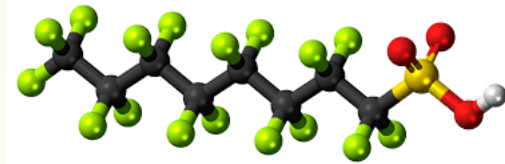


Effets des PFAS sur la santé humaine



Webinaire France urbaine

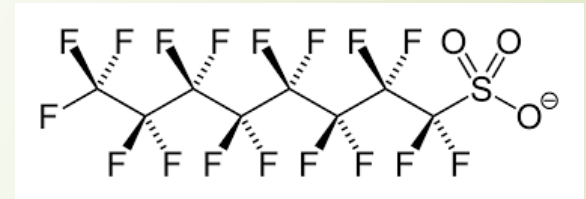
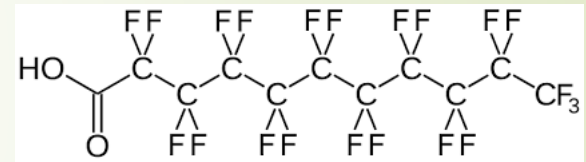
L'impact sanitaire des polluants éternels, que sait-on aujourd'hui ?

Pr Xavier Coumoul
Université Paris Cité
Inserm UMR-S 1124 – T3S



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
- 9 000 composés fabriqués depuis les années 50
- 33 catégories / chimie complexe



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,





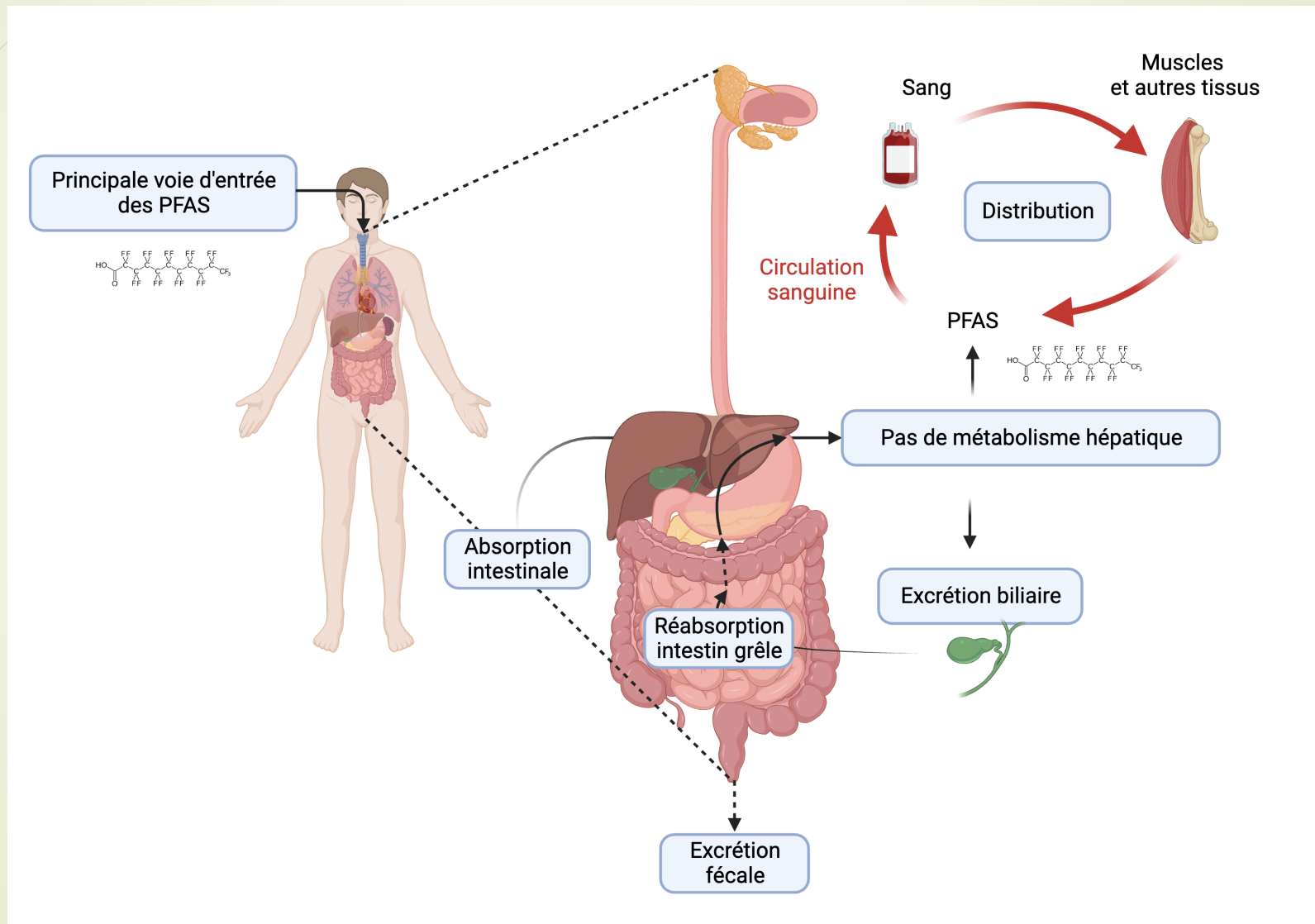
PFAS: mais des propriétés qui posent questions...

- 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**
 - 9 000 composés depuis les années 50... l'EFSA a récemment évalué 4 PFAS
 - PFAS mais aussi PFAA (perfluoroalkyl acids), plus persistants

PFAS: contamination – comment ?

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

PFAS: contamination – comment ?



PFAS: contamination – comment ?

- Principalement par
 - ingestion d'aliments contaminés
 - l'air ambiant (intérieur)
- Liaison à l'albumine sanguine
- Pas de métabolisme
- **Excrétion biliaire et urinaire mais**
- **Réabsorption**
 - tubulaire par les transporteurs OAT par exemple du 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 fréquent:
 - ▶ adolescents européens -> 14,26% en moyenne mais....
 - ▶ avec des pays > 20% surtout Europe de l'Ouest et du Nord



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 fluors
 - fonctionnalisation (carboxylique ou sulfonique)
- Difficulté de distinguer exposition au PFOS/PFOA et autres PFAS (mélanges)

Effets cancérigènes

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

Centre international de Recherche sur le Cancer
Organisation mondiale de la Santé

MONOGRAPHIES DU CIRC CLASSIFICATION DES DANGERS

	Groupe du CIRC	Niveau de certitude qu'une substance peut provoquer le cancer (exemples d'indications menant à chaque groupe)	Substances évaluées
Niveau de certitude le plus élevé	GROUPE 1	CANCEROGENE POUR L'HOMME Indications <i>suffisantes</i> de cancer chez l'homme.	 Tabagisme, rayonnement solaire, consommation de boissons alcoolisées, rayonnements ionisants
	GROUPE 2A	PROBABLEMENT CANCEROGENE POUR L'HOMME Indications <i>limitées</i> de cancer chez l'homme. Indications <i>suffisantes</i> chez l'animal de laboratoire.	 Emissions provenant de la friture à haute température, DDT, consommation de viande rouge, travail de nuit posté
	GROUPE 2B	PEUT-ETRE CANCEROGENE POUR L'HOMME Indications <i>limitées</i> chez l'homme. Indications <i>moins que suffisantes</i> chez l'animal de laboratoire.	 Gaz d'échappement des moteurs essence, exposition professionnelle en tant que coiffeur ou barbier, plomb
Niveau de certitude le plus bas	GROUPE 3	INCLASSABLE QUANT A SA CANCEROGENICITE POUR L'HOMME Indications <i>insuffisantes</i> chez l'homme. Indications <i>insuffisantes</i> chez l'animal de laboratoire.	 Consommation de café, pétrole brut, mercure, paracétamol

La classification indique le niveau de certitude qu'une substance peut provoquer le cancer (identification des dangers)

⚠ Cette classification n'indique pas le niveau de risque associé à l'exposition (évaluation des risques)

Juin 2023

Effets cancérigènes

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

Centre International de Recherche sur le Cancer
Organisation mondiale de la Santé

MONOGRAPHIES DU CIRC CLASSIFICATION DES DANGERS

(exemples d'indications menant à chaque groupe)

Groupes du CIRC	Niveau de certitude qu'une substance peut provoquer le cancer	Substances évaluées
GROUPE 1	CANCÉROGÈNE POUR L'HOMME Indications suffisantes de cancer chez l'homme.	Tabacisme, rayonnement solaire, consommation de boissons alcoolisées, rayonnements ionisants
GROUPE 2A	PROBABLEMENT CANCÉROGÈNE POUR L'HOMME Indications limitées de cancer chez l'homme. Indications suffisantes chez l'animal de laboratoire.	Emissions provenant de la friture à haute température, OTC, consommation de viande rouge, travail de nuit posté
GROUPE 2B	PEUT-ÊTRE CANCÉROGÈNE POUR L'HOMME Indications limitées chez l'homme. Indications moins que suffisantes chez l'animal de laboratoire.	Gas d'échappement des moteurs essence, exposition professionnelle en tant que coiffeur ou barbier, plomb
GROUPE 3	INCLASSABLE QUANT À SA CANCÉROGÉNÉCITÉ POUR L'HOMME Indications insuffisantes chez l'homme. Indications insuffisantes chez l'animal de laboratoire.	Consommation de café, pétrole brut, mercure paraélémentaire

Le niveau de certitude le plus élevé

Le niveau de certitude le plus bas

La classification indique le niveau de certitude qu'une substance peut provoquer le cancer (identification des dangers)

Cette classification n'indique pas le niveau de risque associé à l'exposition (évaluation des risques)

juin 2022

- US-EPA: PFOS non établi



Autres effets

- **Hépatotoxique:**

- augmentation taille et nombre des péroxysomes ->
- hypertrophie cellulaire hépatocytes

- **Métabolique** (Ho et al, Rosen, 2022):

- augmentation taille et nombre des péroxysomes ->
- augmentation de la β -oxydation (lipides)
- 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

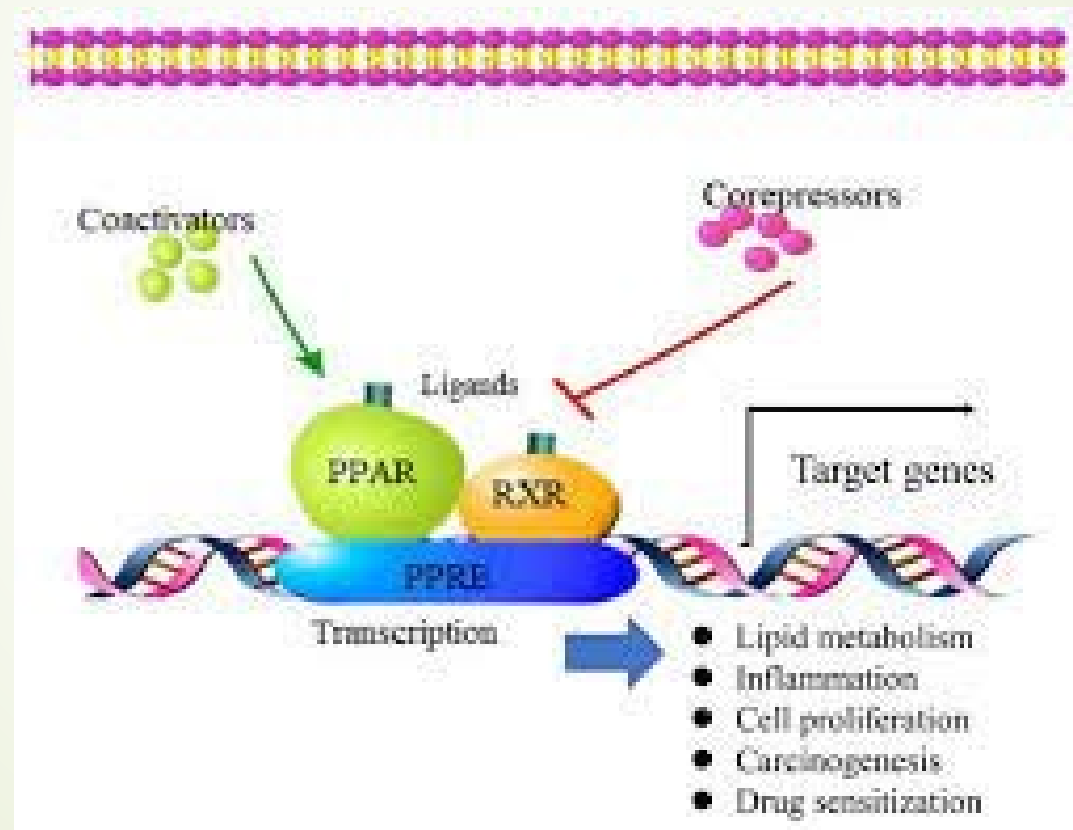
PFAS toxicité – par quels mécanismes ?

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 (β -oxydation)

PFAS toxicité – par quels mécanismes ?

PPAR-alpha



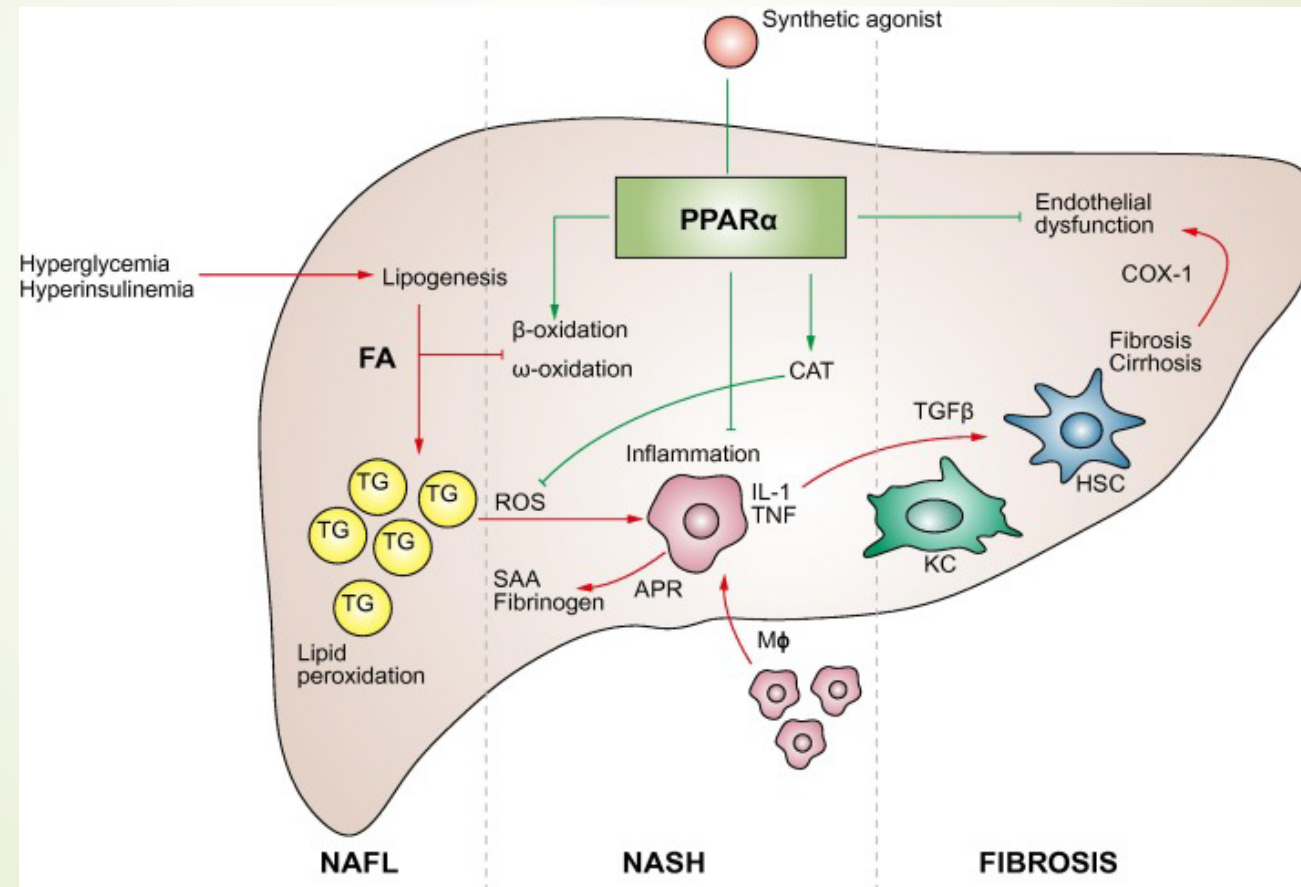
PFAS toxicité – par quels mécanismes ?

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 (β -oxydation)

PFAS toxicité – par quels mécanismes ?

PPAR-alpha – un régulateur du métabolisme lipidique



PFAS toxicité – par quels mécanismes ?

PPAR-alpha – un régulateur du métabolisme lipidique

- ▶ 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**
 - ▶ 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 le mois de juillet 2020, sauf dérogations
 - ▶ du PFHxS depuis le mois de juin 2022.
- ▶ Existe des dérogations (production, usage)



Réglementation

► Au niveau EU

- Limite la production, l'utilisation et la mise sur le marché du PFOS depuis 2010
- Interdit le PFOA depuis 2020 avec ses dérogations
- Identifie des substances préoccupantes : HFPO-DA, PFBS, PFHxS, PFHxA, PFHpA

► Existence d'initiatives de restrictions :

*le 13 janvier 2023, une proposition de restriction des PFAS persistantes a été présentée à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) par cinq pays européens (Allemagne, Danemark, Norvège, Pays-Bas, Suède) avec le soutien de la France :
limitation des PFAS après 18 mois (interdiction totale ou avec dérogations).*



Conclusion



- Chimie complexe -> 1 composé / effet différent / autre composé
- **Nombreuses applications industrielles**
 - **Exposition humaine importante** (objets du quotidien)
 - **Persistence**
- **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 Σ PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS
 - Autres PFAS ?