendue)</p> <p>(µg/kg de lipides)</p> <p>ΣBPC ((BPC 138, 153 et 180) x 2) : 1 520 (70 – 18 500)</p> <p>p,p'-DDE : 870 (50 – 13 700)</p>	<p>À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression</p> <p>NS (n = 168)</p> <p>THS, TT3, FT4 TT4 dans plasma maternel et plasma du cordon ombilical – Analyse de régression</p> <p>NS</p>		
			<p>Cheveux de la mère</p> <p>Moyenne (étendue)</p> <p>(µg/L)</p> <p>Mercure : 4,08 (0,36 – 16,3)</p>	<p>À 2 semaines - « Prechtl neurological exam » – Analyse de régression</p> <p>NS</p> <p>THS, TT3, FT4 TT4 dans plasma maternel et plasma du cordon ombilical – Analyse de régression</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>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>« 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)</p> <p>« 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)</p> <p>« 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)</p> <p>« 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</p> <p>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</p> <p>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 .</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	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)</p> <p>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 plasma maternel 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 ou enfants allaités</p> <p>Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle ou enfants non allaités</p>	<p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>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</p> <p>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>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>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 : Plasma enfants à l'âge de 42 mois</p> <p>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. (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>Sujets exposés Enfants allaités plus de 6 semaines (BF) (n = 105)</p> <p>Sujets de référence Enfants nourris au lait maternisé pendant 7 mois (FF) (n = 102)</p>	<p>Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 180</p> <p>(µg/L) Médiane (n = 206) : 2,04 Étendue : (0,59 – 7,35)</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> <p>– De 0 à 3 mois : ↓; p < 0,05 – De 3 à 42 mois : NS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables sociales ▪ Variables périnatales ▪ Variables obstétricales ▪ Allaitement ▪ Durée de l'allaitement ▪ Taille des parents ▪ Variables prédictives du poids à la naissance 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le taux de croissance a été évalué par le suivi du poids, de la taille et de la circonférence crânienne de l'enfant. ▪ Les résultats étaient considérés non significatifs (NS) lorsque p > 0,05. ▪ Le groupe de référence a reçu gratuitement le lait de formule. ▪ Notons que les variations du poids demeuraient dans l'intervalle allant de 2 900 à 3 800 kg.
			<p>Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical</p> <p>ΣBPC 118, 138, 153, 180</p> <p>(µg/L) Médiane (n = 182) : 0,40 Étendue : (0,08 – 2,08)</p> <p>« 10^e centile » : 0,20 « 50^e centile » : 0,41 « 90^e centile » : 0,80</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> <p>– De 0 à 3 mois : ↓; p < 0,05 – De 3 à 42 mois : NS</p>		
			<p>Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines</p> <p>ΣBPC118, 138, 153, 180 (µg/kg de lipides) Médiane (n = 100) : 391,5 Étendue : (173,7 – 1 226,4)</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 – 155,0)</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)	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>	Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans). (Collecte 1990-1992) Étude de cohorte prospective, exposition environnementale	Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle Ou enfants allaités	Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse ΣBPC118, 138, 153, 180 (n = 415) (µg/L) « 5° centile » : 1,0 « 50° centile » : 2,04 « 95° centile » : 3,81	À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS » ▪ « K-ABC » (n = 415) – 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 (p = 0,01; n = 97). ▪ 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). ▪ L'exposition postnatale estimée par la concentration courante des BPC dans le plasma des enfants n'a pas été reliée aux scores du « K-ABC » ou du « RDLS ».
		Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle Ou enfants non allaités	Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical ΣBPC118, 138, 153, 180 (n = 373) (µg/L) « 5° centile » : 0,18 « 50° centile » : 0,38 « 95° centile » : 0,86	À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS » ▪ « K-ABC » – Processus séquentiel : NS (n = 373) – Processus simultané ↓; p = 0,02 (n = 345) – Échelle cognitive : NS (n = 373) ▪ « RDLS » : NS (n = 90)		
			Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines) ΣBPC118, 138, 153, 180 (n = 193) (µg/kg de lipides) « 5° centile » : 205 « 50° centile » : 405 « 95° centile » : 723 « 5° centile », « 50° centile », « 95° centile » respectivement (ng TEQ/kg lipides) ▪ 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	À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS » ▪ « K-ABC » (n = 193) – Processus séquentiel : NS – Processus simultané : NS – Échelle cognitive : NS ▪ « RDLS » : NS (n = 100)		
			Plasma enfants à l'âge de 42 mois ΣBPC118, 138, 153, 180 (µg/L) ▪ Enfants allaités (n = 154) : « 5° centile » : 0,29 « 50° centile » : 0,78 « 95° centile » : 1,90 ▪ Enfants non allaités (n = 145) « 5° centile » : 0,10 « 50° centile » : 0,20 « 95° centile » : 1,49	Par rapport à l'exposition prénatale * – Analyse de régression Les enfants allaités : ▪ « K-ABC » : NS (n = 195) ▪ « RDLS » : NS (n = 100) Les enfants non allaités : ▪ « K-ABC » (n = 178) – 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
Vreugdenhil et coll. (2002a)	<p>Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5ans).</p> <p>(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>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>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 », « AVL T » et le « Complex Figure Test Performance » à l'âge de 7 ans – 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>« AVL T » : 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 », « AVL T » 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"> « AVL T » 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 (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>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>(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 – « FTII » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>NS (n = 169)</p>		
			<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 – « Bayley » – Analyse de régression linéaire multiple</p> <p>PDI : NS (n = 131)</p> <p>MDI : 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>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>« 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>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>	<p>« K-ABC » à 42 mois - Analyse de régressions multiples</p> <p>Le score ↓; $p = 0,031$ (n = 87)</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
Rylander et coll. (1998)	<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>Cas : 57 épouses de pêcheurs</p> <p>Témoins : 162 femmes</p>	<p>Exposition prénatale : Plasma maternel en 1995</p> <p>BPC 153</p> <p>Médiane (étendue)</p> <p>($\mu\text{g/kg}$ 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 $100 \mu\text{g/kg}$ de lipides a été reliée à un risque de \downarrow 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) ($\mu\text{g/kg}$ 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% : 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	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. (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>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, oxychlorodane, 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 II: 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%) ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 laparoscopie ▪ 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%) ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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
<i>Courval et coll. (1999)</i>	<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 contés 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 référence</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 	<p>1 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>2 Le % d'incapacité de concevoir était de 12,9% chez les hommes et de 13,3% chez les femmes</p> <p>3 Un résultat était considéré non significatif (NS) si la valeur de 1 était comprise dans IC 95%.</p> <p>4 Aucune association n'a été observée après contrôle de la consommation du poisson du conjoint.</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. (2000)</i>	<p>États Unis-Caroline du Nord :</p> <p>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 Placenta</p> <p>Exposition postnatale Lait maternel</p>	<p>Indice transplacentaire</p> <p>(ppm (mg/kg de lipides))</p> <p>BPC totaux : Médiane (étendue) : 1,7 (0,5 – 5,5)</p> <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+ <p>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+</p>	<p>Taille et poids ajusté à la taille et les stades du développement pubertaire – analyse de régression multiple</p> <p>BPC :</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>DDE :</p> <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.
			<p>Indice de l'allaitement</p> <p>(mg)</p> <p>BPC totaux : Médiane (étendue) : 5,0 (0,2 – 23,1)</p> <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+ <p>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+</p>	<p>Taille et poids ajusté à la taille et les stades du développement pubertaire – analyse de régression multiple</p> <p>BPC :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Filles : NS (n = 283) – Garçons : NS (n = 245) <p>DDE : 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>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 gynécologiques 	<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. <p>5 Un résultat était considéré non significatif (NS) si la valeur de 1 était comprise dans IC 95%, ce qui indique p > 0,05.</p>
			<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 :</p> <p>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
<i>Blanck et coll. (2002)</i>	<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> <ul style="list-style-type: none"> Taille <p>« < LD » : - 0,04 (-0,8 ; 0,7); NS (n = 247)</p> <p>« ≥ dernier décile » : -0,24 (-0,8 ; 1,3); NS (n = 206)</p> <p>Perdus de vue : 0,10 (-1,1 ; 1,3) : NS (n = 199)</p> <ul style="list-style-type: none"> Poids <p>« < LD » : - « LD – dernier décile » : -11,76 (-4,2 ; -19,3); S (n = 247)</p> <p>« ≥ dernier décile » : -11,49 (-0,9 ; -22); S (n = 206)</p> <p>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> <ul style="list-style-type: none"> Taille <p>« Niveau modéré » : -0,33 (-1,0 ; 0,4) (NS)</p> <p>« Niveau élevée » : 0,61 (-0,50 ; 1,7) (NS)</p> <ul style="list-style-type: none"> Poids <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 antioestrogéniques 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) (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>Vasiluu 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</p> <p>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</p> <p>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
Den Hond et coll. (2002)	<p>Belgique : 200 adolescents selon leurs régions de résidence : 100 citadins et 100 ruraux</p> <p>(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 »)</p> <p>- PEER</p> <p>BPC 138 : Garçons : 0,16 (0,13-0,18) Filles : 0,09 (0,08-0,11)</p> <p>BPC 153 : Garçons : 0,25 (0,23-0,28) Filles : 0,17 (0,15-0,18)</p> <p>BPC 180 : Garçons : 0,16 (0,15-0,18) Filles : 0,10 (0,09-0,11)</p> <p>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</p> <p>BPC 138 : Garçons : 0,23 (0,18-0,29) Filles : 0,13 (0,10-0,17)</p> <p>BPC 153 : Garçons : 0,33 (0,28-0,39) Filles : 0,20 (0,17-0,23)</p> <p>BPC 180 : Garçons : 0,20 (0,15-0,22) Filles : 0,11 (0,09-0,13)</p> <p>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</p> <p>BPC 138 : Garçons : 0,17 (0,13-0,22) Filles : 0,09 (0,08-0,12)</p> <p>BPC 153 : Garçons : 0,26 (0,22-0,30) Filles : 0,17 (0,15-0,19)</p> <p>BPC 180 : Garçons : 0,17 (0,14-0,20) Filles :</p> <p>Σ BPC 138, 153, 180 Garçons : Filles :</p> <p>« 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; $p = 0,001$</p> <p>PH5 : 48% à Wilrijk, 77% à Peer et 100% à Hoboken; $p < 0,001$</p> <p>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> <p>Garçon / G3 – G4</p> <p>BPC 138 : 3,5; $p = 0,04$ ($n = 77$)</p> <p>BPC 153 : 4,3; $p = 0,06$ ($n = 77$)</p> <p>Σ BPC 138, 153, 180 : 3,8; $p = 0,06$ ($n = 77$)</p> <p>BPC 180 et « Dioxin-like » : NS ($n = 77$)</p> <p>Garçons / PH 3 – 4</p> <p>BPC 153 : 3,5; $p = 0,04$ ($n = 77$)</p> <p>BPC 180 : 3,4; $p = 0,05$ ($n = 77$)</p> <p>Σ BPC 138, 153, 180 : 2,7; $p = 0,06$ ($n = 77$)</p> <p>BPC 138 et « Dioxin-like » : NS ($n = 77$)</p> <p>Filles / PH 3 – 4 : NS</p> <p>Filles / B3 – B4</p> <p>BPC 138, 153, 180 et Σ BPC 138, 153, 180 : NS ($n = 120$)</p> <p>« Dioxin-like » : 2,3; $p = 0,02$ ($n = 120$)</p>	<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
<i>Rozati et coll. (2002)</i>	<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>Plasma séminal</p> <p>ΣBPC 1, 5, 29, 47, 98, 154, 171, 200</p> <p>Moyenne \pm SD (μg/L)</p> <p>Sujets avec paramètres de sperme faibles : 7,63 \pm 5,35</p> <p>Sujets de référence : ND</p>	<p>Qualité du sperme chez les sujets avec une qualité de sperme faible - Régression linéaire</p> <p>ΣBPC 1, 5, 29, 47, 98, 154, 171, 200</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volume éjaculât : \downarrow; $p < 0,001$ (n = 53) ▪ Motilité progressive totale : \downarrow; $p < 0,05$ (n = 53) ▪ Vitalité du sperme : \downarrow; $p < 0,001$ (n = 53) ▪ DNA simple brin : \uparrow; $p < 0,05$ (n = 53) ▪ Capacité de régulation de l'osmolarité : \downarrow; $p < 0,001$ (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 $p > 0,05$. ▪ ND signifie non détectable
		<p>Sujets de référence (E-) Paramètres de sperme normaux</p>	<p>Esters de phtalate (PE)</p> <p>Sujets avec paramètres de sperme faibles : 2,03 \pm 0,214</p> <p>Sujets de référence : 0,06 \pm 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
Axmon et coll. (2004)	<p>Suède : 165 sœurs et 121 épouses des pêcheurs (pour lesquelles les données étaient disponibles)</p> <p>(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 (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 contraceptive utilisée avant la grossesse ▪ Grossesse désirée 	<p>6 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).</p> <p>7 La moyenne des délais d'attente était de 2 mois dans les trois groupes</p> <p>8 Un résultat était considéré non significatif (NS) si la valeur de 1 est comprise dans IC 95%, ce qui indique $p > 0,05$.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 III : 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>Schantz et coll. (1999)</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 Pegboard 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 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 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 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 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
<i>Stewart et coll. (2003b)</i>	<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 (CI 7 à CI 9) : 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
<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 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 (CI 7 à CI 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 (CI 7 à CI 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
Longnecker et coll. (2004)	<p>États-Unis - Projet de collaboration périnatal (CPP) - 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>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>(µg/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 : ↑ ; 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 événementiel, avec la composante P 300. Si le temps de latence ↑, 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>(µg/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 ↓ 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	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 IV: 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>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>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) 		<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.
	<p>Étude transversale, exposition alimentaire par le poisson</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>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; $p < 0,05$ 		
			<p>PCP</p> <p>Nunavik : 1870 (889 – 7680)</p> <p>Côte Nord : 1430 (628 – 3640)</p> <p>Ville de Québec : 1740 (1020 – 4090)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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) 		

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
Takser et coll. (2005)	Canada-Québec (région du Sud-Ouest) -149 femmes enceintes (40 au premier trimestre et 109 au deuxième trimestre) (Collecte non disponible) 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 maternel BPC 28, 52, 101, 015, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 et 187 (µg/L) 1^{er} trimestre Médiane : 0,33 (n = 39) 5 ^e – 95 ^e centile : 0,16 – 1,31 2^e trimestre Médiane : 0,35 (n = 145) 5 ^e – 95 ^e centile : 0,18 – 1,05 3^e trimestre Médiane : 0,39 (n = 101) 5 ^e – 95 ^e centile : 0,20 – 1,22	Concentration dans le plasma maternel de TT3, FT4 et TSH – Analyse de régression Pendant la grossesse : <ul style="list-style-type: none"> ▪ TT3 et TSH : ↑ ▪ FT4 : ↓ TT3 Corrélation négative (p < 0,01) avec : <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 138 ▪ BPC 153 ▪ BPC 180 ▪ BPC totaux FT4 : NS TSH <ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC 138 : NS ▪ BPC 153 : NS ▪ BPC 180 : corrélation positive; p < 0,01 ▪ BPC totaux : NS TT3, FT4 et TSH dans le plasma ombilical de– Analyse de régression (n = 92) TT3 : NS FT4 : NS TSH : NS	<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
			Plasma sanguin maternel Hg Pesticides (Nanochlore, Mirex, HCB, DDT, p,p'DDE, Chlordane et β-BHC)	Échantillons où les contaminants étaient détectés vs non détectés TT3 <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 FT4 et TSH : 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>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
<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>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)</p> <p>(µg/L)</p> <p>BPC totaux (101 congénères) : 1,81 (4,74)</p> <p>Congénères BPC Cl5-Cl9 : 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 Cl1-Cl4 : 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</p> <p>(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 Cl5-Cl9 :</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 <p>- Mono-ortho-substitués :</p> <p>TSH : ↑ (β = 0,25; p ≤ 0,05)</p> <p>FT4 : ↓ (β = -0,28; p ≤ 0,01)</p> <p>T4 : ↓ (β = -0,21; p ≤ 0,05)</p> <p>T3 : NS</p> <p>- Di-ortho-substitués :</p> <p>TSH : ↑ (β = 0,25; p ≤ 0,05)</p> <p>FT4 : ↓ (β = -0,30; p ≤ 0,010)</p> <p>T4 : ↓ (β = -0,25; p ≤ 0,050)</p> <p>T3 : NS</p> <p>- Tri/tétra-orthosubstitués :</p> <p>TSH : NS</p> <p>FT4 : ↓ (β = -0,20; p ≤ 0,05)</p> <p>T4 : NS</p> <p>T3 : NS</p> <p>Congénères BPC Cl1-Cl4 :</p> <p>- Di-ortho-substitués :</p> <p>TSH : NS</p> <p>FT4 : ↓ (β = -0,19; p ≤ 0,05)</p> <p>T4 : NS</p> <p>T3 : NS</p> <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>	Pays-Bas : 105 paires de mère et enfant dans les cabinets des gynécologues ou des sage-femmes (Collecte juin 1990-février 1992)	Sujets exposés (E+) Niveau élevé pour les biomarqueurs d'exposition (TEQ-Dioxine et le Total TEQ BPC-dioxine)	Exposition prénatale BPC 118, 138, 153, 180 Plasma du cordon ombilical Plasma maternel ▪ Le dernier mois de grossesse ▪ 2 semaines après l'accouchement	TSH à 2 semaines – analyse de tendance Plasma du cordon ombilical ↑BPC → ↑TSH dans plasma des enfants à l'âge de 2 semaines; Tendance $p < 0,05$ Plasma maternel ↑BPC → ↑TSH dans plasma des enfants à l'âge de 2 semaines; Tendance $< 0,05$	<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.
	Étude transversale, exposition environnementale (origine industrielle)	Sujets de référence (E-) Niveau bas pour les biomarqueurs d'exposition (TEQ-Dioxine et le Total TEQ BPC-dioxine)	Exposition postnatale par le lait maternel (ng TEQ/kg lipides) Total TEQ BPC-dioxine Moyenne ± SD (étendue) : 74,86 ± 26,19 (30,85 – 154,21) Niveau bas : ≤ 72,43 Niveau élevé : > 72,43 TEQ PCDD et PCDF Moyenne ± SD (étendue) : 32,06 ± 11,26 (12,44 – 76,43) Niveau bas : ≤ 30,75 Niveau élevé : > 30,75 TEQ BPC coplanaires (77, 126, 169) Moyenne ± SD (étendue) : 19,95 ± 8,54 (6,39 – 51,11) 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>↑ 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
<i>Fiolet et coll. (1997)</i>	Pays-Bas – 93 paires de mère-enfant recrutées dans 20 centres de maternité à travers le pays (Collecte en 1993) Étude transversale	Sujets exposés Concentration au-dessus de la médiane Sujets de référence Concentration en dessous de la médiane	Exposition prénatale : lait maternel prélevé entre le 6^e et le 10^e jour après la naissance	Taux de T4 dans le sérum des nouveau-nés entre le 5^e et le 7^e jour – « Niveau élevé » vs « Niveau bas »	<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),
			BPC (15 congénères non identifiés) : (µg/kg de lipides) Médiane (étendue) : 263,4 (102,5 – 606,7) « Niveau bas » : < 263,4 « Niveau élevé » : > 263,4 BPC « dioxin-like » : (µg/kg de lipides) Médiane (étendue) : 121,2 (53,3 – 295,9) « Niveau bas » : < 121,2 « Niveau élevé » : > 121,2 BPC « Non-ortho-substitués » : (ng/kg de lipides) Médiane (étendue) : 142,5 (49,8 – 312,7) « Niveau bas » : < 142,5 « Niveau élevé » : > 142,5 PCDD et PCDF (17 congénères) : (ng TEQ/kg de lipides) Médiane (étendue) : 21,6 (8,4 – 47,5) « Niveau bas » : < 21,6 « Niveau élevé » : > 21,6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BPC (15 congénères non identifiés) : ↓ (NS) ▪ BPC « dioxin-like » : ↓ (NS) ▪ BPC « Non-ortho-substitués » : ↓; $p \leq 0,05$ (n = 93) ▪ PCDD et PCDF (17 congénères) : ↓; $p \leq 0,10$ (n = 93) 		

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 (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>i.e.</i> 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 (µg/L) Médiane (n = 70) : 1,14</p>	OR : NS		
			<p>p,p'DDE (µg/L) Médiane (n = 70) : 0,85</p>	OR : NS		
			<p>β-HCH (µg/L) 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>	<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</p> <p>- 280 personnes s'étaient portées volontaires</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>Sérum sanguin</p> <p>BPC 28, 52, 101,118, 138, 153 et 180</p> <p>Moyenne (± SD) (µg/L)</p> <p>« Non ouvriers » : 3,2 (± 3,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 3,2 (± 3,0) ▪ Hommes : 3,4 (± 3,7) <p>« Ouvriers » : 6,7 (± 12,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 3,2 (± 3,0) ▪ Hommes : 7,2 (± 13,2) 	<p>TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – Analyse de régression multiple</p> <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)
			<p>Quartiles d'exposition</p> <p>« 1^{er} quartile » : 1,3 – 2,6</p> <p>« 2^e quartile » : 2,6 – 5,0</p> <p>« 3^e quartile » : > 5,0</p>	<p>TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – Régression logistique</p> <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) 		
			<p>HCB</p> <p>Moyenne (± SD) (µg/L)</p> <p>« Non ouvriers » : 16,8 (± 17,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 17,5 (14,2) ▪ Hommes : 14,1 (25,5) <p>« Ouvriers » : 81,4 (± 180,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 18,8 (± 8,3) ▪ Hommes : 89,3 (± 190,2) 	<p>TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – Analyse de régression multiple</p> <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) 		
			<p>Quartiles d'exposition</p> <p>« 1^{er} quartile » : 9,8 – 12,5</p> <p>« 2^e quartile » : 12,5 – 16,5</p> <p>« 3^e quartile » : > 16,5</p>	<p>TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – Régression logistique</p> <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
<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>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 : $r^2 = 0,12$; $p = 0,03$ ▪ TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, FSH, LH, SHBG et testostérone T : NS</p> <p>Cinq HO – BPC ▪ Testostérone L : $r^2 = 0,11$; $p = 0,004$ ▪ TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, FSH, LH, SHBG et testostérone T : NS</p> <p>p,p'-DDT ▪ FSH : $r^2 = 0,17$; $p < 0,001$ ▪ SHBG, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, LH et testostérone T et L : NS</p> <p>p,p'-DDE ▪ FSH : $r^2 = 0,15$; $p < 0,001$ ▪ Testostérone L : $r^2 = 0,12$; $p = 0,03$ ▪ SHBG, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, LH et testostérone T : NS</p> <p>HCB ▪ FSH : $r^2 = 0,16$; $p < 0,001$ ▪ Testostérone L : $r^2 = 0,12$; $p = 0,002$ ▪ SHBG, TT3, FT3, TT4, FT4, TSH, LH et testostérone T : NS</p> <p>PCP ▪ FSH : $r^2 = 0,19$; $p < 0,001$ ▪ 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>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. ▪ 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. ▪ 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. ▪ Testostérone T = testostérone totale ▪ 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>Hagmar et coll. (2001b)</i>	Suède- Côte Est 182 épouses de pêcheurs âgés 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>	Suède- 196 pêcheurs (médiane = 60 ans) et 184 épouses de pêcheurs (médiane = 64 ans) (Collecte non disponible) Étude transversale, exposition environnementale	Sujets exposés Selon les indicateurs de la charge corporelle Sujets de référence Selon les indicateurs de la charge corporelle	Sérum sanguin BPC 153 (µg/kg de lipides) 1 ^{er} tertile : < 290 2 ^e tertile : 290 - 475 3 ^e tertile : > 475	Diabète sucré – Analyse de tendance Hommes : ↑; p = 0,005 Femmes : NS OR relié à ↑ de la charge corporelle de BPC 153 de 100 µg/kg de lipides OR = 1,16 IC 95% = 1,03 – 1,32; p = 0,03 Hommes OR = 1,20 IC 95% = 1,04 – 1,39; p = 0,01 Femmes OR = 1,06 IC 95% = 0,75 – 1,50; p = 0,94	<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.
			Sérum sanguin DDE (µg/kg de lipides) 1 ^{er} tertile : < 410 2 ^e tertile : 410 - 850 3 ^e tertile : > 850	Diabète sucré – Analyse de tendance Hommes : ↑; p = 0,04 Femmes : ↑; p = 0,07 OR relié à ↑ de la charge corporelle de DDE de 100 µg/kg de lipides OR = 1,05 IC 95% = 1,01 – 1,09; p = 0,006 Hommes OR = 1,05 IC 95% = 0,98– 1,11; p = 0,14 Femmes OR = 1,05 IC 95% = 1,01 – 1,10; p = 0,02		

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 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> <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 	<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>Durée de la période d'exercice dans l'entreprise</p>	<p>Le dysfonctionnement global de la glande thyroïde</p> <p>Employés de 21 à 35 ans : 66,4% Employés de 11 à 20 ans : 50,7% Groupe contrôle : 53,9%</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>Langer et coll. (2003)</i>	Slovaquie : 461 personnes (239 hommes et 222 femmes) sélectionnés selon leur lieu de résidence (Collecte en 1998) Étude transversale, exposition environnementale	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+) Sujets de référence 360 sujets (180 hommes et 180 femmes) résidant dans les régions considérées peu exposées aux BPC (E-)	Sérum sanguin BPC 28, 52, 101, 118, 138, 153, 156, 170, 180 (µg/kg de lipides) Exposition basse : < 10 000 Exposition élevée : > 10 000	Le volume moyen de la thyroïde dans les différents groupes Moyenne ± SE Exposition basse : 14,2 ± 0,29 mL Exposition élevée : 18,7 ± 2,32 mL La différence est significative; p = 0,001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apport de l'iode par l'alimentation (le sel est iodé depuis les 1950) ▪ État de santé ▪ Histoire professionnelle 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.
			4 ^e quartile Moyenne ± SE Secteur non pollué : 2 803 ± 441 Secteur pollué : 19 118 ± 11 409	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		
			Stratification selon le sexe Moyenne ± SE Femmes Secteur non pollué : 2 336 ± 485 Secteur pollué : 6 207 ± 957 Hommes Secteur non pollué : 2 250 ± 147 Secteur pollué : 9 097 ± 1 396	Stratification selon le sexe: proportion des personnes avec volume de la thyroïde de plus de 20 mL Femmes Pas de différence entre les deux secteurs (NS) Hommes Secteur pollué : 30,5% Secteur non pollué : 6,1% La différence est significative; p = 0,001		

Tableau synthèse V: 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>	Canada-Nord du Québec : 65 femmes dont 35 Inuits et 30 résidant à Sept Îles Étude transversale, exposition environnementale (poisson)	Sujets exposés (E+) Femmes Inuits	Plasma du cordon Moyenne géométrique (±SD) µg/kg de lipides BPC 153 Femmes Inuits : 83,3 ± 1,9 Femmes résidant à Sept-Îles : 16,9 ± 1,6	Activité EROD – comparaison des femmes Inuits avec les femmes de Sept-Îles pmol résorufin /min /mg protéines Femmes Inuits : 4,6 ± 3,6 Femmes résidant à Sept-Îles 6,1 ± 3,6	<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.
		Sujets de référence (E-) Femmes résidant à Sept-Îles	Concentration de cotinine dans le méconium µg/kg Non- fumeuses (référence) Fumeuses modérées : ≥ 86 Grandes fumeuses : < 86	Activité de EROD placentaire – Comparaison des femmes fumeuses modérées et grandes fumeuses avec les femmes non fumeuses La concentration de la cotinine dans le méconium était corrélée avec l'activité EROD. Fumeuses modérées : ↑, p < 0,001 Grandes fumeuses : ↑, p < 0,001		

Tableau synthèse VI: 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
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><i>Dewailly. et coll. (2000)</i></p>	<p>Canada-Nord du Québec : 171 nouveau-nés recrutés dans les hôpitaux de deux régions, Puvirtuq 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>Sujets de référence (E-) Enfants nourris au lait maternisé (n=73)</p>	<p>Exposition prénatale : Lait maternel prélevé le 3^e après la naissance</p> <p>ΣBPC 138, 153, 180 (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) 	<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 : <ol style="list-style-type: none"> (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>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 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	Sujets exposés / Sujets de référence	Biomarqueurs d'exposition Indicateurs de la charge corporelle	Effets reliés à l'exposition	Facteurs de confusion	Commentaires
Belles-Isles et coll. (2002)	<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) <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) ▪ 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 Puvimituq, Inukjuaq et Kuujuarapik.</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 	<p>Comparaison des incidences d'infections chez les enfants du 2^e, 3^e et 4^e quartile par rapport au 1^{er} 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} Pendant les 6 premiers 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 premiers 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 	<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).
		<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>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)	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 Puvimutiq 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 : ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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) <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</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle A (n = 330) Variable continue : NS Variable catégorique : NS <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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>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 (\pm SD)</p> <p>(μg/L)</p> <p>Groupe total (n = 206) : 2,25 \pm 0,98</p> <p>Sous groupe (n = 55) : 2,10 \pm 0,87</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+ : \uparrow (r = 0,38; p \leq 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 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+, TcR$\alpha\beta$+, TcR$\gamma\delta$+, CD4+CD45RO+, CD3+HLA-DR+, les marqueurs de lymphocytes B : CD19 et/ou 20 et des NK : CD16+ et/ou 56/CD3+.
			<p>Lait maternel prélevé la 2^e semaine après la naissance</p> <p>17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC :</p> <p>Moyenne (\pm SD)</p> <p>(ng/kg de lipides)</p> <p>66,59 \pm 24,35 (n = 80)</p> <p>64,20 \pm 19,08 (n = 55)</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"> ▪ TcR$\gamma\delta$: \uparrow; (r = 0,50; p \leq 0,05 (n = 19) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 19) - À 3 mois : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monocytes : \downarrow (r = -0,64; p \leq 0,01, n = 19) ▪ Granulocytes : \downarrow (r = -0,47; p \leq 0,05, n = 19) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 19) - À 18 mois : <ul style="list-style-type: none"> ▪ CD4+CD3+ : \uparrow (r = 0,65; p \leq 0,01, n = 12) ▪ TcR$\alpha\beta$: \uparrow (r = 0,57; p \leq 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 : \downarrow (r = -0,49; p \leq 0,01, n = 19) ▪ Granulocytes : \downarrow (r = -0,55; p \leq 0,05, n = 19) ▪ Marqueurs des lymphocytes B; CD19 et/ou 20 : \downarrow (r = -0,45; p \leq 0,05 (n = 19) - À 18 mois : NS (n = 12) 		

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. (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>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%) reliées 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
Weisglas-Kuperus et coll. (2004)	Pays Bas : 207 paires de mère-enfant caucasiennes. (Collecte juin 1990-février 1992) Étude de cohorte prospective, exposition environnementale	Sujets exposés (E+) Enfants allaités durant au moins 6 semaines (n = 105)	Plasma maternel Σ BPC118,138, 153, 180 Médiane (étendue) (µg/L) 2,06 (0,73 – 5,08) (n = 167)	Otitites moyennes récurrentes, varicelle et crise d'asthme chez enfants de 3 à 7 ans - OR (IC 95%) – « Élevé » vs « Bas » <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otitites 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.
		Sujets de référence (E-) Enfants nourris au lait maternisé pendant 7 mois (n = 102)	Plasma cordon Σ BPC 118,138, 153, 180 Médiane (étendue) (µg/L) 0,41 (0,08 – 1,99) (n = 152)	Otitites moyennes récurrentes, varicelle et crise d'asthme chez enfants de 3 à 7 ans - OR (IC 95%) – « Élevé » vs « Bas » Σ BPC 118, 138, 153, 180 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otitites 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) 		
			Lait maternel Médiane (étendue) Σ BPC 118, 138, 153, 180 (n = 86) 0,39 (0,17 – 0,80) mg/kg lipides Σ BPC₂₀ non dioxin-like (n = 86) 0,44 (0,20 – 0,89) mg/kg lipides Total TEQ (n = 67) 67,1 (27,7 – 135,2) ng/kg de lipides	Otitites 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"> ▪ Otitites 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) 		

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.

Annexe 3 : Tableaux de conversion pour la standardisation des mesures biologiques de l'exposition aux BPC.

Tableau A3-I : Facteurs de normalisation des concentrations de BPC exprimées en termes d'un ou plusieurs congénères en équivalents de BPC totaux

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							

Note : adapté de Carrier et coll. (2006). Pour exprimer une concentration en équivalent de BPC totaux, il suffit de multiplier la concentration initiale du congénère ou du groupe de congénère par un facteur correspondant à leurs proportions respectives dans l'étude de Newsome et coll. (1995)

Tableau A3-II: 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 A3-III: Facteurs de conversion des concentrations de BPC mesurées dans le lait maternel et le cordon ombilical exprimées en $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides en équivalent plasmatique maternel, il suffit de multiplier la concentration initiale exprimée en $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 : 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 4.

Tableau synthèse VII : 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 ± 0,11 µg/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
Rogan et coll. (1986)	<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>Gladden 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides)	Effets sur la santé observés
Rogan et Gladen. (1991)	<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 ▪ $\geq 4 000$ 	<p>À 18 à 24 mois – « Bayley » – Analyse de régression linéaire simple</p> <p>Pour la catégorie d'exposition $\geq 3 500 \mu\text{g}/\text{kg}$ lipides :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PDI : <ul style="list-style-type: none"> - 18 mois : \downarrow de 0,38 points par \uparrow des BPC de 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides (i.e. 4 points); NS (n = 676) - 24 mois : \downarrow de 1,16 points par \uparrow des BPC de 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 \times le nombre de semaines d'allaitement \times 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
Fein et coll. (1984)	<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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 \pm SD : 953 \pm 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 \downarrow : RR = 3,64; p < 0,001 (n = 178) ▪ Compréhension verbale \downarrow : RR = 3,64; p < 0,001 (n = 178) ▪ Capacité à la concentration \downarrow : RR = 3,08; p < 0,001 (n = 178) <p>« WRMT-R »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Compréhension à lecture des mots \downarrow : 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 \pm 408^b ▪ Plasma enfants à 11 ans : 136 \pm 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 (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) 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 : 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) « Wisconsin Card Sorting » : Score ↓; p < 0,05 (n = 45) « Stroop Color-Word » : NS (n = 45) « 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nouvelle Orléans (n = 75) : 339 (250 – 446) 	<p>« Bayley » à 8 mois – analyse de corrélation dans chacun des centres</p> <p>PDI :</p> <p>Tendance NS dans 9 centres</p> <p>Tendance significative à :</p> <p>Providence : \uparrow; p = 0,01 (n = 87) Baltimore : \downarrow; p = 0,02 (n = 89) Richmond : \uparrow; p = 0,03 (n = 69)</p> <p>MDI :</p> <p>Tendance NS dans 11 centres</p> <p>Tendance significative Nouvelle Orléans : \downarrow; 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
<i>Gray et coll. (2005)</i>	<p>États-Unis – Projet de Collaboration Périnatal (CPP)(12 centres à travers le pays) :</p> <p>-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>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) 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>
			<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>

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 CI7 à CI9)</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
Darvill et coll. (2000)	<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 (CI 7 à CI 9) (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 CI7 à CI9</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 » : ND « Bas » : 0 – 90 « Moyen » : 90 – 407 « Élevé » : > 407</p> <p>L'effectif des groupes était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • À 38 mois : n = 113; n = 27; n = 25; n = 29 respectivement • À 54 mois : n = 119; n = 24; n = 28; n = 26 respectivement 	<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>THS, 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>THS, 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
Grandjean et coll. (2001)	<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>Exposition prénatale : Tissue 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
Huisman et coll. (1995a)	Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans). (Collecte 1990-1992)	Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse « 5 ^e centile » : 247 ^c « 50 ^e centile » : 503 ^c « 95 ^e centile » : 939 ^c	« Prechtl neurological examination » entre le 10 ^e et le 21 ^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%) NS (n = 415)
	Étude de cohorte prospective, exposition environnementale	Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical « 5 ^e centile » : 147 ^c « 50 ^e centile » : 311 ^c « 95 ^e centile » : 704 ^c	« Prechtl neurological examination » entre le 10 ^e et le 21 ^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%) NS (n = 373)
		Exposition postnatale : Lait maternel 2 semaines après la naissance « 5 ^e centile » : 470 ^a « 50 ^e centile » : 928 ^a « 95 ^e centile » : 1 657 ^a « Groupe exposé » : ≥ 1 238 ^a « Groupe non exposé » : < 1 238 ^a	« Prechtl neurological examination » entre le 10 ^e et le 21 ^e jour après la naissance – Analyse de régression logistique – OR (IC 95%) « Groupe exposé » vs « Groupe non exposé » 3,4 (IC = 1,6 – 7,1) (n = 194)
		Moyenne (ng TEQ/kg lipides) BPC coplanaires : 16,05 Dioxines et furannes : 30,19	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	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
Huisman et coll. (1995b)	<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>Enfants allaités : « 5^e centile » : 271^c « 50^e centile » : 542^c « 95^e centile » : 986^c</p> <p>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)	Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche (Collecte juin 1990-février 1992) Étude de cohorte, exposition environnementale	Exposition prénatale : Plasma maternel au troisième trimestre de grossesse Moyenne (n = 207) : 542 ^c SD : 247 ^c	À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Analyse de régression multiple PDI <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mois : ↓; p < 0,05 (n = 207) ▪ 7 mois : NS (n = 207) ▪ 18 mois : NS (n = 207) MDI : NS à 3, 7 et 18 mois (n = 206)
		Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical Moyenne (n = 207) : 409 ^c SD : 246 ^c	À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Analyse de régression multiple PDI <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mois : NS (n = 175) ▪ 7 mois : NS (n = 207) ▪ 18 mois : NS (n = 207) MDI : NS à 3, 7 et 18 mois (n = 207)
		Exposition postnatale : Lait maternel Moyenne : 961 ^a SD : 392 ^a ng TEQ/kg de lipides Moyenne : 66,6 SD : 24,2 ng TEQ/kg de lipides x nombre de semaines d'allaitement <ul style="list-style-type: none"> ▪ À 3 mois <ul style="list-style-type: none"> « Groupe bas » : 168 – 617 « Groupe moyen » : 618 – 810 « Groupe élevé » : 811 – 1 860 ▪ À 7 et à 18 mois <ul style="list-style-type: none"> « Groupe bas » 168 : – 769 « Groupe moyen » : 770 – 1 289 « Groupe élevé » : 1 290 – 4 340 	À 3, 7 et 18 mois – Test « Bayley » - Comparaison enfants allaités vs enfants non allaités NS (n = 100) (les enfants allaités obtiennent les scores plus élevés) 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) MDI <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
<i>Lanting et coll. (1998a et b)</i>	Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans). (Collecte 1990-1992)	Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse « 5 ^e centile » : 247 ^c « 50 ^e centile » : 493 ^c « 95 ^e centile » : 937 ^c	À 42 mois – Examen neurologique – Régression linéaire multiple NS « Légèrement anormale » : 12 enfants (3%)
	Étude de cohorte prospective, exposition environnementale	Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical « 5 ^e centile » : 164 ^c « 50 ^e centile » : 328 ^c « 95 ^e centile » : 737 ^c	« Symptômes de diplégie » : un enfant « Normale » : 381 enfants soit 97%
		Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines (ng TEQ/kg lipides) <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 	À 42 mois – Examen neurologique – Régression multiple linéaire NS Pourcentage de chacune des catégories chez enfants allaités (n = 200) et chez enfants non allaités (n = 194) « Anormal » : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 1% ▪ Non allaités : 1% « Légèrement anormal » : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 5% ▪ Non allaités : 5% « Normale » : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allaités : 94% ▪ Non allaités : 94%
		Exposition postnatale : Plasma enfants à l'âge de 42 mois « 5 ^e centile » : 31 ^c « 50 ^e centile » : 125 ^c « 95 ^e centile » : 371 ^c	À 42 mois – Examen neurologique – Régression multiple linéaire 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
Patandin et coll. (1999)	Pays-Bas : 418 paires de mère et enfant aîné ou cadet (50% citadines et 50% rurales depuis au moins 5 ans). (Collecte 1990-1992)	Exposition prénatale : Plasma maternel au dernier mois de la grossesse « 5 ^e centile » : 247 ^c « 50 ^e centile » : 503 ^c « 95 ^e centile » : 939 ^c	À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS » <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)
	Étude de cohorte prospective, exposition environnementale	Exposition prénatale : Plasma du cordon ombilical « 5 ^e centile » : 147 ^c « 50 ^e centile » : 311 ^c « 95 ^e centile » : 704 ^c	À 42 mois – Analyse de régression – « K-ABC » et « RDLS » <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » <ul style="list-style-type: none"> - Processus séquentiel : NS (n = 373) - Processus simultané : ↓; p = 0,02 (n = 345) - Échelle cognitive : NS (n = 373) ▪ « RDLS » : NS (n = 90)
		Exposition postnatale : Lait maternel à 2 semaines « 5 ^e centile » : 471 ^a « 50 ^e centile » : 929 ^a « 95 ^e centile » : 1 658 ^a « 5^e centile », « 50^e centile », « 95^e centile » respectivement (ng TEQ/kg lipides) <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 	À 42 mois – Analyse de régression - « K-ABC » et « RDLS » <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » (n = 193) <ul style="list-style-type: none"> - Processus séquentiel : NS - Processus simultané : NS - Échelle cognitive : NS ▪ « RDLS » : NS (n = 100)
		Plasma enfants à l'âge de 42 mois <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 	Par rapport à l'exposition prénatale * – Analyse de régression Les enfants allaités : <ul style="list-style-type: none"> ▪ « K-ABC » : NS (n = 195) ▪ « RDLS » : NS (n = 100) Les enfants non allaités : <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
Vreugdenhil et coll. (2002a)	<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
Vreugdenhil et coll. (2004a)	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 (Collecte 1990-1992)	Exposition prénatale : plasma maternel Médiane (étendue) « Exposition basse » : 345 (145 – 476) ^c « Exposition élevée » : 794 (619 – 1 253) ^c	À 9 ans - « SRTT », « TOL », « AVLT » et le « Complex Figure Test Performance » - analyse par régression multiple « exposition élevée » versus « exposition basse » « SRTT » <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temps de réponse : ↑; p = 0,041 (n = 82) ▪ Variation du SD : ↑; p = 0,002 (n = 82)
	Étude de cohorte prospective, exposition environnementale	Exposition prénatale : plasma du cordon ombilical Médiane (étendue) « Exposition basse » : 237 (65 – 516) ^c « Exposition élevée » : 459(205 - 1 621) ^c	« TOL » <ul style="list-style-type: none"> ▪ Performance ↓; p = 0,007 (n = 83) « Complex Figure Test Performance »: NS « AVLT » : NS (n = 83)
		Lait maternel Médiane (étendue) « Exposition basse » : 632 (398 – 1 298) ^a « Exposition élevée » : 1 313 (765 – 1 845) ^a Σ BPC non dioxin-like « Exposition basse » : 297 (205-579) « Exposition élevée » : 608 (347-890) Total TEQ BPC et dioxines « Exposition basse » : 46,24 (28,06-88,20) « Exposition élevée » : 84,05(58,00-111,41)	À 9 ans - « SRTT », « TOL », « AVLT » et le « Complex Figure Test Performance » - analyse par régression multiple BF_{Long} et BF_{court} versus FF <ul style="list-style-type: none"> ▪ « TOL » BF_{long} : Performance ↓; p = 0,015 (n = 61) <ul style="list-style-type: none"> ▪ « Complex Figure Test Performance » (stratégie de copie seulement) BF_{long} : ↓; p = 0,038 (n = 61) BF_{court} : ↓; p = 0,028 (n = 61) <ul style="list-style-type: none"> ▪ « AVLT » et « SRTT » : NS BF_{long} versus BF_{court} « SRTT », « TOL » et « Complex Figure Test Performance » : NS (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
Winneke et coll. (1998)	<p>Allemagne : 171 paires de mère – enfant (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> <hr/> <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>PDI : NS (n = 131)</p> <p>MDI : 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
Walkowiak et coll. (2001)	Allemagne : 171 paires de mère avec leur enfant (126 à 2 semaines et 91 à 42 mois) (Collecte octobre 1993 - mai 1995)	Exposition prénatale : sang du cordon ombilical Médiane : 622 ^c 5 ^e au 95 ^e centile : 175 – 1 324 ^c	
	Étude de cohorte prospective, exposition environnementale	Exposition postnatale : lait maternel 2 semaines après l'accouchement Médiane : 1 103 5 ^e au 95 ^e centile : 344 – 1 853 ^a	« Bayley » et « K-ABC » - Analyse de régression multiple « Bayley » PDI <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) « Bayley » MDI <ul style="list-style-type: none"> 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) « K-ABC » <ul style="list-style-type: none"> 42 mois : ↓ ; p = 0,028 (n = 87)
		Sérum sang à 42 mois selon la durée de l'allaitement Médiane (5^e au 95^e centile) 453 (85 – 1 244) ^c « Bas » < 2 semaines : 133 (52 – 1 630) ^c « Moyen » 2 semaines à 4 mois : 252 (115 – 665) ^c « Élevé » > 4 mois : 657 (108 – 1 307) ^c	« K-ABC » à 42 mois - Analyse de régressions multiples Le score ↓ ; p = 0,031

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
Rylander et coll. (1998)	<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 VIII : 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
Lebel et coll. (1998)	<p>Canada-Québec : 156 femmes dont 86 sont atteintes d'endométriose</p> <p>(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
Courval et coll. (1999)	<p>États Unis- Michigan : 626 couples mariés dont au moins un des partenaires: Possède une licence de pêche Habite un des 10 contés 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
Gladden et coll. (2000)	<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
<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>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>	<p>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)</p>	<p>Plasma sanguin</p> <p>Médiane (étendue) 305,2 (43,60 – 4374) ^c ou 443,7 ^a</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>Étude transversale, exposition environnementale</p>	<p>Selon les centiles :</p> <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 	<p>Selon les centiles :</p> <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>	<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 (Collecte en 1997)</p> <p>Étude de cohorte exposition environnementale (poisson)</p>	<p>Plasma sanguin des mères pendant grossesse (extrapolés à l'aide d'un modèle)</p> <p>« < à la LD » (référence) : < 537,6 ^b</p> <p>« LD – dernier décile » : > 537,6 – 967,8 ^b</p> <p>« ≥ dernier décile » : ≥ 967,8 ^b</p> <p>Les perdus de vue</p>	<p>Taille et poids des filles – Régression linéaire, coefficient r (IC 95%)</p> <p>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)</p> <p>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)</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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 (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 5^e au 95^e centile : 5,3 – 35,7</p> <p>BPC138 : Moyenne géométrique : 33,6 5^e au 95^e centile : 14,1 – 102,3</p> <p>BPC 153 : Moyenne géométrique : 43,8 5^e au 95^e centile : 19,5 – 128,0</p> <p>ΣBPC (53 congénères) : Moyenne géométrique : 226,2 5^e au 95^e 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 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) ΣBPC (53 congénères) : NS (n = 212) Groupe 1 (ΣBPC oestrogéniques) : NS (n = 212) Groupe 2 (ΣBPC « dioxin-like ») : NS (n = 212) Groupe 3 (ΣBPC inducteurs enzymatiques) : NS (n = 212)</p>
			<p>Paramètres de la comète – Analyse de régression, coefficient de corrélation r relié à l'interquartile (IC95%) de l'exposition aux BPC 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides)	Effets sur la santé observés
<i>Vasiliu et coll. (2004)</i>	<p>États Unis-Michigan : 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
Den Hond et coll. (2002)	<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^c Filles : 133,7^c</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^c Filles : 137,3^c</p> <p>Dioxin-like ngTEQ/L Garçons : 0,15 (0,10-0,22) Filles : 0,17 (0,13-0,22)</p> <p>Hoboken Garçons : 222,8^c Filles : 130,0^c</p> <p>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>(µg/L)</p> <p>Sujets avec qualité de sperme faible : 7,63 ± 5,35</p> <p>Sujets avec qualité de sperme normale : ND</p>	<p>Qualité du sperme chez les sujets avec une qualité de sperme faible – Régression linéaire</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) <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
<i>Sugiura-Ogasawara. et coll. (2003)</i>	<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>
<i>Axmon et coll. (2004)</i>	<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 ;ND = non détectable ; 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 IX : 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 (µg/kg de lipides)	Effets sur la santé observés
<p>Schantz et coll. (1999)</p>	<p>États-Unis - Michigan : 179 personnes, âgées de 50 à 90ans, dans des marinas et des clubs de pêcheurs -Consommateurs de ≥24lb de poissons par an(E+) -Consommateurs de ≤ 6lb 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 µg/L</p> <p>« Niveau moyen » (n=54) : BPC (1075 – 1877^b) et/ou DDE (8,1 – 15 µg/L)</p> <p>« Niveau haut » (n=60) : BPC ≥ 1891^b et/ou DDE ≥ 15,1µg/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
Schantz et coll. (2001)	<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^c Moyen (n=27) : 55 – 250^c Élevé (n=26) : > 250^c</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 ↓ : <ul style="list-style-type: none"> - 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
Longnecker et coll. (2004)	<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>�tude 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>� 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
<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>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)^c</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 <p>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)</p> ▪ À 60 minutes (n = 25) <p>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> <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 X : 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
Sandau et coll. (2002)	<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
Takser et coll. (2005)	<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 ° 5^e – 95^e centile : 28–230 °</p> <p>2^e trimestre Médiane (n = 145) : 61 ° 5^e – 95^e centile : 31 – 184 °</p> <p>3^e trimestre Médiane (n = 101) : 68 ° 5^e – 95^e centile : 35 – 214 °</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. (2000b)</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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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, SHTBG, SHTBG 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 C15-C19 : 150 (412)^b</p> <p> Mono-ortho-substitués : 16 (48)^b Di-ortho-substitués : 87 (234)^b Tri/tétra-orthosubstitués : 39 (192)^b</p> <p>Congénères BPC C11-C14 : 94 (269)^b</p> <p> 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 C15-C19 : 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 C11-C14 :</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) T3 : 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de lipides)	Effets sur la santé observés
Koopman-Esseboom et coll. (1994)	<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>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 \uparrowBPC \rightarrow \uparrowTSH dans plasma des enfants à l'âge de 2 semaines; Tendance $p < 0,05$</p> <p>Plasma maternel \uparrowBPC \rightarrow \uparrowTSH dans plasma des enfants à l'âge de 2 semaines; Tendance $< 0,05$</p>
		<p>Exposition postnatale par le lait maternel</p> <p>ng TEQ/kg lipides</p> <p>Total TEQ BPC-dioxine : Moyenne \pm SD : $74,86 \pm 26,19$ Étendue : (30,85 – 154,21)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niveau bas : $\leq 72,43$ ▪ Niveau élevé : $> 72,43$ <p>TEQ PCDD et PCDF : Moyenne \pm SD : $32,06 \pm 11,26$ Étendue : (12,44 – 76,43)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niveau bas : $\leq 30,75$ ▪ Niveau élevé : $> 30,75$ <p>TEQ BPC coplanaires 77, 126, 169 : Moyenne \pm SD : $19,95 \pm 8,54$ Étendue : (6,39 – 51,11)</p> <p>TEQ BPC non planaires Moyenne \pm SD : $22,75 \pm 8,96$ Étendue : (8,52 – 58,19)</p>	<p>\uparrow BPC 137, 138 et 153 \rightarrow \uparrow 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\downarrow; $p < 0,05$</p> <p>TEQ PCDD et PCDF / élevé vs bas Plasma enfant 2 semaines : \downarrowTT4 et \uparrowTSH; $p < 0,04$ et $p < 0,004$ (n=78) Plasma enfant à 3 mois : \uparrowTSH; $p < 0,0004$ (n=78) Plasma cordon ombilical : \uparrowTSH; $p < 0,05$</p> <p>TEQ BPC coplanaires \downarrow 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"> ▪ \downarrow TT3 plasmatique maternelle au dernier mois de grossesse ▪ \downarrowTT3 et \downarrow 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
Osius et coll. (1999)	<p>Allemagne : 636 enfants dont 46,2% de filles (310) d'âge scolaire (2^{ème} année)</p> <p>(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 : 237 (85 – 753)^c</p> <p>BPC totaux estimée à partir de Σ BPC 118,138, 153, 170, 180, 183, 187 : 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
Ribas-Fito et coll. (2003)	<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>
			<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</p> <p>- 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)^c ▪ Hommes : 990 (± 1 078)^c <p>« Ouvriers » : 1 952 (± 3 642)^c</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes : 932 (± 874)^c ▪ Hommes : 2 098 (± 3 845)^c 	<p>TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – analyse de régression multiple</p> <p>Ln (TSH) : NS (n = 608)</p> <p>FT₄ : NS (n = 192)</p> <p>T₄ totale : NS (n = 192)</p> <p>Ln (AST) : NS</p> <p>Ln (ALT) : NS</p> <p>Ln (GGT) : NS</p>
		<p>Quartiles d'exposition</p> <p>« 1^{er} quartile » : 379 – 757^c</p> <p>« 2^e quartile » : 757 – 1 457^c</p> <p>« 3^e quartile » : > 1 457^c</p>	<p>TSH, TT4, FT4, AST, ALT, GGT – régression logistique</p> <p>Ln (TSH) : NS (n = 608)</p> <p>FT₄ : NS (n = 192)</p> <p>T₄ totale : NS (n = 192)</p> <p>Ln (AST) : NS</p> <p>Ln (ALT) : NS</p> <p>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
Hagmar et coll. (2001a)	<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) 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
Rylander et coll. (2005)	<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>
			<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</p> <p>« 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</p> <p>« Secteur non pollué » : 4 546 ± 944^a « Secteur pollué » : 12 080 ± 1 862^a</p> <p>Hommes</p> <p>« 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</p> <p>« 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</p> <p>« 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 XI : 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 Puvirntuq 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^{re} 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) <hr/> <p>Les paramètres immunitaires dans plasma enfants prélevé à 3, 7 et 12 mois Aucune association avec l'exposition prénatale (n = 98)</p> <p>Enfants allaités vs enfants non allaités 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-Isles 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 Puvirnituaq, 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 : Tendence 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 : Tendence 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 IVRS – 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> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle A : NS (n = 330) ▪ Modèle B : NS (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
Weisglass-Kuperus et coll. (1995)	Pays-Bas : 207 paires de mère-enfant de race blanche (Collecte juin 1990-février 1992)	Plasma maternel Moyenne (± SD) Groupe total (n = 206) : 555 ± 242 ^b	De 0 à 18 mois – le nombre d'épisodes de rhume, d'amygdalite et d'otites NS (n = 206) Le taux des anticorps anti- rougeole, rubéole et oreillons : NS (n = 206)
	Étude de cohorte, exposition environnementale	Plasma maternel Sous groupe (n = 55) : 518 ± 214 ^b	À 0, 3 et 18 mois – paramètres immunitaires – analyse de corrélation À 0 mois : NS (n = 43) À 3 mois : NS (n = 48) À 18 mois : <ul style="list-style-type: none"> ▪ CD3+CD8+ : ↑; r = 0,38; p ≤ 0,05 (n = 43) ▪ Tous les autres paramètres : NS (n = 43)
		Exposition prénatale : Lait maternel prélevé deux semaines après l'accouchement (n = 55) Moyenne (± SD) (ng/kg de lipides) 17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC : 64,20 ± 19,08	À 0, 3 et 18 mois – paramètres immunitaires – analyse de corrélation 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)
		Exposition postnatale : Lait maternel prélevé deux semaines après l'accouchement (n = 55) (ng/kg de lipides) 17 congénères de dioxines + 24 congénères de BPC : (64,20 ± 19,08) x le nombre de semaines d'allaitement	<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)

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. (2000)	<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
<i>Weisglas-Kuperus et coll. (2000) (suite)</i>	<p>Pays Bas : 207 paires de mère-enfant caucasiennes. (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)^{c)} <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	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)
		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	

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
Arnold et coll. (1999)	<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 Rhésus (2 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 lipidique.