

Évaluation de l'exposition de l'enfant aux substances toxiques indésirables par l'intermédiaire de l'allaitement maternel : facteurs à considérer

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Évaluation de l'exposition de l'enfant aux substances toxiques indésirables par l'intermédiaire de l'allaitement maternel : facteurs à considérer

Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie

Janvier 2013

AUTEUR

Gaétan Carrier, ing., M.D., Ph. D., médecin conseil
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

MISE EN PAGES ET RÉVISION LINGUISTIQUE

Katia Raby
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

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

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

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

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2013
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-67932-5 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-67933-2 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2013)

RÉSUMÉ

Les humains sont continuellement à risque d'être exposés à des substances toxiques qui contaminent leur environnement et les aliments qu'ils consomment. Plusieurs de ces substances toxiques peuvent donc se trouver dans le lait maternel et, conséquemment, le nourrisson y est exposé durant la période de l'allaitement. Pour cette raison, les autorités de santé publique souhaitent, dans la mesure du possible, prévenir tout risque pour la santé du nourrisson allaité. Or, avant d'être en mesure de prévenir un risque, il faut d'abord pouvoir l'évaluer.

Dans cette publication, l'auteur a rassemblé les principaux concepts dont il faut tenir compte pour évaluer l'exposition, étape essentielle à l'évaluation du risque. En effet, l'évaluation du risque consiste à estimer les altérations de la santé susceptibles de survenir chez l'enfant allaité. Il ne faut pas chercher dans ce document un ensemble d'évaluations du risque toxicologique associé à une multitude de substances auxquelles le nourrisson allaité peut être exposé. Pour une seule substance, une revue de la littérature portant sur une telle relation pourrait à elle seule faire l'objet d'un volume, ce qui dépasse largement l'objet du présent écrit.

Ce document vise à fournir des informations pratiques sur les méthodes scientifiques permettant d'évaluer l'exposition du nourrisson à différentes substances toxiques présentes dans le lait maternel, et ce, selon divers contextes et diverses conditions d'exposition de la mère. Il permet de jeter un regard général sur les facteurs qui influencent le transfert dans le lait maternel de substances toxiques auxquelles une mère allaitante est exposée ou a été exposée par le passé. De plus, il présente un aperçu des approches scientifiques utilisées pour évaluer l'exposition de l'enfant à ces substances toxiques. En réalisant cet ouvrage, l'auteur a tenté de familiariser le lecteur avec les concepts pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de base reliés au transfert de xénobiotiques du plasma de la mère vers le lait maternel. La publication fournit tout d'abord aux lecteurs les connaissances préliminaires à la compréhension de ces concepts scientifiques complexes, puis transmet de l'information récente sur l'exposition du nourrisson à plusieurs familles de substances en insistant sur leurs spécificités.

Cet ouvrage est destiné aux médecins, aux toxicologues, aux infirmières et aux autres professionnels de la santé s'intéressant à la problématique de la contamination du lait maternel par des substances toxiques, qu'ils soient débutants ou chevronnés. Il s'adresse également aux analystes des risques reliés aux substances toxiques. Le lecteur trouvera peut-être dans le présent écrit une réponse à certaines de ses questions.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES	IX
INTRODUCTION	1
1 ANALYSE DE DIVERS FACTEURS INFLUENÇANT L'EXPOSITION DE L'ENFANT	3
1.1 Production et consommation du lait maternel.....	3
1.1.1 Facteurs liés à la mère	4
1.1.2 Facteurs liés à l'enfant.....	4
1.1.3 Mécanismes physiologiques et physicochimiques impliqués dans la production et la composition du lait maternel.....	5
1.2 Pharmacocinétique du transfert des substances toxiques dans le lait	7
1.2.1 Facteurs influençant le transfert des substances toxiques dans le lait	8
2 ÉVALUATION DE LA DOSE D'EXPOSITION DE L'ENFANT	11
2.1 Détermination de la dose d'exposition de l'enfant par modélisation.....	11
2.1.1 Choix du volume de lait ingéré quotidiennement par l'enfant.....	13
2.2 Détermination des coefficients de partage plasma/lait.....	14
2.2.1 Coefficient de partage C_{pl}/C_{lait} pour diverses substances.....	14
2.3 Facteurs influençant la valeur de la concentration plasmatique d'une substance chez la mère	17
2.3.1 Dose et fréquence des expositions.....	17
2.3.2 Durée de l'allaitement et parité	17
2.3.3 Pharmacocinétique de la substance dans l'organisme de la mère.....	18
2.4 Analyse des principaux paramètres pharmacocinétiques influençant la valeur de la concentration d'une substance toxique dans le lait maternel.....	21
2.4.1 Bioaccumulation	25
2.4.2 Analyse de l'influence de la variation des demi-vies d'absorption et d'élimination sur la charge corporelle de la mère.....	25
3 DISCUSSION	37
CONCLUSION	39
RÉFÉRENCES	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Origine des nutriments du lait maternel.....	5
Tableau 2	Variables et paramètres du modèle cinétique	23
Tableau 3	Relation entre la dose d'exposition unique (100 mg) d'une substance toxique, la charge maximale atteinte et le temps pour atteindre cette charge maximale	27

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Schéma général de la cinétique des substances toxiques chez la mère.....	22
Figure 2a	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 1	29
Figure 2b	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion lors d'une exposition quotidienne pendant 10 jours – Scénario 1	29
Figure 3a	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 2	30
Figure 3b	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion lors d'une exposition quotidienne pendant 10 jours – Scénario 2.....	31
Figure 4a	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 3.....	32
Figure 4b	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ lors d'une exposition quotidienne pendant 10 jours – Scénario 3.....	32
Figure 5a	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $D_{abs}(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 4.....	33
Figure 5b	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $D_{abs}(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ lors d'une exposition quotidienne pendant 10 jours – Scénario 4.....	34

Figure 6a	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $D_{abs}(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 5.....	35
Figure 6b	Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $D_{abs}(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion lors d'une exposition quotidienne pendant 365 jours – Scénario 5.....	35

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES

BPC	Biphényles polychlorés
COV	Composés organiques volatils
DDD	1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane : métabolite du DDT
DDE	1,1-dichloro-2,2-bis(p-dichlorodiphenyl)ethylene : métabolite du DDT
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane : insecticide
Dioxines	Non commun pour décrire la famille des PCDD
Furannes	Non commun pour décrire la famille des PCDF
HCB	Hexachlorobenzène
I-Hg	Mercure inorganique
MeHg	Méthylmercure
N.A.S	National Academy of Sciences
Pb	Plomb
PBDE	Polybromodiphényléthers
PCDD	Polychlorodibenzodioxines : famille comprenant 75 molécules
PCDF	Polychlorodibenzofurannes : famille comprenant 135 molécules
pH	Potentiel hydrogène représentant la mesure de l'acidité d'une solution en chimie. Le pH se calcule selon la formule $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$ où $[\text{H}^+]$ est la concentration en ions hydrogène exprimée en moles par litre.
pKa	$-\log(K_a)$, où k_a est la constante d'acidité K_a d'un couple acide-base
POP	Polluants organiques persistants
α HCH	α -hexachlorocyclohexane
γ HCH	γ -hexachlorocyclohexane

INTRODUCTION

Dans des conditions normales, les bénéfices de l'allaitement maternel ne sont plus à démontrer. Le lait maternel fournit tous les nutriments essentiels à une croissance normale durant les premiers mois de vie et contribue à une meilleure défense du nourrisson contre les infections en bas âge (Bachrach, Scharz et Bachrach, 2003; Kramer *et al.*, 2003; Gdalevich, Mimouni, David et Mimouni, 2001a; Gdalevich, Mimouni et Mimouni, 2001b). Selon ces auteurs, c'est l'action préventive du lait maternel contre les infections, qui constitue à l'heure actuelle l'argument le plus convaincant en faveur de l'allaitement du nourrisson sur une période d'au moins quatre mois et d'au mieux six mois. Des études épidémiologiques ont montré que le lait maternel et la pratique de l'allaitement peuvent contribuer de manière significative et mesurable à la santé du nourrisson et de la mère allaitante. Des études suggèrent aussi que la prévalence de l'obésité (von Kries *et al.*, 1999; Hediger, Overpeck, Kuczmarski et Ruan, 2001; Gillman *et al.*, 2001; Toschke, Montgomery, Pfeiffer, von Kries et Early, 2003; Armstrong, 2002) serait plus faible chez les enfants nourris au sein. D'autres études suggèrent que l'allaitement prévient l'allergie chez l'enfant (Gdalevich *et al.*, 2001a, 2001b; Bachrach *et al.*, 2003). Les données rassemblées ici soulignent l'aspect positif de l'allaitement maternel du point de vue de la santé.

Même si le lait maternel demeure la meilleure alimentation pour le bébé, certains produits chimiques indésirables s'y retrouvent involontairement. En effet, des contaminants chimiques présents dans les aliments, les boissons et l'air ambiant, auxquels la mère est exposée durant la période de l'allaitement ou auxquels elle a été exposée dans le passé, peuvent contaminer le lait maternel. Les polluants organiques persistants (POP) tels les BPC; les polychlorodibenzodioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofurannes (PCDF) de même que les pesticides de la famille des organochlorés comme le DDT et le chlordane se trouvent dans le lait maternel de pratiquement toutes les femmes, et ce, partout dans le monde. Ces POP ont la particularité de s'accumuler et de persister dans l'organisme humain pendant des mois, voire des années suivant une exposition, et, conséquemment, une exposition fréquente à ces substances entraîne un accroissement de la charge corporelle, phénomène appelé *bioaccumulation*. De plus, ces POP possèdent un potentiel toxique reconnu et peuvent, selon le degré d'accumulation et la quantité absorbée par l'enfant durant la période de l'allaitement, menacer la santé de l'enfant.

D'ailleurs, le lait maternel est considéré comme l'une des principales données biologiques susceptibles de faciliter la détection de polluants organiques persistants (POP) qui s'accumulent dans la chaîne alimentaire. Plusieurs autres contaminants de l'alimentation moins persistants – tels les bisphénols, certains pesticides (organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes) et certains métaux – ont été mesurés dans le lait maternel, ce qui suscite beaucoup d'inquiétudes au sein de la population générale et du côté de plusieurs scientifiques et d'intervenants en santé publique.

Dans le cadre de leur mission visant à protéger la santé de la population, les autorités de santé publique du Québec se préoccupent de la contamination du lait maternel par des polluants chimiques. Dans cette optique, les gestionnaires de la Direction de la santé environnementale et de la toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) souhaitent savoir s'il est possible de développer des outils mathématiques qui

permettraient d'estimer cette exposition et le risque y étant associé en se basant sur l'exposition de la mère. La présente analyse vise à répondre à ce questionnement. Il est facile d'imaginer l'utilité de tels outils en matière de prévention primaire lors de l'élaboration de nouveaux projets industriels susceptibles d'émettre des contaminants chimiques dans l'environnement advenant leur mise en place.

1 ANALYSE DE DIVERS FACTEURS INFLUENÇANT L'EXPOSITION DE L'ENFANT

Le lait maternel contient tous les éléments nutritifs nécessaires au développement du bébé (eau, glucides, protéines, lipides, hormones, sels minéraux) ainsi que des éléments visant à le protéger contre des virus, des bactéries et des parasites. Ces molécules chimiques atteignent le lait maternel par l'intermédiaire de divers mécanismes physicochimiques favorisant leur transfert du plasma sanguin vers les glandes mammaires.

Le plasma sanguin est le milieu servant au transport et à la distribution des divers éléments absorbés par la mère par voie orale, pulmonaire ou cutanée (éléments nutritifs, médicaments et substances toxiques) vers les divers tissus de l'organisme; aux échanges entre les divers tissus des molécules nécessaires au maintien de l'homéostasie de l'organisme (hormones, cytokines, anticorps) et au transport vers les organes d'où sont éliminés les déchets et les molécules inutiles au maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ainsi, en théorie, les médicaments et les substances toxiques contenus dans l'organisme de la mère allaitante pourraient se retrouver dans le lait maternel et être ingérés par le nourrisson. Bien sûr, la dose de substances toxiques absorbée par la mère ainsi que la pharmacocinétique de ces substances chez la mère allaitante déterminent la quantité qui va passer dans le lait. Les molécules chimiques passent généralement du plasma maternel vers le lait par diffusion passive et sont ensuite distribuées entre les phases aqueuse, protéique et lipidique du lait. Dans les pages suivantes, il sera question de la quantité d'une molécule chimique qui se retrouve dans le lait et de ses caractéristiques physicochimiques, de son affinité pour les protéines, de sa solubilité dans l'eau et les lipides ainsi que de la composition du lait. La quantité de substances toxiques transférée au bébé sera fonction du moment et de la durée de l'exposition de la mère à ces substances et de la cinétique de ces substances dans l'organisme de la mère. La quantité absorbée par le nourrisson sera également fonction des caractéristiques de chaque substance.

Ainsi, la dose quotidienne de molécules chimiques (médicaments et polluants toxiques) à laquelle le nourrisson est exposé est fonction du rapport de la concentration de ces molécules dans le lait sur le rapport de la concentration dans le plasma et de la quantité de lait ingérée. Plusieurs facteurs influencent la concentration plasmatique des molécules chimiques chez la mère et la proportion de ces molécules transférée dans le lait. Ces facteurs seront analysés en détail ci-dessous, ce qui permettra de mieux comprendre les démarches utilisées en modélisation pour estimer les doses auxquelles le nourrisson pourrait être exposé.

1.1 PRODUCTION ET CONSOMMATION DU LAIT MATERNEL

Les facteurs suivants sont susceptibles d'influer sur la production et la consommation de lait maternel par l'enfant. Il y a des facteurs liés aux caractéristiques propres à la mère et à l'enfant et d'autres, liés aux mécanismes physiologiques et physicochimiques de la production de lait dans la glande mammaire de la mère.

1.1.1 Facteurs liés à la mère

L'état nutritionnel de la mère peut modifier la proportion des éléments du lait. La façon dont ce facteur peut influencer sur la quantité de substances toxiques se trouvant dans le lait sera analysée plus loin. Il est intéressant de noter qu'aucune association n'a été observée entre la production de lait maternel, l'âge de la mère et la parité (N.A.S., 1991).

Il a été démontré, chez l'animal, que la nicotine ou la fumée de tabac réduisent la production de lait par un mécanisme d'inhibition de la synthèse de la prolactine et de l'ocytocine (Blake et Sawyer, 1972; Ferry, McLean, Nikitovitch-Winer et Rees, 1974; Hamosh, Simon et Hamosh, 1979; Terkel, Blake, Hoover et Sawyer, 1973). Ces observations n'ont pas été confirmées ni infirmées chez l'humain. Par contre, il est probable que l'effet du tabagisme sur la diminution du poids à la naissance puisse avoir un impact sur la capacité de succion de l'enfant.

1.1.2 Facteurs liés à l'enfant

Les facteurs liés à l'enfant sont l'âge gestationnel, le poids à la naissance, la fréquence des boires, la force de succion et l'état de santé de l'enfant (Brion, Achour, Moriette et Pons, 2003).

1.1.2.1 Âge gestationnel

C'est certainement le facteur qui a le plus d'influence sur la capacité de l'enfant à être allaité parce que l'enfant prématuré (spécialement < 34 semaines de gestation) peut être trop faible pour produire une succion efficace (Brion *et al.*, 2003).

1.1.2.2 Poids à la naissance

Une association positive a été observée entre le poids de l'enfant à la naissance et la quantité de lait consommée (Prentice, Paul, Black, Cole et Whitehead, 1986; Dewey et Lønnerdal, 1986).

1.1.2.3 Fréquence des boires

Plus les boires sont fréquents, plus les hormones de production du lait des glandes mammaires sont stimulées. Plusieurs études ont montré l'importance de nombre élevé de tétées durant les deux premières semaines de vie pour favoriser un niveau adéquat de stimulation hormonale (Salariya, Easton et Cater, 1978; de Carvalho, Robertson, Merkatz et Klaus, 1982; de Carvalho, Robertson, Friedman et Klaus, 1983; de Carvalho, Anderson, Giangreco et Pittard, 1985; Hopkinson, Schanler et Garza, 1988).

1.1.2.4 Quantité de lait produite et consommée

L'augmentation progressive du lait a été montrée pendant les deux premiers jours de l'allaitement (1^{er} jour : 56 ± 65 ml, 2^e jour : 185 ± 103 ml), suivie par une croissance rapide jusqu'au 5^e jour, atteignant une moyenne de 500 ml/j et augmentant plus lentement par la suite, à 750 ml/j à 1 mois, puis à 850 ml/j à 5 mois (Brion *et al.*, 2003).

Cependant, les variations interindividuelles de la production quotidienne de lait sont importantes. Dans une synthèse des ouvrages publiés sur le sujet, le National Academy of Sciences – Institute of Medicine [N.A.S.] (1991) indiquait que, dans les pays industrialisés, au cours des 4 à 5 premiers mois de vie, la consommation moyenne estimée était de 750 à 800 ml/jour, avec une variation de 450 à 1 200 ml/j. Dans les pays en voie de développement, la consommation moyenne est du même ordre que celle des pays industrialisés (Brown, Akhtar, Robertson et Ahmed, 1986; Prentice *et al.*, 1986).

Aux États-Unis, chez des enfants allaités durant une période d'au moins 12 mois et dont l'alimentation avec des aliments solides a débuté entre l'âge de 4 et de 7 mois, la quantité de lait ingérée à 6 mois (N = 56) était en moyenne de 769 ml/jour, avec une étendue variant de 335 à 1 144 ml/jour. À 9 mois (N = 46), cette consommation était de 637 ml/jour – étendue : 205 à 1 185 ml/jour et à 12 mois (N = 40), de 445 ml/jour – étendue : 27 à 1 154 ml/jour (Dewey, Finley et Lönnerdal, 1984).

1.1.3 Mécanismes physiologiques et physicochimiques impliqués dans la production et la composition du lait maternel

1.1.3.1 Débit sanguin

Il existe une relation entre le débit sanguin et la production de lait (Wilson *et al.*, 1980). La lactation s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin mammaire et du débit cardiaque. Le débit sanguin mammaire est environ de 400 à 500 fois plus important que le volume de lait produit. Il augmente pendant l'allaitement, toutefois Wilson *et al.* (1980) n'indiquent pas s'il est modifié seulement au moment des tétées ou entre les tétées.

1.1.3.2 Origine des composants du lait

Le lait est composé à 87 % d'eau, de protéines, de glucides, de vitamines et de minéraux. Ces éléments sont soit :

- synthétisés dans les cellules sécrétrices des glandes mammaires à partir des précurseurs provenant du plasma;
- produits par d'autres cellules des glandes mammaires;
- transférés directement du plasma vers le lait sans modification.

L'origine mixte des principaux composants du lait (protéines, glucides et lipides) est bien illustrée dans le tableau 1.

Tableau 1 Origine des nutriments du lait maternel^a

Origine	Protéines	Glucides	Lipides	Vitamines	Minéraux
Synthétisés dans la glande mammaire ^a	x	x	x	o	o
Transférés du plasma vers le lait ^a	x	x	x	x	x

^a Un x indique l'origine du nutriment; un o indique l'absence de ce nutriment dans cette glande ou ce fluide.
Adapté de N.A.S. (1991).

Ci-dessous, la discussion portera sur les deux éléments qui influencent le plus le transfert des contaminants chimiques du plasma vers le lait : les protéines et les lipides.

a) Origine des protéines du lait

Les protéines du lait ont deux origines : certaines sont synthétisées *de novo* dans la glande mammaire et d'autres viennent directement du plasma. Le passage des protéines d'origine plasmatique dans le lait se produit essentiellement au cours de la production du colostrum. Ensuite, les trois principales protéines du lait (caséine, α -lactalbumine, lactoferrine) sont synthétisées dans la glande mammaire à partir d'acides aminés. Le contenu en protéines du colostrum est environ de 35 g/l, alors que, dans le lait mature, il varie de 8 à 12 g/l. Le lait mature de fin de tétée contient 1,5 fois plus de protéines que celui du début de tétée. La quantité de protéines du plasma est en moyenne de 60 à 80 g/l, soit de 5 à 10 fois plus élevée que la quantité de protéines dans le lait maternel. Le plasma contiendrait plus de 300 protéines. L'albumine représente plus de 50 % des protéines du plasma, alors que les immunoglobulines représentent 20 % de ces protéines; les lipoprotéines, 8 %; les fibrinogènes, 5 %; l' α 1-antitrypsine, 4 %; l' α 2-macroglobuline, 4 % et la transferrine, 3 %. Il faut noter que, dans le plasma, les substances toxiques se lient surtout à l'albumine et aux lipoprotéines (Brion *et al.*, 2003).

b) Origine des lipides du lait

Les triglycérides contenus dans le lait maternel (98 % des lipides totaux) sont tous synthétisés dans les cellules alvéolaires des canaux des glandes mammaires. Toutefois, une partie des acides gras servant à la synthèse de ces triglycérides est synthétisée directement dans les glandes mammaires, et une deuxième partie, dont une faible proportion est ensuite transférée du plasma vers les glandes mammaires, provient des lipides contenus dans la diète de la mère la journée de l'allaitement ou des lipides accumulés antérieurement dans les tissus adipeux de l'organisme de la femme allaitante. Ces acides gras se distinguent par la longueur des chaînes de carbone qui les composent : les acides gras synthétisés directement dans la glande mammaire possèdent 16 atomes de carbone ou moins, alors que ceux provenant du plasma (ayant pour origine la diète ou les lipides contenus dans les tissus adipeux de l'organisme) possèdent surtout des chaînes de plus de 16 atomes de carbone. Les proportions d'acides gras provenant soit de la diète et des tissus adipeux soit des glandes mammaires varient en fonction de divers facteurs tels l'état nutritionnel de la mère et les aliments qu'elle consomme, la durée de la tétée et la balance énergétique de la mère (Sanders, Ellis et Dickerson, 1978; Hachey, Silber, Wong et Garza, 1989).

En Angleterre, le lait de femmes végétariennes contenait 5 fois plus d'acides gras composés de chaînes de 18 carbones (C18) que celui de femmes non végétariennes (respectivement 31,9 % et 6,9 %), soit des acides gras provenant de la diète ou des tissus adipeux (Sanders *et al.*, 1978). Hachey *et al.* (1989) ont estimé que, lorsque la mère est en balance énergétique, les acides gras provenant de la diète quotidienne comptent pour approximativement 30 % des acides gras trouvés dans le lait (N.A.S, 1991).

Les molécules chimiques qui ont une grande affinité pour les lipides contenus dans le plasma de la mère se lient aux lipoprotéines du sang. Ce complexe lipoprotéines-molécules toxiques diffuse facilement à travers la barrière plasma-lait. Ainsi, pour une même

concentration plasmatique de substances chimiques, plus la proportion d'acides gras provenant du plasma est importante par rapport à celle d'acides gras synthétisés dans le lait, plus la quantité de ces molécules toxiques sera grande dans le lait. La femme végétarienne consomme peu d'aliments contenant des acides gras, ce qui a l'avantage de réduire de façon significative la quantité de molécules toxiques qu'elle ingère par rapport à la femme non végétarienne. En effet, les polluants organiques persistants mentionnés en introduction se trouvent principalement dans les aliments à forte teneur en gras telles les viandes.

Le contenu en lipides varie considérablement au cours d'une tétée, d'une tétée à une autre tétée et d'une femme allaitante à une autre femme allaitante. Il est même modifié par la parité et la saison de l'année. Le lait contient en moyenne 40 g/l (4 %) de lipides, avec une variation de 20 à 58 g/l (2 % à 5,8 %); environ 98 % de ces lipides sont des triglycérides. Le plasma en contient seulement 5 g/litre (0,5 %). Les lipides du lait se présentent sous forme de gouttelettes de lipides. Le lait de fin de tétée est 2 fois plus riche en lipides que le lait de début de tétée. La quantité de lipides du début de tétée est plus élevée lorsque le sein n'a pas été complètement vidé de son lait lors de la tétée précédente ou quand les tétées sont séparées par de brefs intervalles. De plus, la quantité de lipides varie au cours de la journée : elle est à son maximum vers 10 h. Globalement, la quantité de lipides ne semble pas varier en fonction du temps écoulé depuis l'accouchement (Brion *et al.*, 2003). Elle est toutefois diminuée par la malnutrition. Ainsi, puisque, dans le lait maternel, les POP se retrouvent liés aux lipides, la dose de POP ingérée par le nourrisson dépend de la quantité de lipides du lait et bien sûr de la quantité de lait ingérée.

1.2 PHARMACOCINÉTIQUE DU TRANSFERT DES SUBSTANCES TOXIQUES DANS LE LAIT

Jusqu'ici, chez l'humain, l'étude de la pharmacocinétique du transfert de molécules chimiques du plasma vers le lait maternel a principalement porté sur les médicaments, les vitamines et les minéraux. Il n'y a pas lieu de croire que la pharmacocinétique du transfert des substances toxiques est différente de celle des médicaments. Les études animales indiquent que ce sont principalement les molécules libres non ionisées des substances contenues dans le plasma qui sont transférées dans le lait. Selon Atkinson, Begg et Darlow (1988), un équilibre s'établit entre les fractions aqueuses non ionisées du lait et du plasma, ce qui serait en faveur d'un transfert, par un processus de diffusion, de ces molécules du plasma vers le lait à travers les membranes biologiques. Un transport actif n'a été démontré que pour quelques rares molécules – surtout des médicaments (Begg et Atkinson, 1991). Les molécules libres traversent plusieurs structures avant de pénétrer dans les cellules des glandes acineuses dans lesquelles le lait est produit avant d'être excrété à travers un canal dont les extrémités sont dilatées, formant une cavité en continuation avec le milieu extérieur. Le passage se fait à travers la portion lipidique des membranes pour les molécules non ionisées très liposolubles et à travers des pores protéiques pour les molécules à la fois hydrosolubles et de faible poids moléculaire. Il a été démontré que certaines molécules transportées de façon active étaient métabolisées dans les cellules des glandes acineuses avant d'être excrétées dans la lumière de ces glandes (Begg et Atkinson, 1991). Une réabsorption des molécules à partir du lait n'est pas exclue.

1.2.1 Facteurs influençant le transfert des substances toxiques dans le lait

1.2.1.1 Débit sanguin

À titre de rappel de ce qui a été vu précédemment, le débit sanguin mammaire augmente pendant l'allaitement. Ainsi, théoriquement, un débit sanguin élevé au moment de l'atteinte d'un maximum de concentration plasmatique d'une molécule toxique entraînera le passage dans le lait d'une plus grande quantité de cette molécule.

1.2.1.2 Liaison avec les protéines

Les substances toxiques circulent dans le sang en se liant à des protéines telles l'albumine et les lipoprotéines. L'affinité de ces substances pour ces protéines est rarement de 100 %, ainsi une faible proportion de ces substances demeure libre dans le plasma. Cette affinité jouera un rôle important dans la quantité de substances présente dans le sang, qui sera transférée dans le lait. Selon les caractéristiques de ces substances toxiques, certaines seront non ionisées et d'autres ionisées, et ce sont principalement les molécules libres non ionisées qui sont transférées du plasma vers le lait. Il faut rappeler que la concentration en protéines dans le plasma est de 60 à 80 g/l; les albumines et les lipoprotéines constituent respectivement 50 % et 8 % du total de ces protéines. Dans le lait maternel, la concentration en protéines varie de 8 à 11 g/l. La principale protéine du lait se liant avec des molécules toxiques qui atteignent le lait est la *lactalbumine*.

1.2.1.3 Ionisation

Le pourcentage de la fraction non ionisée de molécules toxiques dans le lait et dans le plasma varie selon le pKa et le pH du lait. D'une manière générale, le rapport de la concentration de molécules non ionisées dans le lait sur la concentration dans le plasma est inférieur à 1 pour les acides faibles et est supérieur à 1 pour les bases faibles (Begg et Atkinson, 1991).

1.2.1.4 Hydrosolubilité

Les concentrations dans le plasma et dans le lait des molécules hautement hydrosolubles tels l'éthanol et le méthanol tendent à s'équilibrer rapidement et à atteindre un ratio de 1. Pour ce qui est des molécules moins hydrosolubles, ce sont la proportion de la forme non liée et l'affinité de ces molécules pour les protéines (protéines et lipoprotéines) avec lesquelles elles se lient qui déterminent les quantités qui se trouveront dans le lait.

1.2.1.5 Liposolubilité

La liposolubilité de la fraction non ionisée de la molécule détermine à la fois sa pénétration à travers les membranes biologiques et sa concentration dans les lipides du lait. Ainsi, le rapport des concentrations lait/plasma des molécules toxiques liposolubles se modifie en fonction du contenu des lipides du lait maternel.

1.2.1.6 Variation des concentrations plasmatiques des substances toxiques chez la mère

Le moment où la mère est exposée aux substances toxiques de même que la cinétique de ces substances dans son organisme et celle du transfert du plasma vers le sang peuvent avoir une grande influence sur l'évolution des concentrations dans le lait maternel en fonction du temps. Pour les substances dont la demi-vie dans l'organisme de la mère est courte (de quelques minutes à quelques heures), ces facteurs peuvent conduire à des variations importantes du rapport des concentrations lait/plasma au cours de l'intervalle de temps entre deux expositions successives de la mère et entre deux boires successifs. Ce phénomène a d'ailleurs été démontré par Wilson, Brown, Hinson et Daily (1985) entre deux administrations consécutives de médicaments.

Plus le temps de résidence d'une molécule toxique dans l'organisme de la mère sera court (demi-vie d'élimination courte), plus importante sera l'étendue des variations des concentrations dans le lait au cours d'une journée.

2 ÉVALUATION DE LA DOSE D'EXPOSITION DE L'ENFANT

La dose de substances toxiques à laquelle l'enfant est exposé est fonction de l'exposition de la mère, des constituants du lait et de la cinétique du transfert des substances toxiques dans le lait et, évidemment, de la consommation de lait maternel par l'enfant.

La dose quotidienne d'une substance toxique à laquelle l'enfant est exposé en étant allaité est égale à la concentration moyenne de cette substance dans le lait maternel multipliée par le volume de lait ingéré par jour. Mathématiquement, cette dose est estimée par la résolution de l'équation ci-dessous.

$$\bar{D}_q = \bar{C}_{S_lait} \cdot \left(V_lait_ingéré / jour \right) \quad \text{Équation 1}$$

Où \bar{D}_q correspond à la dose quotidienne ingérée par l'enfant et \bar{C}_{S_lait} correspond à la concentration quotidienne moyenne de la substance dans le lait entier. Quant au terme $V_lait_ingéré / jour$, il correspond au volume moyen de lait ingéré quotidiennement par l'enfant.

Plus précisément, la dose quotidienne est égale à la somme des substances contenues dans toutes les tétées de la journée. Ainsi, pour calculer cette dose de façon précise, il faudrait connaître la concentration de la substance dans le lait de chaque tétée ainsi que le volume de lait ingéré à chaque tétée et ensuite en faire la somme. On peut facilement constater la difficulté à obtenir de telles données.

À des fins d'évaluation du risque pour l'enfant, en l'absence de telles données, il est proposé d'estimer, à l'aide de modèles mathématiques, la dose quotidienne moyenne de substances toxiques que l'enfant allaité pourrait absorber.

2.1 DÉTERMINATION DE LA DOSE D'EXPOSITION DE L'ENFANT PAR MODÉLISATION

Cette approche vise à estimer par modélisation mathématique la concentration moyenne de la substance dans le lait et à la multiplier par une estimation du volume de lait ingéré par l'enfant.

La résolution de l'équation 2 est à la base de la modélisation.

$$\bar{D}_q = \left(\bar{C}_{S_pl} \cdot \text{Coef } \frac{\text{partage } \textit{lait}}{\textit{plasma}} \right) \cdot \left(V_lait_ingéré / jour \right) \quad \text{Équation 2}$$

Où \bar{C}_{S_pl} correspond à la concentration plasmatique moyenne de la substance dans le sang de la mère et $\text{Coef de } \frac{\textit{lait}}{\textit{plasma}} = \frac{\bar{C}_{S_lait}}{\bar{C}_{S_pl}}$, ou \bar{C}_{S_lait} correspond à la

concentration moyenne de la substance dans le lait. Il faut noter le terme $\left(\bar{C}_{S_pl} \cdot \text{Coef partage} \frac{\text{lait}}{\text{plasma}} \right) = \bar{C}_{S_lait}$ apparaissant dans l'équation 1.

L'équation 2 s'applique principalement aux substances qui sont surtout hydrosolubles. Pour estimer la dose d'exposition de l'enfant aux substances lipophiles, il est préférable d'utiliser le coefficient de partage des concentrations des substances toxiques dans les lipides du plasma et du lait plutôt que les concentrations par unité de volume de plasma et de lait. Ainsi, pour estimer la concentration de substances toxiques dans un litre de lait maternel, il faut tenir compte de la quantité moyenne de lipides que ce litre contient. Cette concentration (C_{S_lait}) se calcule comme suit :

$$C_{S_lait} = \bar{C}_{S_lip.pl} \cdot \left(\frac{\bar{C}_{S_lip.lait}}{\bar{C}_{S_lip.pl}} \right) \cdot \left(n_g \text{ de lip} / \text{litre_lait} \right) \quad \text{Équation 3}$$

Où :

$\bar{C}_{S_lip.pl}$ et $\bar{C}_{S_lip.lait}$ représentent respectivement les concentrations moyennes quotidiennes de substances toxiques contenues dans les lipides plasmatiques et les lipides du lait maternel.

Dans ce cas, l'équation 2 sera remplacée par :

$$\bar{D}_q = \left\{ \bar{C}_{S_lip.pl} \cdot \left(\frac{\bar{C}_{S_lip.lait}}{\bar{C}_{S_lip.pl}} \right) \cdot \left(n_g \text{ de lip} / \text{litre_lait} \right) \right\} \cdot \left(\text{Vol_lait_ingéré} / \text{jour} \right) \quad \text{Équation 4}$$

Pour résoudre l'équation 2, il faut estimer, à l'aide d'un modèle pharmacocinétique, la concentration moyenne de la substance dans le plasma de la mère (\bar{C}_{S_pl}) en fonction de la dose qu'elle absorbe quotidiennement et utiliser un coefficient de partage $\left(\frac{\text{lait}}{\text{plasma}} = \frac{\bar{C}_{S_lait}}{\bar{C}_{S_pl}} \right)$ déterminé à l'avance. Ainsi, afin de résoudre l'équation 4, il faut estimer la $\bar{C}_{S_lip.pl}$ et utiliser un coefficient de partage $\left(\frac{\bar{C}_{S_lip.lait}}{\bar{C}_{S_lip.pl}} \right)$ prédéterminé, lorsque cela est possible.

Afin d'estimer le risque encouru par l'enfant, la dose absorbée par la mère, dont on se sert comme intrant dans le modèle pharmacocinétique, devrait être établie selon le scénario hypothétique de l'exposition moyenne de la mère le plus réaliste possible.

De plus, afin de permettre la normalisation, la dose quotidienne moyenne ingérée par l'enfant devrait être exprimée en moles de substances (ou en grammes de substances) par unité de poids corporel. Pour ce faire, le résultat de l'équation 2 ou celui de l'équation 4 doit

être divisé par le poids corporel de l'enfant exprimé en kilogrammes : $D_q/Kg_{p.c.}$. La normalisation permet de comparer le degré d'exposition des nourrissons indépendamment de l'âge et du poids.

Bref, en l'absence de concentrations de substances toxiques mesurées en temps réel dans le lait maternel, la dose d'exposition quotidienne de l'enfant est estimée par modélisation selon les trois étapes suivantes :

1. Estimation de la concentration plasmatique de la substance à l'étude dans le sang de la mère (\bar{C}_{S_pl}).
2. Estimation de la concentration de la substance dans le lait entier ou dans les lipides du lait de la mère réalisée en multipliant la concentration plasmatique obtenue à l'étape 1 par le coefficient de partage plasma/lait approprié.
3. Calcul de la dose d'exposition normalisée du nourrisson ($D_q/Kg_{p.c.}$) à l'aide des équations 2 ou 4, selon la concentration qui a été choisie à l'étape 2.

La sous-section suivante (2.1.1) discutera du choix du volume de lait moyen ainsi que des valeurs de coefficients de partage plasma/lait à utiliser dans les équations 2 et 4.

2.1.1 Choix du volume de lait ingéré quotidiennement par l'enfant

Un résumé de la littérature portant sur la quantité de lait maternel consommée par l'enfant en fonction de son âge a été présenté au point 1.1.2.4. Selon l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO, 1998), le nouveau-né et le nourrisson devraient, jusqu'à l'âge de 3 ou de 4 mois, être exclusivement allaités. Elle considère qu'un nourrisson doit consommer en moyenne 150 ml de lait/kg de poids corporel par jour pour couvrir ses besoins en énergie et en protéines. Toujours selon la FAO (1998), le lait maternel suffit à lui seul à assurer la croissance du nourrisson jusqu'à l'âge de 4 mois. À partir de l'âge de 4 à 6 mois, il faut compléter l'alimentation du nourrisson avec d'autres aliments.

La valeur de 150 ml de lait/kg poids corporel est souvent utilisée pour estimer l'exposition à l'aide de modèles mathématiques. Étant donné que, généralement, les enfants allaités commencent également à consommer des aliments solides entre l'âge de 4 et de 7 mois, il apparaît plus réaliste d'employer des valeurs de volume de lait consommé par l'enfant, qui correspondent approximativement aux valeurs moyennes observées par les auteurs des recherches citées au point 1.1.2.4. Dans les pays industrialisés, N.A.S. (1991) a estimé qu'au cours des 4 à 5 premiers mois de vie, la consommation moyenne du nourrisson est de l'ordre de 750 à 800 ml/jour. Selon Brion *et al.* (2003), dès le 5^e jour, la consommation moyenne est de 500 ml/j et augmente plus lentement par la suite à 750 ml/j à 1 mois, puis à 850 ml/j à 5 mois. Dewey *et al.* (1984) notent qu'aux États-Unis, chez des enfants allaités durant une période d'au moins 12 mois et qui commencent à consommer des aliments solides entre l'âge de 4 et de 7 mois, la quantité de lait ingérée à 6 mois était en moyenne de 769 ml/jour; à 9 mois, elle était de 637 ml/jour et à 12 mois, de 445 ml/jour. Sur cette base, aux fins d'une simulation par modélisation, l'auteur du présent document recommande d'utiliser un volume de 500 ml/j pour les nourrissons âgés de 5 jours à 1 mois, de 800 ml/j pour ceux âgés de 1 à 9 mois et de 500 ml/j jusqu'à l'âge de 12 mois.

Exceptionnellement, pour les cas où il est certain que la source d'alimentation de l'enfant est presque exclusivement l'allaitement maternel après l'âge de 4 mois, l'utilisation d'un volume de 150 ml par kg p.c. par jour semble adéquate.

2.2 DÉTERMINATION DES COEFFICIENTS DE PARTAGE PLASMA/LAIT

La façon idéale de définir le coefficient de partage plasma/lait serait d'effectuer chez des mères allaitantes, à plusieurs reprises après l'accouchement, des prélèvements sanguins et de lait afin d'obtenir des mesures sériées de concentrations des substances dans ces milieux. Or, des données aussi détaillées sont rarement disponibles.

En l'absence de mesures précises de ce coefficient de partage, plusieurs auteurs ont proposé des modèles mathématiques pour son estimation, principalement pour des médicaments (Begg et Atkinson, 1991; Fleishaker, 2003). Ces modèles établissent la valeur de ces coefficients pour différents médicaments en fonction de l'affinité de ces médicaments pour les protéines plasmatiques et celles du lait, de leur solubilité dans les lipides et de facteurs physicochimiques influant sur leur diffusion à travers la barrière biologique plasma/alvéoles mammaires. La validation des calculs de ces auteurs par des mesures réelles conduit, sauf exception, à des résultats assez décevants.

2.2.1 Coefficient de partage C_{pl}/C_{lait} pour diverses substances

On retrouve dans la littérature scientifique des études épidémiologiques et animales dans lesquelles des concentrations réelles de certaines substances toxiques ont été mesurées dans le lait maternel. Ces études traitent principalement de métaux et de molécules chimiques considérés comme préoccupants en termes de risque pour la santé humaine par la communauté scientifique et les autorités médicales. Dans cette sous-section, une synthèse des données sur des valeurs de taux de partage lait/plasma pour certaines substances toxiques sera présentée.

2.2.1.1 Composés aromatiques polyhalogénés

Ces composés sont des polluants organiques persistants (POP). Ils regroupent plusieurs grandes familles : les polychlorodibenzodioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofurannes (PCDF); les biphényles polychlorés (BPC); les polybromodiphényléthers (PBDE) et les pesticides organochlorés tels le DDT et ses isomères DDD et DDE, l' γ HCH et l' α HCH, l'aldrine, l'endrine, la dieldrine, l'heptachlor, l'heptachlor époxyde, l'hexachlorobenzène (HCB) et l' α -endosulfan. Ces substances ont en commun d'être persistantes dans l'environnement et d'être bioaccumulables dans la chaîne alimentaire et dans l'organisme des humains : elles s'accumulent surtout dans les tissus adipeux à cause de leur forte liposolubilité.

La concentration en POP dans le lait maternel est très peu attribuable à l'exposition de la mère la journée de la lactation. Elle dépend, presque exclusivement, de la charge corporelle accumulée au cours des années antérieures.

La concentration moyenne de ces POP dans les lipides du lait s'approche de celle des lipides du plasma. Par exemple, en se basant sur des données provenant de plusieurs études épidémiologiques, Carrier, Bouchard, Gosselin et El Majidi (2007) ont montré que, dans ces études, le rapport des concentrations moyennes de BPC et de PCDD/PCDF observées dans les lipides du lait sur les concentrations moyennes dans les lipides plasmatiques variait de 0,7 à 1,3. Ainsi, le coefficient de partage moyen de ces POP a une valeur égale à 1 environ.

Toutefois, les concentrations dans le lait varient en fonction du temps s'étant écoulé depuis l'accouchement et en fonction de la parité. Au cours de l'allaitement, une proportion importante de la charge en POP peut être transférée au bébé. Par exemple, Rogan *et al.* (1986) ont observé une diminution de 57 % entre les médianes des concentrations de BPC totaux mesurées dans des échantillons de lait maternel collectés juste après l'accouchement et les médianes des échantillons collectés après 18 mois d'allaitement. Chez une femme qui a allaité un couple de jumeaux pendant une période de 38 mois, Schecter, Ryan et Pöpke (1998) ont mesuré périodiquement les concentrations de PCDD/PCDF, de BPC, de DDE et de HCB dans le lait maternel. Ils ont observé une diminution rapide des concentrations pour toutes ces molécules. Après 38 mois, la concentration moyenne de ces substances dans le lait n'était plus que de 20 % comparativement à la concentration mesurée au début de la période d'allaitement. Yanga *et al.* (2002) ont observé que les concentrations en PCDD/PCDF et en BPC dans le lait maternel des multipares étaient significativement plus faibles que les concentrations dans le lait des primipares. Cette dernière observation trouve son explication dans le fait que la mère transfère à chaque bébé qu'elle allaite une partie de sa charge corporelle en POP accumulée dans le passé.

2.2.1.2 Métaux

La concentration des métaux dans le lait maternel est généralement beaucoup plus faible que celle mesurée dans le sang. Par contre, les métaux traversent la barrière hémato-placentaire durant la grossesse, ce qui explique qu'à la naissance, dans le sang du bébé, la concentration de métaux tels le plomb, le cadmium et le mercure soit égale et même supérieure à celle mesurée dans le sang de la mère. Voici quelques exemples :

a) Plomb

Comme pour les POP, la présence de Pb dans le lait maternel est très peu attribuable à l'exposition durant la période de la lactation. Ce Pb provient surtout du Pb accumulé dans le passé dans les os de la mère; il est emmagasiné dans les os à la place du Ca. Puisque les os sont davantage mobilisés durant la lactation pour alimenter le bébé en calcium, l'enfant est également exposé au Pb. Gulson *et al.* (1998) ont étudié la relation entre la concentration sanguine en Pb et celle du lait maternel durant la lactation. Ils ont comparé les concentrations sanguines de Pb et les concentrations de Pb dans le lait maternel de 6 femmes migrantes et de 7 femmes témoins australiennes. L'étendue des concentrations et la concentration géométrique moyenne en plomb étaient de 9,1 à 36,1 µg/l (MG 20,2 µg/l) chez les femmes migrantes, alors qu'elles étaient de 9,6 à 36,7 µg/l (MG 25,1 µg/l) chez les femmes témoins. Par contre, dans le lait maternel, la concentration moyenne \pm écart-type observée dans 48 échantillons n'était que de 0,73 \pm 0,70 µg/l, avec une étendue de 0,09 à

3,1 µg/l, et il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne le lait maternel ($p < 0,4$, t-test). Ainsi, en moyenne, le coefficient de partage (concentration en Pb dans le sang entier/concentration dans le lait) était égal à 0,025 (2,5 %). Manton et Cook (1984) de même que Stauber, Florence, Gulson et Dale (1994) ont montré que le rapport concentration plasmatique en Pb/concentration en Pb dans le sang entier varie de 0,5 à 1,5 %. Ainsi, la concentration en Pb dans le lait maternel est plus proche de la concentration dans le plasma que de celle présente dans le sang entier.

b) Mercure

Le mercure peut se retrouver dans le sang de la mère sous forme organique (MeHg) et inorganique (I-Hg). La forme organique (MeHg) est de loin la plus toxique pour le bébé. Il est bien établi que le MeHg et le I-Hg passent facilement du sang vers le placenta (Vahter *et al.*, 2000; Sakamoto *et al.*, 2004; Stern and Smith, 2003). En général, les concentrations de MeHg dans le sang du cordon sont environ 2 fois plus élevées que dans le sang maternel. Les concentrations de I-Hg sont environ les mêmes chez la mère et l'enfant à la naissance (Vahter *et al.*, 2000).

Le taux de partage lait/plasma du MeHg est d'environ 0,2 (Sakamoto *et al.*, 2002; Sundberg *et al.*, 1998; Björnberg *et al.*, 2005), alors que, pour le mercure inorganique (I-Hg), il est de 0,6 à 1,0 (Oskarsson *et al.*, 1996; Sundberg *et al.*, 1998; Björnberg *et al.*, 2005). En se basant sur ces données, il semble que le I-Hg soit plus facilement transporté vers le lait maternel que le MeHg. Cependant, l'absorption du I-Hg par le tube digestif est reconnue pour être très faible. Selon Kersha *et al.* (1980), environ 65 % du I-Hg et seulement 10 % du MeHg contenus dans le sang entier sont présents dans le plasma et peuvent donc être transportés vers le lait maternel. Par contre, même si le MeHg est en faible concentration dans le lait, il est facilement absorbé par l'enfant au niveau gastro-intestinal.

Avant 2005, la contribution du mercure provenant du lait maternel et celle du mercure présent *in utero* sur l'exposition globale de l'enfant étaient peu connues. Björnberg *et al.* (2005) ont réalisé une recherche pour clarifier ces contributions. En 2001, ils ont recruté 20 femmes au moment où elles donnaient naissance à un enfant à l'Hôpital Universitaire d'Huddinge en Suède. De la naissance jusqu'à 13 semaines post-partum, les chercheurs ont mesuré les concentrations sanguines en MeHg et en I-Hg des 20 mères et de leurs enfants. Ils ont également mesuré le mercure total (T-Hg) dans le lait maternel de ces femmes durant cette même période.

Au moment de la naissance, les concentrations de MeHg dans le sang des bébés étaient plus de 2 fois celles observées dans le sang des mères, alors que celles de l'I-Hg étaient presque identiques. Les concentrations des deux formes de mercure étaient hautement corrélées dans le sang des mères et des enfants. Pendant la période de suivi, les concentrations sanguines en MeHg et en I-Hg chez les enfants ont diminué. Un tel déclin a déjà été observé par Sakamoto *et al.* (2002). Il serait expliqué partiellement par un accroissement rapide du poids de l'enfant et partiellement par une diminution de l'hématocrite due aux transferts d'hémoglobines entre le fœtus et la mère. Dans le lait maternel, la concentration de mercure total (T-Hg) avait diminué entre le quatrième jour et la sixième semaine post-partum et est demeurée inchangée par la suite. Durant cette période,

6 des 20 enfants à l'étude avaient reçu une alimentation mixte : lait maternel et lait maternisé. La concentration sanguine en mercure de ces 6 enfants n'était pas différente de celle des 14 enfants exclusivement nourris au lait maternel.

Les auteurs de cette étude (Björnberg *et al.*, 2005) concluent que, pour les deux formes de mercure, l'exposition *in utero* était plus importante que celle attribuable au lait maternel.

Sakamoto *et al.* (2002) ont exposé des rats femelles à des doses modérées de méthylmercure ajoutées à leur diète (5 ppm) avant la grossesse, durant cette dernière et durant la lactation. Le mercure ajouté à la diète visait à simuler l'exposition d'une population humaine grande consommatrice de poissons. La concentration sanguine des rats nouveau-nés était en moyenne 1,5 fois supérieure à celle de leur mère. Cependant, durant la lactation, les concentrations en mercure des bébés ont chuté de façon importante. À l'instar de l'étude réalisée par Björnberg *et al.* (2005) chez des humains, ces observations suggèrent que l'exposition du bébé durant l'allaitement est beaucoup plus faible que durant le développement foetal. Après le sevrage, l'alimentation des nouveau-nés contenait les mêmes concentrations en MeHg que celle de la mère, et les concentrations sanguines de ce métal ont augmenté de nouveau dans le sang des nouveau-nés.

2.3 FACTEURS INFLUENÇANT LA VALEUR DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE D'UNE SUBSTANCE CHEZ LA MÈRE

Ces facteurs sont : la dose et la fréquence des expositions, la durée de l'allaitement et la parité ainsi que la pharmacocinétique de la substance dans l'organisme de la mère.

2.3.1 Dose et fréquence des expositions

Pour une substance donnée, plus la dose et la fréquence des expositions sont élevées, plus la dose absorbée sera importante, ce qui est une évidence.

2.3.2 Durée de l'allaitement et parité

La durée de l'allaitement et la parité auront un impact sur la concentration plasmatique des molécules qui ont une très longue demi-vie, principalement les POP. En effet, durant la période de l'allaitement, une certaine proportion de la charge corporelle d'une substance que la mère aura accumulée au cours des années antérieures sera transférée à l'enfant allaité. Ainsi, plus la période de l'allaitement sera longue, plus la concentration plasmatique de cette substance chez la mère diminuera. Et plus la parité est importante, plus la charge corporelle de la femme, et conséquemment la concentration plasmatique d'un POP, aura tendance à diminuer (Yanga *et al.*, 2002). Bien sûr, ceci est vrai seulement si la femme a allaité ses nouveau-nés dans le passé.

2.3.3 Pharmacocinétique de la substance dans l'organisme de la mère

La pharmacocinétique peut être définie comme étant l'étude des mouvements dynamiques des xénobiotique¹ durant leur passage dans le corps humain, soit l'absorption (fraction et vitesse d'absorption), le transport, la distribution, la biotransformation et l'élimination hors de l'organisme. Chacun de ces mécanismes est défini et commenté ci-dessous.

2.3.3.1 Fraction et vitesse d'absorption

La fraction d'absorption d'une substance chimique est définie comme la fraction de la dose d'exposition qui sera potentiellement absorbée par l'organisme. Cette fraction varie selon la voie d'entrée (orale, pulmonaire ou percutanée) et selon les caractéristiques propres à la substance. Par exemple, par voie orale, le méthylmercure (MeHg) est presque entièrement absorbé (> 99 %), alors que le mercure inorganique (I-Hg) ne l'est pratiquement pas (< 1 %). Le MeHg est peu absorbé par inhalation, alors qu'environ 25 % du I-Hg inhalé est absorbé.

La vitesse d'absorption représente le taux de transfert d'une substance de la voie d'entrée dans l'organisme vers le sang. Ce taux de transfert varie selon la voie d'entrée. Généralement, l'absorption par voie pulmonaire est très rapide. En effet, à chaque inspiration, une certaine proportion de la dose inspirée est absorbée et atteint la circulation sanguine : la vitesse d'absorption pulmonaire dépend du taux respiratoire qui varie en moyenne de 8 à 15 inhalations par minute selon l'effort fourni, ce qui est rapide par rapport à d'autres taux de transfert généralement observés dans l'organisme avec les xénobiotiques, soit la vitesse de distribution de ces substances du sang vers les divers tissus et organes de l'organisme et leur vitesse d'élimination hors de l'organisme. La vitesse d'absorption par voie orale est conditionnée principalement par la vitesse de passage de nos aliments dans le tube digestif. D'ordinaire, la nourriture ingérée traverse la zone d'absorption du tube digestif (estomac et jéjunum) en moins de 2 heures. Par la suite, l'absorption n'est plus possible pour les éléments qui sont restés dans le tube digestif et qui se retrouveront éventuellement dans les fèces. La vitesse d'absorption par la peau est plus lente. Selon la molécule, elle peut varier de quelques heures à tout au plus 24 heures.

2.3.3.2 Transport

Une molécule chimique est considérée comme absorbée dans l'organisme seulement lorsqu'elle a atteint la circulation sanguine, et ce, quelle que soit la voie d'entrée. Par exemple, lors de l'ingestion d'une molécule chimique, cette dernière pénètre dans le système digestif en suivant le trajet suivant : œsophage, duodénum, intestin grêle et côlon. Elle sera considérée comme absorbée dans l'organisme seulement lorsqu'elle aura traversé la barrière qui sépare le tube digestif de la veine porte, soit la voie d'entrée vers le système sanguin pour la voie orale. Dans le poumon, la molécule doit traverser la membrane qui sépare les alvéoles pulmonaires de l'artère pulmonaire, alors que, dans le cas de la peau, elle doit traverser l'épiderme, le derme et l'hypoderme pour atteindre les capillaires veineux qui mènent au système sanguin.

¹ Les xénobiotiques sont des molécules de faible masse moléculaire étrangères à l'organisme comme des médicaments, des polluants et des composés d'origine alimentaire.

Une fois qu'elles atteignent le système sanguin, les molécules sont transportées par le sang et distribuées aux différents tissus, fluides et organes de l'organisme, incluant le lait maternel chez les mères allaitantes. Selon les caractéristiques des tissus hôtes et les propriétés des molécules en cause, ces dernières y séjourneront, ou seront éliminées telles quelles ou biotransformées sous forme de métabolites avant d'être éliminées.

2.3.3.3 *Distribution*

La distribution d'une substance dans les tissus et les fluides de l'organisme dépend principalement des propriétés de cette substance : hydrosolubilité et liposolubilité de même que grosseur et affinité de la substance pour certaines protéines. Bien sûr, ces propriétés ont une influence sur la proportion de la charge corporelle qui se trouve dans le plasma et, conséquemment, qui peut être transférée dans le lait maternel.

Par exemple, lorsque la charge d'une substance contenue dans l'organisme à un moment donné est exclusivement distribuée dans le plasma sanguin, parce que cette substance ne peut traverser les membranes qui séparent les vaisseaux sanguins des tissus que ces vaisseaux traversent ou ne peut pénétrer dans les cellules contenues dans le sang, la concentration plasmatique de cette substance est égale à sa charge divisée par son volume plasmatique (environ 3 litres, ce qui représente tout au plus 6 % du volume corporel). Dans ce cas, pour estimer la charge corporelle de cette substance à un moment donné, il suffit de mesurer sa concentration, exprimée en moles par litre de plasma, et de la multiplier par 3 litres.

En revanche, si la charge corporelle est distribuée dans tout le volume hydrique de la mère (sérum + liquide interstitiel + liquide intracellulaire : ce qui correspond en moyenne à 70 % du poids corporel de la femme), dans ce cas, pour une même dose absorbée, la concentration sanguine de cette substance sera égale à sa charge corporelle divisée par environ 70 % du poids corporel. C'est le cas de l'éthanol et du méthanol, substances hautement hydrophiles. Pour une charge corporelle identique, la concentration sanguine d'une substance présente dans tout le volume hydrique de la mère sera environ 12 fois plus faible que celle qui se retrouve exclusivement dans le volume plasmatique.

Dans le cas où la substance a une forte affinité pour les lipides de l'organisme et se lie aux tissus adipeux, la concentration de cette substance dans les tissus adipeux sera approximativement égale à la charge totale divisée par le poids total de la masse lipidique de la mère. C'est le cas des BPC, des dioxines et des furannes ainsi que des pesticides de type organochloré et organophosphoré. Le coefficient de partage lipides/eau de ces substances peut atteindre plusieurs centaines. Dans le sang, à cause de leur forte liposolubilité, toutes ces substances se lient aux lipoprotéines du plasma. Leurs concentrations par gramme de lipides se rapprochent de celles observées dans les tissus adipeux. Étant donné que le sang contient généralement moins de 0,5 % de lipides, la concentration plasmatique totale de ces substances est $\leq 1/200$ à celle mesurée dans les tissus adipeux ($0,5 \% = 1/200$).

2.3.3.4 Biotransformation et élimination

La biotransformation est le processus qui permet à l'organisme de se débarrasser d'éléments indésirables endogènes et exogènes. Par ce processus, une substance indésirable subit une transformation qui entraîne généralement la formation de molécules plus facilement éliminées hors de l'organisme dans l'urine ou la bile; ces nouvelles molécules sont appelées *métabolites*.

La demi-vie d'élimination d'une substance est de loin le facteur déterminant du potentiel de bioaccumulation de cette substance. Contrairement à la croyance populaire, l'élimination lente des substances persistantes — tels les BPC, les dioxines et les furannes dont les demi-vies sont de plusieurs années (Carrier, Bouchard, Brunet et Caza, 2001) — n'est pas due à leur haut degré de solubilité dans les lipides, mais plutôt à leur taux extrêmement faible de biotransformation sous forme de métabolites. En effet, il existe plusieurs familles de molécules (organophosphorés, COV) dont les coefficients de partage octanol-eau (facteurs déterminant la liposolubilité d'une substance) sont similaires à ceux des BPC, des dioxines et des furannes, cependant leurs demi-vies sont généralement inférieures à 24 heures. Ces molécules sont biotransformées très rapidement en leurs métabolites lors de leur passage dans le foie, avec une demi-vie de biotransformation de quelques secondes à quelques minutes. Toutefois, en circulant dans le sang tout de suite après avoir été absorbée, une certaine partie de ces molécules a eu le temps d'atteindre les tissus adipeux sans avoir été biotransformée lors de son passage dans le foie. La demi-vie totale d'élimination hors de l'organisme de quelques heures de ces molécules s'explique par la vitesse de relargage des molécules contenues dans les tissus adipeux vers le sang. Cette vitesse de relargage est fonction du coefficient de partage lipide/plasma attribuable à la solubilité de ces molécules pour les lipides. Ainsi, malgré leur forte affinité pour les lipides, ces molécules ne sont pas bioaccumulables. En réalité, si la biotransformation des BPC, des dioxines et des furannes était aussi rapide que celle des organophosphorés et des COV, soit des demi-vies de biotransformation de quelques secondes à quelques minutes plutôt que de plusieurs années, leurs taux d'élimination dépendraient presque exclusivement de leur coefficient de partage lipide/plasma. Puisque ce coefficient est légèrement plus élevé chez les molécules appartenant aux familles des BPC, des dioxines et des furannes que chez les molécules appartenant aux familles d'organophosphorés et de COV, le taux de relargage des lipides vers le sang de ces trois premières familles, et conséquemment leurs demi-vies d'élimination, ne serait que de quelques jours et non de plusieurs années. Leur degré de bioaccumulation serait alors très faible.

Le méthylmercure (MeHg) est un bel exemple de bioaccumulation d'une substance peu liposoluble. Chez l'humain, pour être éliminé, le MeHg doit subir une déméthylation par biotransformation et celle-ci est très lente (demi-vie de 50 à 70 jours). Ainsi, une exposition périodique quotidienne ou même hebdomadaire permettra une bioaccumulation dans l'organisme. Si le sujet absorbe chaque semaine environ la même quantité de MeHg sur une longue période, la charge corporelle atteindra un plateau ou un maximum qui ne pourra être dépassé même si l'exposition perdure par la suite. Ce plateau est atteint lorsque la quantité de MeHg qui est éliminée chaque semaine est égale à la quantité moyenne absorbée par le sujet durant ce même intervalle. Le plateau est atteint après une durée équivalant à 7 demi-vies d'élimination, soit de 350 à 490 jours.

Le plomb fait partie des quelques exceptions où la bioaccumulation n'est pas due à une biotransformation lente. La majorité des atomes de plomb absorbés au cours d'une journée est éliminée dans l'urine (plus de 95 %). Toutefois, une très faible partie du plomb absorbé quotidiennement se lie aux os en prenant la place du calcium. Le plomb s'y intègre par insertion en remplaçant l'ion Ca^{2+} dans les cristaux d'hydroxyapatites présents dans la structure osseuse. Il est stocké petit à petit et demeure emprisonné dans l'os pendant des décennies. En réalité, son élimination hors de l'os dépend des taux de formation et de résorption de l'os. Durant la croissance (enfance et adolescence), le taux de formation osseuse est plus rapide que celui de la résorption, ce qui explique la croissance des os durant cette période de la vie. Chez l'adulte en santé, la croissance de l'os étant terminée, ces taux sont extrêmement lents et à peu près identiques : la demi-vie de libération du plomb intégré à l'os vers le sang est de l'ordre de 20 ans. Par conséquent, une personne exposée au plomb professionnellement pendant des années peut finir par accumuler une charge osseuse importante en plomb (quelques grammes). Si cette personne cesse d'être exposée, le relargage lent vers le sang de la charge osseuse accumulée avec les années contribuera à maintenir durant des mois, voire des années, une concentration sanguine élevée en plomb. Si à l'avenir cette personne subissait une fracture osseuse ou souffrait d'ostéoporose, le plomb accumulé dans les os serait également relargué plus rapidement dans le sang.

Byczkowski, Gearhart et Fisher (1994) ont observé la présence de plusieurs solvants dans le lait maternel, et ces solvants font partie des composés organiques volatils (COV). Ces auteurs ont mesuré dans le lait des composés des grandes familles d'hydrocarbures halogénés; d'alcanes, d'alcènes et d'alcynes; d'aldéhydes et de cétones. En général, ces solvants sont rapidement éliminés par l'organisme de la mère. Leur demi-vie étant généralement de moins de 24 heures, ils n'ont pas tendance à s'accumuler dans les tissus de la mère lors d'une exposition périodique.

Les solvants proviennent de plusieurs sources qui contaminent l'air ambiant des résidences, parfois l'eau potable, et même les aliments. Dans la vie courante, il est probable que l'exposition à ces diverses sources soit la principale cause de l'exposition de l'enfant.

2.4 ANALYSE DES PRINCIPAUX PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES INFLUENÇANT LA VALEUR DE LA CONCENTRATION D'UNE SUBSTANCE TOXIQUE DANS LE LAIT MATERNEL

L'analyse pharmacocinétique est basée sur l'utilisation de termes mathématiques, ou d'équations, qui permettent de décrire l'évolution temporelle de la biodisposition des xénobiotiques dans le corps. Ces équations mathématiques se fondent sur des propositions simplifiées (modèles) du corps humain. Ce type de représentation fonctionnelle est appelé *modélisation pharmacocinétique* ou *modélisation toxicocinétique*².

² Pour l'étude de la cinétique des xénobiotiques dans l'organisme humain, les pharmacologues utilisent le terme *pharmacocinétique*, alors que plusieurs toxicologues préférèrent le terme *toxicocinétique* parce qu'ils travaillent avec des substances toxiques plutôt qu'avec des médicaments. Le terme *pharmacocinétique* a été retenu pour cet ouvrage.

La concentration d'une substance toxique dans le lait maternel est fonction de sa concentration plasmatique chez la mère. Cette concentration plasmatique est fonction de plusieurs facteurs : la durée et le niveau d'exposition, la fraction, la vitesse d'absorption, la vitesse d'élimination et les caractéristiques de la substance elle-même.

Les paramètres pharmacocinétiques qui ont le plus d'influence sur la valeur de la charge corporelle de la mère, et, conséquemment, sur la concentration plasmatique et celle du lait maternel sont la vitesse d'absorption de la substance dans l'organisme de la mère et sa vitesse d'élimination hors de l'organisme. Dans cette section, l'impact de la variation de la valeur de ces deux paramètres sur l'exposition de l'enfant sera étudié en réalisant des simulations de la réponse pharmacocinétique de l'organisme humain selon divers scénarios d'exposition à différentes substances. Dans cette analyse, une place importante est accordée au phénomène de bioaccumulation. Le modèle général présenté à la figure 1 sera utilisé pour réaliser ces simulations.

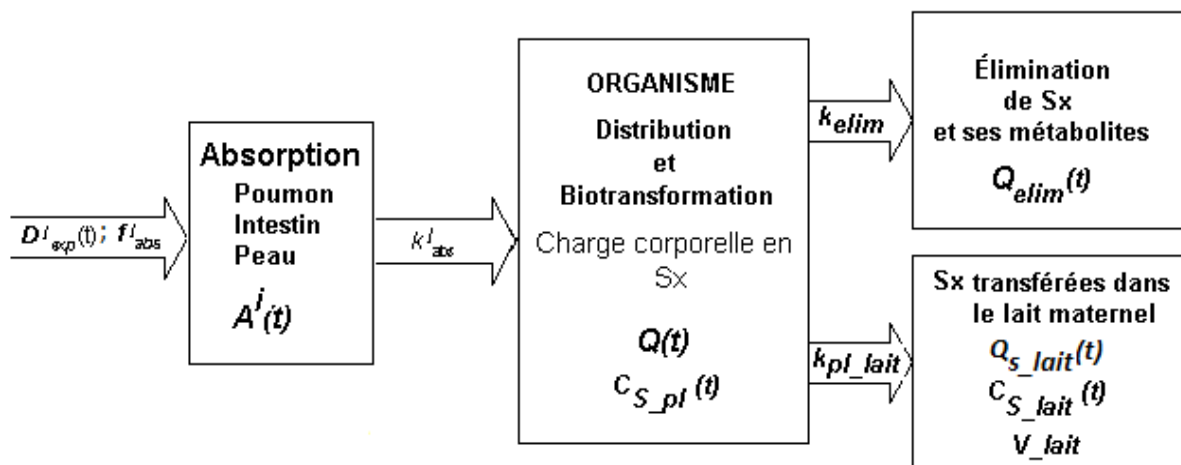


Figure 1 Schéma général de la cinétique des substances toxiques chez la mère

Note : Les paramètres présentés dans cette figure sont définis dans le tableau 2.

Tableau 2 Variables et paramètres du modèle cinétique

Élément	Définition
$D_{exp}^j(t)$	Dose d'exposition de la substance x au temps t au site j (poumon, intestins, peau)
$D_{abs}^j(t)$	Dose de substance x biodisponible au site d'absorption j au temps t $D_{abs}^j(t) = f_{abs}^j \cdot D_{exp}^j(t)$
$A^j(t)$	Charge de substance x au site d'absorption j au temps t
$Q(t)$	Charge corporelle au temps t
$Q_{elim}(t)$	Charge cumulative de la substance x ou de ses métabolites éliminés au temps t
$Q_{S_elim}(t)$	Quantité cumulative de la substance x excrétée dans le lait maternel au temps t
$C_{S_pl}(t)$	Concentration plasmatique de la substance x au temps t
$C_{S_lait}(t)$	Concentration de la substance x dans le lait maternel
f_{abs}^j	Fraction de la dose d'exposition absorbée dans l'organisme par l'entremise du site d'exposition j
k_{abs}	Constante de transfert (en hr^{-1}) de la substance X du site d'absorption j vers le sang
k_{pl_lait}	Constante de transfert de la substance X du plasma vers le lait maternel (en hr^{-1})
k_{elim}	Constante d'élimination de la substance aux sites d'excrétion (urine, fèces, poumons, peau)
V_lait	Volume moyen de lait ingéré par l'enfant quotidiennement

Le système d'équations suivant décrit le modèle cinétique présenté à la figure 1 (voir la définition des symboles au tableau 2).

$$\frac{dA^j(t)}{dt} = D_{abs}^j(j) - k_{abs_bl}^j \cdot A^j(t); j = 1, \dots, n \quad \text{Équation 5}$$

Où j est un site spécifique d'absorption et n le nombre de voies d'entrée.

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \sum_{j=1}^n k_{abs_bl}^j \cdot A^j(t) - (k_{elim} + k_{pl_lait}) \cdot Q(t) \quad \text{Équation 6}$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = k_{elim} \cdot Q(t) \quad \text{Équation 7}$$

$$\frac{d\{Lait(t)\}}{dt} = k_{pl_lait} \cdot Q(t) \quad \text{Équation 8}$$

Dans ce modèle, tous les mouvements dynamiques des xénobiotiques suivent une cinétique linéaire durant leur passage dans le corps humain. Tout phénomène qui se produit à l'intérieur d'un système — ou à l'intérieur d'une composante d'un système —, dont le comportement cinétique demeure constamment proportionnel à une autre composante de ce système, suit une cinétique linéaire communément appelée *cinétique d'ordre un*. Par exemple, si, au cours d'une période donnée, la concentration d'une substance à l'intérieur d'une composante du système diminue de moitié, elle diminuera de moitié dans toutes les autres composantes. Chez les mammifères, des mouvements dynamiques linéaires sont fréquemment observés. À titre d'exemple, les phénomènes de diffusion transmembranaire, de filtration glomérulaire, d'absorption et d'élimination à faibles doses suivent généralement une cinétique d'ordre un. L'étude de la cinétique de ces phénomènes linéaires fait appel à l'usage de constantes pour exprimer la vitesse des mouvements dynamiques des xénobiotiques, soit les taux d'absorption, de transfert du sang vers les tissus, de biotransformation et d'élimination; et les demi-vies associées à ces taux.

Bien sûr, il existe des situations où les mouvements dynamiques sont non linéaires. Par exemple, lorsque l'absorption ou le métabolisme d'une substance est saturé, phénomènes généralement observés à fortes doses d'exposition, ou encore lorsque le métabolisme est inductible en fonction de la quantité de substances absorbée dans l'organisme (ex. : les dioxines et les furannes). Dans ces cas, il n'est plus possible d'utiliser le concept de demi-vie, puisque les phénomènes ne sont plus proportionnels entre eux. En ce qui concerne les expositions environnementales courantes, ces situations où les phénomènes se comportent de façon non linéaire sont une exception à la règle. Pour cette raison, le présent ouvrage se limitera à l'analyse des phénomènes linéaires.

Dans un système linéaire, la demi-vie ($t_{1/2}$ vie) décrit le temps nécessaire pour qu'une dose, une charge ou une concentration corporelle ou tissulaire, à un temps donné, diminue de 50 % de sa valeur durant cet intervalle. Ainsi, la demi-vie est un paramètre qui fournit de l'information sur la vitesse de transfert d'une substance d'un milieu à un autre (soit le taux d'absorption dans l'organisme à partir d'une voie d'entrée en contact avec l'extérieur, le taux de transfert d'un tissu à un autre, le taux d'élimination vers l'extérieur), ou encore sur la vitesse de biotransformation d'une substance en ses métabolites. La valeur de la $t_{1/2}$ vie est associée à la valeur de la constante d'absorption, de transfert ou d'élimination par la fonction suivante :

$$t_{1/2 \text{ vie}}_{(abs \text{ ou } tr \text{ ou } \acute{e}lim)} = \frac{\ln(2)}{k_{abs}, \text{ ou } k_{tr} \text{ ou } k_{elem}} \cong \frac{0,693}{k_{abs} \text{ ou } k_{tr} \text{ ou } k_{elim}} \quad \text{Équation 9}$$

Les substances qui possèdent de faibles valeurs de demi-vie d'élimination (c.-à-d. courtes) sont éliminées rapidement du corps, tandis que celles dont les valeurs de demi-vies sont élevées (c.-à-d. longues) sont éliminées plus lentement et, par conséquent, ont plus de chances de s'accumuler lorsque l'exposition est répétée et fréquente. Au point 2.3.3.4, on a vu que les BPC, certains insecticides de la famille des organochlorés (DDT, DDE) et certains métaux lourds (plomb, cadmium, mercure) possèdent des demi-vies longues, alors que d'autres, tels l'alcool éthylique et les COV, ont des demi-vies courtes.

2.4.1 Bioaccumulation

En théorie, à la suite d'une exposition répétée périodiquement (quotidienne, hebdomadaire, bimensuelle, mensuelle) à une dose donnée, une substance est bioaccumulable dans l'organisme lorsque la charge corporelle et, conséquemment, les charges et les concentrations dans les tissus et dans les liquides biologiques de la personne exposée tendent à augmenter au-delà des charges et des concentrations atteintes après une exposition unique à cette dose.

Ainsi, le concept de bioaccumulation est relatif. Suivant une seule exposition, une substance sera éliminée pratiquement complètement hors de l'organisme après une période équivalant à sept demi-vies d'élimination. Ce qui implique que, pour observer une certaine accumulation lors d'expositions périodiques, la période qui sépare les expositions doit être inférieure à 7 demi-vies. Par exemple, même si une personne était exposée quotidiennement à une substance dont la demi-vie d'élimination est de 3 heures, la charge corporelle atteinte ne dépassera jamais la dose absorbée chaque jour, puisque la substance absorbée sera éliminée entièrement au cours de la journée. Chez une personne exposée quotidiennement à une substance toxique dont la demi-vie d'élimination est de 24 heures, après 7 jours d'exposition, la concentration plasmatique de cette substance atteindra un plafond qui ne peut dépasser le double de la concentration maximale atteinte après le premier jour d'exposition. En corollaire, à la suite d'une seule exposition, la substance sera totalement éliminée 7 jours postexposition.

Lorsque la demi-vie d'élimination d'une substance est de plusieurs mois, voire de plusieurs années, il est facile de comprendre qu'une exposition quotidienne ou hebdomadaire engendre une accumulation importante dans l'organisme exposé.

Tous ces phénomènes seront clairement démontrés à l'aide de simulations plus loin dans ce chapitre.

2.4.2 Analyse de l'influence de la variation des demi-vies d'absorption et d'élimination sur la charge corporelle de la mère

À la lumière de ce qui précède, on peut facilement déduire que les valeurs de ces deux demi-vies moduleront la charge corporelle d'une substance chez la mère et, conséquemment, les doses que le nourrisson absorbera au moment de la tétée. Ci-dessous, l'effet combiné de ces deux demi-vies sur les quantités de substances qui se retrouvent dans l'organisme de la mère à divers moments postexposition sera analysé, et ce, pour divers scénarios d'exposition.

Il faut rappeler que la concentration plasmatique d'une substance est fonction des caractéristiques propres à cette substance. Ces caractéristiques déterminent la façon dont la charge corporelle sera distribuée dans l'organisme. De plus, tous les facteurs qui viennent moduler le transfert du plasma vers le sang auront une influence sur la quantité de substances présente dans le lait au moment de l'allaitement. Puisque ces caractéristiques varient d'une substance à une autre, le présent document se limitera à mettre en évidence l'impact de la variation de ces deux paramètres cinétiques sur la charge corporelle. La

détermination de la concentration plasmatique et de la concentration présente dans le lait maternel relève d'une analyse propre à chaque substance. On insiste ici sur les principes généraux qui s'appliquent à l'ensemble des substances.

L'influence de la variation des demi-vies d'absorption et d'élimination d'une substance toxique sur l'évolution temporelle de la charge corporelle de cette substance dans l'organisme de la mère est analysée pour 2 scénarios d'exposition différents. Dans le premier scénario, la mère est exposée à une dose unique de 100 mg d'une substance toxique. Des simulations sont réalisées en faisant varier les demi-vies d'absorption et d'élimination de la substance à laquelle elle est exposée. Dans le second scénario, la mère est exposée quotidiennement à une dose unitaire d'une substance toxique. Cette analyse sera réalisée à l'aide du modèle cinétique présenté à la figure 1 en résolvant le système d'équations 5 à 8.

Pour faciliter l'analyse, la fraction d'absorption (f_{abs}) utilisée dans les simulations est considérée comme égale à 1 pour tous les scénarios étudiés, et ce, quelle que soit la voie d'entrée. Seules les demi-vies d'absorption et d'élimination varient.

2.4.2.1 Cinétique de la charge corporelle à la suite d'une dose d'exposition unique

L'objectif de cette analyse est de vérifier l'effet de la variation des demi-vies d'absorption et d'élimination sur la charge corporelle maximale atteinte et le temps nécessaire pour atteindre cette charge maximale après que la mère a absorbé une dose unique d'une substance toxique au début de la journée. La dose de 100 mg a été choisie afin de faciliter l'interprétation des résultats de l'analyse. Ainsi, chaque milligramme de charge corporelle équivaut à 1 % de la dose absorbée.

L'effet combiné de ces deux demi-vies a été étudié pour des valeurs de demi-vies d'absorption de 1 heure, de 7 heures et de 10 heures et de demi-vies d'élimination de 1 heure, de 2 heures, de 3 heures, de 5 heures, de 7 heures, de 10 heures, de 24 heures, de 60 jours et de 5 ans. Il faut noter que la demi-vie d'absorption de 1 heure représente la vitesse d'absorption moyenne par voie orale, alors que les demi-vies d'absorption de 7 et de 10 heures représentent des vitesses d'absorption percutanée. Des simulations sont réalisées, et, pour chacune des demi-vies d'absorption, on fait varier la demi-vie d'élimination. Les résultats des simulations sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 Relation entre la dose d'exposition unique (100 mg) d'une substance toxique, la charge maximale atteinte et le temps pour atteindre cette charge maximale

Demi-vie d'absorption (heure)	Demi-vie d'élimination (heure)	Charge maximale (mg)	Temps pour atteindre Q_{max} (heure – min)
1	1	36,77	1 h 26 min
1	2	50,00	2 h
1	3	57,73	2 h 23 min
1	5	66,87	2 h 56 min
1	7	72,30	3 h 17 min
1	10	77,43	3 h 42 min
1	24	87,09	4 h 47 min
1	1 440 (60 j)	99,50	10 h 31 min
1	43 800 (5 ans)	99,98	15 h 26 min
7	1	10,33	3 h 17 min
7	2	17,31	5 h 4 min
7	3	22,70	6 h 25 min
7	5	30,80	8 h 30 min
7	7	36,80	10 h 6 min
7	10	43,51	12 h
7	24	60,21	17 h 35 min
10	1	7,74	3 h 42 min
10	2	13,37	5 h 49 min
10	3	17,91	7 h 27 min
10	5	25,00	10 h
10	7	30,46	12 h
10	10	36,80	14 h 26 min
10	24	53,51	21 h 40 min

L'analyse des données de ce tableau révèle des éléments très pertinents :

- Pour une même demi-vie d'absorption, plus la demi-vie d'élimination est rapide, plus faible sera la charge corporelle maximale atteinte et plus celle-ci sera atteinte rapidement.
- Lorsque la demi-vie d'absorption est de plusieurs heures, comme c'est généralement le cas pour une absorption cutanée, la charge maximale atteinte est plus faible que pour une demi-vie courte. Toutefois, le temps pour l'atteindre est plus long.
- Lorsque la demi-vie d'absorption est plus longue que la demi-vie d'élimination, on constate que la charge maximale atteinte est très faible. Cette observation est bien illustrée par le scénario où la demi-vie d'absorption est de 10 heures et la demi-vie d'élimination est de 1 heure. Dans ce cas, on constate que le maximum atteint, c.-à-d. 7,74 mg (7,74 % de la dose absorbée), est environ 5 fois moins élevé que pour le

scénario avec une demi-vie d'absorption d'une heure et d'élimination d'une heure (36,77 % de la dose absorbée).

Il faut noter que, dans un système linéaire, les proportions des charges dans chaque compartiment sont respectées en tout temps. La proportionnalité implique qu'avec une dose absorbée de 200 mg, la charge maximale atteinte est le double de celle observée avec une dose de 100 mg. Pour une dose de 25 mg, la charge maximale serait donc le quart de celle atteinte avec une dose de 100 mg. Cependant, pour des jeux de demi-vies d'absorption et d'élimination identiques, le temps pour atteindre le maximum serait le même, quelle que soit la dose.

2.4.2.2 *Analyse détaillée de l'évolution temporelle de la biodisposition des xénobiotiques dans l'organisme de la mère pour des expositions uniques et répétées en faisant varier les demi-vies d'absorption et d'élimination*

L'information contenue dans le tableau 3 ne permet pas de déduire ce qui se passe avant et après l'atteinte de la charge corporelle maximale. La modélisation pharmacocinétique permet d'illustrer graphiquement la cinétique complète de la variation de la charge corporelle postexposition $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{e\lim}(t)$ en fonction du temps. L'analyse de ces graphiques aide à mieux comprendre la dynamique de ces mouvements de charge entre les compartiments du modèle et à l'intérieur de chaque compartiment.

Divers scénarios d'exposition ont été choisis afin de mettre en évidence les différents concepts énoncés précédemment concernant l'influence des demi-vies d'absorption et d'élimination sur la charge corporelle et le phénomène de bioaccumulation pour des expositions répétées. L'évolution temporelle de la charge corporelle de la mère, à la suite d'une exposition à une dose unique et d'expositions répétées quotidiennement à cette même dose, est présentée graphiquement pour chaque scénario étudié.

Il faut noter que, pour toutes les simulations, le bilan de masse est respecté en tout temps, c.-à.-d. qu'à tout moment postexposition ($t \geq 0$), l'addition de la charge restante au site d'absorption $\{A(t)\}$, plus la charge corporelle atteinte $\{Q(t)\}$, plus la quantité totale de substances éliminée $\{Q_{e\lim}(t)\}$ depuis le début de l'exposition est égale à 100 % de la dose absorbée. Ainsi, en tout temps postexposition : $A(t) + Q(t) + Q_{e\lim}(t) = 1 \text{ unité} / \text{kg pc}$. Ces trois variables sont représentées dans les figures 2a, 3a et 3c.

a) Scénario 1

Une dose unitaire de substances toxiques est absorbée par ingestion par la mère une seule fois (figure 2a) et quotidiennement pendant 10 jours à raison d'une fois par jour (figure 2b). Les demi-vies d'absorption et d'élimination sont fixées à 1 heure.

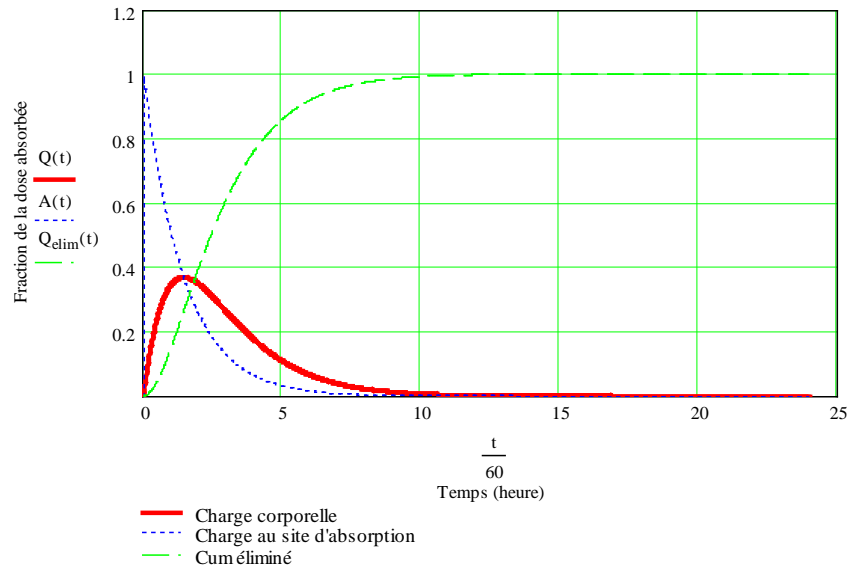


Figure 2a Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 1

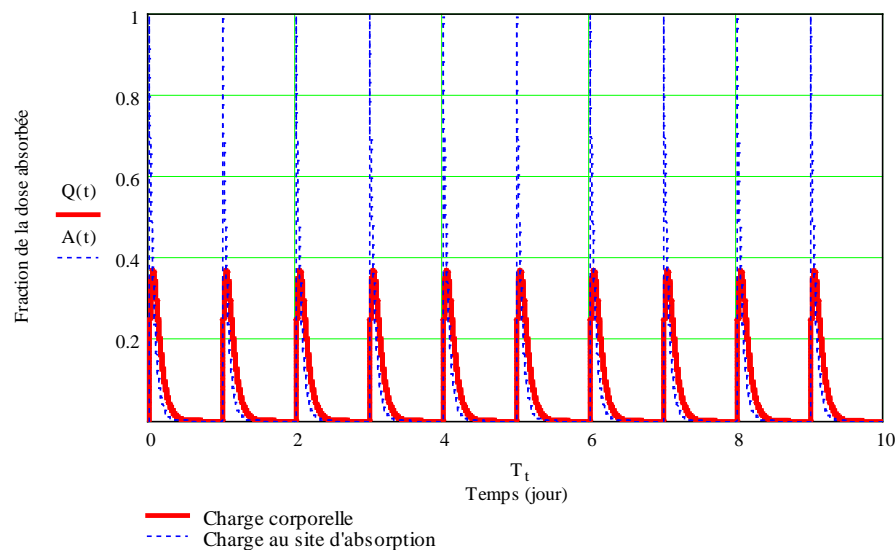


Figure 2b Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion lors d'une exposition quotidienne pendant 10 jours – Scénario 1

Commentaire

- Dans la figure 2a, la charge maximale atteinte est égale à 0,367 unité/kg p.c. (36,7 %) de la dose absorbée à $t = 0$. Elle est atteinte en 1 h 26 min postexposition (voir le tableau 3). De plus, elle est inférieure à 1 unité/kg p.c. (100 %), puisqu'avec une demi-vie d'élimination de 1 heure, au fur et à mesure que la dose est absorbée, une certaine proportion de cette dose est éliminée, alors qu'une partie sera distribuée dans l'organisme. Il faut noter que la quantité cumulative qui a été absorbée par l'organisme au temps t , par l'entremise du site d'absorption, est égale à 1 unité/kg p.c. moins la dose restante au site d'absorption $\{1 - A(t)\}$. Cette quantité est donc égale à la charge corporelle au temps t plus la quantité éliminée aux sites d'excrétion depuis le début de l'exposition jusqu'au temps t . Ainsi : $1 - A(t) = Q(t) + Q_{elim}(t)$.
- L'analyse de la figure 2b montre clairement l'absence d'accumulation de la charge corporelle à la suite d'une exposition répétée quotidiennement. Ceci parce que chaque jour, en moins de 24 heures postexposition, la charge corporelle a le temps de revenir presque à zéro.
- À l'analyse de ces graphiques, selon le moment de la tétée, la concentration dans le lait maternel varie de façon considérable.

b) Scénario 2

Une dose de substances toxiques de 1 unité/kg p.c. est absorbée par ingestion par la mère une seule fois (figure 3a) et quotidiennement pendant 10 jours à raison d'une fois par jour (figure 3b). La demi-vie d'absorption est fixée à 1 heure et la demi-vie d'élimination à 5 heures.

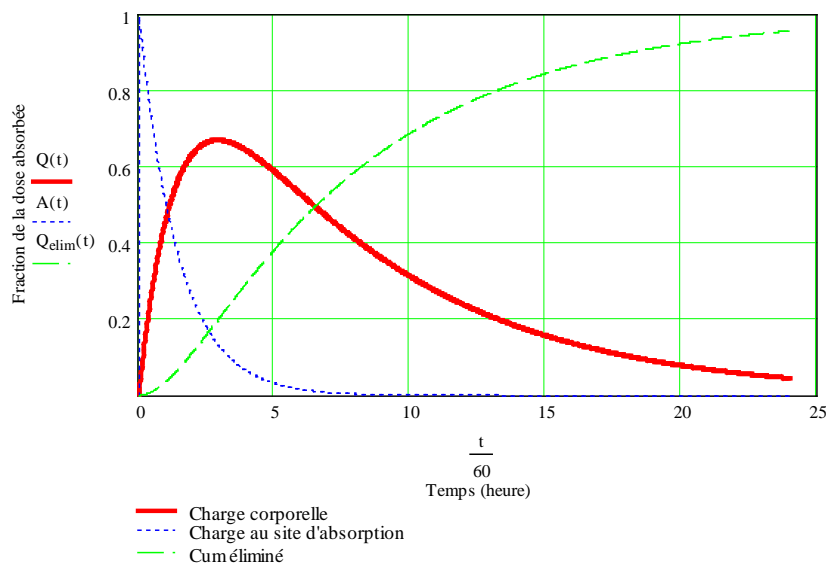


Figure 3a Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 2

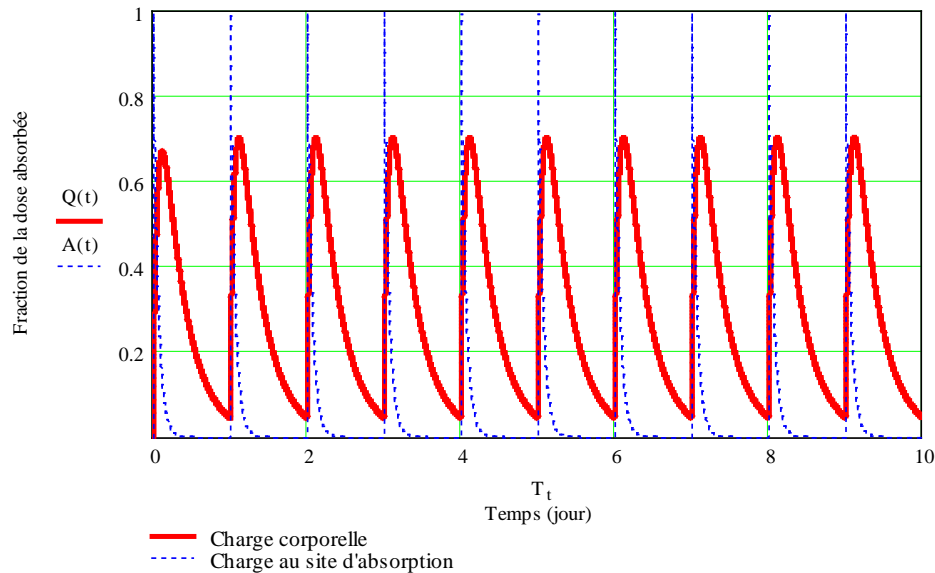


Figure 3b Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion lors d'une exposition quotidienne pendant 10 jours – Scénario 2

Commentaire

Comparativement au scénario 1, seule la demi-vie d'élimination a changé; elle est maintenant de 5 heures, alors qu'elle était de 1 heure dans le scénario 1. Dans ce cas, la charge maximale atteinte est égale à 66,87 % de la dose absorbée à $t = 0$. Elle est atteinte en 2 h 56 min postexposition (voir le tableau 3).

Toutefois, même pour des doses répétées quotidiennement, cette vitesse d'élimination n'est pas suffisante pour provoquer une accumulation de la charge corporelle (figure 3b).

c) Scénario 3

Une dose de substances toxiques de 1 unité/kg p.c. est absorbée par ingestion par la mère une seule fois (figure 4a) et quotidiennement pendant 10 jours à raison d'une fois par jour (figure 4b). La demi-vie d'absorption est fixée à 1 heure et la demi-vie d'élimination à 24 heures.

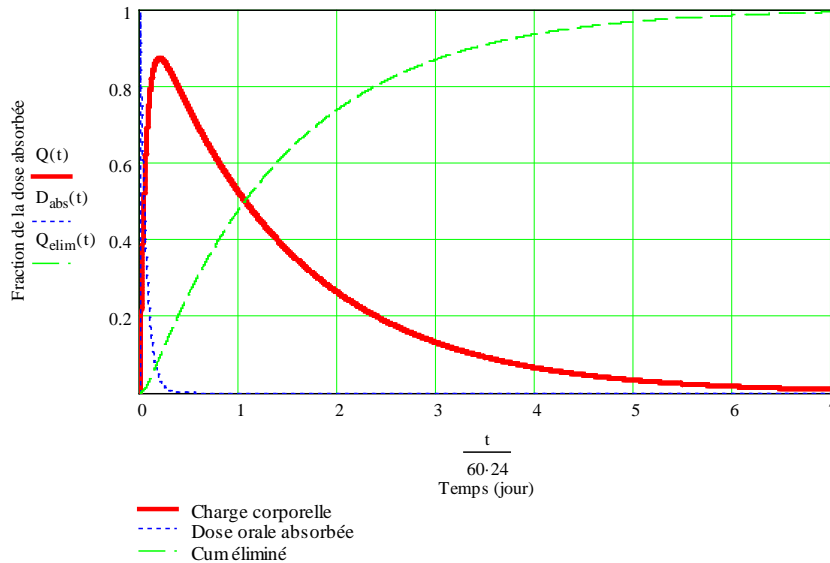


Figure 4a Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 3

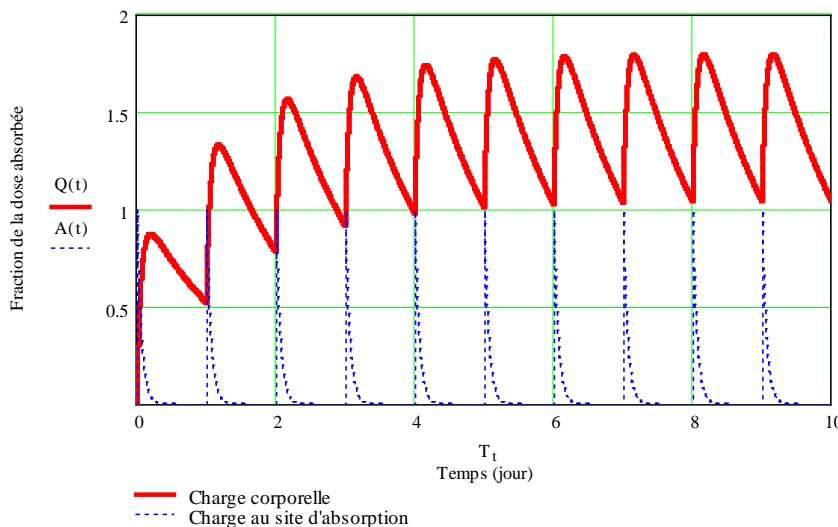


Figure 4b Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $A(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ lors d'une exposition quotidienne pendant 10 jours – Scénario 3

Commentaire

Dans ce cas, un état d'équilibre sera atteint après 7 jours d'exposition. Par la suite, la valeur de la concentration plasmatique ne pourra jamais être supérieure au double de la valeur atteinte le premier jour de l'exposition, et la concentration minimale sera environ celle atteinte le premier jour. Ce qui est logique puisque la demi-vie est de 24 heures. En effet, avec une demi-vie de 24 heures, lorsque le maximum est égal à 2 fois la valeur observée après une seule dose à la fin de la journée, la concentration aura diminué de moitié pour revenir à la valeur maximale atteinte lors de la première exposition. Le lendemain, avec une nouvelle dose, la charge remonte à 2 fois la valeur observée après une seule dose et revient à la moitié de cette valeur à la fin de la journée. Ce phénomène se répétera chaque jour par la suite. Ainsi, avec une demi-vie d'élimination de 24 heures, la charge éliminée chaque jour est égale à celle absorbée. Tant que l'exposition quotidienne demeurera constante, les maxima et minima observés après 7 jours d'exposition ne seront pas modifiés par la suite.

d) Scénario 4

Une dose de substances toxiques de 1 unité/kg p.c. est absorbée percutanée par la mère une seule fois (figure 5a) et quotidiennement pendant 10 jours à raison d'une fois par jour (figure 5b). La demi-vie d'absorption est fixée à 10 heures et la demi-vie d'élimination à 1 heure.

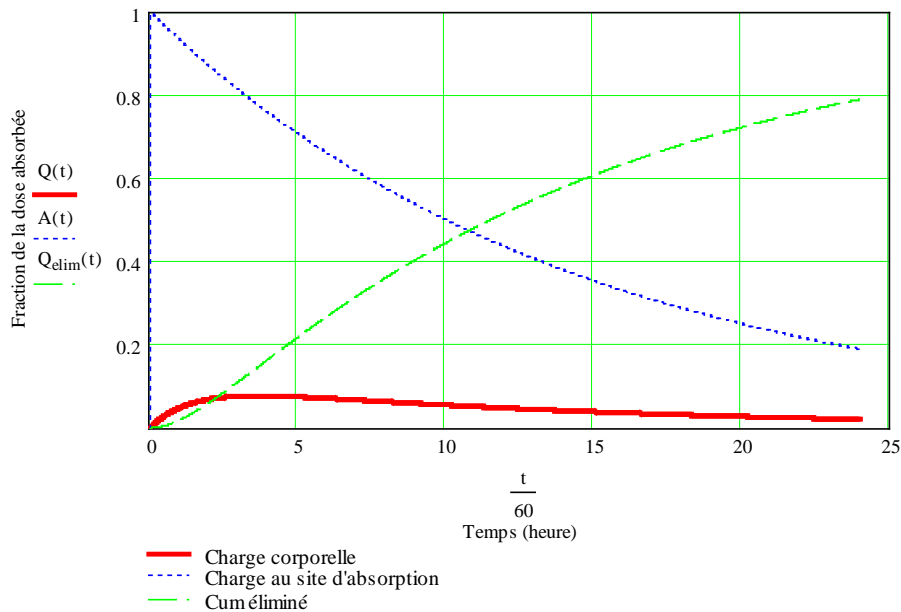


Figure 5a Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $D_{abs}(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 4

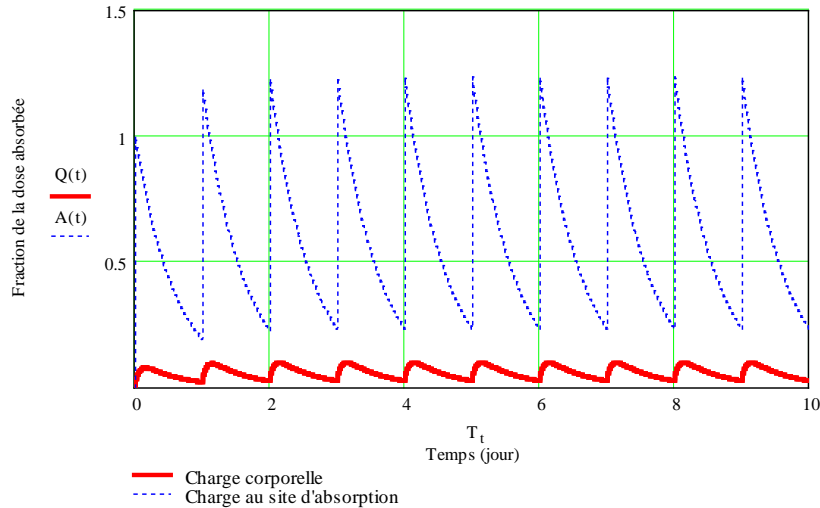


Figure 5b Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $D_{abs}(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ lors d'une exposition quotidienne pendant 10 jours – Scénario 4

Commentaire

Dans ce cas particulier, la vitesse d'absorption est beaucoup plus lente ($t_{1/2_abs} = 10$ heures) que la vitesse d'élimination ($t_{1/2_elim} = 1$ heure). En analysant la figure 5a, on constate que la charge au site d'absorption $A(t)$ met beaucoup de temps à pénétrer dans l'organisme, puisque cette charge diminue très lentement après l'exposition. Étant donné que la demi-vie d'élimination de cette substance est de 1 heure (soit 10 fois plus rapide que le taux d'absorption), au fur et à mesure que la charge $A(t)$ pénètre dans l'organisme, cette substance est presque entièrement éliminée avant de pouvoir être distribuée dans l'organisme. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, même si la dose d'exposition est complètement absorbée, la charge corporelle de la substance demeure faible. Ainsi, pour une substance dont la demi-vie d'élimination est courte, la quantité qui se trouve dans le lait maternel sera beaucoup plus importante si cette dose est absorbée par ingestion plutôt que par la voie cutanée, puisque le taux d'absorption par voie orale est beaucoup plus rapide que par voie cutanée.

e) Scénario 5

Une dose de MeHg de 1 unité/kg p.c. est absorbée par ingestion par la mère une seule fois (figure 6a) et quotidiennement pendant 1 an à raison d'une fois par jour (figure 6b). La demi-vie d'absorption est fixée à 1 heure et la demi-vie d'élimination à 60 jours.

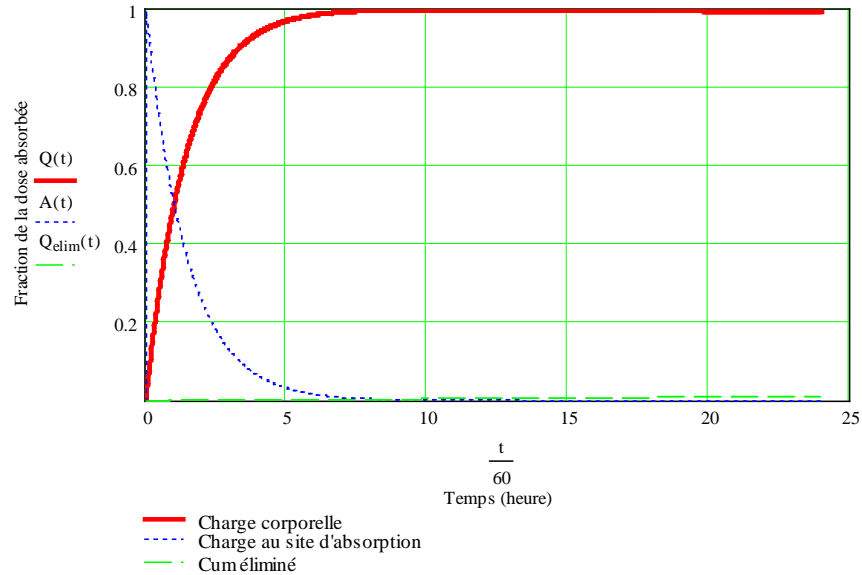


Figure 6a Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $D_{abs}(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion $Q_{elim}(t)$ suivant une seule exposition – Scénario 5

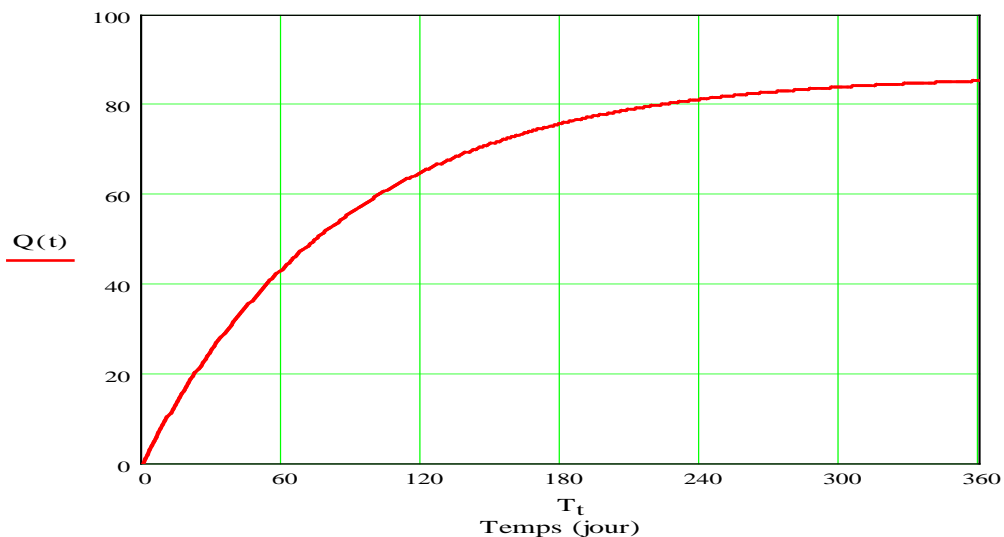


Figure 6b Variation en fonction du temps de la charge corporelle $Q(t)$, de la quantité restante au site d'absorption après l'exposition $D_{abs}(t)$ et de la quantité cumulative éliminée aux sites d'excrétion lors d'une exposition quotidienne pendant 365 jours – Scénario 5

Commentaire

La mère, qui absorbe une dose quotidienne moyenne de 1 unité par kg de poids corporel de méthylmercure (MeHg) en ingérant du poisson contaminé, aura accumulé dans son organisme une charge corporelle 84 fois supérieure à celle atteinte après la première journée d'exposition. Après 60 jours (durée d'une demi-vie du MeHg), la charge corporelle sera environ 42 fois supérieure à celle d'une exposition d'une seule journée. Après une durée d'exposition de 120 jours (2 demi-vies), elle sera 63 fois celle d'une exposition unique.

3 DISCUSSION

Le moment où la mère est exposée aux substances toxiques, la cinétique de ces substances dans son organisme et celle du transfert du plasma vers le lait peuvent avoir une grande influence sur l'évolution en fonction du temps des concentrations dans le lait maternel.

Plus la demi-vie d'une substance est longue, plus elle possède un potentiel de bioaccumulation élevé. C'est le cas des POP qui possèdent des demi-vies de plusieurs mois à plusieurs années chez l'humain. Étant donné que leurs demi-vies dans l'environnement en général et chez l'ensemble des mammifères sont habituellement très longues, ces molécules ont tendance à s'accumuler dans toute la chaîne alimentaire, particulièrement dans les aliments qui contiennent davantage de lipides.

Pour ce qui est des substances dont la demi-vie d'élimination est de quelques heures, c'est surtout la demi-vie d'absorption qui aura une influence sur la concentration plasmatique maximale atteinte et le temps pour l'atteindre après l'exposition. Dans ce cas, le taux d'absorption de la substance chez la mère et le moment où elle y sera exposée peuvent avoir une influence significative sur le risque que court le nourrisson.

La vitesse d'absorption n'a aucune influence sur la bioaccumulation d'une substance à long terme, et ce, quelle que soit la voie d'exposition.

La quantité de substances trouvée dans le plasma étant fonction de la charge corporelle, pour une même dose quotidienne, on devrait s'attendre à ce que les substances bioaccumulables se retrouvent en plus grandes quantités dans le lait maternel que celles non bioaccumulables. Bien sûr, tous les facteurs qui viennent moduler le transfert du plasma vers le sang auront une influence sur la quantité de substances présente dans le lait au moment de l'allaitement.

CONCLUSION

En réalisant cet ouvrage, l'auteur a cherché à familiariser le lecteur avec les divers concepts pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de base reliés au transfert de xénobiotiques du plasma de la mère vers le lait maternel. Le document fournit d'abord au lecteur les connaissances préliminaires à la compréhension de ces concepts scientifiques complexes, puis lui transmet de l'information récente sur l'exposition du nourrisson à plusieurs familles de substances en insistant sur leurs spécificités.

Cet ouvrage est destiné aux médecins, aux toxicologues, aux infirmières et aux autres professionnels de la santé qui s'intéressent à la problématique de la contamination du lait maternel par des substances toxiques, qu'ils soient débutants ou chevronnés. Il vise également à fournir aux analystes des risques toxicologiques relatifs au nourrisson des informations pratiques sur les méthodes scientifiques permettant d'évaluer son exposition à diverses substances toxiques, et ce, selon différents contextes et différentes conditions d'exposition de la mère.

RÉFÉRENCES

- Atkinson, H. C., Begg, E. J. et Darlow, B. A. (1988). Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, 14(4), 217-240.
- Bachrach, V. R. G., Scharz, E. et Bachrach, L. R. (2003) Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy. A meta-analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(3), 237-243.
- Begg, E. J. et Atkinson, H. C. (1991). Partitioning of drugs into human milk. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 20(1), 51-55.
- Björnberg, K. A., Vahter, M., Berglund, B., Niklasson, B., Blennow, M. et Sandborgh-Englund, G. (2005). Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environmental Health Perspectives*, 113(10), 1381-1385.
- Blake, C. A. et Sawyer, C. H. (1972). Nicotine blocks the suckling-induced rise in circulating prolactin in lactating rats. *Science*, 177(4049), 619-621.
- Brion, F., Achour M., Moriette, G., et Pons, G. (2003). *Les médicaments en périnatalogie*. Masson.
- Brown, K. H., Akhtar, N. A., Robertson, A. D. et Ahmed M. G. (1986). Lactational capacity of marginally nourished mothers: relationships between maternal nutritional status and quantity and proximate composition of milk. *Pediatrics*, 78(5), 909-919.
- Byczkowski, J. Z., Gearhart, J. M. et Fisher, J. W. (1994). Occupational exposure of infants to toxic chemicals via breast milk. *Nutrition*, 10(1), 43-48.
- Carrier, G., Bouchard, M., Brunet, R. C et Caza, M. (2001). A toxicokinetic model for predicting the tissue distribution and elimination of organic and inorganic mercury following exposure to methyl mercury in animals and humans. II- Application and validation of the model in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 171(1), 50-60.
- Carrier, G., Bouchard, M., Gosselin, N. H. et El Majidi, N. (2007). *Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés*. Institut national de santé publique du Québec.
- de Carvalho, M., Anderson, D. M., Giangreco, A., et Pittard, W. B. 3rd. (1985). Frequency of milk expression and milk production by mothers of nonnursing premature neonates. *American Journal of Diseases of Children*, 139(5), 483-485.
- de Carvalho, M., Robertson, S., Friedman, A., et Klaus, M. (1983). Effect of frequent breastfeeding on early milk production and infant weight gain. *Pediatrics*, 72(3), 307-311.
- de Carvalho, M., Robertson, S., Merkatz, R. et Klaus, M. (1982). Milk intake and frequency of feeding in breast fed infants. *Early Human Development*, 7(2), 155-163.
- Dewey, K. G., Finley, D. A. et Lönnerdal, B. (1984). Breast milk volume and composition during late lactation (7-20 months). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 3(5) 713-720.

Dewey, K. G. et Lönnerdal, B. Infant self-regulation of breast milk intake. (1986). *Acta Paediatrica Scandinavia*, 75(6), 893-898.

Ferry, J. D., McLean, B. K. , Nikitovitch-Winer, M. B. et Rees, E. D (1974). Tobacco-smoke inhalation delays suckling-induced prolactin release in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 147(1), 110-113.

Fleishaker, J.C. (2003). Models and methods for predicting drug transfer into human milk. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(5), 643-652.

Gdalevich, M., Mimouni, D., David, M. et Mimouni, M. (2001a). Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(4), 520-527.

Gdalevich, M., Mimouni, D. et Mimouni, M. (2001b). Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *The Journal of Pediatrics*, 139(2), 261-266.

Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S. L., Camargo, C. A. Jr, Berkey, C. S., Frazier, A. L., Rockett, H. R. *et al.* (2001). Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2461-2467.

Gulson B. L., Jameson C. W., Mahaffey, K. R., Mizon, K. J., Patison, N., Law Alistair K. J., Michael, J. et Salter, M. A. (1998). Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. *Environmental Health Perspectives*, 106(10) 667-674.

Hachey, D. L., Silber, G. H., Wong, W. W. et Garza, C. (1989). Human lactation II: endogenous fatty acid synthesis by the mammary gland. *Pediatric Research*, 25(1), 63-68.

Hamosh, M., Simon M. R. et Hamosh, P. (1979). Effect of nicotine on the development of fetal and suckling rats. *Biology of the Neonate*, 35(5-6), 290-297.

Hediger, M. L., Overpeck, M. D., Kuczmarski, R. J. et Ruan, W. J. (2001). Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2453-2460.

Hopkinson, J. M., Schanler, R. J. et Garza, C. (1988). Milk production by mothers of premature infants. *Pediatrics*, 81(6), 815-820.

Kramer, M. S., Guo, T., Platt, R. W., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Collet, J. P. *et al.* (2003). Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(2), 291-295.

Manton, W. I. et Cook, J. D. (1984). High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. *British Journal of Industrial Medicine*, 41(3) 313-319.

National Academy of Sciences (N.A.S) – Institute of Medicine. (1991). *Nutrition during lactation*. Subcommittee on Nutrition During Lactation, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board. Washington, D.C. : National Academy Press.

Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). (1998). *Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine* (coll. FAO Alimentation et nutrition n° 28). Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et Réseau d'information sur les opérations après récolte.

Oskarsson, A., Palminger, H. I. et Sundberg, J. (1995). Exposure to toxic elements via breast milk. *Analyst*, 120(3), 765-770.

Oskarsson, A., Schültz, A., Skerfving, S., Hallén, I. P., Ohlin., B et Lagerkvist, B. J. (1996). Total and inorganic mercury in breast milk and blood in relation to fish consumption and amalgam fillings in lactating women. (1996) *Archives of Environmental Health* 51(3), 234-241.

Prentice, A., Paul, A., Black, A., Cole, T. et Whitehead, R. (1986). Cross-cultural differences in lactational performance (p. 13-44). In Hamosh, M. et Goldman, A. S., *Human lactation 2: maternal and environmental factors*. New York : Plenum Press.

Rogan, W. J., Gladen, B. C., McKinney, J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J. et al. (1986). Polychlorinated biphenyls (PBCs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *American Journal of Public Health*, 77(10) 1294-1297.

Sakamoto, M., Kakita, A., Wakabayashi, K., Takahashi, H., Nakano, A. et Akagi, H. (2002). Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effects: a study with consecutive and moderate dose exposure throughout gestation and lactation periods. *Brain Research*, 949(1-2), 51-59.

Sakamoto, M., Kubota, M., Liu X. J., Murata, K., Nakai, K. et Satoh, H. (2004). Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environmental Science & Technology*, 38(14), 3860–3863.

Salariya, E. M., Easton P. M., et Cater J. I. (1978). Duration of breastfeeding after early initiation and frequent feeding. *Lancet*, 2(8100), 1141-1143.

Sanders, T. A., Ellis, F. R., et Dickerson, J. W. (1978). Studies of vegans: the fatty acid composition of plasma choline-phosphoglycerides, erythrocytes, adipose tissue, breast milk and some indicators of susceptibility to ischemic heart disease in vegans and omnivore controls. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 31(5) 805-813.

Schechter, A., Ryan J. J, et Pöpke, O. (1998). Decrease in levels and body burden of dioxins, dibenzofurans, PCBs, DDE and HCB in blood and milk in a mother nursing twins over a thirty-eight month period. *Chemosphere*, 37(9-12), 1807-1816.

Stauber, J. L., Florence, T. M., Gulson, B.L. et Dale, L.S. (1994). Percutaneous absorption of inorganic lead compounds. *The Science of the Total Environment*, 145(1-2), 55-70.

Terkel, J., Blake, C. A., Hoover, V. et Sawyer, C. H. (1973). Pup survival and prolactin levels in nicotine-treated lactating rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 143(4), 1131-1135.

Toschke, A., Montgomery, M., Pfeiffer, S. M., von Kries, U. et Early, R. (2003). Intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *American Journal of Epidemiology*, 158(11), 1068-1074.

von Kries, R., Koletzko, B., Sauerwald, T., von Mutius, E., Barnert, D., Grunert, V. et al. (1999). Breast feeding and obesity: cross sectional study. *British Medical Journal*, 319(7203), 147-150.

Wilson, J. T., Brown, R. D., Cherek, D. R., Dailey, J. W., Hilman, B., Jobe, P.C. et al. (1980). Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences. *Clinical Pharmacokinetics*, 5(1), 1-66.

Wilson J. T., Brown R. D., Hinson. J. L. et Daily, J. W. (1985). Pharmacokinetic pitfalls in the estimation of the breast milk/plasma ratio for drugs. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology*, 25, 667-689.

Yanga, J., Shin, D., Park, S., Chang, Y., Kim, D. et Ikononou, M.G. (2002). PCDDs, PCDFs, and PCBs concentrations in breast milk from two areas in Korea: body burden of mothers and implications for feeding infants. *Chemosphere*, 46(3), 419-428.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

