

Laurent EMORINE

**Carrière au CNRS, 1981-2020, Directeur de Recherches
Immunologie, Pharmacologie & Biologie Structurale**

**Mécanismes par lesquels l'organisme perçoit et répond
à des modifications de son environnement**

Habitant du Gard, intérêt pour les PFAS depuis mars 2024 ...



Affirmations contradictoires au sujet de la toxicité des PFAS alternatifs

La toxicité des **PFAS historiques** est reconnue

- * elle est due à leurs **longues chaînes hydrophobes** ;
 - persistance/bioaccumulation dans l'organisme
 - effets cellulaires néfastes
- * l'industrie a donc développé des **PFAS alternatifs** à **chaînes courtes moins hydrophobes**

qui sont prétendument non toxiques

Les PFAS dans les eaux du Gard : TFA et TA

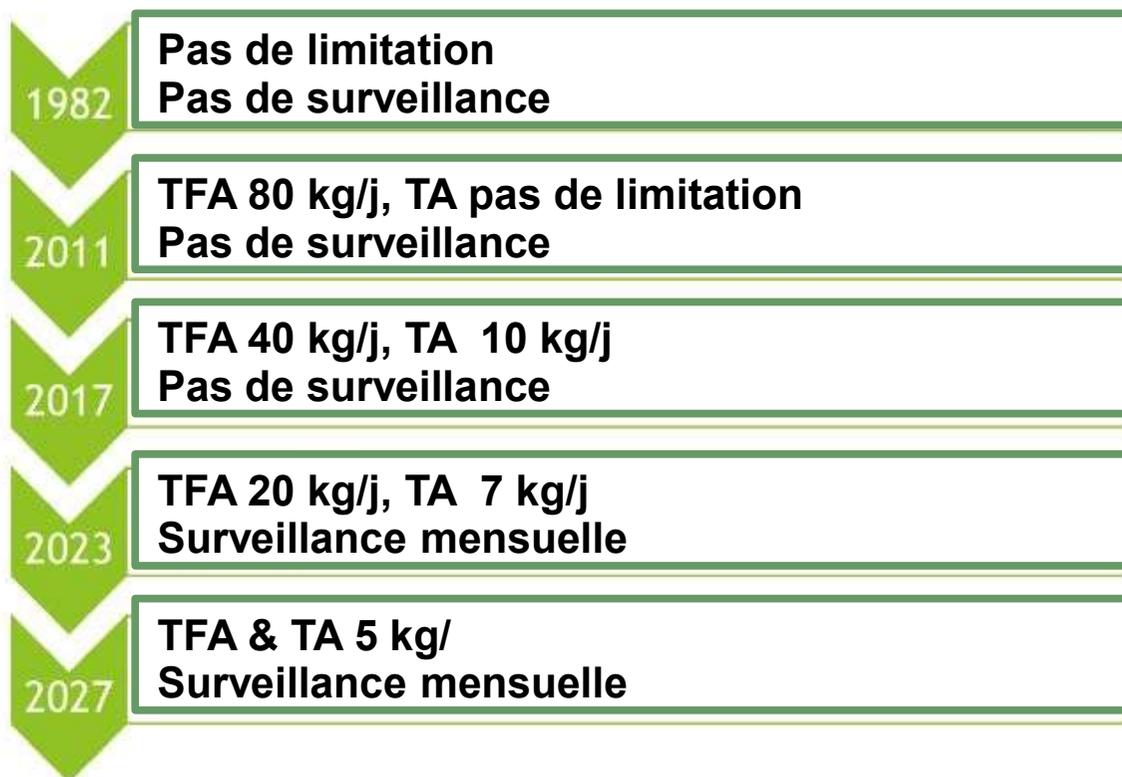


Source : <https://www.generations-futures.fr/> et <https://reporterre.net/>

**Ces analyses montrent la situation
en 2024, cependant ...**

Des rejets connus et autorisés

Février 2024



**Exposition massive et quotidienne depuis 40 ans;
la discussion sur le caractère non-bioaccumulable des PFAS
à chaîne courte est peu pertinente**

**Les mécanismes d'action connus
des PFAS sur la santé humaine ;**

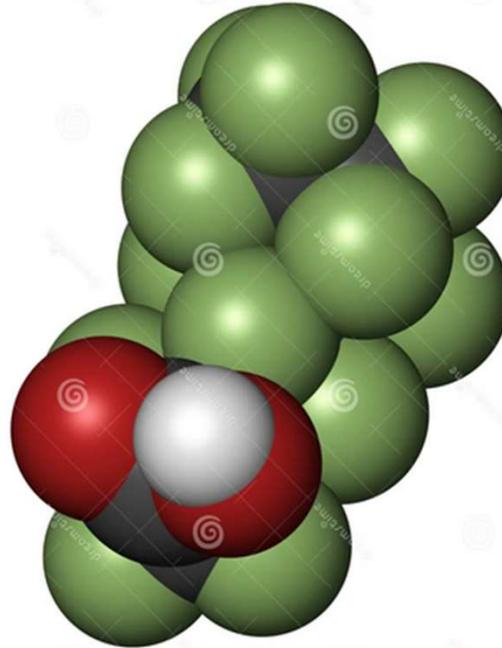
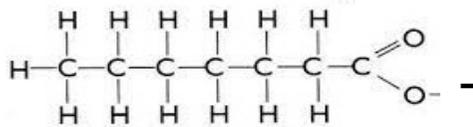
**sur la base des PFAS historiques
à chaîne longue : PFOA, PFOS,
PFHxS, PFNA, ...**

**Un des mode d'action de ces
PFAS dans les cellules est du aux
propriétés de leurs longues
chaînes carbonées, **mais ...****

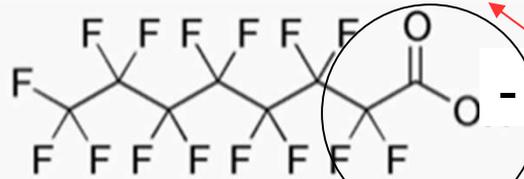
PFOA et TFA



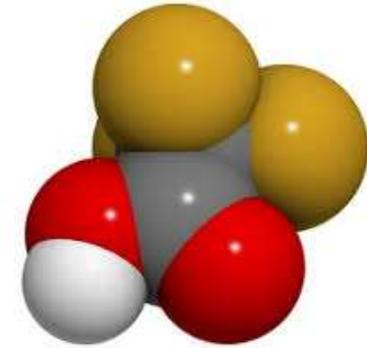
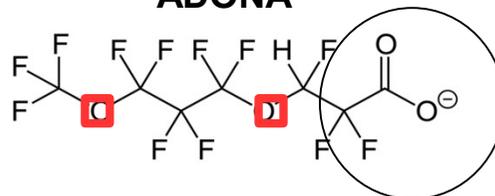
Acides gras



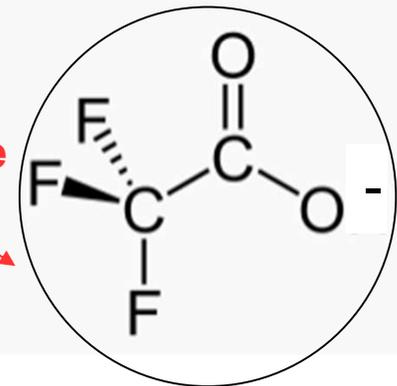
Acide perfluorooctanoïque



ADONA

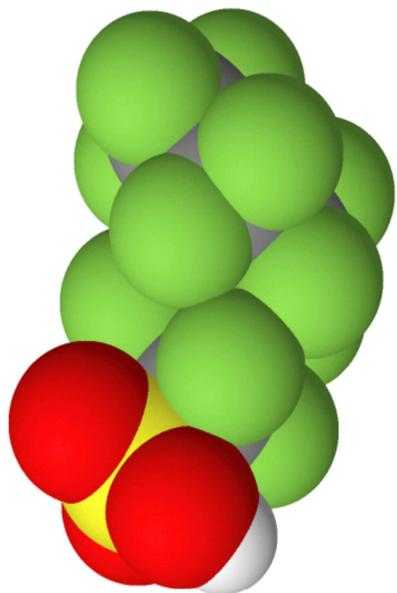


Acide trifluoroacétique

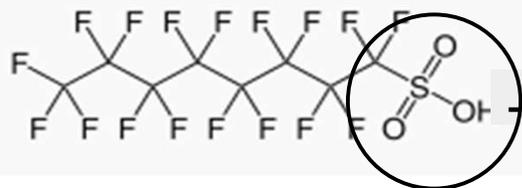


Anion
carboxylate

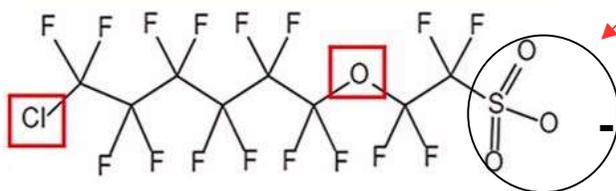
PFOS et TA



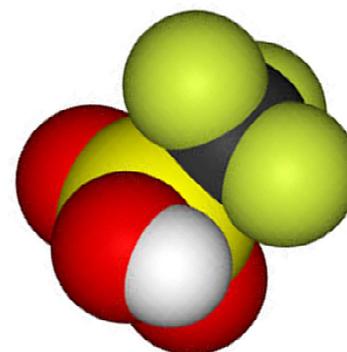
Acide perfluorooctanesulfonique



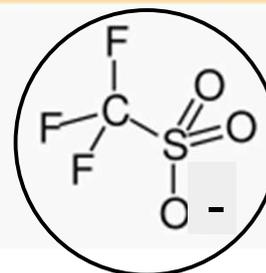
6:2 Cl-PFESA



**Anion
sulfate**



**Acide
trifluorométhanesulfonique**

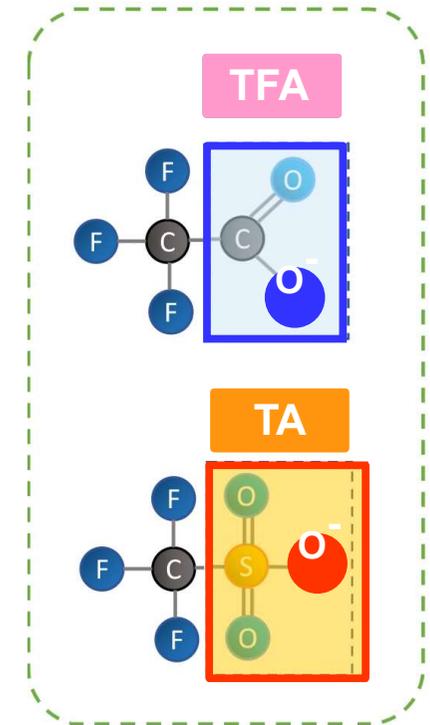
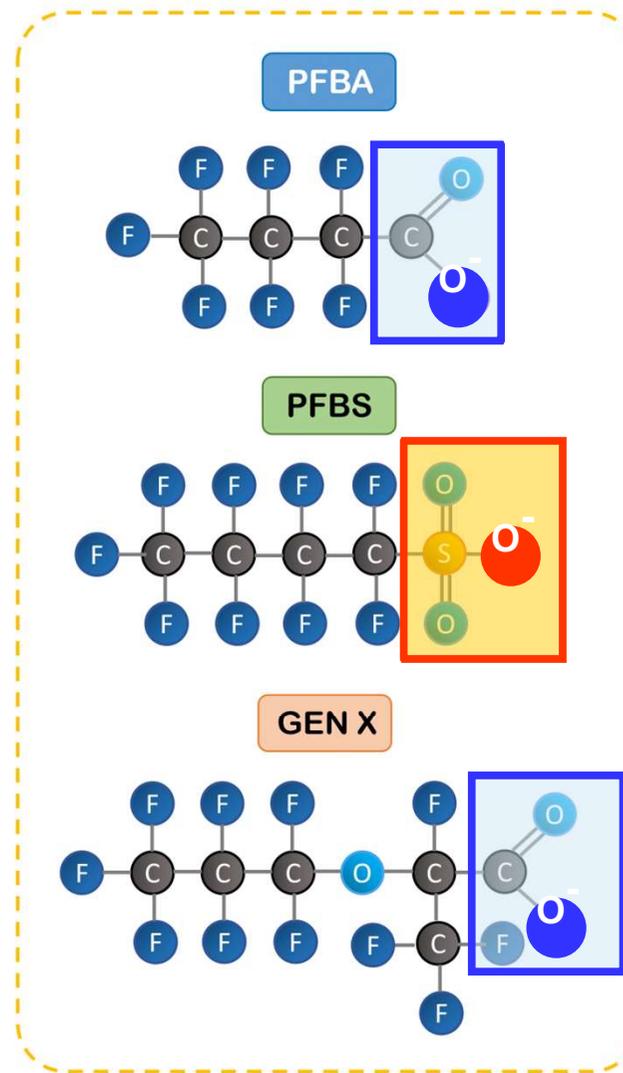
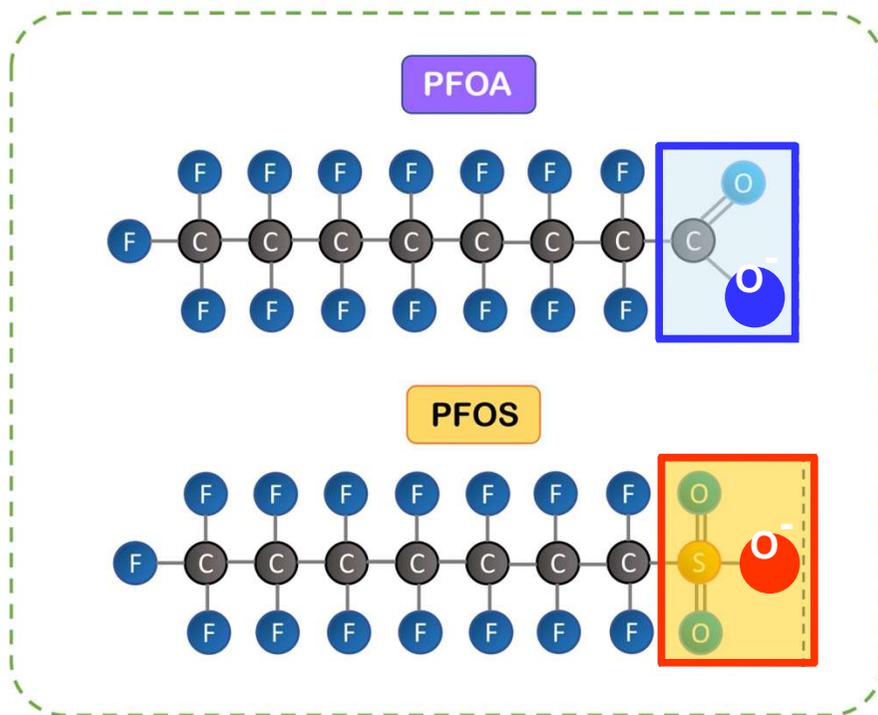


LA MAJORITE DES PFAS SONT DES ANIONS

CARBOXYLATE OU **SULFATE**

PFAS historiques
chaînes longues

PFAS alternatifs
courtes, ultra-courtes, éthers



Aux pH physiologiques ~7

Les PFAS sont une sorte d'outils multifonction

avec leur **chaîne carbonée** ;
des lames longues, courtes, crantées ...



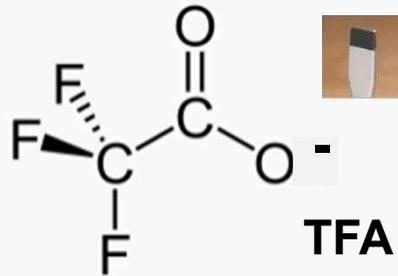
et

leur **groupe anionique** ;
des embouts de tournevis, plats,
cruciformes ...

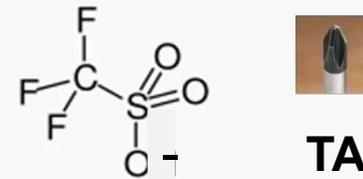


Des anions apparentés aux PFAS jouent des rôles essentiels dans l'organisme

Anion carboxylate

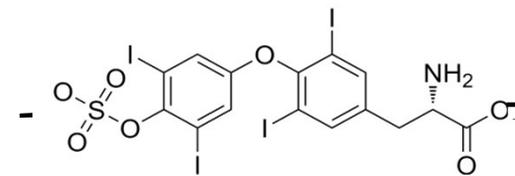
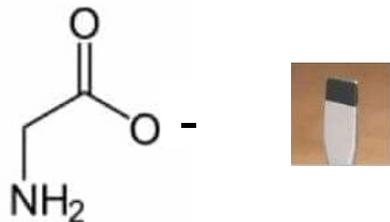


Anion sulfate



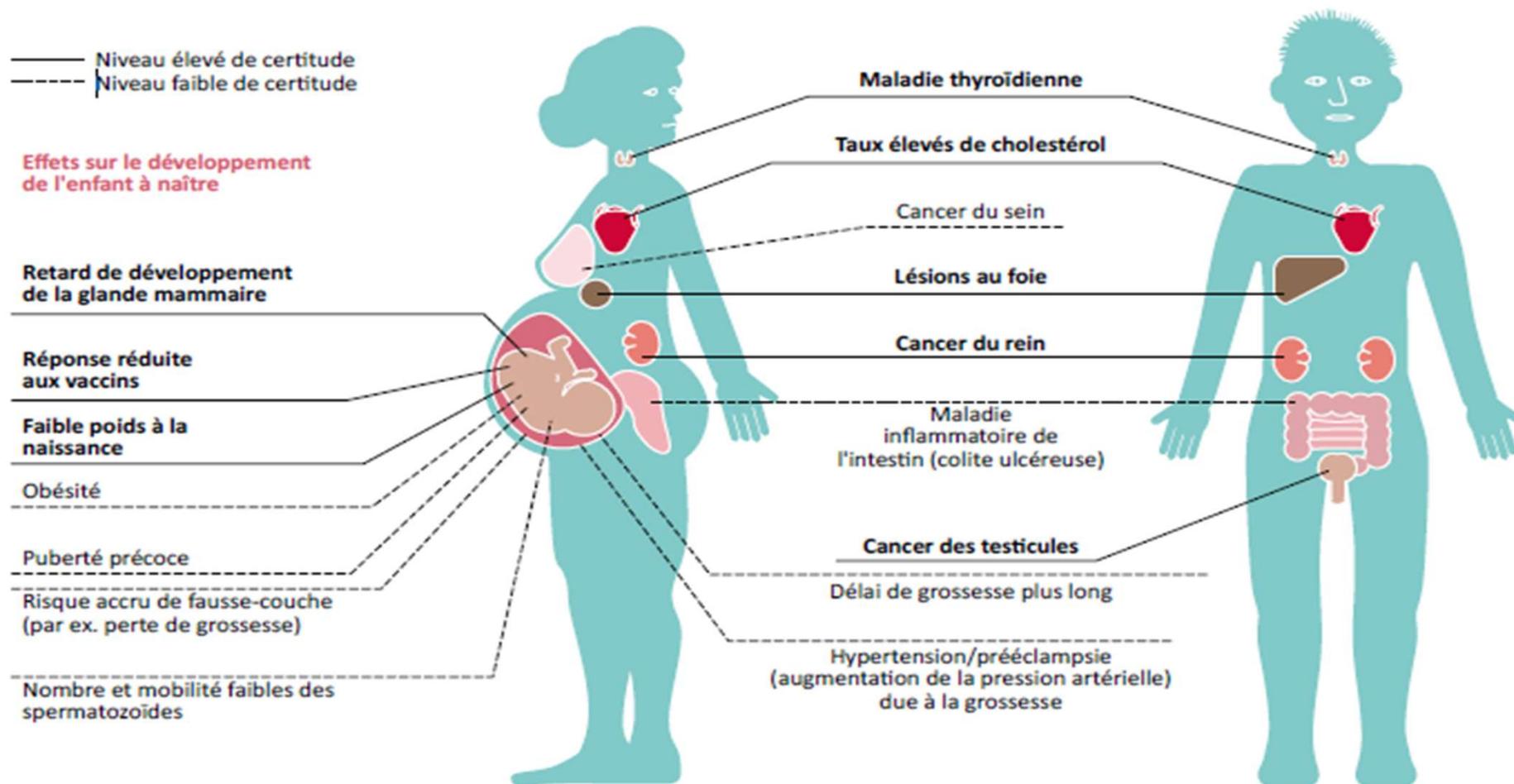
Les **acides aminés** sont indispensables à la fabrication des protéines et de plusieurs hormones. Ce sont des précurseurs pour la production de l'énergie cellulaire.

La sulfatation du **cholestérol**, des **hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes** contrôle leurs activités dans la reproduction, le métabolisme et le cancer.



Thyroxine-Sulfate

Effets des PFAS sur la santé



Les risques des PFAS sur la santé. Sources:

US National Toxicology Program, (2016); C8 Health Project Reports, (2012); WHO IARC, (2017); Barry et al., (2013); Fenton et al., (2009); and White et al., (2011). • © European Environment Agency

PFOA, risque de tumeur du pancréas et de l'utérus, baisse de l'immunité (CIRC, 2024)

Augmentation du stress oxydant à l'origine du cancer

**Quasiment aucun organe
n'est épargné.**

Pourquoi ?

Foie et reins : fonctions majeures dans le contrôle qualité du sang

Les nutriments sont assimilés dans les intestins et distribués dans les tissus par le sang où ils peuvent aussi parvenir par la respiration

Les produits toxiques ou non-assimilables sont éliminés :

- par les selles directement ou, après passage et transformation dans le foie, en retournant aux intestins sous forme de sels biliaires**
- par les reins s'ils passent dans le sang**

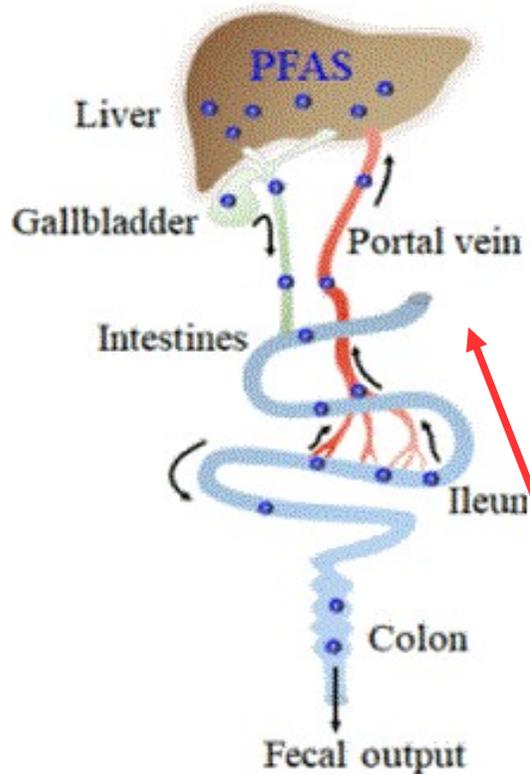
**LES PFAS NE SONT NI ASSIMILABLES,
NI BIOTRANSFORMABLES !**

Que deviennent-ils ?

Persistance/bioaccumulation des PFAS dans les systèmes digestifs et rénaux et dans le sang

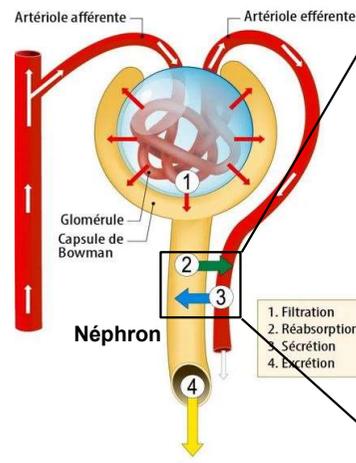
Rôle des transporteurs d'anions

Navette intestins/foie

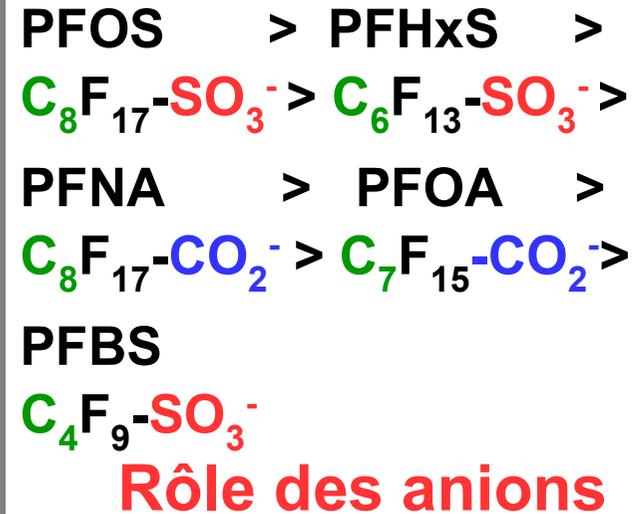


Huiming Cao et al. Environmental Science & Technology 56(5), 2022

Navette sang/reins



Plusieurs inhibiteurs des OAT sont



Shan Niu et al. Environmental Health Perspectives 131(7), 2023.

OAT, URAT et OST ; transporteurs d'anions organiques également impliqués dans la navette intestins/foie. Les PFAS sont des anions



**Les transporteurs d'anions organiques sont
présents dans la majorité de nos tissus
ils participent au passage des PFAS du sang
vers divers organes ;
reins, foie, placenta, testicules, seins, pulpe
dentaire ...**

Le site actif de ces transporteurs présente des éléments



avec lesquels les anions PFAS



interagissent

Modes d'action des PFAS

Le mode d'action des PFAS historiques dû à la longueur de leurs chaînes carbonées hydrophobes n'est pas ou peu applicable aux PFAS alternatifs à chaînes courtes

Modes d'action des PFAS

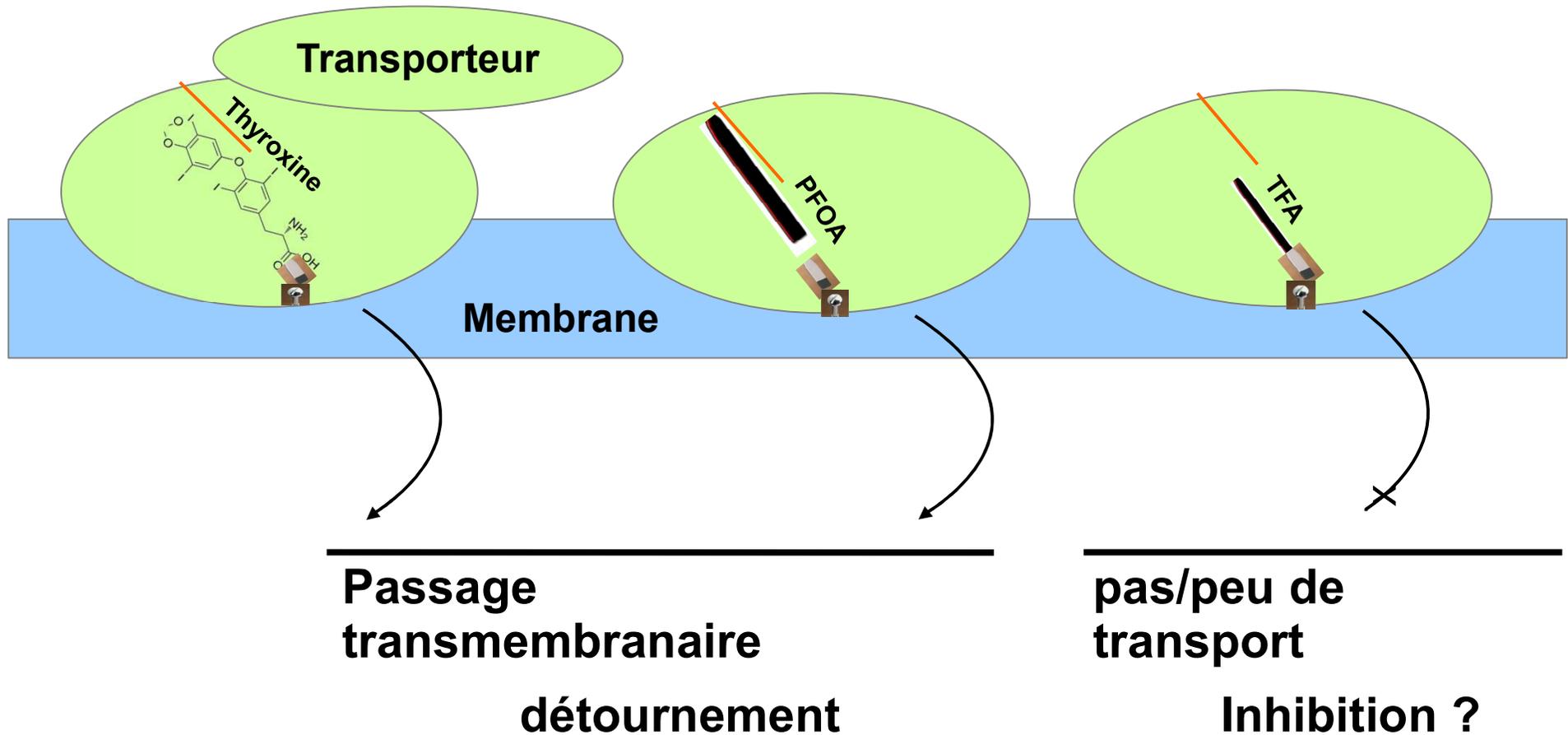
Mais les PFAS historiques interagissent aussi avec des transporteurs d'anions

Ceux-ci maintiennent l'équilibre de l'organisme en assurant la distribution entre le sang et les tissus de composés essentiels à leurs activités, sucres, acides aminés, nucléotides, hormones ...

Ces interactions reposent en partie sur les groupements anioniques présents à l'extrémité de la majorité des PFAS

Elles sont certainement applicables aux PFAS alternatifs avec une chaîne courte, comme le TFA et le TA

Modes d'actions des PFAS



Conséquences

* **Persistance des PFAS dans les organes** (intestins, foie, reins, sang ...) de quelques heures à plusieurs années en fonction de la longueur de leur chaîne

* Quelque soit la longueur de leur chaîne,
détournement / inhibition des systèmes de transport d'anions ;

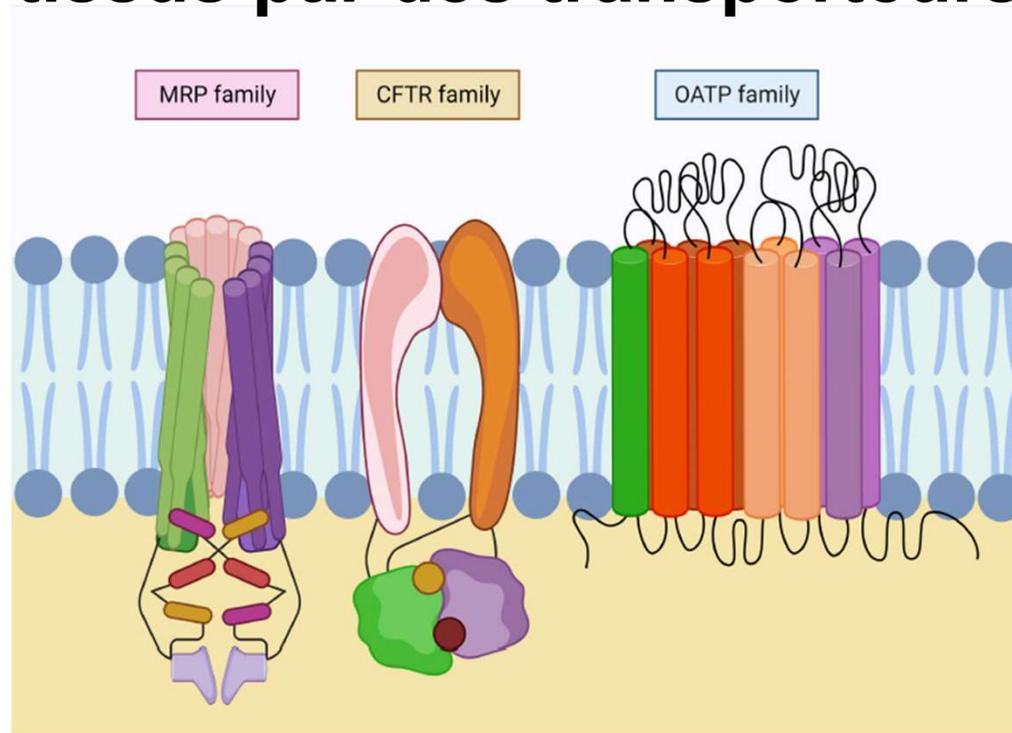
- intoxication rénale, hépatique et sanguine
- perturbation du trafic inter-organes de composés essentiels

=> **dérèglements de nombreux métabolismes** (études épidémiologiques, études expérimentales)

- du **cholestérol** (précurseur des stéroïdes, acides biliaires)
- des **acides aminés** ; aspartate trans-aminase, alanine amino-transférase
- du **glutathion (Glu-Cys-Gly)** ; γ -glutamyl-transférase, glutathion-peroxydase, glutathion S-transférase ...

Le glutathion est une des premières ligne de défense contre les radicaux oxygénés

Il est principalement produit par le foie et délivré dans les tissus par des transporteurs d'anions



La perturbation de son transport/métabolisme peut induire
une augmentation du stress oxydant à l'origine du cancer

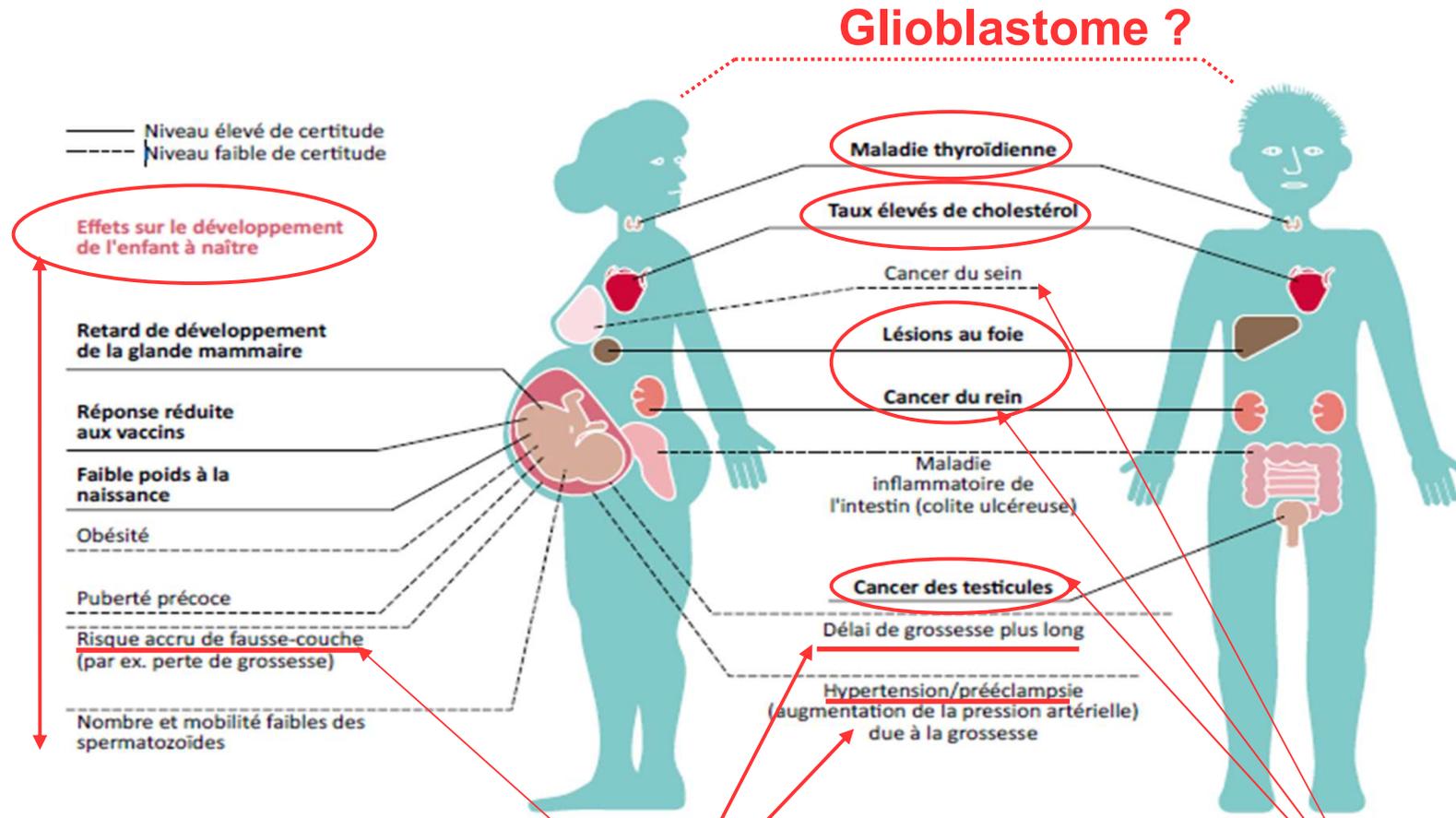
**En interférant avec les transporteurs d'anions,
véritables agents de la circulation contrôlant le
trafic de multiples substrats dans la majorité
des tissus, tous les PFAS**

qu'ils soient historiques à chaîne longue

ou alternatifs à chaîne courte **et même s'ils ne
sont pas ou peu transportés,**

**peuvent affecter le fonctionnement de
nombreux métabolismes**

TRANSPORTEURS D'ANIONS ET PATHOGENICITE DES PFAS ALTERNATIFS



Foie, reins, tissus endocrines, thyroïde, pancréas, testicule, placenta/embryon

Ces effets pourraient être plus sévères **dans un contexte de stress oxydant** ou chez certains individus (susceptibilité génétique, synergie avec d'autres polluants environnementaux), particulièrement lors d'expositions prolongées ...

L'ensemble de ces observations remet en cause la prétendue innocuité des PFAS alternatifs

