



## Les PFAS, toxiques, mobiles et durables

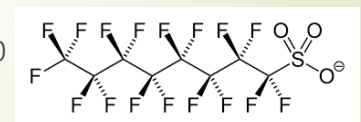
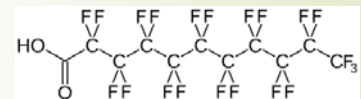
### Colloque de la Maison de la Chimie

Pr Xavier Coumoul  
 Université Paris Cité  
 Inserm UMR-S 1124 – HealthFex

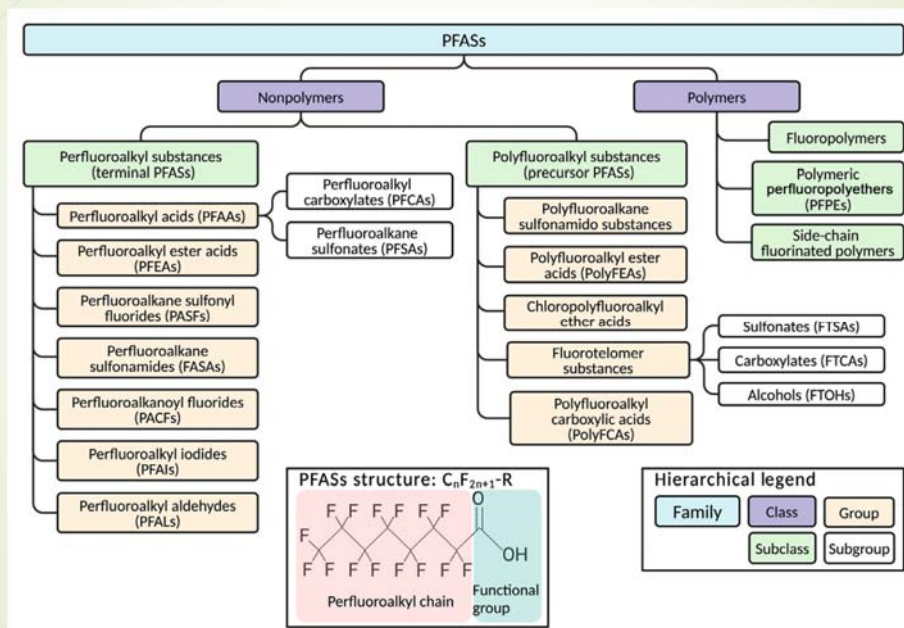


## PFAS: de quoi parle-t-on ?

- PFAS = Per et Poly Fluoro Alkyls Substances
- Molécules contenant une chaîne d'atomes de carbone (C) et de fluor (F)
- Liaisons fortes C-F
- Origine : humaine ou anthropogénique
- 11.800 composés fabriqués depuis les années 50
- 33 catégories / chimie complexe



## PFAS: de quoi parle-t-on ?



<https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.07.021>

## PFAS: pourquoi sont-elles produites ?

- Propriétés intéressantes et uniques
  - Imperméables
  - Antiadhésives
  - Hautement stables chimiquement et thermiquement
- Nombreux usages (en général plusieurs PFAS par objet)
  - Textile, imperméabilisants...
  - Cuisine: emballages alimentaires, poêles...
  - Mousses anti-incendie, peintures, ameublements, revêtements de sols...
  - Autres: cosmétiques, papier et carton,



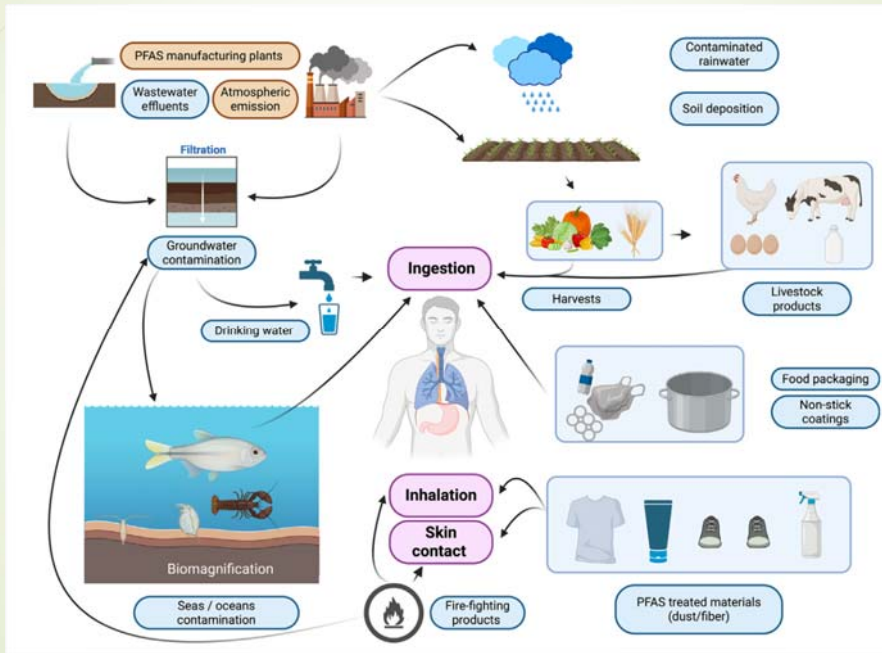
## PFAS: ...mais des propriétés qui posent questions

- Propriétés intéressantes et uniques
  - Imperméables
  - Antiadhésives
  - Hautement stables chimiquement et thermiquement
- Nombreux usages (en général plusieurs PFAS par objet)
- Persistance ?
- Large usage mais peu de données de toxicité ou d'exposition
  - >10.000 composés depuis les années 50...
  - ...4 PFAS évalués (CIRC)

## PFAS: contamination – comment ?

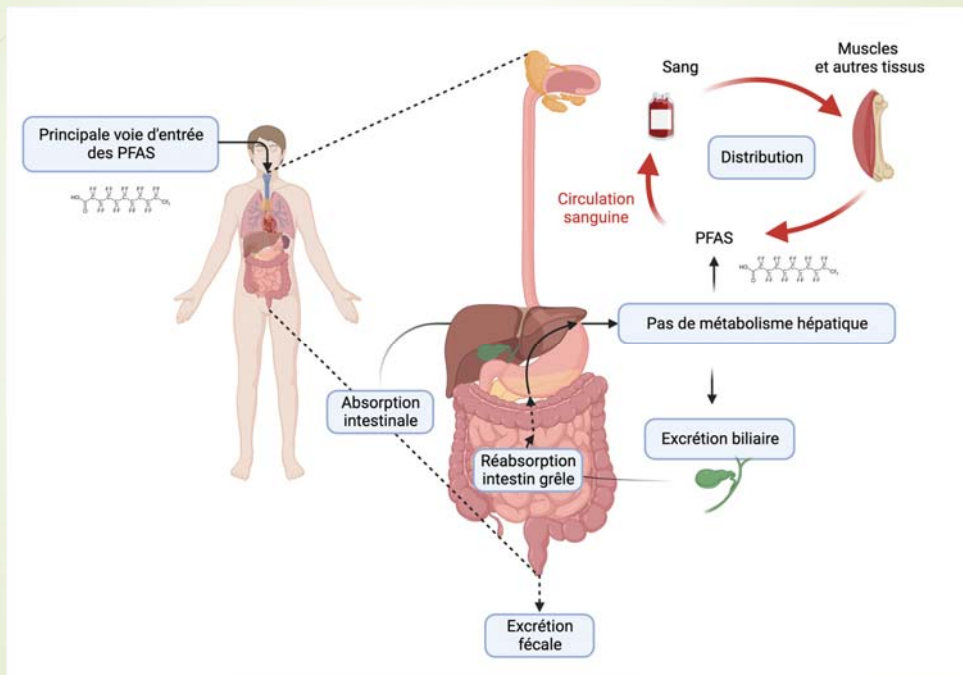
- Principalement par
  - ingestion d'aliments contaminés
  - l'air ambiant (intérieur)
- Liaison à l'albumine sanguine
- Pas ou peu de métabolisme
- Excrétion biliaire et urinaire mais ...
- Réabsorption
  - tubulaire par les transporteurs OAT par exemple du PFOA & PFOS
  - biliaire +++

# PFAS: contamination – comment ?



<https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.07.021>

# PFAS: contamination – comment ?



## PFAS: contamination – comment ?

- Principalement par
  - ingestion d'aliments contaminés
  - l'air ambiant (intérieur)
- Liaison à l'albumine sanguine
- Pas ou peu de métabolisme
- **Excrétion biliaire et urinaire mais ....**
- **Réabsorption**
  - Urinaire tubulaire par les transporteurs (OAT) (ex: PFOA & PFOS)
  - Biliaire +++

## PFAS: contamination et exposition

- En conséquence ->
  - PFOA et PFOS = POP (convention Stockholm) - demi-vie : ++ années
  - Composés plus courts (FTOH8:2) -> demi-vie plus courte (quelques jours)
- Concentrations sanguines en PFAS sont ~ plus ++ chez les H que chez les F
- Tendance à une exposition interne plus ++ -> populations niveau éducation ++
- Concentrations plus ++ : consommateurs de produits de mer, abats et œufs
- Augmentation de l'exposition avec l'âge
- Niveaux de dépassements par rapport aux valeurs recom. par l'EFSA fréquents
  - adolescents européens -> 14,26% en moyenne mais...
  - .... avec des pays > 20% surtout Europe de l'Ouest et du Nord

## PFAS: contamination et exposition

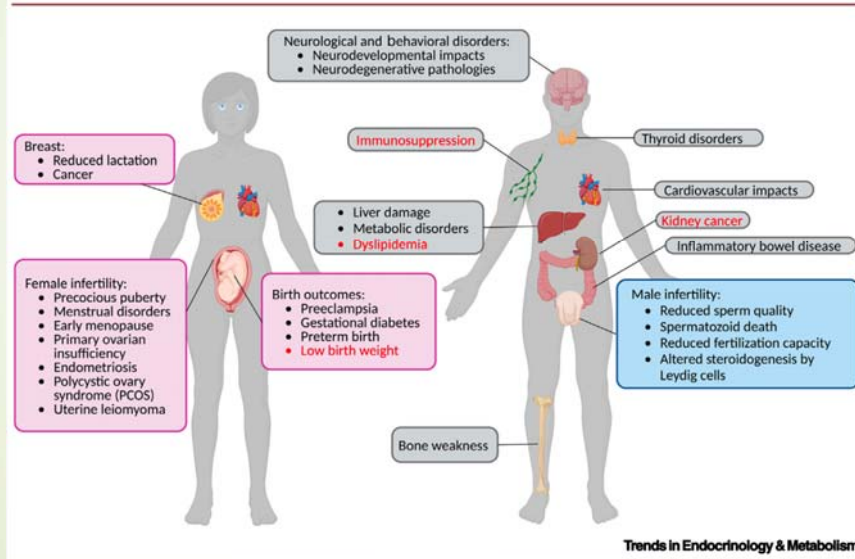
- En conséquence ->
  - PFOA et PFOS = POP (convention Stockholm) - demi-vie : ++ années
  - Composés plus courts (FTOH8:2) -> demi-vie plus courte (quelques jours)
- Concentrations sanguines en PFAS sont ~ plus ++ chez les H que chez les F
- Tendence à une exposition interne plus ++ -> populations niveau éducation +
- Concentrations plus ++ : consommateurs de produits de mer, abats et œufs.
- Augmentation de l'exposition avec l'âge
- Niveaux de dépassements par rapport aux valeurs recom. par l'EFSA fréquents:
  - adolescents européens -> 14,26% en moyenne mais...
  - .... avec des pays > 20% surtout Europe de l'Ouest et du Nord

## PFAS: contamination et exposition

- En conséquence ->
  - PFOA et PFOS = POP (convention Stockholm) - demi-vie : ++ années
  - Composés plus courts (FTOH8:2) -> demi-vie plus courte (quelques jours)
- Concentrations sanguines en PFAS sont ~ plus ++ chez les H que chez les F
- Tendence à une exposition interne plus ++ -> populations niveau éducation +
- Concentrations plus ++ : consommateurs de produits de mer, abats et œufs.
- Augmentation de l'exposition avec l'âge
- Niveaux de dépassements par rapport aux valeurs recom. par l'EFSA fréquents:
  - adolescents européens -> 14,26% en moyenne mais...
  - .... avec des pays > 20% surtout Europe de l'Ouest et du Nord

## PFAS: contamination = toxicité ?

Summary of the adverse health effects associated with human exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)



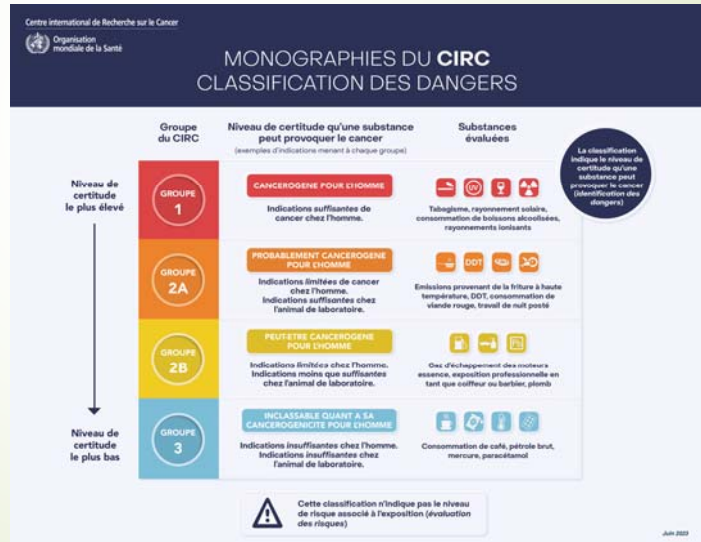
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.07.021>

## PFAS: contamination = toxicité ?

- Effets sur la santé :
  - cancérigènes,
  - reprotoxiques,
  - immunotoxiques,
  - perturbations endocriniennes et métaboliques (lipides)
- Dépend de la nature des PFAS
  - chaîne carbonée
  - nombre de fluorures
  - fonctionnalisation (carboxylique ou sulfonique)
- Difficulté de distinguer exposition au PFOS/PFOA et autres PFAS (mélanges)

# Effets cancérigènes

- IARC: PFOA = 1 (cancérigène), preuves limitées chez l' être humain / animal



# Effets cancérigènes

- IARC: PFOA = 1 (cancérigène), preuves limitées chez l' être humain / animal
- IARC: PFOS = 2B (probablement cancérigène)



- US-EPA: PFOA et PFOS = « probablement cancérigènes pour l'humain »



## Autres effets

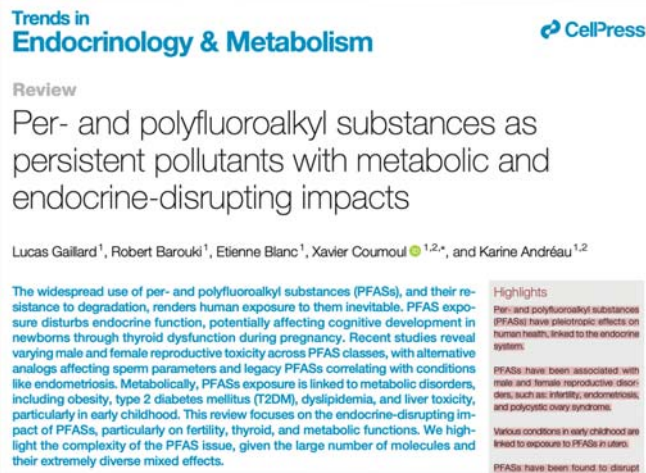
- **Hépatotoxique:**
  - augmentation taille et nombre des péroxysomes
  - hypertrophie cellulaire hépatocytes
- **Métabolique** (Ho et al, Rosen, 2022):
  - augmentation de la dégradation des acides gras ( $\beta$ -oxydation)
  - PFOS -> altération [cholestérol] sanguin
- **Thyroïdien**
  - Hyperplasie de l'épithélium du follicule thyroïdien chez le rat
  - Hypertrophie de l'épithélium du follicule thyroïdien chez le rat



## Autres effets

- **Immunotoxicité**
  - [PFOA] sanguins et baisse des niveaux d'Ac (mais pas PFOS) (Bil & Ehrlich, 2023)
- **Développement**
  - [PFAS] sanguins et réduction des poids de naissance (Engström 2022)
  - PFOA – souris -> altération du squelette
  - PFOS – souris -> poids diminué portée, retard ouverture yeux
  - PFNA – souris -> poids diminué portée

## Autres effets – perturbation endocrinienne



<https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.07.021>

## Autres effets – perturbations endocrinienne et métabolique

- Troubles de la reproduction chez l'homme et la femme, tels que
  - reproduction chez l'homme et la femme
  - Infertilité
  - endométriose et le syndrome des ovaires polykystiques,
- Diverses affections de la petite enfance - liées à l'exposition aux PFAS in utero.
- Perturbations thyroïdiennes (fonction thyroïdienne et synthèse des hormones).
- Dyslipidémie -> trouble métabolique ++ associé à l'exposition aux PFAS

# PFAS toxicité – par quels mécanismes ?

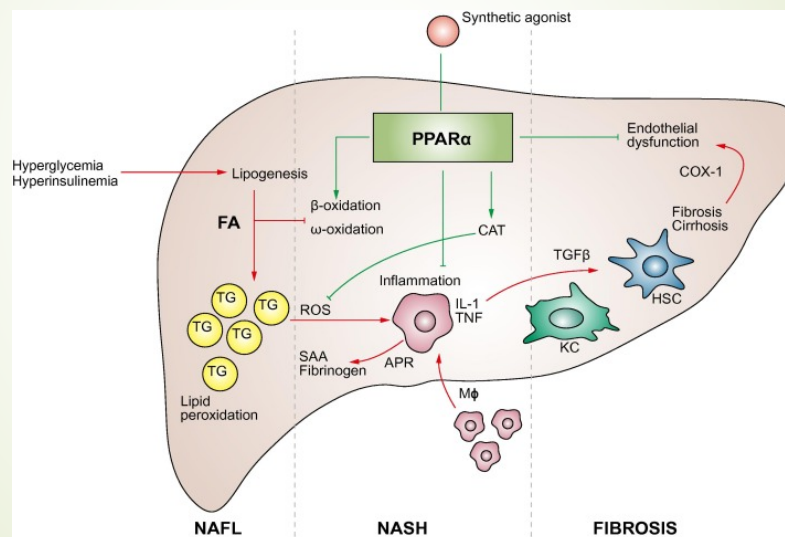
## PPAR-alpha – un régulateur du métabolisme lipidique

- Récepteur nucléaire (foie, cœur, rein...),
- Possède des ligands endogènes
  - acides gras
  - dérivés d'eicosanoïdes
- Est activé par des médicaments : fibrates
  - absorption et
  - catabolisme des acides gras ( $\beta$ -oxydation)

XX

# Le PPAR-alpha

## PPAR-alpha – un régulateur du métabolisme lipidique



<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.039>

## Le PPAR-alpha

- Récepteur nucléaire (foie, cœur, rein...),
- Possède des ligands endogènes
  - acides gras
  - dérivés d'eicosanoïdes
- Est activé par des médicaments : fibrates
  - absorption et
  - catabolisme des acides gras ( $\beta$ -oxydation)

XX

## PFAS toxicité – par quels mécanismes ?

- **PFOA, PFOS, PFUnA, PFHpA, PFDODA**
  - Ligands du PPAR-alpha (dépend de la « fonctionalisation », taille chaîne)
  - Impact sur
    - métabolisme des acides gras,
    - synthèse des peroxisomes
    - fonction du protéasome
    - réponse inflammatoire

# PFAS toxicité – par quels mécanismes ?

## Autres mécanismes

- ▶ **Autres récepteurs nucléaires perturbés**
  - ▶ **PPAR-gamma** (même famille que PPAR-alpha)
  - ▶ **CAR** : récepteur de molécules étrangères à l'organisme
  - ▶ **ER-alpha** (récepteur œstrogènes)
- ▶ **Stress oxydant**

# Réglementation

- ▶ **Au niveau international, seules**
  - ▶ 2 substances classées par le **CIRC**, niveaux eau potable fixés par **US-EPA**
  - ▶ 3 substances sont réglementées et
  - ▶ 1 seule est interdite sans dérogation
- ▶ La **Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants (2001)**
  - ▶ Limite la production, l'utilisation et la mise sur le marché du PFOS depuis 2009
  - ▶ Interdit la production, l'utilisation et la mise sur le marché
    - ▶ du PFOA depuis 2019, sauf dérogations
    - ▶ du PFHxS depuis le mois de juin 2022.
- ▶ D'autres composés (acides perfluorocarboxyliques à longue chaîne (C9-C21 PFCAs)) en cours d'évaluation pour une éventuelle inclusion



# Réglementation

## ■ Réglementations spécifiques :

- **Règlement (UE) 2022/2388 :**
  - Depuis le 1er janvier 2023
  - Établit des teneurs maximales pour quatre PFAS (PFOS, PFOA, PFNA et PFHxS)
  - Certaines denrées alimentaires d'origine animale (œufs, viandes, poissons, crustacés).
- **Directive (UE) 2020/2184 :**
  - relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine
  - fixe une limite de qualité de 0,10 µg/L pour la somme de 20 PFAS dans l'eau potable.
  - Les États membres doivent se conformer à cette directive d'ici le 12 janvier 2026.



# Réglementation

## ■ Propositions de restrictions :

- **Restriction large des PFAS :**
  - En janvier 2023
  - 5 pays européens (Allemagne, Danemark, Pays-Bas, Norvège et Suède)
  - Proposition à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA)
  - Visant à interdire la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation de tous les PFAS
  - Cette proposition est actuellement en cours d'évaluation.
- **Mousses anti-incendie :**
  - Une proposition distincte, introduite en janvier 2022,
  - Vise à restreindre l'utilisation des PFAS dans les mousses anti-incendie.
  - Les comités scientifiques de l'ECHA ont soutenu cette proposition en juin 2023
  - Une décision de la Commission européenne est attendue prochainement.

## Cadre SSbD européen

- Safe-and-Sustainable-by-Design
- Intégration proactive de la sécurité, de la durabilité et de la fonctionnalité
- **Les PFAS n'auraient pas été mis sur le marché sur la base de ces critères**
- Deux phases
  - Conception/refonte (éviter les substances préoccupantes)
  - Évaluation (danger, exposition, risque)
- Avantages : éviter des alternatives regrettables
- Défis : lacunes dans les données, interopérabilité, arbitrages en matière de notation, pertinence socio-économique

## Conclusion

- Chimie complexe -> 1 composé / effet différent / autre composé
- **Nombreuses applications industrielles**
  - Exposition humaine importante (objets du quotidien)
  - Persistance
- **Nombreux effets sur la santé**
  - Dépendent doses, temps et période d'exposition
  - Diminution des [PFOS et PFOA] sang. au cours des dernières années mais...
  - .....pas le cas des **autres PFAS** (Richterova et al., 2022).
  - Effets mélanges ???
- **Evaluation EFSA -> 4 composés**
  - « Tolerable weekly intake » : 4.4 ng/kg p.c/sem. pour la  $\Sigma$  PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS
  - Autres PFAS ?

# Remerciements

- Maison de la Chimie
- Comité Scientifique
- Mme Pascale BRIDOU BUFFET
  
- Inserm / Université Paris Cité
- HealthFex / Metatox
  
- Nos financeurs: ANR, ANSES, EU...

