



HAL
open science

Toxiconétique du PFOS par voie intraveineuse et orale chez la souris femelle adulte

Amélie Cherrier

► **To cite this version:**

Amélie Cherrier. Toxiconétique du PFOS par voie intraveineuse et orale chez la souris femelle adulte. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04284369

HAL Id: dumas-04284369

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04284369v1>

Submitted on 14 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

TOXICOCINETIQUE DU PFOS PAR VOIE INTRAVEINEUSE ET ORALE CHEZ LA SOURIS FEMELLE ADULTE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

CHERRIER Amélie, Jeanne

Directrice de thèse : Mme Véronique GAYRARD-TROY

JURY

PRESIDENTE :
Mme Aude FERRAN

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURES :
Mme Véronique GAYRARD-TROY
Mme Nicole HAGEN-PICARD

Professeure à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeure à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **FUSADE-BOYER Maxime**, *Microbiologie et infectiologie*
M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie pathologique*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

Remerciements

Aux membres du jury de cette thèse,

À Madame le Docteur Aude FERRAN,

Maitre de conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Mes hommages respectueux.

À Madame la Professeure Véronique GAYRARD,

Professeure de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie de la reproduction et Endocrinologie

Pour avoir accepté de m'encadrer et de m'impliquer dans ce travail, pour sa disponibilité et sa bienveillance.

Ma plus profonde reconnaissance.

À Madame la Professeure Nicole HAGEN,

Professeure de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Directrice de la recherche scientifique

Pathologie de la reproduction

Pour avoir accepté de relire et d'évaluer ce travail.

Mes sincères remerciements.

Table des matières

Introduction	12
1. Introduction bibliographique	13
1.1 Le PFOS	13
1.2 Législation sur les PFAS	14
1.3 Voies et niveaux d'exposition aux PFAS	15
1.3.1 Exposition humaine au PFOS	17
1.3.2 Valeurs toxicologiques de référence du PFOS	20
1.4 Effets toxicologiques du PFOS	21
1.4.1 Chez les rongeurs	21
1.4.2 Chez l'homme	22
1.5 Paramètres toxicocinétiques	26
1.6 Récepteurs nucléaires	33
2. Etude de la toxicocinétique du PFOS chez la souris	35
2.1 Animaux	35
2.2 Procédures expérimentales	35
2.3 Administrations	36
2.4 Analyses des échantillons	37
2.5 Analyse toxicocinétique	38
3. Résultats	40
4. Discussion	45
Conclusion	47
Bibliographie	49
Annexes	56
Annexe 1 : Poids \pm écart-type (en grammes) selon les génotypes, le jour de l'administration de PFOS et le jour du prélèvement sanguin.....	56
Annexe 2 : Détail du nombre de souris prélevées chaque jour selon le génotype	56

Liste des abréviations

ALAT : Alanine Aminotransférase

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ARN : Acide Ribonucléique

ATSDR : Agence du Registre des Substances Toxiques et des Maladies

AUC : Aire Sous la Courbe

AUMC : Aire Sous la Courbe du premier Moment

C_{max} : Concentration maximale atteinte après administration

C_{ss} : Concentration plasmatique à l'équilibre

CAR : Constitutive Androstane Receptor / Récepteur Constitutif des Androstanes

Cholestérol HDL : Cholestérol transporté par les lipoprotéines de haute densité

Cholestérol LDL : Cholestérol transporté par les lipoprotéines de basse densité

CL : Clairance plasmatique

CONTAM : Groupe Scientifique sur les Contaminants de la Chaîne Alimentaire

DJT : Dose Journalière Tolérable

DSENO : Dose Sans Effet Nocif Observé

ECF : Fluoruration ElectroChimique

EDCH : Eau Destinée à la Consommation Humaine

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité de Aliments

ELFE : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

ESTEBAN : Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition

F : Biodisponibilité orale

FABP : Protéines de Liaison des Acides Gras

FATP : Protéines de Transport d'Acides Gras

FOSA : Perfluorooctanesulfonamide

GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

HPLC : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

IARC : Centre International de Recherche sur le Cancer

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV : IntraVeineuse

LMR : Limite Maximale de Résidus

LOQ : Limite de Quantification

MRT : Temps moyen de Résidence

NAFLD : Stéatose hépatique non alcoolique

NCA : Analyse Non Compartimentale

N-Et-FOSA : N- Ethyl-heptadécaFluorooctaneSulfonamide

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey / Enquête Nationale sur l'Examen de la Sante et de la Nutrition

OAT : Transporteur d'Anions Organiques

OATP : Polypeptide Transporteur d'Anions Organiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatase Alcaline

PE : Perturbateur(s) Endocrinien(s)

PFAS : Substances Poly et Perfluoro Alkylées

PFCA : Carboxylates d'Alkyls Perfluorés

PFOA : Acide Perfluorooctanoïque

PFOS : Acide Perfluorooctane Sulfonique

PFSA : Sulfonates d'Alkyls Perfluorés

POP : Polluants Organiques Persistants

PPAR : Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes

POSF : Fluorure Perfluorooctane Sulfonyle

PXR : Pregnane X Receptor

REACH : EnRegistrement, Evaluation, Autorisation et Restriction des Substances Chimiques

RXR : Récepteur X des Rétinoïdes

SD : (rat) Sprague-Dawley

T_{1/2} : Temps de demi-vie sérique d'élimination

T3 : Hormone tri-iodothyronine

T4 : Hormone thyroxine

T_{max} : Temps où est atteint C_{max}

TK : Toxicocinétique

TSH : Thyroid Stimulating Hormone / Hormone thyroïdostimulante

UE : Union Européenne

UMR : Unité Mixte de Recherche

US EPA : Agence de protection de l'environnement américaine

VO : Voie Orale

V_{ss} : Volume de distribution à l'équilibre

WT : Wild Type, type sauvage

Liste des figures

Figure 1 : Formule chimique du PFOS (Poids moléculaire en g/mol) (DeWitt 2015).	13
Figure 2 : Transporteurs chez l'homme et le rat impliqués dans le cycle entéro-hépatique. Extrait de l'article de Zhao et al. 2016.	32
Figure 3 : Représentation semi-logarithmique de la concentration plasmatique en PFOS ($\mu\text{mol/L}$) en fonction du temps (jours) pour les souris WT, CAR $-/-$ et PXR $-/-$ après une administration intraveineuse (IV) ou orale (VO).	41

Liste des tableaux

Tableau 1: Paramètres toxicocinétiques du PFOS chez le rat Sprague- Dawley après une administration unique par voie orale de PFOS à la dose de 2 mg/kg ou 15 mg/kg, suivi sur 10 semaines, et chez la souris CD -1 après une administration unique par voie orale de PFOS à la dose de 1 mg/kg, ou 20 mg/kg suivi sur 20 semaines (Chang et al. 2012).	28
Tableau 2 : Paramètres toxicocinétiques chez le singe cynomolgus après une administration unique par voie intra-veineuse de PFOS à la dose de 2 mg/kg, suivi sur 161 jours (Chang et al. 2012).....	29
Tableau 3 : Paramètres toxicocinétiques chez le rat Sprague-Dawley après une administration unique par voie intra-veineuse et orale de PFOS à la dose de 2 mg/kg, suivi sur 70 jours (Kim et al. 2016). ..	30
Tableau 4 : Résultats de l'analyse NCA (Modèle 200-202, méthode d'interpolation linéaire des trapèzes) : voie IV. La dose administrée est la dose nominale (0.2 $\mu\text{mol/kg}$). Les concentrations ont été corrigées par la dose réellement reçue par les souris.....	42
Tableau 5: Résultats de l'analyse NCA (Modèle 200-202, méthode d'interpolation linéaire des trapèzes) : voie VO. La dose administrée est la dose nominale (1 $\mu\text{mol/kg}$). Les concentrations ont été corrigées par la dose réellement reçue par les souris.....	43
Tableau 6 : Synthèse des paramètres toxicocinétiques du PFOS selon les génotypes, estimés à partir d'une analyse non compartimentale après administration IV et VO.	45

Introduction

Les expériences et résultats présentés dans ce document s'inscrivent dans un projet plus large – projet Placentox® - qui vise à analyser les mécanismes d'action du PFOS (acide perfluorooctane sulfonique) impliqués dans les troubles de la grossesse chez la femme enceinte. Dans cette optique, le document présent se focalise sur l'étude toxicocinétique du PFOS chez la souris femelle avec comme objectifs : (1) de comparer les paramètres toxicocinétiques (TK) des souris invalidées pour les récepteurs CAR (Constitutive Androstane Receptor) ou PXR (Pregnane X Receptor) à ceux des souris sauvages (WT) afin d'établir le rôle de ces récepteurs dans la disposition du PFOS et, (2) à partir des paramètres TK établis, de déterminer le schéma d'exposition (dose de charge et d'entretien) par voie orale des souris de différents génotypes qui permettra de reproduire l'exposition de la femme enceinte en termes de concentrations plasmatiques. Ce schéma d'exposition sera appliqué dans de futures expérimentations afin de déterminer les effets du PFOS sur la fonction placentaire de souris gravides. La première partie de ce document est une synthèse bibliographique qui présente : les caractéristiques du PFOS, la législation concernant le PFOS, les voies et niveaux d'exposition aux substances poly et perfluoroalkylées (PFAS), les effets toxicologiques du PFOS et sa toxicocinétique. La deuxième partie est dédiée à l'étude toxicocinétique du PFOS chez la souris.

1. Introduction bibliographique

1.1 Le PFOS

Le PFOS (acide perfluorooctane sulfonique) appartient à la famille des PFAS (substances poly et perfluoroalkylées) qui comporte plus de 4 000 composés. Ces derniers contiennent un groupement perfluoroalkyle (C_nF_{2n+1}), soit une chaîne alkyle dans laquelle tous les atomes d'hydrogène sur un ou plusieurs atomes de carbone ont été remplacés par des atomes de fluor. La chaîne carbonée des PFAS possède une longueur de 4 à 14 atomes de carbone, à laquelle est relié un groupe fonctionnel. Il existe trois groupes fonctionnels différents : les sulfonates d'alkyls perfluorés ou PFSA (sous-famille à laquelle appartient le PFOS), les carboxylates d'alkyls perfluorés ou PFCA et les phosphonates.

La chaîne carbonée fluorée confère aux PFAS un caractère hydrophobe. L'ajout d'un groupe fonctionnel tel que le sulfonate ou le carboxylate, leur confère un caractère hydrophile, rendant de fait la molécule amphotère. La formule chimique du PFOS est $C_8F_{17}SO_3H$ (Figure 1). Le PFOS existe sous deux isoformes : linéaire et ramifiée. Comme les autres PFAS, c'est un acide organique fort avec un $pK_a < 1$. Dans la majorité des conditions biologiques et environnementales, il se trouve donc sous forme anionique : $C_8F_{17}SO_3^-$ (sulfonate de perfluorooctane) (Johnson, Gibson, Ober 1984).



PFOS

Chemical Formula: $C_8HF_{17}O_3S$

Molecular Weight: 500.13

Boiling Point: 260 °C

Log P: 5.14

Figure 1 : Formule chimique du PFOS (Poids moléculaire en g/mol) (DeWitt 2015).

La forte liaison Carbone-Fluor rend les composés PFAS très stables à hautes températures, non inflammables et difficilement dégradables, que ce soit par les alcali, les acides forts ou les agents oxydants ; et insensibles à la photolyse. Cette stabilité les rend ainsi quasiment non biodégradables et donc extrêmement persistants dans l'environnement.

Parmi les PFAS, le PFOS et le PFOA (Acide perfluorooctanoïque) ont été les deux molécules les plus utilisées dans les produits commercialisés. Ils ont été utilisés dans les revêtements étanchéifiant les textiles et le cuir, le papier sulfurisé, les cires, certains insecticides, les farts des skis, les mousses à formation de pellicule aqueuse, mais également pour la synthèse d'agents tensioactifs et émulsifiants et comme auxiliaires technologiques dans la fabrication de fluoropolymère, les revêtements métalliques et la production de semi-conducteurs (3M 1999). La production des PFAS aux Etats-Unis, a été en augmentation depuis les années 50 jusqu'au début des années 2000. En 2002 la société 3M® a cessé la production du PFOS et de ses précurseurs, suivie en 2013 par la société DuPont® qui a arrêté celle du PFOA et de ses précurseurs. Il n'existerait plus de production européenne ni nord-américaine à l'heure actuelle, cependant la production chinoise de PFOS a, quant à elle, augmenté depuis le début des années 2000. Suite à l'arrêt de leur production par les entreprises américaines, le PFOS et le PFOA ont été remplacés par des PFAS à courte chaîne. Il existe deux méthodes de synthèse du PFOS : l'ECF (fluoruration électrochimique) qui génère des isoformes linéaires (70%) et ramifiées (30%), et la fluoro-télomérisation qui génère uniquement des isoformes linéaires (3M 1999) (DeWitt 2015).

1.2 Législation sur les PFAS

Depuis mai 2009, le PFOS et ses sels font partie des substances inscrites à la Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants (POP) (*Convention de Stockholm* 2009). A ce titre ils sont concernés par le règlement (CE) n° 850/2004 du Parlement européen sur les POP. Etant inscrits à l'Annexe B, leur production et leur utilisation sont limitées avec toutefois des dérogations :

- lors de leur utilisation directe durant la production de photo-imagerie, fluide hydraulique pour l'aviation, métallisation en circuit fermé, appareils médicaux, mousse anti-incendie, appâts pour les fourmis coupeuses de feuilles, photorésines et revêtements antireflets pour semi-conducteurs, agents d'attaque pour la gravure de semi-conducteurs composés et de filtres céramiques

- lors de leur utilisation indirecte en tant que produit intermédiaire durant la production de substances chimiques utilisées dans les photomasques (dans les industries de semi-conducteurs et écrans à cristaux liquides), la métallisation, les composants électriques et électroniques de certaines imprimantes et photocopieuses en couleur,

les insecticides contre les fourmis de feu invasives et les termites, la production pétrolière chimiquement assistée, les tapis, le cuir et habillement, les textiles, le capitonnage, le papier, les emballages, les revêtements et additifs pour revêtement, le caoutchouc et les matières plastiques.

La Convention de Stockholm a été transposée plus récemment à l'échelle européenne en un règlement POP (n° 2019/1021) du 20 juin 2019 qui durcit le règlement de 2004. Dès la mise en place de ce règlement, le PFOS est interdit d'utilisation excepté en qualité de contaminant non intentionnel, à raison de moins de 10 mg/kg (0.001% en masse) dans des substances (ou mélanges), ou moins de 0,1% en masse calculée d'une partie du produit fini, ou moins de 1 µg/m² si matériau enduit (*RÈGLEMENT (UE) 2019/ 1021 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 20 juin 2019 - concernant les polluants organiques persistants 2019*).

Au niveau européen, le règlement REACH (EnRegistrement, Evaluation, Autorisation et Restriction des Substances CHimiques) vise à sécuriser la fabrication et l'utilisation de substances chimiques importées ou fabriquées en Europe. Initialement inscrit dans le règlement REACH n°1907/2006, le PFOS a par la suite été retiré de ce dernier suite à son inscription au règlement POP. Le règlement REACH est actuellement en cours de révision (*Plan d'action ministériel sur les PFAS 2023*).

La directive européenne du 12/08/2013 concernant les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau classe le PFOS dans les substances dangereuses prioritaires et établit des normes de qualité environnementale (*Directive n° 2013/39/UE du 12/08/13 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau 2013*). L'annexe I de la directive européenne EDCH (Eau Destinée à la Consommation Humaine) n° 2020/2184 du 16 décembre 2020 fixe les teneurs maximales autorisées dans l'eau potable, à savoir 0.50 µg/L pour le total des PFAS, ou 0.10 µg/L pour la somme des 20 PFAS (dont fait partie le PFOS) considérés comme substances préoccupantes (*Directive (UE) n° 2020/2184 du 16/12/20 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte) 2020*).

1.3 Voies et niveaux d'exposition aux PFAS

Du fait de leurs propriétés à la fois hydrophobe, oléophobe, et tensioactive, les PFAS ont été utilisés dans la fabrication de nombreux produits : emballages

alimentaires, ustensiles de cuisine, revêtements de meuble, vernis, peintures, imperméabilisants de tissus, nettoyeurs, matériaux de construction, farts de ski et mousses anti-feu, entre autres. De plus la grande stabilité des liaisons moléculaires carbone-fluor les rend très peu dégradables dans les conditions environnementales (3M 1999). Les voies d'exposition de l'homme au PFOS sont ainsi nombreuses : eau potable contaminée, alimentation, produits de la mer, utilisation de produits contenant du PFOS, inhalation d'air intérieur des habitations ou contact avec d'autres milieux contaminés (notamment aux alentours des sites de production) (Sunderland et al. 2019; Kwiatkowski et al. 2020).

Le PFOS est très persistant ce qui conduit à son accumulation dans l'environnement, mais également à une bioaccumulation au sein de la chaîne alimentaire (Armitage et al. 2009; Kwiatkowski et al. 2020). Le PFOS est présent mondialement et à des concentrations élevées dans les eaux de surface et souterraines, les sols, les eaux potables à proximité des aéroports domestiques et militaires, des sites pétroliers et gaziers ainsi que des terrains d'entraînement des pompiers (Lau et al. 2007). Le PFOS et le PFOA ne sont pas éliminés de l'eau potable par les traitements conventionnels (Joyeux et al. 2018). Des méthodes telles que le traitement au charbon actif à grain (CAG), l'osmose inverse, la nanofiltration, l'échange d'ion ou la sorption avec polymères ont été testées, il s'est avéré que le traitement au charbon représentait la méthode la plus efficace et rentable pour purifier l'eau du PFOS et du PFOA. Cependant ces technologies se sont révélées moins efficaces avec les perfluoroalkylés à courte chaîne, de plus elles sont onéreuses à mettre en place (Joyeux et al. 2018; Cousins et al. 2016). Les PFAS, du fait de leur usage industriel, se retrouvent dans les installations de traitements des eaux usées et des déchets ainsi que dans les eaux souterraines qui deviennent alors une source de pollution environnementale (Cousins et al. 2016). Concernant le PFOS, les eaux usées seraient responsables de 85% des rejets de cette molécule sur le territoire américain avec quelques variations au niveau des sites industriels (Sunderland et al. 2019). Les boues d'épuration sont souvent utilisées comme engrais agricole, ce qui représente potentiellement une autre voie d'exposition pour l'homme. Cette utilisation peut avoir un impact sur toute la chaîne alimentaire mais des recherches supplémentaires seraient nécessaires afin d'établir l'importance de cette voie d'exposition.

Il est important de prendre en compte la transformation des précurseurs du PFOS (tels que les POSF, le FOSA ou le N-Et-FOSA, entre autres (INERIS, Brignon, Gouzy 2012)) en celui-ci, que ce soit dans l'environnement ou l'organisme (Buck et al. 2011), qui rend plus complexe l'impact réel des voies d'exposition citées précédemment.

Du fait de l'arrêt de la production du PFOS et de ses précurseurs par les pays occidentaux depuis le début des années 2000, l'exposition des habitants de ces pays a diminué ces dernières années, par conséquent une diminution des concentrations sériques chez l'homme a été observée à l'échelle mondiale (Sunderland et al. 2019). Au sein de la population américaine, la moyenne géométrique des concentrations sériques de PFOS dans la population générale relevée dans l'étude NHANES (Enquête Nationale sur l'Examen de la Santé et de la Nutrition) réalisée en 2003-2004 était inférieure à celle de l'étude de 1999-2000. Une étude montre également que la répartition des concentrations selon le sexe, l'ethnie et l'âge reste semblable suite à l'arrêt de la synthèse du PFOS sur le territoire américain (Calafat et al. 2007). La production de PFOS ayant été remplacée par la production de PFAS à plus courte chaîne (pour les PFCA strictement moins de 7 carbones et pour les PFSA moins de 6 carbones), ces derniers sont de plus en plus présents dans l'environnement (Wang et al. 2017) (Sunderland et al. 2019). Si une diminution de l'exposition aux PFAS peut être observée dans certaines régions, elle n'est pas attribuée à une dégradation chimique mais à une diffusion à partir des « régions sources » à l'environnement planétaire (Armitage et al. 2009).

1.3.1 Exposition humaine au PFOS

Dans une étude réalisée par le NHANES (Enquête Nationale sur l'Examen de la Santé et de la Nutrition) entre 2003 et 2004, le PFOS était présent chez 99.9% des participants (n=2 094, tous des individus de plus de 12 ans). Dans cette même étude il a été observé que les concentrations sériques en PFOS étaient similaires quelle que soit la tranche d'âge étudiée, que les hommes avaient des concentrations sériques plus élevées que les femmes et qu'il existait des différences entre les différentes ethnies (Calafat et al. 2007).

En France, Dereumeaux et al. (Dereumeaux et al. 2016) se sont intéressés à une série de polluants environnementaux auxquels les femmes enceintes participant à l'ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) sont exposées, ces

dernières ayant accouché durant 3 périodes définies de l'année 2011. Il en est ressorti qu'au moins un des composés perfluorés testés était quantifié dans le sérum de toutes les femmes prélevées et que la moyenne géométrique des concentrations sériques en PFOS était de 3.07 µg/L de sérum (Dereumeaux et al. 2016). L'auteur nuance toutefois ces résultats car cette étude n'est pas considérée comme représentative de la population française étant donné que dans certaines régions administratives, peu ou pas d'hôpitaux avaient participé à l'étude. Quelques années plus tard, l'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a mesuré pour la première fois l'imprégnation par les composés perfluorés de la population continentale française générale. Au total 744 adultes (de 18 à 74 ans) et 249 enfants (de 6 à 17 ans) ont été inclus dans l'étude se déroulant entre avril 2014 et mars 2016. Pour les enfants la moyenne géométrique des concentrations sériques en PFOS était de 2.22 µg/L avec un 95^e percentile de 6.12 µg/L. Pour les adultes, la moyenne géométrique des concentrations sériques en PFOS était de 4.03 µg/L avec un 95^e percentile de 13.54 µg/L (Oleko et al. 2019). Dans les deux études françaises citées, le PFOS et le PFOA sont les deux PFAS les plus souvent quantifiés et ayant les concentrations les plus élevées. L'étude réalisée au sein de la population générale met en évidence une concentration sérique en PFOS plus élevée (moyenne géométrique) chez les garçons que chez les filles. Chez les adultes, l'imprégnation au PFOS est augmentée de 20.9% chez les hommes comparés aux femmes. Quand on s'intéresse à la sous population des femmes en âge de procréer de l'étude Esteban, on observe que la moyenne géométrique des concentrations sériques de PFOS (2.98 µg/L) était identique à celle de l'étude Elfe précédemment citée (3.07 µg/L).

Dans une étude menée auprès de 41 femmes norvégiennes, Haug et al. ont montré que l'alimentation est la voie d'exposition principale au PFOS bien que l'environnement intérieur (air, poussière) selon le scénario de modélisation, puisse contribuer à environ 42% de l'exposition au PFOS (Haug et al. 2011). Les produits de la mer peuvent être une importante source d'exposition aux PFAS à eux seuls, notamment chez les populations en consommant le plus. Les PFAS à longue chaîne ont une bioaccumulation plus importante que ceux à courte chaîne. Aux Etats-Unis, l'Enquête Nationale sur l'Examen de la Santé et de la Nutrition (NHANES) réalisée entre 2007 et 2014 a montré une concentration sérique plus élevée en PFAS chez les

consommateurs à haute fréquence de produits de la mer (Sunderland et al. 2019). L'Autorité Européenne de Sécurité des aliments (EFSA) estime que le poisson et les autres produits de mer représentent jusqu'à 86% de l'exposition alimentaire aux PFAS chez les adultes. Chez les personnes âgées, la viande et les produits carnés représentent environ 52% de l'exposition alimentaire au PFOS, tandis que les œufs et les produits à base d'œufs représentent environ 42% de l'exposition des nourrissons (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) et al. 2018). Une étude menée en 2009 par l'Anses auprès de 478 adultes (18 à 75 ans) a montré des niveaux d'imprégnation par les PFAS dans la population de pêcheurs en eau douce plus élevés en comparaison à la population générale de l'étude Esteban (Oleko et al. 2019). Il est important de garder à l'esprit que l'importance des sources d'exposition peut varier selon le groupe démographique et la situation géographique. En effet, à proximité de sites contaminés (usines de production par exemple), l'eau potable peut être responsable de 75% de l'exposition totale aux PFAS (Sunderland et al. 2019). Les concentrations sériques en PFAS des travailleurs de la société 3M étaient dix fois supérieures à celles de la population générale dans les années 80 (Sunderland et al. 2019). L'Anses a établi l'exposition hydrique des français par rapport à l'exposition alimentaire totale du PFOS comme représentant 2.6% de celle-ci chez les adultes et 1.9% chez les enfants (Joyeux et al. 2018). Les PFAS peuvent également migrer des emballages alimentaires vers les denrées alimentaires (beurre, eau, vinaigre...), et ainsi exposer directement les consommateurs (Oleko et al. 2019; Sunderland et al. 2019).

Outre l'exposition alimentaire (qui comprend l'eau de boisson), l'air intérieur et les poussières domestiques sont une voie d'exposition importante pouvant, selon les sujets, contribuer à environ la moitié de l'exposition totale (Haug et al. 2011). Le PFOS est le PFAS présent aux concentrations les plus élevées dans l'air et les poussières. L'étude Esteban, réalisée entre 2014 et 2016, a mis en évidence une corrélation entre la concentration sérique en PFOS et la fréquence d'aération du logement au printemps et en été ; elle est plus élevée chez les personnes aérant leur logement 1 à 2 fois par jour que chez les personnes aérant plus de deux fois par jour (Oleko et al. 2019). Parmi les autres sources d'exposition existantes, on peut également citer les contacts directs avec les produits manufacturés (via absorption cutanée et ingestion involontaire, main-bouche) dont principalement le contact avec des textiles sur lesquels des PFAS ont

été appliqués. Certaines personnes, une minorité, sont concernées par l'exposition professionnelle, notamment celles travaillant dans les usines de production du PFOS, les métallurgies ou industries utilisant du PFOS, les sites de traitement des déchets ainsi que les sites d'entraînement à la lutte contre les incendies (Oleko et al. 2019).

Des études ont montré l'existence d'un transfert *in utero* via le sang du cordon ombilical, avec toutefois des concentrations dans le cordon qui sont systématiquement moindres par rapport aux concentrations maternelles (d'un facteur 1.5 à 3.5). Le nourrisson est également exposé au PFOS via le lait maternel (Adamo et al. 2011).

1.3.2 Valeurs toxicologiques de référence du PFOS

L'Agence de protection de l'environnement américaine (US EPA) a fixé en 2016 une valeur limite dans l'eau de boisson pour le PFOS à 0.07 µg/L. Cette limite a été calculée à partir de la dose sans effet nocif observé (DSENO) associée à l'étude de réduction du poids corporel des portées chez le rat dans l'étude de Luebker et al. 2005 (Joyeux et al. 2018). En 2018 aux Etats-Unis, l'Agence du Registre des Substances Toxiques et des Maladies (ATSDR en anglais) a conseillé d'abaisser à 7 ng/L la LMR (Limite Maximale de Résidus) établie par l'US EPA pour le PFOS dans l'eau potable (Sunderland et al. 2019). En 2018, l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a publié un avis sur l'évaluation des risques sanitaires des alkyls per- et polyfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine. Une estimation des expositions hydriques et alimentaires a été réalisée ; l'exposition hydrique d'un adulte a été estimée à 0.02 ng/kg/j pour une exposition totale estimée à 0.66 ng/kg/j, soit une contribution hydrique de 2.6% à l'exposition totale d'un adulte au PFOS. Chez l'enfant, l'exposition hydrique a été estimée à 0.03 ng/kg/j pour une exposition totale estimée à 1.38 ng/kg/j, soit une contribution hydrique de 1.9% à l'exposition d'un enfant au PFOS. En se basant sur les données des études toxicologiques du PFOS réalisées aux Etats-Unis et au Canada, l'Anses, en 2018, a retenu comme DJT (Dose Journalière Tolérable) 0.06 µg/kg/j via l'eau consommée. Cette dose a été établie à partir de l'étude de Butenhoff et al. 2012 qui a établi la DSENO avant l'apparition d'effets secondaires non cancérogènes, à savoir l'hypertrophie hépatocellulaire chez la rat Sprague-Dawley. Des facteurs d'incertitude ont été appliqués à cette DSENO afin d'obtenir la DJT. A partir de cette valeur, l'Anses a établi une valeur sanitaire maximale de PFOS dans l'eau de boisson à 0.18 µg/L. L'Anses recommande également, en cas de présence

simultanée de PFOS et de PFOA, que la somme des concentrations dans l'eau par rapport à leurs valeurs sanitaires maximales respectives soit inférieure à 1, du fait de l'additivité des effets de ces deux molécules (Joyeux et al. 2018). Le groupe CONTAM (groupe scientifique sur les contaminants de la chaîne alimentaire) de la EFSA (Autorité Européenne de la Sécurité des Aliments) a publié en 2018 un avis scientifique sur les risques pour la santé humaine de la présence du PFOS et du PFOA dans les aliments, et a également estimé la dose hebdomadaire tolérable en PFOS à 13 ng/kg/semaine. Cette estimation se base sur des études épidémiologiques avec, comme effet seuil, l'augmentation du cholestérol total chez les adultes et la diminution de la réponse vaccinale en anticorps chez les enfants (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) et al. 2018).

1.4 Effets toxicologiques du PFOS

Le PFOS, et plus généralement les PFAS, sont considérés comme des perturbateurs endocriniens (PE). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit un PE comme une substance ou un mélange de substances exogènes qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes sur un organisme intact, sur sa progéniture ou au sein d'une (sous)-population (Bergman et al. 2012).

1.4.1 Chez les rongeurs

De Witt a édité un livre en 2014 synthétisant les articles publiés jusqu'en 2014 sur les PFAS, il y est traité de l'exposition de l'homme, des effets métaboliques et toxicologiques selon les organes et le stage de développement lors d'études de laboratoire, de la toxicocinétique des PFAS et des résultats des études épidémiologiques chez l'homme. Les données expérimentales sur les effets métaboliques des PFAS chez les rongeurs font état d'une diminution de la cholestérolémie chez les rats mâles Sprague-Dawley (SD) (Martin et al. 2007), l'effet inverse a été observé chez l'homme (Nelson, Hatch, Webster 2010) (Eriksen et al. 2013). Chez les rats adultes SD, il a été rapporté une diminution significative du poids corporel suite à une exposition via l'alimentation au PFOS (Lefebvre et al. 2008). Une hépatomégalie a été observée chez les rats SD exposés au PFOS avec une possible évolution vers la cancérisation en cas d'exposition prolongée à de fortes doses (DeWitt 2015). Le PFOS est responsable d'une hépatomégalie et parfois d'une hépatotoxicité

chez les rongeurs et les primates, voire même d'adénome hépatocellulaire chez les rats (Andersen et al. 2008).

L'exposition *in utero* et lactationnelle de rats Wistar au PFOS induit une augmentation de l'insulinémie à jeun et de la leptinémie, ainsi qu'une diminution de la tolérance au glucose, une stéatose hépatique et une augmentation du stockage des graisses dans le coussinet adipeux des gonades (Lv et al. 2013). Des résultats similaires ont été obtenus chez les souris CD1 ; les souris de la génération F1 développent une fois adultes, une insulino-résistance et une intolérance au glucose. Ce type d'effets métaboliques n'a pas été observé lors d'exposition à l'âge adulte mais uniquement lors d'exposition au cours du développement (Wan et al. 2014). Une étude a montré que l'exposition néonatale (J10) aux PFOS et PFOA chez la souris mâle entraîne une diminution à l'habituation dans un environnement inconnu – mesurée par le comportement de locomotion et de redressement sur les membres postérieurs (Johansson, Fredriksson, Eriksson 2008). Thiobodeaux et al. se sont intéressés à la toxicité maternelle et développementale chez le rat SD et la souris CD 1 lors d'une exposition quotidienne au PFOS durant la gestation. Le PFOS peut être responsable de malformations (fente palatine, anomalies cardiaques telles qu'une communication interventriculaire, retard d'ossification, œdème) lors d'exposition prénatale à de fortes doses. Les effets postnataux chez le rat ou la souris sont : une augmentation de la mortalité dans les premières heures ou jours proportionnellement à la dose de PFOS reçue par la mère, des effets sur le poids qui peuvent persister après le sevrage avec des retards de croissance, un retard de l'ouverture des yeux, un développement anormal des glandes mammaires, une hypertrophie hépatique. Les effets sur la mère durant la gestation sont : une réduction de la prise de poids durant la gestation chez le rat et la souris, une augmentation du poids du foie chez la souris, et une diminution des concentrations sériques de T3 et T4 chez le rat et T4 chez la souris, sans toutefois qu'il y ait de modification de la TSH associée (Thibodeaux et al. 2003).

1.4.2 Chez l'homme

Grandjean et al. ont étudié l'impact des PFAS sur la concentration sérique en anticorps chez les enfants (n = 587) de 5 et 7 ans vaccinés contre le tétanos et la diphtérie. Un doublement de la concentration sérique en PFOS et PFOA à l'âge de 5 ans est associé à une diminution de 50% de la concentration sérique en anticorps à l'âge de 7 ans (Grandjean et al. 2012). D'autres études ont mis en évidence des

corrélations similaires ; une diminution significative de la concentration sérique en anticorps anti-rubéole chez les enfants de 3 ans (Granum et al. 2013), et d'âge compris entre 12 et 19 ans (Stein et al. 2016) exposés au PFOS.

L'étude d'Eriksen et al a été la première à étudier le lien entre la concentration sérique en PFOS et les cancers de la prostate, de la vessie, du pancréas et du foie dans la population générale, et aucune corrélation n'a été observée (Eriksen et al. 2009). Le Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC) n'a pas établi d'évaluation concernant le PFOS alors qu'elle a classé le PFOA comme possiblement cancérigène (groupe 2B) (Sunderland et al. 2019). L'IARC est actuellement en train de réévaluer la cancérogénicité du PFOS et du PFOA (*IARC investigating carcinogenicity of PFOS and PFOA | Food Packaging Forum 2022*).

Concernant les effets sur le système thyroïdien, les études épidémiologiques sont contradictoires et ne permettent pas d'établir d'association significative entre le PFOS et les taux de T3, T4 ou TSH (DeWitt 2015).

La plupart des études ont relevé une corrélation entre une concentration sérique de PFAS élevée et un profil lipidique délétère, tel qu'une augmentation du cholestérol total, des triglycérides et du cholestérol LDL, ou une diminution du cholestérol HDL (Qi et al. 2020). L'étude menée par la NHANES entre 2003 et 2004, montre que l'augmentation des concentrations sériques en PFOS et PFOA est associée à une augmentation significative du cholestérol total dans la population générale américaine (Nelson, Hatch, Webster 2010). Qi et al. ont réalisé une synthèse des articles parus entre 1966 et 2019 (55 articles au total) concernant les effets de l'exposition aux PFAS sur l'obésité, le diabète et la stéatose hépatique non alcoolique. Parmi les 55 articles, 22 traitent de l'obésité. Il en ressort que dans les trois quarts des études, la concentration sérique en PFOS est positivement corrélée avec les marqueurs de l'obésité (IMC et tour de taille) seulement lorsqu'elle est supérieure à 25 ng/mL. Une étude rapporte une association positive entre la concentration sérique en PFOS pré-grossesse et le gain pondéral pendant la grossesse chez la femme enceinte. Concernant le diabète, 16 études ont été recensées avec des concentrations sériques en PFOS variant beaucoup selon les études. Parmi les six études avec des concentrations sériques strictement supérieures à 20 ng/mL, trois montraient une corrélation positive entre le PFOS et les marqueurs du diabète (augmentation de la résistance à l'insuline, de l'insulinémie, de la glycémie ou du risque de développer un

diabète de type 2). En revanche pour les dix autres études avec des concentrations sériques en PFOS inférieures à 20 ng/mL, seulement trois rapportent une corrélation positive entre le PFOS et le risque de développer un diabète (diabète de type 1 compris). L'étude menée auprès de la population du projet « C8 Health Project », population vivant près d'un des sites de fabrication des PFAS aux Etats-Unis et comptant 66 899 personnes, a montré que la concentration sérique en PFOS est négativement corrélée au diabète de type 1. Le résultat de cette étude est corroboré par des études qui ont observé que la concentration sérique en PFOS ramifié est positivement corrélée avec une amélioration du fonctionnement des cellules bêta du pancréas. Six études se sont intéressées à la corrélation entre les PFAS et le diabète gestationnel, une seule a mis en évidence une corrélation positive avec la concentration totale de PFAS à courte chaîne (C4-C7) et le diabète gestationnel. En l'état actuel des connaissances il n'est pas possible de conclure de manière certaine à une corrélation positive entre le PFOS et le diabète de type 1, 2 ou gestationnel. La disparité des résultats pourrait s'expliquer par une relation dose-effet représentée par une courbe en U inversé (Qi et al. 2020).

L'exposition aux PFAS est positivement associée à une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ALAT (Alanine Aminotransférase), PAL (Phosphatases Alcalines) et GGT (Gamma Glutamyl Transpeptidase), ce qui suggère des potentielles lésions hépatiques. Les PFAS sont reconnus comme perturbant le métabolisme lipidique hépatique et responsable de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Les mécanismes explicatifs seraient une inhibition de la β -oxydation des acides gras, une augmentation de l'absorption des acides gras et l'induction du stress oxydatif. Bien qu'il n'y ait pas de lien direct établi entre les PFAS et l'apparition de NAFLD, les PFAS étant responsables des troubles lipidiques cités précédemment pourraient contribuer à la stéatose hépatique (Qi et al. 2020).

Il y a assez peu d'études concernant les effets du PFOS sur la reproduction chez l'homme. Une étude danoise rapporte une corrélation entre la concentration plasmatique en PFOS et la fertilité : il y aurait une augmentation du risque d'infécondité. Une autre étude danoise relève une relation entre les concentrations cumulées de PFOS et PFOA et une modification morphologique spermatique (Adamo et al. 2011). Une corrélation négative significative a été établie entre le PFOS et l'oestradiol sérique chez les femmes de 42 à 65 ans (Knox et al. 2011). Woods et al.

ont trouvé une corrélation entre le PFOS et le poids de naissance dans la population générale européenne ; le PFOS est associé à une diminution du poids de naissance (Woods et al. 2017). Birgersson et al. se sont intéressés aux effets de l'exposition prénatale à un mélange de plusieurs perturbateurs endocriniens, sur le développement neurologique et sur la croissance des enfants. Le développement neurologique a été évalué grâce au retard de langage à 30 mois d'âge qui est un marqueur précoce du développement cognitif, lui-même évalué par un questionnaire adressé aux parents et à une infirmière ayant évalué l'enfant. La croissance a été évaluée grâce au poids de naissance. L'étude a inclus 1 874 femmes suédoises enceintes pour chacun des deux paramètres étudiés. Un mélange des perturbateurs endocriniens présents chez la mère des enfants atteints a été identifié et la proportion respective de chaque perturbateur endocrinien a été quantifiée. Le PFOS est présent dans les deux mélanges de perturbateurs endocriniens retenus. Une fois les perturbateurs identifiés, des études *in vitro* ont été menées sur différents types cellulaires afin d'étudier les mécanismes moléculaires, notamment grâce au séquençage ARN. Le mélange responsable de l'augmentation du poids à la naissance a induit une augmentation de l'expression du récepteur PPAR γ (Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes), un régulateur de la différenciation adipocytaire (Birgersson et al. 2017). Ce résultat était contradictoire avec l'étude de Wood et al. où le PFOS serait responsable d'une diminution du poids de naissance (Woods et al. 2017). Il faut cependant prendre en compte le fait que Birgersson et al. s'intéressaient à des mélanges de perturbateurs endocriniens comme un tout, qui pouvaient donc interagir entre eux, et que les mécanismes d'action du PFOS sont encore mal connus. En 2020, Qi et al. ont synthétisé toutes les publications épidémiologiques (au nombre de dix) s'intéressant à une potentielle association entre la concentration sérique en PFOS et le poids de la descendance. Deux études rapportaient une corrélation négative entre la concentration en PFOS et le poids à la naissance ou à 1 an. Une étude de suivi rapportait une corrélation négative à la naissance puis nulle à l'âge de 7 ans. En cas de concentration sérique en PFOS élevée, deux études rapportaient une augmentation du poids de naissance alors que deux autres ne rapportaient pas d'association. Une étude comparant les populations norvégienne et suédoise a montré que, bien que la concentration sérique en PFOS soit plus faible chez les norvégiennes, une forte corrélation positive était observée entre le PFOS et le poids de l'enfant à 5 ans (Qi et al. 2020). Le mécanisme exact qui explique l'impact des PFAS sur le poids de

naissance est encore inconnu. Cependant plusieurs hypothèses ont été avancées : les PFAS interagiraient avec les récepteurs aux œstrogènes, ce qui perturberait l'équilibre hormonal. De plus les PFAS, en modifiant la lipidémie chez les animaux et l'homme, pourraient potentiellement affecter le développement et la croissance fœtale. Les PFAS influenceraient le développement du tissu adipeux et les systèmes de régulation de l'homéostasie de la masse corporelle qui pourraient impacter la croissance fœtale (Woods et al. 2017).

La plupart des études épidémiologiques sont transversales, mêmes si certaines sont longitudinales, ce qui rend difficile l'établissement d'un lien de causalité. De plus, établir de manière précise l'effet du PFOS seul reste compliqué du fait de l'exposition à plusieurs substances toxiques au cours de la vie, qui, par leur interaction notamment, rendent complexe l'établissement d'un lien de causalité direct. L'exposition chronique à des faibles doses, les relations dose-effet non conventionnelles et l'existence de cibles biologiques multiples pour une seule substance rendent d'autant plus complexe la détermination des mécanismes d'action et donc des effets réels (Lee et al. 2017). De ce fait, plus d'études cliniques et épidémiologiques sont nécessaires ainsi que des modèles *in vitro* et *in vivo* afin de déterminer plus précisément les effets et les mécanismes d'action sous-jacents.

1.5 Paramètres toxicocinétiques

La toxicité d'une substance dépend de ses effets intrinsèques sur un tissu cible mais également de la quantité de substance qui atteint ce tissu cible. Cette dernière dépend des concentrations plasmatiques de la substance. La concentration plasmatique est reliée à la dose administrée par la clairance plasmatique. Lors d'une exposition extravasculaire, telle que la voie orale, cette relation prend en compte la biodisponibilité qui varie de 0 à 1. La biodisponibilité est la proportion de la dose administrée qui atteint la circulation générale sans être métabolisée. Dans le cas d'une administration orale, la biodisponibilité dépend de l'absorption gastro-intestinale et de l'effet de premier passage hépatique. La clairance plasmatique caractérise la capacité de l'organisme à éliminer la molécule après que cette dernière ait atteint la circulation générale. Cette élimination étant principalement assurée par le foie et les reins, la clairance plasmatique est considérée comme la somme des clairances hépatique et rénale. La clairance hépatique correspond à l'excrétion biliaire et à la métabolisation

hépatique de la substance. La clairance rénale correspond quant à elle à la somme de la filtration, de la sécrétion et de la réabsorption rénales.

L'absorption du PFOS suite à une exposition orale chez le rat est estimée à une valeur supérieure à 90% (Chang et al. 2012). Chez l'homme, l'absorption orale du PFOS est admise du fait d'une forte corrélation entre les concentrations environnementales et les concentrations sériques (Wilhelm et al. 2008). Le PFOS est fortement lié aux protéines plasmatiques chez le rat, le singe et l'homme, notamment à l'albumine (>99% d'affinité chez l'homme), mais aussi aux β -lipoprotéines (95,6 % d'affinité chez l'homme pour le PFOS) (Olsen et al. 2007). L'albumine est la principale protéine sanguine à laquelle se lie le PFOS, devant les lipoprotéines (Forsthuber et al. 2020). Chez le rat, le PFOS est capable de se lier aux protéines de liaison des acides gras (FABP) au niveau du foie (Luebker et al. 2002). La forme linéaire du PFOS est plus fortement liée que la forme ramifiée à l'albumine humaine, en effet la constante de dissociation K_d de l'isomère linéaire est moindre, de trois ordres de grandeur environ, comparée à celle de l'isomère ramifié. De manière plus générale l'isoforme ramifiée du PFOS possède une affinité moindre pour les protéines sériques, dont l'albumine est la principale. Ceci pourrait expliquer l'efficacité du transport transplacentaire chez l'homme et la clairance rénale supérieure de l'isoforme ramifiée chez l'homme et les rongeurs comparativement à l'isoforme linéaire (Beesoon, Martin 2015).

Chez le rat Sprague-Dawley exposé à une dose unique de PFOS de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, les concentrations tissulaires en PFOS sont observées par ordre décroissant dans : le foie, les poumons, les reins, le sang, la rate, le cœur, les testicules, les intestins, les muscles, le cerveau et la graisse (Benskin et al. 2009). Chez la souris CD- 1, suite à une unique exposition orale, les concentrations les plus élevées en PFOS sont dans le foie, suivi du sérum, puis des reins, et ce chez les deux sexes (Chang et al. 2012). Il n'existe pas d'étude sur le métabolisme du PFOS mais des études sur celui de PFOA montrent que ce dernier n'est pas métabolisé chez le rat, ce qui laisse à penser que c'est également le cas pour le PFOS du fait de leurs structures chimiques proches (Vanden Heuvel et al. 1991).

Chez les personnes retraitées ayant travaillé sur les sites de production des PFAS, la demi-vie moyenne d'élimination du PFOS a été estimée à 5.4 ans (Olsen et

al. 2007). Chez le singe cynomolgus, le temps de demi-vie d'élimination du PFOS est d'environ 200 jours chez les deux sexes suite à une exposition orale quotidienne pendant 6 mois (Seacat et al. 2002).

Chang et al. se ont évalué la toxicocinétique du PFOS suite à une administration orale unique de PFOS chez le rat Sprague-Dawley, la souris CD-1 et le singe cynomolgus et ont établi les paramètres TK ci-dessous (tableaux 1 et 2) grâce à une analyse non compartimentale avec le logiciel WinNonlin® :

Paramètres toxicocinétiques	Unités	Valeurs moyennes estimées (\pm SE pour le rat)			
		Rat Sprague- Dawaly		Souris CD -1	
		2 mg/kg PO ♀ (N = 3) ♂ (N = 3)	15 mg/kg PO ♀ (N = 5) ♂ (N = 5)	1 mg/kg PO	20 mg/kg PO
T_{max}	Jours	♀: 8 ± 0.00 ♂: 8 ± 0.00	♀: 0.84 ± 0.16 ♂: 1 ± 0.00	♀: 0.33 ♂: 2	♀: 0.33 ♂: 0.33
C_{max}	$\mu\text{g/mL}$	♀: 4.42 ± 0.15 ♂: 1.7 ± 0.08	♀: 39.46 ± 0.79 ♂: 41.84 ± 2.32	♀: 4.938 ♂: 4.938	♀: 77.50 ♂: 72.53
$T_{1/2}$	Jours	♀: 62.30 ± 2.09 ♂: 38.31 ± 2.32	♀: 71.13 ± 11.25 ♂: 41.19 ± 2.01	♀: 37.80 ♂: 42.81	♀: 30.45 ♂: 36.42
$CL^a_{apparente}$	mL/j/kg	♀: 5.39 ± 0.2 ♂: 22.24 ± 0.28	♀: 4.88 ± 0.52 ♂: 11.28 ± 0.56	♀: 4.74 ♂: 4.70	♀: 5.95 ♂: 5
AUC	$(\mu\text{g} \times \text{jour})/\text{mL}$	♀: 371 ± 14 ♂: 90 ± 1	♀: 3234 ± 381 ♂: 1342 ± 64	♀: 210 ♂: 212	♀: 3363 ♂: 4000
$V_d^a_{apparent}$	mL/kg	♀: 484 ± 24 ♂: 1228 ± 97	♀: 468 ± 25 ♂: 666 ± 21	♀: 258 ♂: 290	♀: 261 ♂: 263

Tableau 1: Paramètres toxicocinétiques du PFOS chez le rat Sprague- Dawley après une administration unique par voie orale de PFOS à la dose de 2 mg/kg ou 15 mg/kg, suivi sur 10 semaines, et chez la souris CD -1 après une administration unique par voie orale de PFOS à la dose de 1 mg/kg, ou 20 mg/kg suivi sur 20 semaines (Chang et al. 2012).

^a La clairance est une clairance apparente et est égale à CL/F (avec CL la clairance plasmatique), et le volume de distribution est un volume de distribution apparent qui est égal à V_d/F , avec F la biodisponibilité orale du PFOS.

Avec T_{max} le temps où est atteinte la concentration maximale, C_{max} la concentration maximale, $T_{1/2}$ le temps de demi-vie sérique d'élimination, $CL_{apparente}$ la clairance plasmatique apparente, AUC l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps et V_d le volume de distribution apparent du PFOS.

Pour les souris, chaque souris n'étant prélevée qu'une seule fois à un moment donné, ce sont donc les moyennes de chaque groupe de souris à chaque moment de prélèvement qui ont été utilisées.

Paramètres Toxicocinétiques	Unités	Valeurs moyennes estimées \pm SE chez le singe cynomolgus après une administration IV à 2 mg/kg	
		Mâle (N = 3)	Femelle (N = 3)
C_{max}	$\mu\text{g/mL}$	16.37 ± 1.05	11.50 ± 0.68
$T_{1/2}$	jours	132 ± 7	110 ± 15
CL	mL/jour/kg	1.10 ± 0.06	1.65 ± 0.04
AUC	$(\mu\text{g} \times \text{jour}) / \text{mL}$	1792 ± 64	1126 ± 99
V_d	mL/kg	202 ± 13	274 ± 28

Tableau 2 : Paramètres toxicocinétiques chez le singe cynomolgus après une administration unique par voie intra-veineuse de PFOS à la dose de 2 mg/kg, suivi sur 161 jours (Chang et al. 2012).

Avec C_{max} la concentration maximale atteinte, $T_{1/2}$ le temps de demi-vie sérique d'élimination, CL la clairance plasmatique, AUC l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps et V_d le volume de distribution du PFOS.

Chez la souris, les paramètres toxicocinétiques sont semblables entre le mâle et la femelle, quelle que soit la dose administrée. Chez le rat, la clairance apparente, l'AUC et le temps de demi-vie sont statistiquement différents entre les deux sexes. Chez le singe, les paramètres toxicocinétiques sont semblables entre les deux sexes à l'exception de la clairance qui est statistiquement plus élevée chez la femelle tout en restant proche de celle du mâle, et ce de manière significative. Chez ces trois espèces le volume de distribution (V_d) suggère une distribution principalement extracellulaire, avec un $V_d < 1$ L/kg chez les trois espèces (tableaux 1, 2 et 3), après l'administration intraveineuse chez le rat et le singe, et orale chez la souris (Chang et al. 2012; Kim et al. 2016; Pizzurro et al. 2019). L'étude de Chang et al. a également montré que la distribution du PFOS dans le foie est moindre chez le singe comparé aux rongeurs.

Dans cette étude le temps de demi-vie plasmatique chez le rat mâle est plus faible que celui rapporté dans d'autres études précédentes. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que dans l'étude de Chang une seule dose a été administrée contre plusieurs semaines d'exposition dans d'autres études. De plus l'existence d'une circulation entéro-hépatique du PFOS chez le rat mâle pourrait en partie expliquer cette longue demi-vie lors d'une exposition répétée. Enfin le PFOS, en activant les récepteurs PPAR α , CAR et PXR, pourrait modifier l'expression des OAT (transporteurs d'anions organiques) et ainsi augmenter l'absorption hépatique et/ou diminuer les efflux hépatiques en PFOS (Chang et al. 2012).

Kim et al. 2016 se sont intéressés à la toxicocinétique du PFOS suite à une administration intraveineuse et orale unique chez le rat Sprague-Dawley (tableau 3).

Paramètres toxicocinétiques	Unités	Mâle		Femelle	
		Voie VO	Voie IV	Voie VO	Voie IV
C _{max}	µg/mL	6.71±0.30	5.23±0.38	6.66±0.29	5.69±0.33
T _{max}	jours	0.45±0.04	NA	0.48±0.05	NA
AUC _{0-inf}	(µg x jour)/mL	272.69±20.3 9	216.47±8.63	234.61±10.0 5	203.60±8.42
T _{1/2}	jour	26.44±2.77	28.70±1.85	23.50±1.75	24.80±1.52
V _d ^a	mL/kg	279.81±16.7 1	382.55±17.5 9	288.97±15.5 9	351.50±19.20
CL ^a	mL/jour/kg	7.33±0.55	9.24±0.37	8.52±0.37	9.82±0.21

Tableau 3 : Paramètres toxicocinétiques chez le rat Sprague-Dawley après une administration unique par voie intra-veineuse et orale de PFOS à la dose de 2 mg/kg, suivi sur 70 jours (Kim et al. 2016).

^a La clairance est une clairance apparente et est égale à CL/F et le volume de distribution est un volume de distribution apparent qui est égale à V_d/F après une administration orale, avec F la biodisponibilité orale du PFOS.

Avec C_{max} la concentration maximale, $T_{1/2}$ le temps de demi-vie sérique d'élimination, CL la clairance plasmatique, AUC l'aire sous la courbe et V_d le volume de distribution du PFOS.

Dans cette étude les auteurs n'ont pas mis en évidence de différences significatives des paramètres toxicocinétiques du PFOS entre les deux sexes (tableau 3) (Kim et al. 2016).

Chez les rongeurs et le singe cynomolgus, la voie d'excrétion principale du PFOS est la voie urinaire suivie de l'élimination fécale (Chang et al. 2012). La voie principale d'élimination du PFOS chez le rat Sprague-Dawley est la voie urinaire avec une excrétion urinaire plus importante des isoformes ramifiées comparativement aux isoformes linéaires ; il y aurait également une élimination préférentielle des isoformes linéaires via les fèces. Il n'y a en revanche pas d'enrichissement en isoformes ramifiées dans la voie d'excrétion fécale bien qu'elle puisse représenter jusqu'à 33% de l'élimination totale du PFOS. Chez le rat SD, le temps de demi-vie de l'isomère linéaire est de 33 jours après une unique dose orale de PFOS, et de 80 jours après 12 jours d'administration orale (Benskin et al. 2009). La lente élimination du PFOS chez les singes (tableau 2) pourrait être expliquée par la réabsorption rénale du PFOS par des transporteurs tubulaires qui sont saturables. Parmi les transporteurs rénaux pouvant expliquer la réabsorption rénale du PFOS il y a : le Oatp1 (Organic anion transporting polypeptides) et les FATP (protéines de transport d'acides gras) présents au niveau des reins (Andersen et al. 2006). Au contraire, le transporteur OAT3 jouerait un rôle dans l'excrétion rénale des acides perfluoroalkylés (Andersen et al. 2008). Chez l'homme, la voie d'excrétion principale est la voie urinaire et l'une des hypothèses pouvant expliquer la différence de clairance rénale observée entre les deux sexes serait une réabsorption hormono-dépendante du PFOS par les transporteurs des anions organiques rénaux comme c'est le cas pour le PFOA (Han et al. 2012). De même, une capacité plus importante et une affinité plus élevée du PFOS pour les transporteurs rénaux humaines qui sont responsables de la réabsorption rénale, expliquerait la faible clairance rénale et ainsi le temps de demi-vie d'élimination plus élevé chez l'homme comparé aux autres espèces (Andersen et al. 2006).

L'administration répétée de cholestyramine via la nourriture augmente l'excrétion fécale du PFOS administré chez le rat par voie intraveineuse et diminue significativement les concentrations hépatique, plasmatique et intra-érythrocytaire en PFOS ce qui suggère l'existence d'un cycle entéro-hépatique du PFOS (Johnson, Gibson, Ober 1984). Chez l'homme, l'excrétion biliaire du PFOS et du PFOA serait significativement plus importante que l'excrétion urinaire : 2.98 mL/j/kg pour l'excrétion biliaire contre 0.015 mL/j/kg pour l'excrétion urinaire pour le PFOS (Harada et al. 2007). Le taux de réabsorption biliaire du PFOS est estimé à 0.97, taux qui est en faveur d'une importante circulation entéro-hépatique du PFOS qui pourrait contribuer à la

longue durée de demi-vie chez l'homme et qui expliquerait que l'excrétion biliaire ne représente pas une voie majeure d'élimination du PFOS (Harada et al. 2007). Le PFOS est transporté dans les hépatocytes via une voie sodium-dépendante et une voie sodium-indépendante. Le transporteur NTCP (polypeptide cotransporteur de taurocholate de sodium) serait responsable de l'entrée du PFOS dans les hépatocytes chez l'homme et chez le rat. Le transporteur ASBT (transporteur d'acides biliaires sodium-dépendant) contribuerait lui à la réabsorption intestinale du PFOS chez l'homme. Outre ces récepteurs, des OAT (transporteurs d'anions organiques) hépatiques et intestinaux, notamment les OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B1 chez l'homme, et les OATP1A1, OATP1A5, OATP1B2 et OATP2B1 chez le rat, sembleraient transporter le PFOS et ainsi contribueraient à la circulation entéro-hépatique (Figure 2) (Zhao et al. 2016).

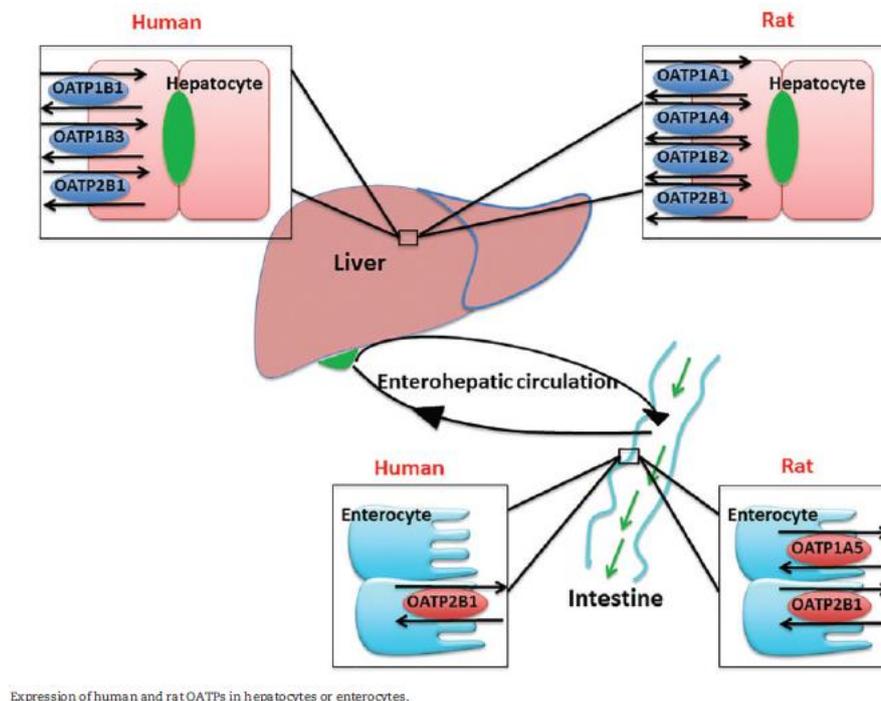


Figure 2 : Transporteurs chez l'homme et le rat impliqués dans le cycle entéro-hépatique. Extrait de l'article de Zhao et al. 2016.

Le PFOS a été détecté dans le cerveau des rats néonataux, en quantités plus importantes que chez l'adulte. Ceci pourrait être dû à l'immaturation de la barrière hémato-méningée (Harada et al. 2007).

Au Canada l'étude MIREC (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals) réalisée de 2008 à 2011 a montré que la concentration en PFOS des femmes enceintes diminue significativement avec l'augmentation de la parité (>1) des femmes. Ceci pourrait s'expliquer par le transfert du PFOS maternel via le placenta lors de la grossesse puis par l'allaitement qui diminuerait la concentration sérique de la mère (Lewin et al. 2017). En effet chez la femme, le PFOS a la capacité de passer la barrière placentaire et se retrouve ainsi dans la circulation fœtale ainsi que dans le lait maternel (Liu et al. 2011; Gützkow et al. 2012).

1.6 Récepteurs nucléaires

Le mode d'action du PFOS reposerait sur l'interaction avec des récepteurs nucléaires, en particulier les récepteurs contrôlant l'activation de la prolifération des peroxyosomes (PPAR), ou les récepteurs PXR (Pregnane X Receptor), ou CAR (Constitutive Activated Receptor), qui sont responsables de l'induction de systèmes enzymatiques impliqués dans l'élimination des substances exogènes. Les récepteurs nucléaires régulent également de nombreux gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire, le développement, l'homéostasie et le métabolisme (notamment des glucides et des lipides). Chez l'homme, les cibles principales semblent être les PPAR, principalement le PPAR α , et dans une moindre mesure le PPAR γ (Adamo et al. 2011).

La régulation positive des transporteurs hépato-biliaires et des enzymes métabolisant les xénobiotiques est induite par de nombreux facteurs de transcription hépatiques. La régulation positive des transporteurs hépato-biliaires est induite entre autres par le récepteur nucléaire PPAR (récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosome), le récepteur nucléaire CAR (Constitutive Androstane Receptor, NR113) et le récepteur nucléaire PXR (Pregnane X Receptor, NR112). Ces mêmes récepteurs régulent également les transporteurs d'anions organiques dans d'autres organes que le foie notamment les reins. (Klaassen, Aleksunes 2010).

Les récepteurs PPAR sont un groupe de récepteurs nucléaires qui jouent un rôle dans la différenciation cellulaire et le métabolisme des glucides et lipides notamment. Les trois principales isoformes sont les isoformes α , γ et δ . Les ligands endogènes des PPAR comprennent les acides gras libres (α) et l'eicosanoïde (γ). L'activation de ces récepteurs induit une augmentation du nombre et de la taille des

peroxysomes dans les cellules. Une fois activé, le récepteur subit une hétérodimérisation avec le récepteur RXR α (Récepteur X des Rétinoïdes) qui se lie ensuite au niveau des éléments de réponse du promoteur de la prolifération des péroxysomes. De nombreux gènes sont alors activés, dont ceux responsables du métabolisme des acides gras : FABP (protéine de liaison aux acides gras, qui permet entre autres leur transport) et l'acyl-CoA oxydase (responsable de la bêta oxydation des acides gras) (DeWitt 2015). Le PPAR α est un régulateur majeur du métabolisme lipidique hépatique. Ce récepteur est présent en grandes quantités dans le foie mais également dans les reins, le cœur, les muscles et le tissu adipeux. Le PPAR γ régule le stockage des acides gras et le métabolisme du glucose (DeWitt 2015). Parmi les enzymes métabolisant les médicaments, le cytochrome P450 sous-famille 4A est la plus sensible à la voie de signalisation du PPAR. De plus l'activation du PPAR α joue un rôle en régulant les transporteurs de l'élimination des médicaments, mais aussi en contrôlant l'homéostasie de la carnitine (augmentation de la carnitine après fixation d'un agoniste au PPAR α) qui participe au catabolisme des lipides (Klaassen, Aleksunes 2010).

Le récepteur CAR est un récepteur hormonal nucléaire, responsable de la détoxification des xénobiotiques, situé principalement au niveau du foie. Comme son nom l'indique, le récepteur CAR est actif de manière constitutive en l'absence de ligands et peut être régulé par des agonistes et agonistes inverses. L'activation du récepteur CAR régule l'expression de transporteurs hépatobiliaires tels que l'OATP1a1 (diminution de la transcription) et l'OATP1a4 (augmentation de la transcription) chez le rat et la souris (Klaassen, Aleksunes 2010).

Le récepteur PXR, principalement hépatique, active l'expression du cytochrome P450 3A chez l'homme et les rongeurs. Les ligands du PXR conduisent à l'hétérodimérisation avec le RXR qui se lie à un élément de réponse au niveau des promoteurs/activateurs de gènes impliqués dans la détoxification et le transport. L'activation du récepteur nucléaire PXR augmente par exemple la transcription du transporteur OATP1a4 au niveau du foie des rongeurs. Des études suggèrent que l'activation de ce récepteur pourrait réguler le transport du cholestérol (Klaassen, Aleksunes 2010). Ces récepteurs, en régulant les transporteurs d'anions organiques, pourraient ainsi jouer un rôle dans la clairance urinaire et biliaire du PFOS, comme vu dans la partie précédente.

2. Etude de la toxicocinétique du PFOS chez la souris

La présente étude s'inscrit dans un projet qui vise à évaluer l'impact du PFOS sur la fonction placentaire chez la femme. Dans un premier temps, les paramètres toxicocinétiques du PFOS sont déterminés chez la souris femelle. Trois génotypes différents sont étudiés, WT (Wild Type), CAR $-/-$ (souris invalidées pour le récepteur CAR) et PXR $-/-$ (souris invalidées pour le récepteur PXR), afin de vérifier s'il existe des différences de paramètres toxicocinétiques entre ces génotypes. Les paramètres toxicocinétiques permettent ensuite de déterminer le schéma d'exposition (dose de charge et dose d'entretien) suite à une exposition par voie orale de la souris qui permettra de reproduire l'exposition de la femme enceinte en termes de concentrations plasmatiques.

2.1 Animaux

L'étude a été réalisée avec des souris femelles adultes C57BL6, de 10 semaines et de poids moyen 22 g (le détail des masses pondérales est présenté dans l'annexe 1). Trois lots ont été formés, un lot de 41 souris sauvages (WT), un lot de 41 souris invalidées pour le récepteur CAR (CAR $-/-$) et un lot de 38 souris invalidées pour le récepteur PXR (PXR $-/-$). Quatre souris « contrôles » de génotype CAR $-/-$ ont été utilisées afin d'examiner la possible évolution des concentrations basales en PFOS liée à une possible contamination environnementale au cours de l'étude. Les souris sauvages et invalidées pour les récepteurs nucléaires ont été fournies par la plateforme Ezop de l'UMR 1331 Toxalim. Elles ont été hébergées dans des cages situées dans une enceinte mobile ventilée soumise à un cycle lumineux de 12 heures d'alternance jour/nuit. Les souris ont été nourries avec un régime non obésogène à raison de 2 g/jour/souris et avec de l'eau *ad libitum*.

2.2 Procédures expérimentales

Une dose nominale unique de PFOS de 0.2 $\mu\text{mol/kg}$ (0.1 mg/kg), a été administrée par voie intra veineuse (IV) à la moitié des souris de chaque groupe génotypique. L'autre moitié des souris a reçu par voie orale (VO) le PFOS à la dose nominale de : 1 $\mu\text{mol/kg}$ (0.5 mg/kg). Enfin les quatre souris « contrôles » n'ont pas reçu d'administration de PFOS.

Des prélèvements sanguins ont été réalisés à J1, J7, J30, J60, J90 et J120 à partir du jour de l'administration (correspondant à J0). Chaque souris n'a été prélevée qu'une fois du fait du faible volume sanguin de l'animal. Lors de chacune des 6 journées de prélèvement, 3 à 5 souris ont été prélevées pour chaque voie d'administration et chaque génotype (l'Annexe 2 récapitule le nombre de souris prélevées pour chaque génotype et voie d'administration). Les quatre souris « contrôles » ont été prélevées uniquement à J120. Les tubes héparinés ont été centrifugés pendant 30 minutes à 3 000 g à 4°C. Le plasma de chaque individu a ensuite été séparé en deux fractions et conservé à – 80°C.

2.3 Administrations

Le sel de potassium de PFOS (PFOSK) administré a été fourni par Sigma®, référence 77-282-10g, de poids moléculaire 538.22 g/mole (contre un poids moléculaire de 500.13 g/mole pour le PFOS).

La solution d'administration IV de PFOS a été préparée dans un mélange éthanol/sérum physiologique (1 : 8, vol : vol) à la concentration de 0.02 mg/mL. La solution d'administration orale de PFOS a été préparée dans de l'eau, à la concentration de 0.05 mg/mL.

Les concentrations de chaque solution administrée ont été vérifiées par chromatographie en phase liquide à haute performance et spectrométrie de masse triple quadripolaire (Shimadzu® modèle LC - MS 8045) afin de déterminer les doses réellement administrées.

Pour l'administration IV, chaque souris a été placée dans le tube de contention de l'appareil illuminateur de queue (Bioseb^R) de 3.18 cm de diamètre interne, préalablement désolidarisé de l'appareil, pour permettre une bonne contention de la queue ainsi que de l'extrémité antérieure. La queue a été chauffée pendant 1-2 minutes dans un bain d'eau chaude pour permettre une vasodilatation et nettoyée à l'alcool à 70°. Le tube de contention a été repositionné sur l'appareil illuminateur de queue et la queue de la souris a été placée dans la gouttière prévue à cet effet, de façon à ce qu'elle soit éclairée et forme un angle de 45° avec l'aiguille. Les administrations intraveineuses ont été réalisées à la veine latérale (droite ou gauche) de la queue à l'aide d'une seringue à insuline de 0.5 ml avec aiguille sertie (0.30 mm x 12 mm, Aniject 0.5 ml INS 100U Pentafine, 30G x 1.2). Le piston était enfoncé dès

lors que quelques gouttes de sang remontaient dans l'aiguille (aucune résistance ne devait exister lors de l'administration). Une compression a été réalisée après l'administration.

Pour l'administration orale du PFOS, un volume de 200 μL de solution a été administré directement par gavage à l'aide d'une sonde de gavage.

2.4 Analyses des échantillons

L'analyse des échantillons comprenait une étape de purification réalisée par précipitation des protéines, puis une séparation et une détection réalisées par Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance couplée à une Spectrométrie de Masse triple quadripolaire (HPLC-MS/MS) avec une ionisation par électro nébulisation en mode négatif (ESI-). La séparation chromatographique s'est effectuée dans des colonnes en phase inverse de type C18, grâce à un gradient composé de méthanol (phase organique) et d'eau avec de l'acétate d'ammonium (phase aqueuse). La proportion entre les deux solvants a varié au cours du dosage afin d'optimiser la concentration de PFOS mesurée. Afin de limiter les effets de la contamination de la phase mobile, cette dernière est passée par une pré-colonne qui retardait l'arrivée dans la colonne de mesure. Ainsi deux pics distincts ont alors été mesurés par l'appareil, celui des échantillons et celui des contaminants (qui sont inévitables). Afin de prendre en compte le rendement d'extraction, le ratio entre l'aire des pics de PFOS des échantillons et l'aire des pics du standard interne (PFOS marqué au Carbone 13, PFOS- $^{13}\text{C}_{12}$, Toronto Research Chemicals ®) a été réalisé. Des contrôles qualité ont été réalisés tous les 20 échantillons afin d'évaluer l'exactitude et la précision des analyses. Des témoins de non contamination ont également été mis en place entre chaque série de dosage afin de s'assurer de la non contamination du circuit. Ces témoins étaient au nombre de deux, d'une part du plasma de souris additionné de méthanol, et d'autre part du plasma de souris additionné de standard interne. De plus une solution de blanc (méthanol et eau pure) a été passée entre chaque lot d'échantillons (qui était : WT IV, WT PO, CAR -/- IV, CAR -/- PO, PXR -/- IV et PXR -/- PO).

La limite de quantification (LOQ) du dosage de PFOS a été de de 0.012 $\mu\text{mol/L}$.

2.5 Analyse toxicocinétique

Une Analyse Non Compartmentale (NCA) a été effectuée sur la base du modèle 200-202 à l'aide du logiciel Phoenix®WinNonlin®8.0. Les concentrations individuelles plasmatiques de PFOS en fonction du temps ont été utilisées pour établir la concentration maximale (C_{max}) et le temps de la concentration maximale (T_{max}). L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ($AUC_{0-t_{last}}$), entre l'administration et la dernière concentration mesurée a été calculée avec la méthode des trapèzes linéaires (Equation 1).

$$AUC_{0-t_{last}} = \sum_0^{t_{last}} \left(\frac{C_{i-1} + C_i}{2} \right) \times (t_i - t_{i-1}) \quad (1)$$

Où C_i est la concentration au temps i (t_i). Le logiciel Phoenix® réalise une extrapolation de la courbe tracée entre le temps d'administration (t_0) et le premier temps de dosage (soit la première concentration mesurée, ici à J1).

La clairance plasmatique (CL) du PFOS a été obtenue grâce à l'Equation 2 :

$$CL = Dose_{IV} / AUC_{0-t_{last}} \quad (2)$$

Où $Dose_{IV}$ est la dose de PFOS administrée en IV et $AUC_{0-t_{last}}$ est l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de 0 à la dernière concentration mesurable. Le logiciel Phoenix® réalise une extrapolation entre le temps d'administration (t_0) et le premier temps de dosage (soit la première concentration mesurée, ici à J1).

L'aire sous la courbe du premier moment ($AUMC_{0-t_{last}}$) entre l'administration t_0 et la dernière concentration mesurée a été calculée avec la méthode des trapèzes après une administration IV et orale :

$$AUMC_{0-t_{last}} = \sum_0^{t_{last}} \left(\frac{C_{i-1} \times t_{i-1} + C_i \times t_i}{2} \right) \times (t_i - t_{i-1}) \quad (3)$$

La courbe du premier moment a été tracée en considérant la concentration multipliée par le temps en ordonnée et le temps en abscisse.

Le temps de demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) a été estimé avec l'Equation 4 :

$$T_{1/2} = 0.69315 / \lambda_z \quad (4)$$

Où λ_z est la pente de la phase terminale estimée par régression linéaire par Phoenix®.

La biodisponibilité orale du PFOS (F) a été estimée grâce à l'Equation 5 :

$$F = \frac{AUC_{vo0-tlast} \times Dose_{iv}}{AUC_{iv0-tlast} \times Dose_{vo}} \quad (5)$$

Où $AUC_{iv0-tlast}$ et $AUC_{vo0-tlast}$ sont les valeurs de l' $AUC_{0-tlast}$ obtenues après une administration IV et orale respectivement, et $Dose_{iv}$ et $Dose_{vo}$ sont les doses intraveineuse et orale respectivement.

Le temps moyen de résidence (MRT) a été estimé via l'Equation 6 :

$$MRT = \frac{AUMC_{iv0-tlast}}{AUC_{iv0-tlast}} \quad (6)$$

Où $AUMC_{iv0-tlast}$ et $AUC_{iv0-tlast}$ sont les valeurs de l' $AUMC_{0-tlast}$ et de l' $AUC_{0-tlast}$ après une administration par voie intraveineuse.

Le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) a été estimé via l'Equation 7 :

$$V_{ss} = CL \times MRT \quad (7)$$

Où CL est la clairance plasmatique et MRT le temps moyen de résidence vus précédemment.

La dose orale d'entretien (quantité massique par unité de temps) a été calculée à partir de l'Equation 8 :

$$Dose_{d'entretien} = \frac{CL \times C_{ss}}{F} \quad (8)$$

Où C_{ss} est la concentration plasmatique de PFOS à l'état d'équilibre à atteindre (masse par unité de volume), CL la clairance sanguine journalière (volume par unité de temps) et F la biodisponibilité orale (allant de 0 à 1).

La dose orale de charge, qui permet d'atteindre immédiatement les valeurs de C_{ss} , a été calculée à partir de l'Equation 9 :

$$Dose_{de\ charge} = \frac{V_{ss} \times C_{ss}}{F} \quad (9)$$

Où V_{ss} est le volume de distribution à l'équilibre, C_{ss} est la concentration plasmatique du PFOS à l'équilibre à atteindre et F la biodisponibilité orale.

Dans le cadre de cette étude, la C_{ss} a été fixée à 64 µg/L, d'après l'étude des cohortes longitudinales de la grossesse à l'enfance qui a établi la concentration sérique médiane en PFOS chez la femme enceinte à 6.4 µg/L (Tamayo-Uria et al. 2019). Un

facteur de sécurité de 10 a été appliqué à cette concentration afin d'obtenir la C_{ss} à atteindre.

3. Résultats

Les solutions administrées ont été analysées selon la même méthode que les échantillons afin de mesurer la dose réellement administrée à chaque groupe étudié. Concernant l'administration intraveineuse, les doses réellement administrées étaient respectivement : $0.12 \pm 0.017 \mu\text{mol/kg}$ pour les souris WT, $0.14 \pm 0.0091 \mu\text{mol/kg}$ pour les souris CAR $-/-$ et $0.14 \pm 0.022 \mu\text{mol/kg}$ pour les souris PXR $-/-$. Concernant l'administration orale, les doses réellement administrées étaient respectivement : $0.88 \pm 0.027 \mu\text{mol/kg}$ pour les souris WT, $0.96 \pm 0.064 \mu\text{mol/kg}$ pour les souris CAR $-/-$ et $0.94 \pm 0.091 \mu\text{mol/kg}$ pour les souris PXR $-/-$. Par la suite les concentrations plasmatiques mesurées ont été corrigées par la dose réellement administrée pour obtenir les valeurs attendues pour les doses nominales de PFOS.

Les échantillons des souris « contrôles » CAR $-/-$ n'ont pas révélé la présence de PFOS suite à leur analyse. Aucune contamination environnementale des souris n'a donc été objectivée lors de la collecte, de la manipulation et de l'analyse.

La Figure 3 montre le tracé semi-logarithmique des concentrations plasmatiques en PFOS ($\mu\text{mol/L}$) en fonction du temps pour les souris WT, CAR $-/-$ et PXR $-/-$ après une administration intraveineuse (graphiques de gauche) et orale (graphiques de droite). Les concentrations mesurées ont été corrigées par la dose administrée et correspondent aux concentrations attendues pour les doses intraveineuse et orale de $0.2 \mu\text{mol/kg}$ et $1 \mu\text{mol/kg}$ respectivement.

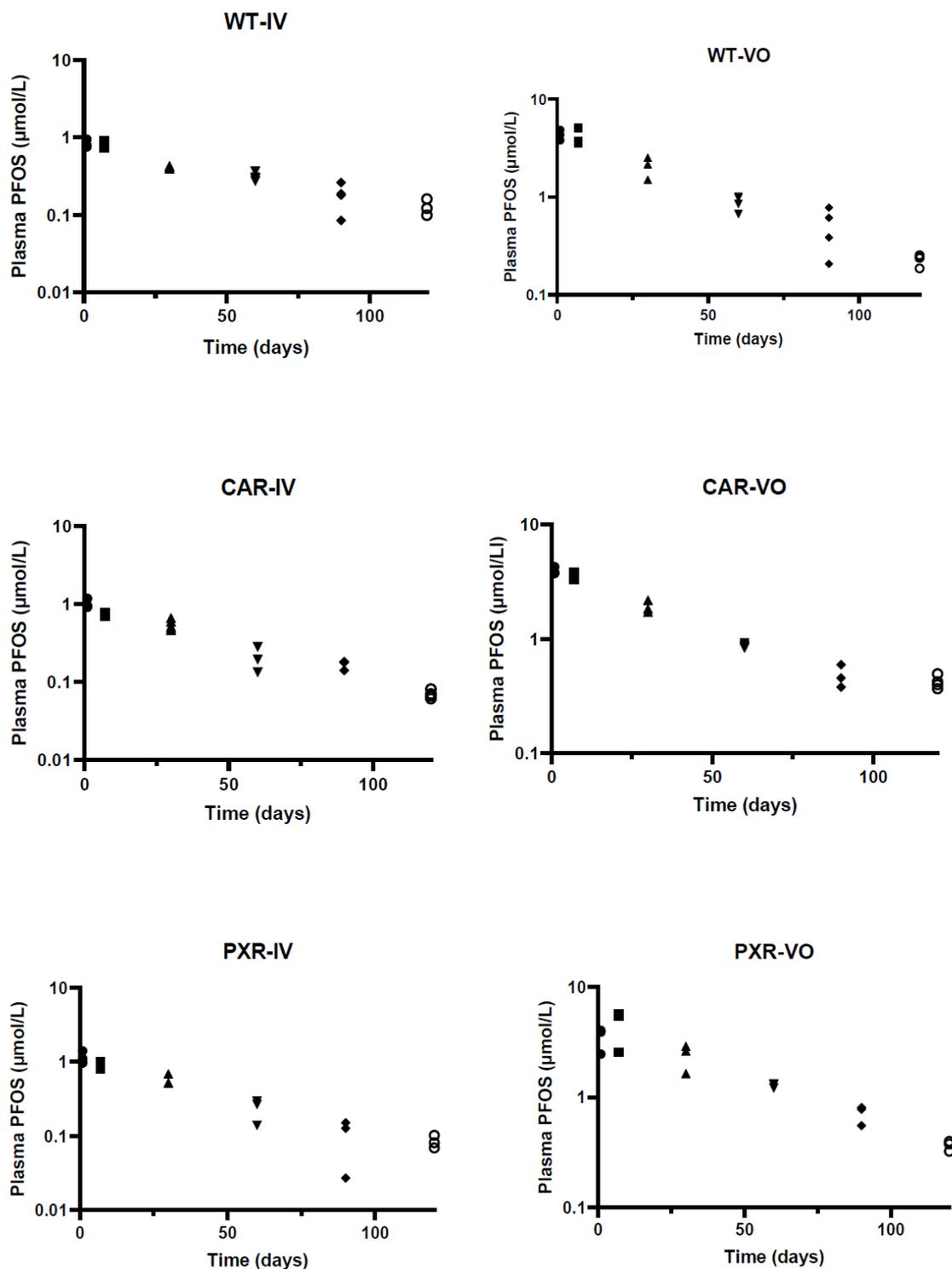


Figure 3 : Représentation semi-logarithmique de la concentration plasmatique en PFOS ($\mu\text{mol/L}$) en fonction du temps (jours) pour les souris WT, CAR $-/-$ et PXR $-/-$ après une administration intraveineuse (IV) ou orale (VO).

Les courbes sur la Figure 3 montrent une évolution temporelle similaire (décroissance avec la même pente) entre les génotypes pour une même voie d'administration et

également entre les deux voies d'administration. Les résultats de l'analyse TK non compartimentale sont donnés dans les tableaux 4 et 5.

Le Tableau 4 donne les valeurs estimées des paramètres toxicocinétiques du PFOS des souris des trois génotypes après administration intraveineuse de PFOS à la dose de 0.20 µmol/L.

Paramètres toxicocinétiques	Unités	Valeurs estimées pour les administrations IV selon les génotypes		
		WT	CAR -/-	PXR -/-
Dose administrée	µmol/kg	0.2	0.2	0.2
T _{1/2}	Jours	51	32	30
T _{max}	Jours	7	1	1
C _{max} ± SE	µmol/L	0.84 ± 0.050	1.01 ± 0.081	1.12 ± 0.10
AUC _{0-last}	(Jour x µmol)/L	42	40	43
AUC _{0-infini}	(Jour x µmol)/L	52	43	47
AUMC _{0-infini}	(Jour x jour x µmol)/L	3542	2025	2035
CL	L/jour/kg	0.0039	0.0046	0.0043
MRT _{last}	Jours	41	37	34
MRT _{infini}	Jours	69	47	44
V _{ss}	L/kg	0.27	0.21	0.19

Tableau 4 : Résultats de l'analyse NCA (Modèle 200-202, méthode d'interpolation linéaire des trapèzes) : voie IV. La dose administrée est la dose nominale (0.2 µmol/kg). Les concentrations ont été corrigées par la dose réellement reçue par les souris.

Avec T_{1/2} le temps de demi-vie d'élimination plasmatique, C_{max} la concentration maximale atteinte au cours du temps, T_{max} le temps où est atteint la concentration maximale, AUC_{0-last} l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps jusqu'à la dernière valeur de concentration mesurée, AUC_{0-infini} l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps extrapolée jusqu'à l'infini par le logiciel Phoenix®, AUMC_{0-infini} l'aire sous la courbe de premier moment de la concentration plasmatique multipliée par le temps en ordonnée en fonction du temps en abscisse, CL la clairance plasmatique, MRT_{last} le temps moyen de résidence jusqu'à la dernière concentration mesurée, MRT_{infini} le temps moyen de résidence extrapolé jusqu'à l'infini et V_{ss} le volume de distribution à l'état d'équilibre.

Les clairances plasmatiques des souris des différents génotypes sont faibles et très proches : 0.0039 L/j/kg, 0.0046 L/j/kg et 0.0043 L/j/kg pour les souris WT, CAR -/- et PXR -/- respectivement. Cette faible clairance explique la persistance élevée du PFOS malgré un faible volume de distribution : MRT_{infini} de 69, 47 et 44 jours pour les

souris WT, CAR -/- et PXR -/- respectivement, pour un volume de distribution qui est de 0.266 L/kg, 0.215 L/kg et 0.187 L/kg pour les souris WT, CAR -/- et PXR -/- respectivement. Le temps de demi-vie est compris entre 30 et 52 jours.

Le Tableau 5 donne les valeurs estimées des paramètres toxicocinétiques du PFOS pour les trois génotypes après administration orale de PFOS à la dose de 1 µmol/kg.

Paramètres toxicocinétiques	Unités	Valeurs estimées pour les administrations VO selon les génotypes		
		WT	CAR -/-	PXR -/-
Dose administrée	µmol/kg	1	1	1
T _{1/2}	Jours	28	35	33
T _{max}	Jours	1	1	7
C _{max} ± SE	µmol/L	4.32 ± 0.31	3.95 ± 0.16	4.80 ± 0.75
AUC _{0-last}	(Jour x µmol)/L	168	158	204
AUC _{0-infini}	(Jour x µmol)/L	177	180	222
AUMC _{0-infini}	(Jour x jour x µmol)/L	7071	9385	10515
CL _{apparente}	L/jour/kg	0.0057	0.0056	0.0045
MRT _{last}	Jours	33	36	37
MRT _{infini}	Jours	40	52	47
V _{ss} _{apparent}	L/kg	0.23	0.28	0.22

Tableau 5: Résultats de l'analyse NCA (Modèle 200-202, méthode d'interpolation linéaire des trapèzes) : voie VO. La dose administrée est la dose nominale (1 µmol/kg). Les concentrations ont été corrigées par la dose réellement reçue par les souris.

Avec T_{1/2} le temps de demi-vie d'élimination plasmatique, C_{max} la concentration maximale atteinte au cours du temps, T_{max} le temps où est atteint la concentration maximale, AUC_{0-last} l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps jusqu'à la dernière valeur de concentration mesurée, AUC_{0-infini} l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps extrapolée jusqu'à l'infini par le logiciel Phoenix®, AUMC_{0-infini} l'aire sous la courbe de premier moment de la concentration plasmatique multipliée par le temps en ordonnée en fonction du temps en abscisse, CL_{apparente} la clairance plasmatique apparente qui est égale à CL/F (CL est la clairance plasmatique et F est la biodisponibilité orale du PFOS), MRT_{last} le temps de résidence moyen jusqu'à la dernière concentration mesurée, MRT_{infini} le temps de résidence moyen extrapolé jusqu'à l'infini et V_{ss}_{apparent} le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre qui est égal à V_{ss}/F (F est la biodisponibilité orale du PFOS).

Après administration orale, les concentrations plasmatiques en PFOS augmentent pour atteindre la concentration maximale (C_{max}) 1 jour après l'administration pour les génotypes WT et CAR $-/-$, et 7 jours après l'administration pour le génotype PXR $-/-$. Les C_{max} sont comprises entre 3.80 $\mu\text{mol/L}$ et 4.80 $\mu\text{mol/L}$ donc proches pour les trois génotypes. Les clairances apparentes des souris des différents génotypes sont faibles et proches : 0.0057 L/j/kg, 0.0056 L/j/kg et 0.0045 L/j/kg pour les souris WT, CAR $-/-$ et PXR $-/-$ respectivement. Ces valeurs sont semblables à celles des souris ayant reçu le PFOS par voie IV. L'exposition systémique au PFOS après administration orale (mesurée par l' $AUC_{0-\infty}$) est semblable pour les trois génotypes. La biodisponibilité est de 79.4%, 78.8% et 95% pour les souris WT, CAR $-/-$ et PXR $-/-$ respectivement. De même que pour les administrations IV, le PFOS est persistant suite à une administration orale avec un MRT_{∞} de 40, 52 et 47 jours pour les souris WT, CAR $-/-$ et PXR $-/-$ respectivement malgré un volume de distribution apparent de 0.23 L/kg, 0.28 L/kg et 0.22 L/kg pour les génotypes WT, CAR $-/-$ et PXR $-/-$ respectivement. Les temps de demi-vie sont relativement proches pour les trois génotypes et compris entre 28 et 35 jours.

Le Tableau 6 résume les paramètres toxicocinétiques du PFOS obtenus grâce au logiciel Phoenix®. Il donne également les doses de charge et d'entretien calculées à partir de ces paramètres afin d'atteindre la concentration plasmatique à l'équilibre visée, à savoir 64 $\mu\text{g/L}$ (ou ng/mL). Les paramètres TK utilisés sont issus de l'analyse NCA. Les concentrations en PFOS de l'eau potable sont calculées en estimant la consommation journalière d'eau à 3 mL/j.

Paramètres Toxicocinétiques (unite)	Souris WT	Souris CAR -/-	Souris PXR -/-
Masse molaire (g/mol)	500.13	500.13	500.13
Dose IV ($\mu\text{mol/kg}$)	0.2	0.2	0.2
AUC _{iv0-last} (jour x $\mu\text{mol/L}$)	42.24	40.19	43.03
Clairance (L/kg/jour)	0.00388	0.00460	0.00429
Clairance (L/kg/heure)	0.00016	0.00019	0.00018
V _{ss} (L/kg)	0.266	0.215	0.187
Temps de demi-vie (jours)	51	32	30
Dose VO ($\mu\text{mol/kg}$)	1.000	1.000	1.000
AUC _{vo0-last} (jour x $\mu\text{mol/L}$)	167.669	158.342	204.389
F	0.794	0.788	0.950
CSS ($\mu\text{g/L}$)	64	64	64
CSS ($\mu\text{mol/L}$)	0.128	0.128	0.128
Dose de charge ($\mu\text{g/kg}$)	21.47	13.74	12.60
Dose de charge ($\mu\text{mol/kg}$)	0.043	0.027	0.025
Dose d'entretien ($\mu\text{g/kg/j}$)	0.31	0.29	0.29
Dose d'entretien ($\mu\text{mol/kg/j}$)	0.0006251	0.0005892	0.0005775
Concentration de l'eau ($\mu\text{g/mL}$)	0.0021	0.0020	0.0019

Tableau 6 : Synthèse des paramètres toxicocinétiques du PFOS selon les génotypes, estimés à partir d'une analyse non compartimentale après administration IV et VO.

Avec AUC_{iv0-last} l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps jusqu'à la dernière valeur de concentration mesurée pour les administrations intraveineuses, Clairance la clairance plasmatique du Tableau 4, V_{ss} le volume de distribution à l'équilibre, le Temps de demi-vie est celui du Tableau 4, AUC_{vo0-last} l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps jusqu'à la dernière valeur de concentration mesurée pour les administrations orales, F la biodisponibilité orale, Css la concentration plasmatique à l'équilibre à atteindre.

Pour atteindre la concentration à l'équilibre souhaitée de 64 $\mu\text{g/L}$, la dose de charge en PFOS est en moyenne de 15.9 $\mu\text{g/kg}$ et la dose journalière d'entretien est d'environ 0.30 $\mu\text{g/kg/j}$ pour les trois génotypes.

4. Discussion

Le but de cette étude était d'établir les paramètres toxicocinétiques du PFOS chez la souris, d'étudier l'influence de certains récepteurs nucléaires (PXR et CAR) sur la

toxicocinétique du PFOS ainsi que d'établir le schéma d'exposition par voie orale requis pour reproduire chez la souris les concentrations plasmatiques décrites chez la femme enceinte.

L'estimation des paramètres toxicocinétiques via une analyse non compartimentale des données a montré qu'il n'y avait pas de différence entre les 3 génotypes de souris étudiés. Ces récepteurs nucléaires ne semblent ainsi pas jouer de rôle prédominant dans l'élimination du PFOS.

La biodisponibilité orale du PFOS est élevée (> 79%). Le temps de demi-vie d'élimination plasmatique est compris entre 30 et 51 jours, ce qui est cohérent avec les autres études disponibles. En effet, le temps de demi-vie d'élimination est compris entre 25 et 29 jours chez le rat (Kim et al. 2016) et entre 110 à 132 jours chez le singe cynomolgus (Chang et al. 2012). Le temps de demi-vie d'élimination dépend de la clairance totale et du volume de distribution, or ici le volume de distribution est relativement faible (entre 187 à 266 mL/kg), ce serait donc une clairance faible qui expliquerait la longue demi-vie. Chez le rat et le singe cynomolgus, le volume de distribution est également faible : 350-400 mL/kg et 200-275 mL/kg respectivement (Chang et al. 2012; Kim et al. 2016). La clairance totale est la somme de la clairance hépatique et de la clairance rénale. Comme précisé précédemment, le PFOS n'étant pas métabolisé et subissant un cycle entéro-hépatique important, la clairance hépatique est considérée comme nulle. Ce serait donc la clairance rénale qui expliquerait le long temps de demi-vie, en effet la clairance rénale de la souris dans cette étude est comprise entre 3.9 et 4.6 mL/kg/j. On trouve des valeurs du même ordre chez le rat et le singe : 9-10 mL/kg/j et 1.10-1.65 mL/kg/j respectivement (Chang et al. 2012; Kim et al. 2016). La souris semble ainsi plus efficace que le singe pour éliminer le PFOS mais moins que le rat. Deux mécanismes pourraient expliquer cette faible clairance rénale ; une réabsorption du PFOS après sa filtration rénale ou bien des liaisons importantes aux protéines plasmatiques. En effet la clairance rénale d'une molécule dépend de la fraction libre de cette dernière dans le plasma qui est la seule à être filtrée par le rein. Li et al. ont montré *in vitro* et grâce à la modélisation moléculaire qu'une partie du PFOS, environ 5% dans leur étude, est liée de manière covalente à l'albumine humaine (Li, Hu, Bischel 2021). L'étude de la TK du PFOS chez les souris invalidées pour les récepteurs CAR et PXR était justifiée par leur possible rôle dans la régulation de la synthèse de transporteurs - rénaux ou

hépatiques/biliaires - du PFOS qui influenceraient ainsi son excrétion ou sa réabsorption. D'après notre étude ces récepteurs nucléaires n'interviennent pas de façon significative dans la régulation de l'élimination du PFOS. D'autres récepteurs nucléaires comme les récepteurs PPAR pourraient être impliqués.

Le modèle non compartimental ne permet pas d'évaluer l'exactitude des paramètres estimés. Il serait intéressant de créer un modèle compartimental grâce à un modèle non linéaire à effets mixtes (NLMEM) qui permettrait à partir de données éparses (dans notre cas une donnée disponible par animal) d'obtenir des résultats plus fiables, moins biaisés et valables pour la population générale.

Cette étude a ainsi permis d'établir la dose de charge et d'entretien en PFOS nécessaires chez la souris pour atteindre la concentration moyenne en PFOS chez la femme enceinte. Des souris gravides seront exposées à ces doses afin de déterminer si cette exposition a des effets délétères sur leur fonction placentaire.

Conclusion

Cette étude a établi pour la première fois les paramètres toxicocinétiques du PFOS chez la souris femelle adulte. Les estimations des paramètres obtenus sont cohérentes avec les études faites chez le rat et le singe. De plus cette étude montre que les récepteurs nucléaires CAR et PXR ne semblent pas jouer de rôle prédominant dans l'élimination du PFOS. Le schéma d'exposition par voie orale a été établi avec une dose de charge moyenne de 15.9 µg/kg et une dose d'entretien de 0.30 µg/kg/j, ce qui permettra la continuité du projet Placentox ®.

Bibliographie

3M, Company, 1999. *Fluorochemical use, distribution and release overview* [en ligne]. 26 mai 1999. [Consulté le 14 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/pfos.fr.final.docket.0008.pdf>

ADAMO, Carlo, ANTIGNAC, Jean-Philippe, AUGER, Jacques, BALAGUER, Patrick, BOURC'HIS, Deborah, BUJAN, Louis, CHEVRIER, Cécile, COTINOT, Corinne, CRAVEDI, Jean-Pierre, LAUDET, Vincent, LIVERA, Gabriel et SLAMA, Rémy, 2011. *Reproduction et environnement. Synthèse d'expertise collective. INSERM* [en ligne]. INSERM. [Consulté le 18 juin 2023]. ISBN 978-2-85598-891-8. Disponible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-09/inserm-ec-2011-reproductionenvironnement-synthese.pdf>

ANDERSEN, Melvin E., BUTENHOFF, John L., CHANG, Shu-Ching, FARRAR, David G., KENNEDY, Gerald L., LAU, Christopher, OLSEN, Geary W., SEED, Jennifer et WALLACE, Kendall B., 2008. Perfluoroalkyl Acids and Related Chemistries—Toxicokinetics and Modes of Action. *Toxicological Sciences*. mars 2008. Vol. 102, n° 1, pp. 3-14. DOI 10.1093/toxsci/kfm270.

ANDERSEN, Melvin E., CLEWELL, Harvey J., TAN, Yu-Mei, BUTENHOFF, John L. et OLSEN, Geary W., 2006. Pharmacokinetic modeling of saturable, renal resorption of perfluoroalkylacids in monkeys— Probing the determinants of long plasma half-lives. *Toxicology*. octobre 2006. Vol. 227, n° 1-2, pp. 156-164. DOI 10.1016/j.tox.2006.08.004.

ARMITAGE, James M., SCHENKER, Urs, SCHERINGER, Martin, MARTIN, Jonathan W., MACLEOD, Matthew et COUSINS, Ian T., 2009. Modeling the Global Fate & Transport of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Precursor Compounds in Relation to Temporal Trends in Wildlife Exposure. *Environmental Science & Technology*. novembre 2009. Vol. 43, n° 24, pp. 9274-9280. DOI <https://doi.org/10.1021/es901448p>.

BEESON, Sanjay et MARTIN, Jonathan W., 2015. Isomer-Specific Binding Affinity of Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) to Serum Proteins. *Environmental Science & Technology*. 5 mai 2015. Vol. 49, n° 9, pp. 5722-5731. DOI 10.1021/es505399w.

BENSKIN, Jonathan P., DE SILVA, Amila O., MARTIN, Leah J., ARSENAULT, Gilles, MCCRINDLE, Robert, RIDDELL, Nicole, MABURY, Scott A. et MARTIN, Jonathan W., 2009. DISPOSITION OF PERFLUORINATED ACID ISOMERS IN SPRAGUE-DAWLEY RATS; PART 1: SINGLE DOSE. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2009. Vol. 28, n° 3, pp. 542. DOI 10.1897/08-239.1.

BERGMAN, Åke, HEINDEL, Jerrold J., JOBLING, Susan, KIDD, Karen Ann et ZOELLER, R. Thomas, 2012. *State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 : an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO*. Geneva, Switzerland : United National Environment Programme : World Health Organization. ISBN 978-92-4-150503-1.

BIRGERSSON, Lina, BORBÉLY, Gábor, CAPORALE, Nicolò, GERMAIN, Pierre-Luc, LEEMANS, Michelle, RENDEL, Filip, D'AGOSTINO, Giuseppe Alessandro, BRESSAN, Raul Bordini, CAVALLO, Francesca, CHOREV, Nadav Even, KOS, Vesna Munic, LAZZARIN, Maddalena, POLLARD, Steven M., SUNDSTRÖM, Birgitta, TOBON, Alejandro Lopez, TRATTARO, Sebastiano, ZANELLA, Matteo, BERGMAN, Åke, DAMDIMOPOULOU, Pauliina, JÖNSSON, Maria, KIESS, Wieland, KITRAKI, Efthymia, KIVIRANTA, Hannu, ÖBERG, Mattias, RANTAKKOKO, Panu, RUDÉN, Christina, SÖDER, Olle, BORNEHAG, Carl-Gustaf, DEMENEIX, Barbara, FINI, Jean-Baptiste, GENNINGS, Chris, NÅNBERG, Eewa, RÜEGG, Joëlle, STURVE, Joachim et TESTA, Giuseppe, 2017. *From Cohorts to Molecules: Adverse Impacts of Endocrine*

Disrupting Mixtures [en ligne]. preprint. Molecular Biology. [Consulté le 20 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/206664>

BUCK, Robert C, FRANKLIN, James, BERGER, Urs, CONDER, Jason M, COUSINS, Ian T, DE VOOGT, Pim, JENSEN, Allan Astrup, KANNAN, Kurunthachalam, MABURY, Scott A et VAN LEEUWEN, Stefan Pj, 2011. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. *Integrated Environmental Assessment and Management*. octobre 2011. Vol. 7, n° 4, pp. 513-541. DOI 10.1002/ieam.258.

CALAFAT, Antonia M., WONG, Lee-Yang, KUKLENYIK, Zsuzsanna, REIDY, John A. et NEEDHAM, Larry L., 2007. Polyfluoroalkyl Chemicals in the U.S. Population: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004 and Comparisons with NHANES 1999–2000. *Environmental Health Perspectives*. novembre 2007. Vol. 115, n° 11, pp. 1596-1602. DOI 10.1289/ehp.10598.

CHANG, Shu-Ching, NOKER, Patricia E., GORMAN, Gregory S., GIBSON, Sheila J., HART, Jill A., EHRESMAN, David J. et BUTENHOFF, John L., 2012. Comparative pharmacokinetics of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats, mice, and monkeys. *Reproductive Toxicology*. juillet 2012. Vol. 33, n° 4, pp. 428-440. DOI 10.1016/j.reprotox.2011.07.002.

Convention de Stockholm, 2009. [en ligne]. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible à l'adresse : http://chm.pops.int/Portals/0/sc10/files/a/stockholm_convention_text_f.pdf

COUSINS, Ian T., VESTERGRÉN, Robin, WANG, Zhanyun, SCHERINGER, Martin et MCLACHLAN, Michael S., 2016. The precautionary principle and chemicals management: The example of perfluoroalkyl acids in groundwater. *Environment International*. septembre 2016. Vol. 94, pp. 331-340. DOI 10.1016/j.envint.2016.04.044.

DEREUMEAUX, Clémentine, SAOUDI, Abdesattar, PECHEUX, Marie, BERAT, Bénédicte, DE CROUY-CHANEL, Perrine, ZAROS, Cécile, BRUNEL, Serge, DELAMAIRE, Corinne, LE TERTRE, Alain, LEFRANC, Agnès, VANDENTORREN, Stéphanie et GULDNER, Laurence, 2016. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International*. décembre 2016. Vol. 97, pp. 56-67. DOI 10.1016/j.envint.2016.10.013.

DEWITT, Jamie C. (éd.), 2015. *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances* [en ligne]. Cham : Springer International Publishing. [Consulté le 8 juin 2023]. Molecular and Integrative Toxicology. ISBN 978-3-319-15517-3. Disponible à l'adresse : <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-15518-0>

Directive n° 2013/39/UE du 12/08/13 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau, 2013. .

Directive (UE) n° 2020/2184 du 16/12/20 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte), 2020. .

EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), KNUTSEN, Helle Katrine, ALEXANDER, Jan, BARREGÅRD, Lars, BIGNAMI, Margherita, BRÜSCHWEILER, Beat, CECCATELLI, Sandra, COTTRILL, Bruce, DINOVI, Michael, EDLER, Lutz, GRASL-KRAUPP, Bettina, HOGSTRAND, Christer, HOOGENBOOM, Laurentius (Ron), NEBBIA, Carlo Stefano, OSWALD, Isabelle P, PETERSEN, Annette, ROSE, Martin, ROUDOT, Alain-Claude, VLEMINCKX, Christiane, VOLLMER, Günter, WALLACE, Heather, BODIN, Laurent, CRAVEDI, Jean-Pierre, HALLDORSSON, Thorhallur Ingi, HAUG, Line Småstuen, JOHANSSON, Niklas, VAN LOVEREN, Henk, GERGEOVA, Petra, MACKAY, Karen, LEVORATO, Sara, VAN MANEN, Mathijs et SCHWERDTLE, Tanja, 2018. Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA Journal* [en ligne].

décembre 2018. Vol. 16, n° 12. [Consulté le 14 juin 2023]. DOI 10.2903/j.efsa.2018.5194. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2018.5194>

ERIKSEN, K. T., SORESEN, M., MCLAUGHLIN, J. K., LIPWORTH, L., TJONNELAND, A., OVERVAD, K. et RAASCHOU-NIELSEN, O., 2009. Perfluorooctanoate and Perfluorooctanesulfonate Plasma Levels and Risk of Cancer in the General Danish Population. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 15 avril 2009. Vol. 101, n° 8, pp. 605-609. DOI 10.1093/jnci/djp041.

ERIKSEN, Kirsten T., RAASCHOU-NIELSEN, Ole, MCLAUGHLIN, Joseph K., LIPWORTH, Loren, TJONNELAND, Anne, OVERVAD, Kim et SØRENSEN, Mette, 2013. Association between Plasma PFOA and PFOS Levels and Total Cholesterol in a Middle-Aged Danish Population. PANT, Aditya Bhushan (éd.), *PLoS ONE*. 18 février 2013. Vol. 8, n° 2, pp. e56969. DOI 10.1371/journal.pone.0056969.

FORSTHUBER, Martin, KAISER, Andreas Marius, GRANITZER, Sebastian, HASSL, Ingrid, HENGSTSCHLÄGER, Markus, STANGL, Herbert et GUNDAKER, Claudia, 2020. Albumin is the major carrier protein for PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA and PFDA in human plasma. *Environment International*. avril 2020. Vol. 137, pp. 105324. DOI 10.1016/j.envint.2019.105324.

GRANDJEAN, Philippe, ANDERSEN, Elisabeth Wreford, BUDTZ-JØRGENSEN, Esben, NIELSEN, Flemming, MØLBAK, Kåre, WEIHE, Pal et HEILMANN, Carsten, 2012. Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds. *JAMA* [en ligne]. 25 janvier 2012. Vol. 307, n° 4. [Consulté le 1 septembre 2023]. DOI 10.1001/jama.2011.2034. Disponible à l'adresse : <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.2034>

GRANUM, Berit, HAUG, Line S., NAMORK, Ellen, STØLEVIK, Solvor B., THOMSEN, Cathrine, AABERGE, Ingeborg S., VAN LOVEREN, Henk, LØVIK, Martinus et NYGAARD, Unni C., 2013. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *Journal of Immunotoxicology*. octobre 2013. Vol. 10, n° 4, pp. 373-379. DOI 10.3109/1547691X.2012.755580.

GÜTZKOW, Kristine Bjerve, HAUG, Line Småstuen, THOMSEN, Cathrine, SABAREDZOVIC, Azemira, BECHER, Georg et BRUNBORG, Gunnar, 2012. Placental transfer of perfluorinated compounds is selective – A Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. février 2012. Vol. 215, n° 2, pp. 216-219. DOI 10.1016/j.ijheh.2011.08.011.

HAN, Xing, NABB, Diane L., RUSSELL, Mark H., KENNEDY, Gerald L. et RICKARD, Robert W., 2012. Renal Elimination of Perfluorocarboxylates (PFCAs). *Chemical Research in Toxicology*. 13 janvier 2012. Vol. 25, n° 1, pp. 35-46. DOI 10.1021/tx200363w.

HARADA, Kouji H., HASHIDA, Shuhei, KANEKO, Takaaki, TAKENAKA, Katsunobu, MINATA, Mutsuko, INOUE, Kayoko, SAITO, Norimitsu et KOIZUMI, Akio, 2007. Biliary excretion and cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. septembre 2007. Vol. 24, n° 2, pp. 134-139. DOI 10.1016/j.etap.2007.04.003.

HAUG, Line S., HUBER, Sandra, BECHER, Georg et THOMSEN, Cathrine, 2011. Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds — Comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environment International*. mai 2011. Vol. 37, n° 4, pp. 687-693. DOI 10.1016/j.envint.2011.01.011.

IARC investigating carcinogenicity of PFOS and PFOA | Food Packaging Forum, 2022. [en ligne]. [Consulté le 3 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.foodpackagingforum.org/news/iarc-investigating-carcinogenicity-of-pfos-and-pfoa>

INERIS, BRIGNON, J-M. et GOUZY, A., 2012. *Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : précurseurs du PFOS* [en ligne]. 2012. [Consulté le 6 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : https://substitution-perfluores.ineris.fr/sites/substitution-perfluores/files/documents/fte_precurseurs_du_pfos_2013.pdf

JOHANSSON, N., FREDRIKSSON, A. et ERIKSSON, P., 2008. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *NeuroToxicology*. janvier 2008. Vol. 29, n° 1, pp. 160-169. DOI 10.1016/j.neuro.2007.10.008.

JOHNSON, James D, GIBSON, Sheila J et OBER, Robert E, 1984. Cholestyramine-Enhanced Fecal Elimination of Carbon-14 in Rats after Administration of Ammonium [14C]Perfluorooctanoate or Potassium [14C]Perfluorooctanesulfonate. *Toxicological Sciences*. 1984. Vol. 4, n° 6, pp. 972-976. DOI <https://doi.org/10.1093/toxsci/4.6.972>.

JOYEUX, Michel, CABILLIC, Pierre-Jean, CREPPY, Edmond et MAIXENT, Jean-Michel, 2018. *AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires d'alkyls per- et polyfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine* [en ligne]. janvier 2018. [Consulté le 16 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2015SA0105.pdf>

KIM, Sook-Jin, HEO, Seo-Hee, LEE, Dong-Seok, HWANG, In Gyun, LEE, Yong-Bok et CHO, Hea-Young, 2016. Gender differences in pharmacokinetics and tissue distribution of 3 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in rats. *Food and Chemical Toxicology*. novembre 2016. Vol. 97, pp. 243-255. DOI 10.1016/j.fct.2016.09.017.

KLAASSEN, Curtis D. et ALEKSUNES, Lauren M., 2010. Xenobiotic, Bile Acid, and Cholesterol Transporters: Function and Regulation. *Pharmacological Reviews*. mars 2010. Vol. 62, n° 1, pp. 1-96. DOI 10.1124/pr.109.002014.

KNOX, Sarah S., JACKSON, Timothy, JAVINS, Beth, FRISBEE, Stephanie J., SHANKAR, Anoop et DUCATMAN, Alan M., 2011. Implications of Early Menopause in Women Exposed to Perfluorocarbons. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2011. Vol. 96, n° 6, pp. 1747-1753. DOI 10.1210/jc.2010-2401.

KWIATKOWSKI, Carol F., ANDREWS, David Q., BIRNBAUM, Linda S., BRUTON, Thomas A., DEWITT, Jamie C., KNAPPE, Detlef R. U., MAFFINI, Maricel V., MILLER, Mark F., PELCH, Katherine E., READE, Anna, SOEHL, Anna, TRIER, Xenia, VENIER, Marta, WAGNER, Charlotte C., WANG, Zhanyun et BLUM, Arlene, 2020. Scientific Basis for Managing PFAS as a Chemical Class. *Environmental Science & Technology Letters*. 11 août 2020. Vol. 7, n° 8, pp. 532-543. DOI 10.1021/acs.estlett.0c00255.

LAU, Christopher, ANITOLE, Katherine, HODES, Colette, LAI, David, PFAHLES-HUTCHENS, Andrea et SEED, Jennifer, 2007. Perfluoroalkyl Acids : A Review of Monitoring and Toxicological Findings. *Toxicological Sciences*. octobre 2007. Vol. 99, n° 2, pp. 366-394. DOI 10.1093/toxsci/kfm128.

LEE, Wan-Chen, FISHER, Mandy, DAVIS, Karelyn, ARBUCKLE, Tye E. et SINHA, Sanjoy K., 2017. Identification of chemical mixtures to which Canadian pregnant women are exposed: The MIREC Study. *Environment International*. février 2017. Vol. 99, pp. 321-330. DOI 10.1016/j.envint.2016.12.015.

LEFEBVRE, David E., CURRAN, Ivan, ARMSTRONG, Cheryl, COADY, Laurie, PARENTEAU, Monique, LISTON, Virginia, BARKER, Michael, AZIZ, Syed, RUTHERFORD, Kathryn, BELLON-GAGNON, Pascale, SHENTON, Jacintha, MEHTA, Rekha et BONDY, Genevieve, 2008. Immunomodulatory Effects of Dietary Potassium Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) Exposure in Adult Sprague-Dawley Rats. *Journal*

of Toxicology and Environmental Health, Part A. 8 octobre 2008. Vol. 71, n° 23, pp. 1516-1525.
DOI 10.1080/15287390802391943.

LEWIN, Antoine, ARBUCKLE, Tye E., FISHER, Mandy, LIANG, Chun Lei, MARRO, Leonora, DAVIS, Karelyn, ABDELOUAHAB, Nadia et FRASER, William D., 2017. Univariate predictors of maternal concentrations of environmental chemicals: The MIREC study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. mars 2017. Vol. 220, n° 2, pp. 77-85. DOI 10.1016/j.ijheh.2017.01.001.

LI, Wenting, HU, Yuhong et BISCHSEL, Heather N., 2021. In-Vitro and In-Silico Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Aqueous Film-Forming Foam (AFFF) Binding to Human Serum Albumin. *Toxics*. 17 mars 2021. Vol. 9, n° 3, pp. 63. DOI 10.3390/toxics9030063.

LIU, Jiaying, LI, Jingguang, LIU, Yong, CHAN, Hing Man, ZHAO, Yunfeng, CAI, Zongwei et WU, Yongning, 2011. Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environment International*. octobre 2011. Vol. 37, n° 7, pp. 1206-1212.
DOI 10.1016/j.envint.2011.05.001.

LUEBKER, Deanna J, HANSEN, Kris J, BASS, Nathan M, BUTENHOFF, John L et SEACAT, Andrew M, 2002. Interactions of fluorochemicals with rat liver fatty acid-binding protein. *Toxicology*. juillet 2002. Vol. 176, n° 3, pp. 175-185. DOI 10.1016/S0300-483X(02)00081-1.

LV, Ziquan, LI, Gengqi, LI, Yuanyuan, YING, Chenjiang, CHEN, Jun, CHEN, Tian, WEI, Jie, LIN, Yi, JIANG, Ying, WANG, Youjie, SHU, Baihuai, XU, Bing et XU, Shunqing, 2013. Glucose and lipid homeostasis in adult rat is impaired by early-life exposure to perfluorooctane sulfonate: Early-Life PFOS Exposure Increase the Risk of Insulin Resistance in Adulthood. *Environmental Toxicology*. septembre 2013. Vol. 28, n° 9, pp. 532-542. DOI 10.1002/tox.20747.

MARTIN, Matthew T., BRENNAN, Richard J., HU, Wenyue, AYANOGLU, Eser, LAU, Christopher, REN, Hongzu, WOOD, Carmen R., CORTON, J. Christopher, KAVLOCK, Robert J. et DIX, David J., 2007. Toxicogenomic Study of Triazole Fungicides and Perfluoroalkyl Acids in Rat Livers Predicts Toxicity and Categorizes Chemicals Based on Mechanisms of Toxicity. *Toxicological Sciences*. juin 2007. Vol. 97, n° 2, pp. 595-613. DOI 10.1093/toxsci/kfm065.

NELSON, Jessica W., HATCH, Elizabeth E. et WEBSTER, Thomas F., 2010. Exposure to Polyfluoroalkyl Chemicals and Cholesterol, Body Weight, and Insulin Resistance in the General U.S. Population. *Environmental Health Perspectives*. février 2010. Vol. 118, n° 2, pp. 197-202.
DOI 10.1289/ehp.0901165.

OLEKO, Amivi, BALICCO, Alexis, BIDONDO, Marie-Laure, FILLLOL, Clémence, GANE, Jessica, SAOUDI, Abdessattar et ZEGHNOUN, Abdelkrim, 2019. Imprégnation de la population française par les composés perfluorés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. . 2019.

OLSEN, Geary W., BURRIS, Jean M., EHRESMAN, David J., FROEHLICH, John W., SEACAT, Andrew M., BUTENHOFF, John L. et ZOBEL, Larry R., 2007. Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environmental Health Perspectives*. septembre 2007. Vol. 115, n° 9, pp. 1298-1305. DOI 10.1289/ehp.10009.

PIZZURRO, Daniella M., SEELEY, Mara, KERPER, Laura E. et BECK, Barbara D., 2019. Interspecies differences in perfluoroalkyl substances (PFAS) toxicokinetics and application to health-based criteria. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. août 2019. Vol. 106, pp. 239-250.
DOI 10.1016/j.yrtph.2019.05.008.

Plan d'action ministériel sur les PFAS, 2023. *Ministères Écologie Énergie Territoires* [en ligne]. [Consulté le 12 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ecologie.gouv.fr/plan-daction-ministeriel-sur-pfas>

QI, Weipeng, CLARK, John M., TIMME-LARAGY, Alicia R. et PARK, Yeonhwa, 2020. Per- and polyfluoroalkyl substances and obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiologic findings. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 20 avril 2020. Vol. 102, n° 1-4, pp. 1-36. DOI 10.1080/02772248.2020.1763997.

RÈGLEMENT (UE) 2019/ 1021 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 20 juin 2019 - concernant les polluants organiques persistants, 2019. .

SEACAT, Andrew M., THOMFORD, Peter J, HANSEN, Kris J, OLSEN, Geary W., CASE, Marvin T et BUTENHOFF, John L., 2002. Subchronic Toxicity Studies on Perfluorooctanesulfonate Potassium Salt in Cynomolgus Monkeys. *Toxicological Sciences*. 1 juillet 2002. Vol. 68, n° 1, pp. 249-264. DOI 10.1093/toxsci/68.1.249.

STEIN, Cheryl R., MCGOVERN, Kathleen J., PAJAK, Ashley M., MAGLIONE, Paul J. et WOLFF, Mary S., 2016. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and indicators of immune function in children aged 12–19 y: National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatric Research*. février 2016. Vol. 79, n° 2, pp. 348-357. DOI 10.1038/pr.2015.213.

SUNDERLAND, Elsie M., HU, Xindi C., DASSUNCAO, Clifton, TOKRANOV, Andrea K., WAGNER, Charlotte C. et ALLEN, Joseph G., 2019. A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. mars 2019. Vol. 29, n° 2, pp. 131-147. DOI 10.1038/s41370-018-0094-1.

TAMAYO-URIA, Ibon, MAITRE, Léa, THOMSEN, Cathrine, NIEUWENHUIJSEN, Mark J., CHATZI, Leda, SIROUX, Valérie, AASVANG, Gunn Marit, AGIER, Lydiane, ANDRUSAITYTE, Sandra, CASAS, Maribel, DE CASTRO, Montserrat, DEDELE, Audrius, HAUG, Line S., HEUDE, Barbara, GRAZULEVICIENE, Regina, GUTZKOW, Kristine B., KROG, Norun H., MASON, Dan, MCEACHAN, Rosemary R.C., MELTZER, Helle M., PETRAVICIENE, Inga, ROBINSON, Oliver, ROUMELIOTAKI, Theano, SAKHI, Amrit K., URQUIZA, Jose, VAFEIADI, Marina, WAIBLINGER, Dagmar, WAREMBOURG, Charline, WRIGHT, John, SLAMA, Rémy, VRIJHEID, Martine et BASAGAÑA, Xavier, 2019. The early-life exposome: Description and patterns in six European countries. *Environment International*. février 2019. Vol. 123, pp. 189-200. DOI 10.1016/j.envint.2018.11.067.

THIBODEAUX, J. R., HANSON, R. G., ROGERS, J. M., GREY, B. E., BARBEE, B. D., RICHARDS, J. H., BUTENHOFF, J. L., STEVENSON, L. A. et LAU, C., 2003. Exposure to Perfluorooctane Sulfonate during Pregnancy in Rat and Mouse. I: Maternal and Prenatal Evaluations. *Toxicological Sciences*. 1 août 2003. Vol. 74, n° 2, pp. 369-381. DOI 10.1093/toxsci/kfg121.

VANDEN HEUVEL, John P., KUSLIKIS, Benedict I., VAN RAFELGHEM, Marc J. et PETERSON, Richard E., 1991. Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *Journal of Biochemical Toxicology*. 1991. Vol. 6, n° 2, pp. 83-92. DOI 10.1002/jbt.2570060202.

WAN, Hin T., ZHAO, Yin G., LEUNG, Pik Y. et WONG, Chris K. C., 2014. Perinatal Exposure to Perfluorooctane Sulfonate Affects Glucose Metabolism in Adult Offspring. CHOWEN, Julie A. (éd.), *PLoS ONE*. 31 janvier 2014. Vol. 9, n° 1, pp. e87137. DOI 10.1371/journal.pone.0087137.

WANG, Zhanyun, DEWITT, Jamie C., HIGGINS, Christopher P. et COUSINS, Ian T., 2017. A Never-Ending Story of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)? *Environmental Science & Technology*. 7 mars 2017. Vol. 51, n° 5, pp. 2508-2518. DOI 10.1021/acs.est.6b04806.

WILHELM, Michael, KRAFT, Martin, RAUCHFUSS, Knut et HÖLZER, Jürgen, 2008. Assessment and Management of the First German Case of a Contamination with Perfluorinated Compounds (PFC) in the Region Sauerland, North Rhine-Westphalia. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2 juin 2008. Vol. 71, n° 11-12, pp. 725-733. DOI 10.1080/15287390801985216.

WOODS, Meghan M., LANPHEAR, Bruce P., BRAUN, Joseph M. et MCCANDLESS, Lawrence C., 2017. Gestational exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a Bayesian analysis of the HOME Study. *Environmental Health*. décembre 2017. Vol. 16, n° 1, pp. 115. DOI 10.1186/s12940-017-0332-3.

ZHAO, Wen, ZITZOW, Jeremiah D., WEAVER, Yi, EHRESMAN, David J., CHANG, Shu-Ching, BUTENHOFF, John L. et HAGENBUCH, Bruno, 2016. Organic Anion Transporting Polypeptides Contribute to the Disposition of Perfluoroalkyl Acids in Humans and Rats. *Toxicological Sciences*. 24 décembre 2016. pp. kfw236. DOI 10.1093/toxsci/kfw236.

Annexes

Annexe 1 : Poids \pm écart-type (en grammes) selon les génotypes, le jour de l'administration de PFOS et le jour du prélèvement sanguin.

Génotypes	Poids (en g)	
	Jour de l'administration	Jour du prélèvement
WT	22.0 \pm 2.04	23.7 \pm 2.14
CAR -/-	23.3 \pm 2.27	27.2 \pm 4.25
PXR -/-	22.1 \pm 1.79	25.1 \pm 2.81

Annexe 2 : Détail du nombre de souris prélevées chaque jour selon le génotype

Souris WT IV (N = 20)	
Nombre de souris	Jour de prélèvement
3	1
3	7
3	30
4	60
4	90
3	120

Souris WT VO (N = 21)	
Nombre de souris	Jour de prélèvement
3	1
3	7
3	30
4	60
4	90
4	120

Souris CAR -/- IV (N = 22)	
Nombre de souris	Jour de prélèvement
3	1
3	7
5	30
4	60
3	90
4	120

Souris CAR -/- VO (N = 20)	
Nombre de souris	Jour de prélèvement
3	1
3	7
3	30
4	60
3	90
4	120

Souris PXR -/- IV (N = 19)	
Nombre de souris	Jour de prélèvement
4	1
3	7
3	30
3	60
3	90
3	120

Souris PXR -/- VO (N = 19)	
Nombre de souris	Jour de prélèvement
3	1
4	7
3	30
3	60
3	90
3	120

Toxiconétique du PFOS par voie intraveineuse et orale chez la souris femelle adulte

Toxicokinetic of PFOS intravenously and orally administered in adult female mice

Mots-clés : PFOS, toxicocinétique, souris, femelle adulte, clairance plasmatique, biodisponibilité orale, volume de distribution à l'équilibre, temps de résidence moyen.

Résumé : L'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) est un polluant organique persistant dont la toxicité chez l'homme est très fortement suspectée. Le but de cette étude est d'établir, chez la souris femelle adulte, les paramètres toxicocinétiques (TK) du PFOS : clairance plasmatique, biodisponibilité, volume de distribution à l'équilibre, temps de résidence moyen chez des souris sauvages et des souris invalidées pour les récepteurs nucléaires CAR et PXR. Ces paramètres TK permettront d'établir le schéma d'exposition de ces souris par voie orale au PFOS requis pour reproduire les concentrations plasmatiques décrites chez la femme enceinte. Pour cela la cinétique temporelle des concentrations plasmatiques de PFOS a été évaluée suite à des administrations intraveineuses et orales de PFOS à des souris de différents génotypes. Les résultats montrent que les paramètres TK ne sont pas modifiés chez les souris invalidées pour CAR et PXR, ce qui suggère que ces récepteurs ne jouent pas un rôle prépondérant dans la régulation des mécanismes d'élimination de PFOS. Le schéma d'exposition au PFOS, identique pour les trois génotypes, a été établi.

Key words : PFOS, toxicokinetic, mice, adult female, plasma clearance rate, oral bioavailability, steady-state volume of distribution, mean residence time.

Abstract : PFOS is a persistent organic pollutant highly suspected of being toxic to humans. The aim of this study is to determine the PFOS toxicokinetic parameters (TK) for the adult female mouse : plasma clearance rate, oral bioavailability, steady-state volume of distribution, mean residence time, and to compare the TK parameters between the wild type mice and the KO mice for CAR and PXR receptors. These TK parameters allow us to determine the pattern of exposure of these orally exposed mice to PFOS, in order to reproduce the plasma concentrations reported in pregnant women. For that purpose, the time-dependent kinetic behavior of plasma concentrations of PFOS was set up after oral and intravenous administrations, for the three genotypes.

The results show that the TK parameters are not different for the KO mice for CAR and PXR receptors. This suggests that these receptors do not play a key role in the regulation of PFOS removal mechanisms. The identical pattern of exposure to PFOS for the three genotypes was determined.