

SERVICE DE TOXICOLOGIE**Professeure Dr Corinne CHARLIER - C.Charlier@chuliege.be***Cheffe de Service, Professeure ordinaire - Experte judiciaire***TOXICOLOGIE CLINIQUE**

Prof. Dr Raphaël DENOZ
Pharmacien Biologiste
Tél. : 00-32/4 323 88 16
Raphael.Denooz@chuliege.be

Dr Marine DEVILLE
Pharmacienne Biologiste
Tél. : 00-32/4 323 76 79
M.Deville@chuliege.be

TOXICOLOGIE MEDICO-LEGALE**A Liège et à Charleroi**

Prof. Dr Raphaël DENOZ
Pharmacien Biologiste
Expert judiciaire
Tél. : 00-32/4 323 88 16
GSM : 0498/75 70 94
Raphael.Denooz@chuliege.be

Dr Marine DEVILLE
Pharmacienne Biologiste
Tél. : 00-32/4 323 76 79
GSM : 0498/31 13 71
M.Deville@chuliege.be

A Charleroi

Isabelle RENAUX-MUYLKENS
Pharmacienne
Experte judiciaire
Tél. : 00-32/71 32 91 25
GSM : 0472/88 60 93
Isabelle.Muylkens@chuliege.be

TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

Dr Catherine PIRARD
Master en Sciences Chimiques
Tél. : 00-32/4 323 88 16
C.Pirard@chuliege.be

Dr Patrice DUFOUR
Pharmacien Biologiste
Tél. : 00-32/4 323 76 79
pdufour@chuliege.be

Julien CLAESSENS
Pharmacien
Tél. : 00-32/4 323 80 95
Julien.Claessens@uliege.be

TOXICOLOGIE EN ENTREPRISE

Dr Nathalie DUBOIS
Ingénieure Industrielle
Tél. : 00-32/4 323 76 82
Nathalie.Dubois@chuliege.be

UNITE GLP – AEPT**UNITE GLP d'Analyse et d'Evaluations
Préclinique et Toxicologique**

Dr Patrice CHIAP
Pharmacien
Tél. : 00-32/4 323 28 67
Patrice.Chiap@chuliege.be

Dr Nathalie DUBOIS
Ingénieure Industrielle
Tél. : 00-32/4 323 76 82
Nathalie.Dubois@chuliege.be

**DOSAGE DE SUBSTANCES PERFLUORÉES DANS LE SANG DE
RIVERAINS D'UNE INDUSTRIE PETROCHIMIQUE**

Depuis des décennies, nous observons une évolution sans cesse plus rapide de la société. Malheureusement, cette évolution se fait au prix d'une pression de plus en plus délétère sur notre environnement. L'un des aspects de cet impact nocif de l'Homme sur la Nature est la contamination croissante de l'environnement et des êtres vivants par des dizaines de milliers de produits chimiques synthétiques. Beaucoup de ces molécules sont suspectées d'avoir ou ont de façon avérée des effets néfastes sur la santé des organismes vivants (dont l'Homme).

Les études de biomonitoring constituent un outil important de la communauté scientifique pour étudier cette problématique. Le biomonitoring consiste à mesurer dans des matrices biologiques (sang, urine, cheveux,...) des concentrations de polluants afin d'évaluer l'exposition des populations étudiées à ces polluants. Dans certains cas, ces concentrations mesurées peuvent être confrontées à des seuils au-delà desquels des risques pour la santé apparaissent. Par exemple, la Commission allemande de biomonitoring humain (German HBM Commission) propose des concentrations limites appelées *Human Biomonitoring values* (HBM) que nous utiliserons dans le présent rapport.

Ces dernières années, la contamination par les substances perfluorées (PFAS) est l'objet d'une attention particulière et les études de biomonitoring ciblant cette famille de molécules sont relativement nombreuses. Les PFAS sont des composés utilisés pour un grand nombre d'applications en raison de leurs propriétés hydrophobes (c'est-à-dire qu'ils repoussent à la fois l'eau et les graisses). Ils sont donc (ou ont été pour certaines molécules aujourd'hui interdites) produits en grandes quantités chaque année et sont retrouvés dans tous les compartiments de l'environnement (eaux, sédiments, animaux,...), phénomène amplifié par leur grande résistance à la dégradation.

En Belgique, plusieurs études ont déjà été menées tant au niveau Flamand (Colles et al., 2020, Chemosphere 242 (2020) 125250) que Wallon pour évaluer la contamination de la population générale aux PFAS. Cependant, l'actualité nous rappelle régulièrement que certaines populations sont particulièrement exposées du fait de

Secrétaire de Direction

Shirley PARENT - secretoxico@chuliege.be
Tél. : 00-32/4 323 76 83 - Fax : 00-32/4 323 88 89

Secrétaire administrative (Liège)

Audrey GUILLAUME - Audrey.Guillaume@chuliege.be
Tél. : 00-32/4 323 76 83 - Fax : 00-32/4 323 88 89

Secrétaire administrative (Charleroi)

Céline DEBAIX - Celine.Debaix@chuliege.be
Tél. : 00-32/71 32 91 25 - Fax : 00-32/71 47 07 25

l'existence de certaines sources importante locales de pollution. Par exemple, en 2021, la mise en évidence d'une pollution inquiétante au PFOS aux alentours d'une usine de la firme 3M à Zwijndrecht dans la région d'Anvers, a défrayé l'actualité.

On peut malheureusement suspecter que ce problème environnemental emblématique ne soit pas un cas isolé en Belgique, c'est pourquoi les journalistes de l'émission Investigation (RTBF) ont mandaté le laboratoire de Toxicologie du CHU de Liège pour le dosage de plusieurs PFAS dont le PFOA et PFOS, dans des échantillons sanguins prélevés sur des personnes résidant proximité d'un site de production pétrochimique à Feluy.

Parallèlement aux prélèvements sanguins, les participants ont également répondu à un petit questionnaire sur leur âge, leurs habitudes de consommation alimentaire locale et le nombre d'années passées en tant que riverain du site étudié. La recherche et le dosage des 7 PFAS suivants ont été réalisés sur le sérum collecté : acide perfluorohexanoïque (PFHxA), acide perfluoroheptanoïque (PFHpA), acide perfluorooctanoïque (PFOA), acide perfluorononanoïque (PFNA), acide perfluorodécanoïque (PFDA), sulfonate de perfluorohexane (PFHxS) et sulfonate de perfluorooctane (PFOS). La procédure analytique utilisée qui consiste en une extraction sur phase solide suivie d'une injection sur un chromatographe en phase liquide couplé à un spectromètre de masse en tandem (LC-MS/MS) opérant en Multiple Reaction Monitoring (MRM), a été décrite en détails dans Dufour et al., 2018 (Environ. Pollut. 238, 389–396). La quantification a été réalisée par dilution isotopique en utilisant pour chacun des PFAS mesurés son propre isotope marqué au carbone-13 (¹³C₄). Chaque série d'échantillons consistait en une droite de calibration réalisée au moyen de sérum fœtal de bœuf enrichis à 8 concentrations différentes (de 0.5 à 50 µg/L pour le PFOA et PFOS, et de 0.1 à 10 µg/L pour tous les autres PFAS) et extraits comme des échantillons réels, 1 blanc réactif, 1 blanc de sérum fœtal de bœuf, et 2 matériels de référence provenant de programmes d'assurance qualité externes (AMAP, Centre de Toxicologie du Québec, Institut National de Santé Publique du Québec). Cette méthode a été préalablement validée selon l'approche de l'erreur totale en utilisant le logiciel Enoval V4.0 (Arlenda, Liège, Belgique). De plus, le laboratoire a passé avec succès les exercices ICI/EQUAS organisés dans le cadre du projet HBM4EU et a été certifié laboratoire qualifié HBM4EU pour l'analyse de ces 7 PFAS dans le sérum humain. Les limites de quantification (LOQ) définies comme les plus petites concentrations mesurables dans les échantillons de sérum fœtal de bœuf enrichis avec une erreur totale n'excédant pas 30 %, sont reprises ci-dessous :

PFHxA, PFHpA, PFHxS, PFNA : 0.1 µg/L chacun

PFDA : 0.15 µg/L

PFOA, PFOS : 0.5 µg/L chacun

D'un point de vue statistique, la population étudiée est très petite (8 individus) d'autant plus que certains participants sont cohabitants, le facteur « chance » peut donc avoir un impact significatif sur les observations et toutes les conclusions doivent donc être établies avec prudence. Les niveaux de contaminations mesurés dans la population sont comparés à 3 référentiels :

1. En 2015, le laboratoire de Toxicologie du CHU de Liège a dosé les taux de PFAS dans le sang de 242 volontaires issus de la population générale de la Province de Liège.

Les concentrations médianes et les P95 déterminées dans cette population serviront de premiers points de comparaison. Il faut garder à l'esprit que la production et l'utilisation des PFAS sont de plus en plus réglementées. En conséquence, une diminution sensible (bien que lente vu leur très grande résistance à la dégradation) des taux sériques de polluants est attendue par rapport à 2015.

2. Suite à la mise en évidence de la pollution au PFOS aux alentours de l'usine 3M à Zwijndrecht, 796 riverains de la firme ont fait mesurer les taux de PFAS dans leur sang (entre 2022 et 2023). Les concentrations médianes et les P90 mises en évidence dans cette cohorte seront également confrontés à notre population. Dans cette cohorte, la contamination par le PFOS (et dans une moindre mesure par le PFHxS) est très importante et largement supérieure à ce qui est habituellement observé dans la population générale Belge.
3. La German HBM Commission propose pour le PFOA et le PFOS deux valeurs HBM. La première (HBM-I) représente concentration de PFAS dans le sérum en dessous de laquelle il n'y aurait pas de risque pour la santé d'après les connaissances actuelles et donc pas d'action à entreprendre. La seconde (HBM-II) correspond à des concentrations dans des échantillons biologiques à partir desquelles un risque pour la santé est possible et qui induisent la nécessité de réduire l'exposition par exemple en modifiant son comportement alimentaire. Il existe également une valeur HBM-II spécifique aux femmes en âge de procréer (12-51 ans) car la grossesse est une période de vulnérabilité particulière aux polluants. Dans le cas des PFOA et PFOS, le nombre d'études disponibles concernant la toxicité de ces produits est relativement faible, ces valeurs de HBM-II ne sont donc pas destinées à quantifier le risque sur la santé d'un individu en raison de son niveau d'exposition, mais bien à mettre en évidence les individus pour lesquels des mesures sont à prendre afin de réduire leur exposition par application du principe de précaution.

RÉSULTATS

Les concentrations mesurées chez chaque participant ainsi que leurs caractéristiques démographique sont rapportés dans le Tableau 1 ci-dessous, les concentrations seuils établies dans les 3 référentiels décrits ci-dessous sont quant à elles rassemblées dans le Tableau 2. Les figures 1 et 2 représentent les concentrations mesurées dans notre population confrontées aux médianes et P90/P95 de la population de la Province de Liège et de la cohorte de riverains de l'usine 3M à Zwijndrecht (figure 1) ou aux valeurs seuils HBM-I et HBM-II (figure 2).

Tableau 1 : Concentrations en PFAS mesurées dans le sérum de chaque participant exprimées en µg/L. Les concentrations supérieures aux valeurs HBM-I sont mises en gras. Age, sexe, habitudes de consommation alimentaire locale et nombre d'années passées en tant que riverains du site étudié. Les volontaires habitant sous le même toit sont mise en évidence par des * et **.

	PFHxS	PFOA	PFNA	PFOS	PFDA	Age	Sexe	Conso locale	Riverains depuis
RTBF_17	3.77	1.76	0.94	15.10	0.50	71	F	oui	48 ans*
RTBF_18	1.90	0.74	0.57	12.23	0.33	33	F	oui	33 ans*
RTBF_26	4.72	3.31	0.52	4.03	0.22	74	F	non	50 ans
RTBF_27	13.23	5.88	2.24	32.50	1.18	80	F	oui	80 ans
RTBF_28	5.32	2.46	0.73	10.61	0.49	59	M	oui	25 ans**
RTBF_29	4.46	2.21	0.56	7.51	0.26	17	F	oui	17 ans**
RTBF_30	9.61	5.62	1.25	6.87	0.47	65	M	oui	46 ans
RTBF_31	3.76	1.91	0.47	3.29	0.20	43	F	oui	43 ans

Tableau 2 : Concentrations (µg/L) mises en évidence dans les différents référentiels utilisés comme point de comparaison. Ces concentrations sont les médianes et P95 mesurés dans la population générale de la Province de Liège, les valeurs HBM-I et HBM-II, et les médianes et P90 déterminés dans la cohorte de riverains de l'usine 3M à Zwiindrecht.

Référentiel	PFHxS	PFOA	PFNA	PFOS	PFDA
Province de Liège (2015), médiane	1.07	1.91	0.54	4.30	0.29
Province de Liège (2015), P95	2.73	2.86	1.41	11.8	0.82
HBM-I	-	2	-	5	-
HBM-II	-	10	-	20	-
HBM-II (femme en âge de procréer : 12-51 ans)	-	5	-	10	-
Riverains 3M (2022-2023), médiane	1.47	1.44	0.43	20.8	-
Riverains 3M (2022-2023), P90	4.75	2.85	0.96	84.0	0.48

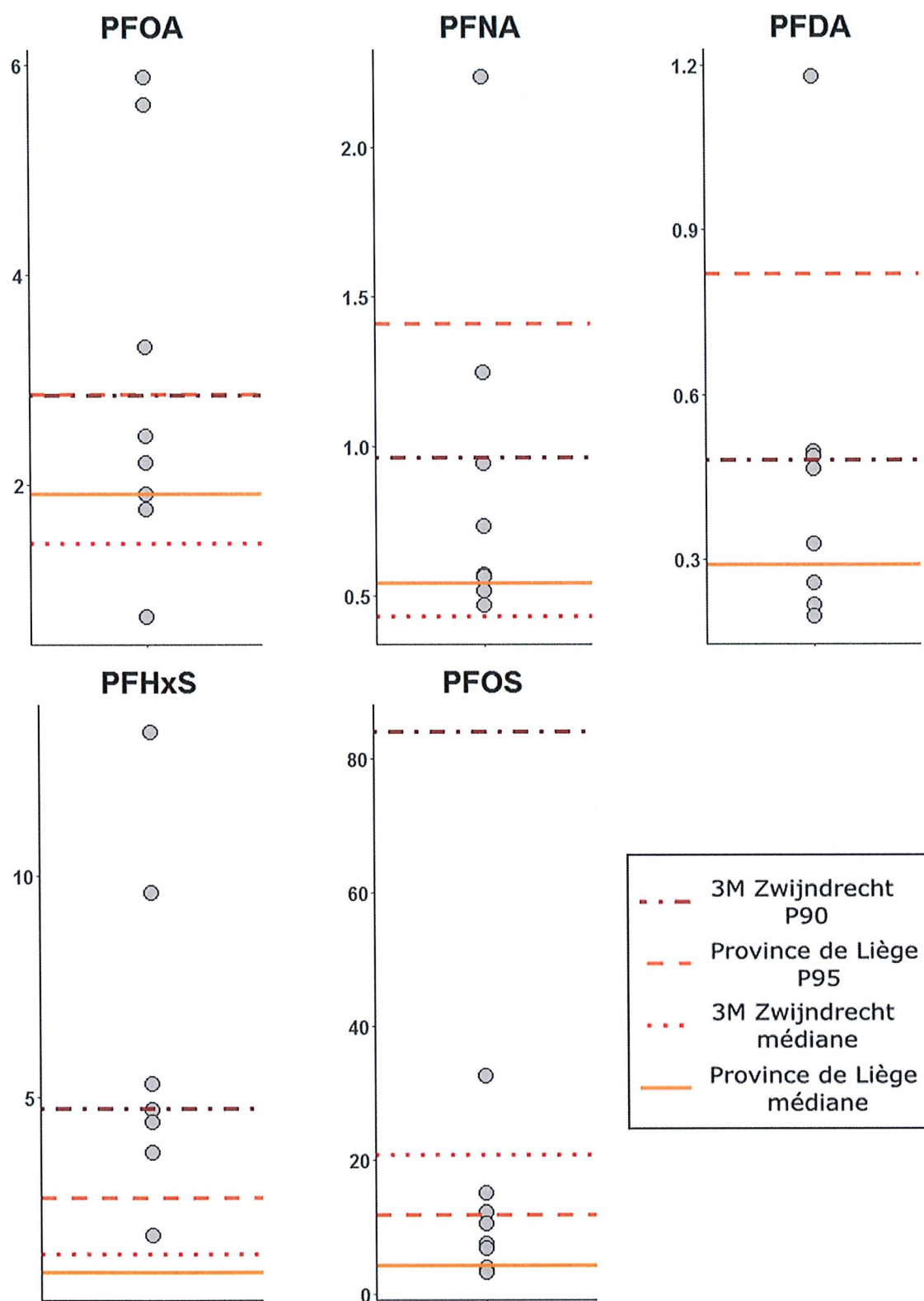


Figure 1 : Concentrations de PFOA, PFNA, PFDA, PFHxS et PFOS mesurées chez les participants à l'étude et comparaisons avec les concentrations médiane et P95 mesurées dans la population générale de la Province de Liège et les concentrations médiane et P90 déterminées dans la cohorte de riverains de l'usine 3M à Zwijndrecht (à noter qu'il n'y a pas de médiane pour le PFDA dans la cohorte 3M car la proportion de participants avec un taux mesurable de PFDA était inférieure à 50%).

En comparant notre cohorte avec la population générale de la Province de Liège, nous constatons que la contamination est élevée : la plupart des participants présentent des taux supérieurs aux taux médians mis en évidence dans la population liégeoise avec, pour chaque composé, au moins un individu présentant une contamination supérieure à la P95 liégeoise. Dans le cas du PFHxS, tous les participants dépassent la médiane de la population de la Province de Liège et 7 sont également supérieurs à la P95. Pour cette molécule, tous les volontaires dépassent également le taux médian de la cohorte 3M Zwijndrecht dont 3 au-dessus de la P90. Enfin, soulignons le fait qu'un participant à notre étude présente un taux de PFOS supérieur à la concentration médiane mesurée dans la cohorte 3M Zwijndrecht.

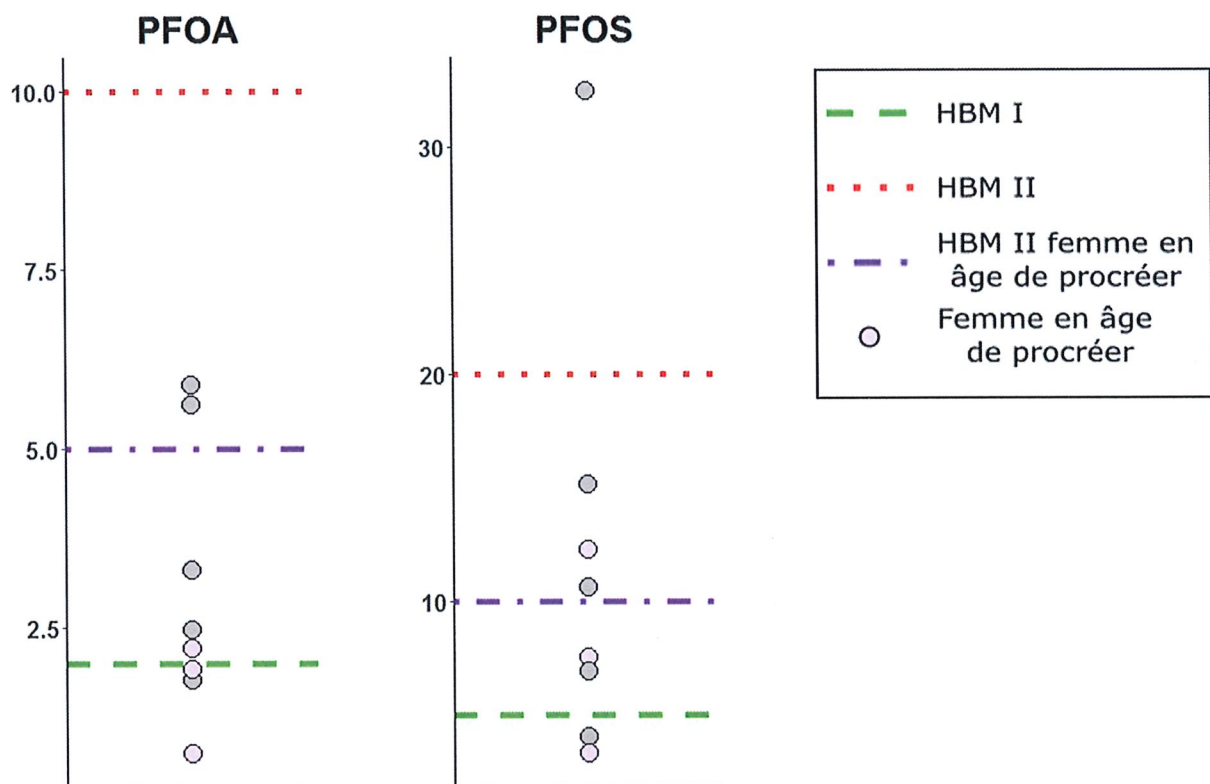


Figure 2 : Concentrations de PFOA et PFOS mesurées chez les participants à l'étude et comparaisons avec les valeurs HBM-I et HBM-II.

Aucun individu de la cohorte ne dépasse le seuil HBM-II pour PFOA, néanmoins, 5 participants sur 8 dépassent le niveau HBM-I pour ce composé. Nous savons que même dans la population générale, inévitablement un certain nombre d'individus dépassent ces seuils HBM-I et même HBM-II. Dans cette cohorte, aucun individu ne présente une contamination en PFOA nécessitant des actions en vue de réduire l'exposition selon les normes HBM, même si une diminution de l'exposition est toujours préférable. Par contre, un participant à l'étude montre un niveau sérique de PFOS supérieur au seuil HBM-II, un risque pour sa santé est donc possible et des actions sont donc requises chez cet individu afin de réduire son exposition à ce polluant. Une femme en âge de procréer dépasse également le seuil HBM-II spécifique à cette catégorie, des actions visant à réduire l'exposition de cette dame sont donc également

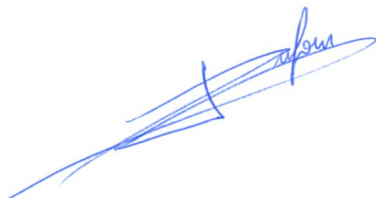
souhaitées car en cas de grossesse, un risque pour le bébé est fortement suspecté. De plus, il est ici particulièrement regrettable de ne pas disposer de valeurs HBM pour le PFHxS.

CONCLUSION

Les 8 individus constituant notre cohorte présentent des contaminations en PFAS globalement supérieures à celles observées dans une population générale recrutée en Belgique. On a même mis en évidence chez certains individus de niveau de PFOS comparables aux niveaux extrêmes mesurés dans une cohorte fortement exposée (3M Zwijndrecht). Chez un des participants et chez une femme en âge de procréer, le seuil HBM-II est même dépassé pour ce polluant ce qui nécessite la mise en œuvre d'actions visant à réduire l'exposition de ces sujets et ainsi éviter de compromettre leur santé (ou celle du bébé qu'une femme enceinte pourrait porter).

Vu le très faible nombre d'individus inclus dans cette étude, il serait très imprudent de généraliser ces conclusions à l'ensemble de la population de riverains du site de production pétrochimique.

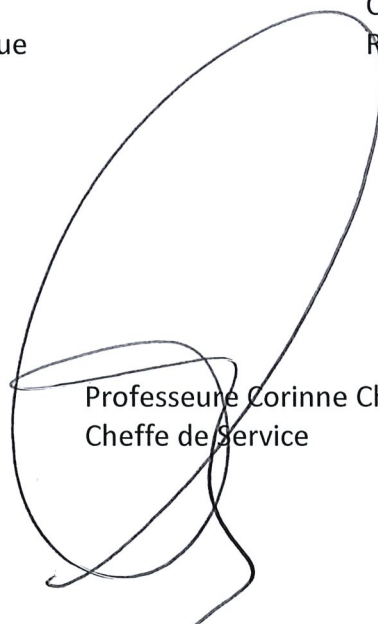
Liège, le 25 octobre 2023



Patrice Dufour
Responsable scientifique



Catherine Pirard
Responsable scientifique



Professeure Corinne Charlier
Cheffe de Service