

(ID Modèle = 454913)

Ineris - 232889 - 2852427 - v1.0

25/02/2026

Note méthodologique sur les modèles PBPK pour les
composés perfluorés PFHxS et PFNA

**Applications aux études de biosurveillance humaine et à
l'estimation de la contamination des poissons**

PRÉAMBULE

Ce rapport s'intègre dans le cadre du Plan d'Action Interministériel sur les composés perfluorés et contribue à l'Action 8 : améliorer la connaissance de l'imprégnation aux PFAS de l'Axe 2 du Plan d'Action qui vise à *Améliorer, renforcer la surveillance et mobiliser les données qui en sont issues pour agir.*

Nom de la Direction en charge du rapport : DIRECTION MILIEUX ET IMPACTS SUR LE VIVANT

Rédaction : RATIER Aude - BEAUDOUIN Rémy

Vérification : ZEMAN L EPINOY FLORENCE

Approbation : LEOZ-GARZIANDIA EVA - le 25/02/2026

Liste des personnes ayant participé à l'étude : LY Tu-Ky – Cleo Bodin

Table des matières

| | |
|--|----|
| Abréviations | 5 |
| 1 Introduction | 6 |
| 2 Les modèles PBPK PFAS chez l'Homme | 8 |
| 2.1 Structure et paramétrisation du modèle PBPK..... | 8 |
| 2.1.1 Absorption..... | 10 |
| 2.1.2 Distribution..... | 10 |
| 2.1.3 Métabolisme | 11 |
| 2.1.4 Excrétion..... | 11 |
| 2.1.5 Disponibilité du modèle PBPK humain spécifique aux PFAS..... | 11 |
| 2.2 Paramètres spécifiques aux PFHxS et PFNA utilisés dans le modèle PBPK | 12 |
| 3 Application du modèle PBPK à des données de biosurveillance : cohorte européenne HELIX.... | 14 |
| 3.1 Présentation de l'approche | 14 |
| 3.2 Scénarios d'exposition..... | 15 |
| 3.2.1 Femmes enceintes | 16 |
| 3.2.2 Enfants..... | 16 |
| 3.3 Principaux résultats et discussion..... | 16 |
| 3.4 Conclusions et perspectives | 19 |
| 4 Modèle PBK pour les PFAS chez le saumon atlantique d'élevage (<i>Salmo salar</i>) : transfert de l'aliment au filet..... | 20 |
| 4.1 Structure et paramétrisation du modèle PBPK..... | 20 |
| 4.2 Paramétrisation et calibration | 21 |
| 4.3 Cas d'étude..... | 22 |
| 4.4 Conclusions et perspectives | 23 |
| 5 Conclusion..... | 23 |
| 6 Références | 25 |
| Annexe 1 : Développements spécifiques du modèle PBPK PFAS pour le PFNA et le PFHxS..... | 30 |
| 6.1.1 Paramètres spécifiques au PFNA et au PFHxS | 30 |
| 6.1.2 Scénarios d'exposition des femmes enceintes HELIX au PFNA et au PFHxS | 31 |
| 6.1.3 Scénarios d'exposition des enfants HELIX au PFNA et au PFHxS..... | 31 |

Résumé

Ce rapport s'inscrit dans le Plan d'Action Interministériel sur les Composés Perfluorés, au titre de l'Action 8 visant à améliorer la connaissance de l'imprégnation aux PFAS et à renforcer la surveillance de ces substances.

L'analyse des niveaux d'imprégnation et leur utilisation pour évaluer l'exposition et les risques nécessitent des outils de modélisation adaptés, tels que les modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK). Ces modèles permettent d'établir le lien entre biomarqueurs d'exposition, concentrations internes et exposition externe.

Ces outils de modélisation peuvent être utilisés afin d'estimer l'exposition de populations humaines aux contaminants environnementaux à partir de concentrations mesurées dans des échantillons biologiques.

L'Ineris mène depuis plusieurs années des travaux sur la cinétique des PFAS qui ont permis de développer un modèle PBPK. Un modèle PBPK spécifique aux PFAS a également été développé chez le poisson à l'Ineris. Il permet d'évaluer l'exposition interne des poissons (truite et saumon atlantique) et pourrait être appliqué afin de mieux caractériser l'exposition humaine via l'ingestion de poissons contaminés.

L'objectif de ce rapport est de présenter les modèles développés à l'Ineris concernant deux PFAS, le PFHxS et le PFNA, qui contribueront à l'interprétation des données de biosurveillance humaine.

Une première partie de ce rapport présente les modèles PBPK du PFNA et du PFHxS développés pour l'Homme à l'Ineris. La deuxième partie est consacrée à des exemples d'applications de ces modèles aux études de biosurveillance humaines. Enfin, la troisième partie aborde la modélisation PBPK chez les saumons atlantiques pour déterminer les niveaux de contaminants dans les tissus comestibles des poissons.

Pour citer ce document, utilisez le lien ci-après :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 232889 - v1.025/02/2026.

Mots-clés :

PFAS, Plan d'Action Interministériel sur les Composés Perfluorés, Modèle PBPK, biosurveillance, saumon atlantique

Abréviations

| | |
|-------|--|
| ADME | Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion |
| Anses | Agence nationale de sécurité alimentaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail |
| AOP | Adverse Outcome Pathway – Chemin de l'effet adverse |
| AUC | Area Under the Curve - Aire sous la courbe |
| BMDL | BenchMark Dose Lower confidence limit) - Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose |
| Cmax | Concentration maximale |
| DI | Daily Intake - Dose journalière |
| EFSA | Autorité Européenne de Sécurité des Aliments |
| HBM | Human Biomonitoring Data – données de biosurveillance |
| LOD | Limite de détection |
| LOQ | Limite de quantification |
| MCMC | Monte Carlo Markov Chain –Monte Carlo par chaînes de Markov |
| PBPK | Physiologically Based Pharmacokinetics – Pharmacocinétique à fondement physiologique |
| PC | Partition coefficient - Coefficient de partage |
| PFAS | Substances per- et polyfluoroalkylées |
| PFOA | Acide perfluorooctanoïque |
| PFNA | Acide perfluorononanoïque |
| PFHxS | Acide perfluorohexane sulfonique |
| PFOS | Acide perfluorooctane sulfonique |
| PFDA | Acide perfluorodécanoïque |
| PFBS | Acide perfluorobutane sulfonique |

1 Introduction

La famille des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) regroupe des milliers de molécules synthétiques d'origine anthropique. Leurs structures composées de liaisons fluor-carbone extrêmement solides leur confèrent des propriétés physico-chimiques spécifiques (e.g., antiadhésives, résistance aux fortes chaleurs et imperméabilité) pour des usages industriels et du quotidien. Ainsi, les PFAS sont largement utilisées depuis 1950 dans diverses applications industrielles et commerciales à grande échelle, conduisant à leur présence dans l'environnement, la faune et les humains (Buck et al., 2011; OECD, 2015; Panieri et al., 2022). Leur mobilité, leur persistance et leur ubiquité dans l'environnement en font une préoccupation majeure, notamment pour les populations sensibles (EFSA, 2020). Outre leur présence dans l'environnement, ces composés sont souvent détectés chez l'Homme dans les échantillons sanguins, y compris dans le sang de cordon, et même dans le lait maternel et sont associés à divers effets sur la santé : effets cardiométaboliques (Halldorsson et al., 2012; Timmermann et al., 2014) et neurodéveloppementaux (Rappazzo et al., 2017). Une altération de l'immunité (Grandjean & Budtz-Jørgensen, 2013), un dysfonctionnement thyroïdien (Rappazzo et al., 2017) et des perturbations dans la puberté ont été associés à cette contamination (Barry et al., 2013; Jensen et al., 2015; Joensen et al., 2012).

L'exposition de la population générale à ces contaminants environnementaux commence dès la période prénatale. En effet, plusieurs études ont montré que les PFAS sont capables de traverser la barrière placentaire (Cariou et al., 2015; Fisher et al., 2016; Horikoshi et al., 2021; Inoue et al., 2004; Kang et al., 2021; Monroy et al., 2008; Rovira et al., 2019). Ainsi, les nourrissons sont exposés avant leur naissance par l'intermédiaire de la mère pendant la grossesse puis durant l'allaitement (Cariou et al., 2015; Fromme et al., 2010; Haug et al., 2011; Kim et al., 2011; Liu et al., 2011; Mosch et al., 2010; Roosens et al., 2010). Afin d'évaluer l'imprégnation de la population aux PFAS, des mesures sanguines ont été effectuées au sein d'études nationales et/ou internationales telles que le programme national ESTEBAN (Fillol et al., 2021). D'autres seront également réalisées dans l'enquête nationale ALBANE mise en œuvre par Santé publique France et l'Anses (<https://www.enquete-albane.fr/>). L'interprétation de ces données d'imprégnation aux PFAS grâce à la modélisation pharmacocinétique à base physiologique permet de quantifier l'exposition à ces substances et de mieux comprendre l'exposition interne tout au long de la vie, de la période *in utero* jusqu'à l'âge adulte.

Les modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK) sont des modèles mathématiques qui, associés à des scénarios d'exposition, permettent de reconstituer l'exposition interne des individus aux produits chimiques sur une période donnée. Les modèles PBPK s'appuient sur une description physiologique du corps humain pour simuler le devenir des composés en décrivant leur absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) (Bois & Brochot, 2016; Reddy et al., 2005). Ils permettent également d'intégrer les changements biochimiques et physiologiques survenant pendant la grossesse ou l'enfance. Les modèles PBPK lient une exposition externe à la dosimétrie interne (par exemple, la concentration du composé dans le sang, l'urine ou les organes cibles) et inversement. Des prédictions individualisées du modèle PBPK peuvent être obtenues lorsque des données physiologiques et d'exposition sur les individus sont disponibles, permettant d'expliquer une partie de la variabilité interindividuelle apparente dans les mesures du biomarqueur et ouvrant la voie à une évaluation des risques plus individualisée (Verscheijden et al., 2020). La modélisation PBPK a déjà été utilisée pour les adultes, les femmes enceintes ou les enfants exposés au PFOA (acide perfluorooctanoïque) et/ou au PFOS (acide perfluorooctane sulfonique), par exemple dans les travaux de (Chou & Lin, 2020; Fàbrega et al., 2014; Fàbrega et al., 2016; Loccisano et al., 2011; Loccisano et al., 2013; Ratier et al., 2024; Rovira et al., 2019; Worley et al., 2017). Pour le PFHxS, seulement deux modèles PBPK pour des adultes sont disponibles dans la littérature (Fàbrega et al., 2015; Sweeney, 2022), et un seul modèle pour le PFNA (Fàbrega et al., 2015).

Dans un contexte d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux, l'Ineris développe des modèles PBPK spécifiques aux PFAS pour l'humain, afin de répondre au mieux aux problématiques d'exposition, d'accumulation et de transfert de ces contaminants. En effet, l'Ineris mène depuis plusieurs années des travaux qui ont permis de développer un modèle PBPK pour le PFOS et le PFOA chez l'humain exposé par l'alimentation et l'eau de boisson, et de l'appliquer à différentes études de biosurveillance (Brochot et al., 2019; Ratier et al., 2024). Plus récemment, l'Ineris s'est intéressé à la transposition de l'approche réalisée pour le PFOA et le PFOS à deux autres composés perfluorés, le PFHxS et le PFNA. L'Ineris propose d'appliquer ce modèle aux données de biomarqueurs qui seront recueillies à l'issue de la nouvelle enquête ALBANE dans le but de mieux appréhender l'exposition de la population française aux quatre PFAS identifiés par l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, 2020) : le PFOA, le PFOS, le PFNA et le PFHxS, représentant une préoccupation majeure pour la sécurité alimentaire.

L'alimentation constitue une voie majeure d'exposition humaine aux PFAS, ce qui a conduit l'EFSA à fixer des teneurs maximales dans les denrées d'origine animale. L'évaluation du transfert « feed-to-food » est cruciale pour relier les niveaux de PFAS dans les aliments pour animaux aux concentrations dans les tissus comestibles, mais aucune limite réglementaire n'existe encore pour les aliments destinés aux poissons. Pour combler cette lacune, l'Ineris, en collaboration avec l'Institute of Marine Research (Norvège), a développé un modèle PBK spécifique au saumon atlantique d'élevage afin de reproduire avec précision la cinétique des PFAS dans plusieurs tissus et de prédire les concentrations dans les filets de poisson produits dans le cadre de scénarios aquacoles réalistes.

L'objectif de ce rapport est de présenter les modèles développés à l'Ineris concernant deux PFAS, le PFHxS et le PFNA, qui contribueront à l'interprétation des données de biosurveillance humaine. Une première partie de ce rapport présente les modèles PBPK du PFNA et du PFHxS développés par l'Ineris pour l'Homme. La deuxième partie est consacrée à des exemples d'applications de ces modèles aux études de biosurveillance humaine. Enfin, la troisième partie aborde la modélisation PBPK chez les saumons atlantiques pour déterminer les niveaux de contaminants dans les tissus comestibles des poissons.

2 Les modèles PBPK PFAS chez l'Homme

2.1 Structure et paramétrisation du modèle PBPK

Un modèle PBPK générique a été développé en 2010 par l'Ineris pour décrire l'exposition de la population (hommes et femmes, grossesse et allaitement inclus) à des contaminants persistants tout au long de la vie (Beaudouin et al., 2010). Ce modèle propose une compartimentation détaillée du corps humain en 22 organes ou tissus. La structure de ce modèle est identique pour les hommes et pour les femmes, à l'exception de la grossesse où 19 compartiments fœtaux sont ajoutés (correspondant au placenta, au fluide amniotique et aux organes du fœtus). Le modèle suppose que tous les compartiments tissulaires sont homogènes et que la distribution vers les compartiments est limitée par la perfusion sanguine.

Ce modèle générique a été adapté pour inclure les processus spécifiques liés aux PFAS (Figure 1) (Brochot et al., 2019). Il prend également en compte les changements physiologiques chez les femmes de la naissance à l'âge adulte, en tenant compte des incertitudes et de la variabilité entre les femmes mais aussi de leur histoire individuelle (par exemple, en termes de grossesses antérieures et d'allaitement) lorsqu'elles sont exposées au PFOA ou au PFOS (Zeman et al., 2025). Le modèle PBPK ainsi développé prédit l'exposition prénatale aux PFAS pendant toute la grossesse en prenant en compte des scénarios d'exposition individuelle des mères (c'est-à-dire considérant leur historique d'exposition individuelle).

La composante postnatale du modèle PBPK PFAS a ensuite été affinée en 2024 en détaillant la description des premières années de vie des enfants exposés à ces composés (e.g., mises à jour de la courbe de croissance du poids corporel de l'enfant, de certains paramètres physiologiques et spécifiques au PFOA et au PFOS) afin de tenir compte des données les plus récentes (Ratier et al., 2024) (Zeman et al., 2025).

En 2025, le modèle PBPK PFAS a ensuite été développé pour deux autres composés perfluorés, le PFNA et le PFHxS. Ce modèle décrit les phases prénatales et postnatales, sans modification de sa structure initiale, i.e., aucune modification physiologique n'a été apportée en 2025 au modèle. En s'appuyant sur les données les plus récentes, les paramètres spécifiques à ces deux composés ont pu être définis (Annexe 1).

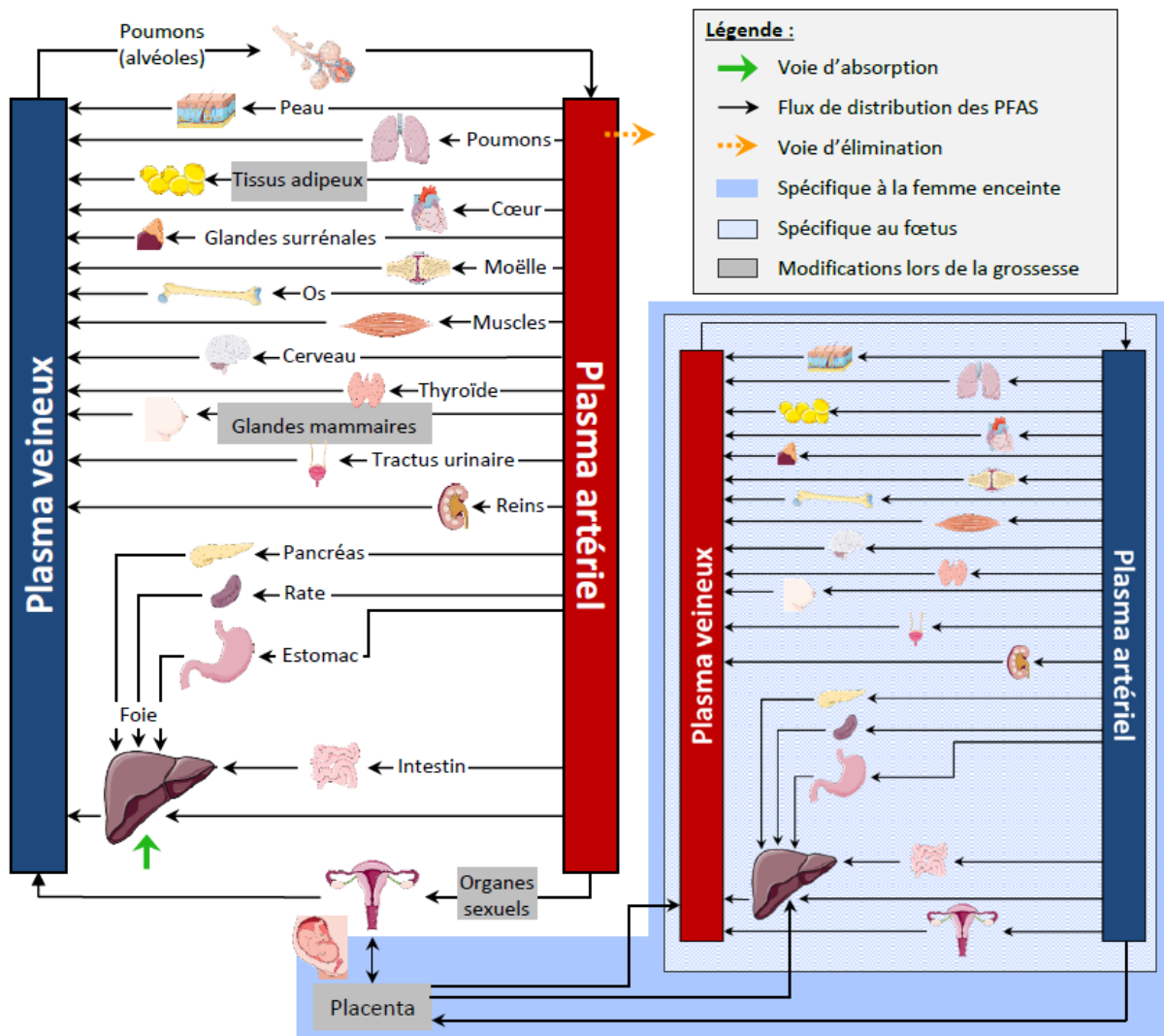


Figure 1. Schéma du modèle PBPK humain spécifique aux PFAS, développé à l'Ineris, représentant les différents organes, tissus et compartiments d'intérêt. Le tractus urinaire inclut la vessie, l'urètre et l'uretère, tandis que les organes sexuels incluent les testicules, l'épididyme et la prostate chez l'homme, et les ovaires, les trompes de Fallope et l'utérus chez la femme (source = Stomach - Servier Medical Art).

Les flèches : → i) vertes pleines, représentent les organes et tissus d'absorption, à savoir le foie dans le cas des PFAS ; → ii) noires pleines, indiquent le sens du flux de distribution des PFAS ; → iii) oranges en pointillés, les voies d'élimination, à savoir une élimination plasmatique dans le cas des PFAS. La partie du schéma encadrée sur fond bleu clair ■ est la partie spécifique aux modèles PBPK prenant en compte la grossesse, et faisant le lien entre la femme enceinte et son foetus (carré en pointillés bleus ■ à l'intérieur du fond bleu clair ■) possédant lui-même ses propres organes, tissus, compartiments et système circulatoire. Les organes impactés par la grossesse sont indiqués avec un fond gris ■, en plus de ceux du compartiment foetal.

2.1.1 Absorption

Le modèle développé à l'Ineris suppose que l'exposition au PFHxS ou au PFNA se fait principalement par la consommation d'aliments ou d'eau potable contaminés, ce qui représente plus de 98% des sources d'exposition (ATSDR, 2021; EFSA, 2020; Sunderland et al., 2019). Les autres voies d'exposition, telles que l'inhalation ou le contact cutané, ont été considérées comme négligeables.

Le modèle d'absorption orale est identique à celui décrit précédemment pour le PFOA et le PFOS, à savoir le passage de l'intestin vers la circulation porte hépatique selon une constante de vitesse d'ordre 1. Un apport direct dans le foie a été modélisé avec une absorption complète (100 %) du PFNA et du PFHxS (Eq. (1)). Cette représentation considère que le tractus gastro-intestinal est un compartiment homogène et que la totalité du composé administré rejoint la circulation systémique. L'évolution de la quantité dans le foie est ainsi modélisée ($\frac{dQ_{liver}(t)}{dt}$, en mg/kg/min) :

$$\frac{dQ_{liver}(t)}{dt} = \frac{dQ_{diet}(t)}{dt} \times BW \times Abs \quad (1)$$

Avec $\frac{dQ_{diet}(t)}{dt}$ avec la quantité ingérée par l'alimentation au cours du temps (mg/kg/min), BW le poids corporel (kg), et Abs l'absorption intestinale (ici égale à 1).

2.1.2 Distribution

Le modèle générique a été adapté aux composés perfluorés grâce à des paramètres spécifiques et en prenant en compte que le PFNA et le PFHxS sont distribués dans les compartiments par le flux plasmatique (distribution limitée par la perfusion).

Étant donné que le PFNA et le PFHxS sont fortement liés aux protéines plasmatiques (comme le PFOA et le PFOS), seule la fraction libre dans le plasma peut se distribuer dans les compartiments. Dans notre modèle, nous supposons qu'au cours de la grossesse, la fraction libre augmente (Ratier et al., 2024). Les modèles PBPK humains publiés pour les PFAS utilisaient jusqu'ici des fractions libres estimées lors de la calibration du modèle (Loccisano et al., 2013), tandis que nous nous appuyons sur des valeurs obtenues par des expériences *in vitro*, en particulier de l'étude de Smeltz et al. (2023) pour le PFNA et le PFHxS, jugées les plus robustes parmi les études disponibles.

La quantité de substance distribuée dans un compartiment est déterminée par les coefficients de partage tissu:plasma (PC) qui ont été calculés dans le cas du PFNA et du PFHxS à l'aide de concentrations mesurées dans les tissus et le sang chez l'Homme (Nielsen et al., 2024). Les valeurs des coefficients de partage tissu:plasma attribuées pour le PFNA et le PFHxS sont indiquées dans le Tableau 1. Concernant les tissus pour lesquels aucun coefficient de partage n'a pu être déterminé, des valeurs par défaut leur ont été attribuées en fonction de leur vitesse de perfusion. Comme réalisé classiquement, les valeurs associées aux reins (perfusion rapide) et aux muscles (perfusion lente) ont été utilisées comme substituts (Brochot et al., 2019; Ratier et al., 2024).

Les coefficients de partage tissu:plasma chez le fœtus ont été mis à jour pour le PFNA avec les données de l'étude de Mamsen et al. (2019) pour le placenta, le foie, le cœur, les poumons, le cerveau et les tissus adipeux. Pour les autres tissus fœtaux, les valeurs sont supposées égales à celles de la mère (Annexe 1 et Tableau 1). Dans l'étude de Mamsen et al. (2019), seuls quelques échantillons de tissus fœtaux étaient au-dessus de la limite de quantification pour le PFHxS. Par conséquent, nous avons attribué des coefficients de partage égaux à ceux de la mère (Brochot et al., 2019). À noter que seul le coefficient du placenta pour le PFHxS a été fixé égal à celui du PFOS (par read-across), n'ayant pas d'information supplémentaire dans la littérature scientifique pour ce tissu.

Plusieurs publications scientifiques ont rapporté les ratios lait maternel/sérum pour le PFNA et le PFHxS. De la même manière que pour le PFOA et le PFOS, trois études ont été retenues pour le PFHxS, dont deux menées en Europe (Cariou et al., 2015; Kärman et al., 2006; Kim et al., 2011) et deux études pour le PFNA, dont une européenne (Kärman et al., 2006; Liu et al., 2011). Pour établir les coefficients de partage entre le lait et le plasma, le ratio moyen issu des différentes études a été utilisé : 0,012 pour le PFHxS et 0,03 pour le PFNA.

2.1.3 Métabolisme

Pour le PFNA et le PFHxS, le métabolisme n'est pas pris en compte dans le modèle PBPK (EFSA, 2020; IARC, 2017).

2.1.4 Excrétion

Comme pour le PFOS et le PFOA, le PFNA et le PFHxS sont principalement éliminés par la voie rénale, par filtration glomérulaire puis réabsorption. L'élimination urinaire du PFNA et du PFHxS a donc été modélisée dans le plasma ($\frac{dQ_{elim_plasmaT}(t)}{dt}$), Eq. (2) et paramétrée avec des demi-vies calculées à partir de données sériques dans la population exposée et les travailleurs (EFSA, 2020) (Eq. (3)).

$$\frac{dQ_{elim_plasmaT}(t)}{dt} = k_{elim} \times C_{art}(t) \quad (2)$$

$$k_{elim} = \left(\frac{\ln(2)}{HalfLife} \right) \times V_{distribution} \quad (3)$$

Avec k_{elim} la constante d'élimination des PFAS en $L \cdot min^{-1}$, $HalfLife$ la demi-vie du composé étudié en minutes et $V_{distribution}$ le volume de distribution en L.

Dans le cas de la grossesse, la constante d'élimination est décrite comme suit (Eq. (4)) :

$$k_{elim} = \left(\frac{\ln(2)}{HalfLife} \right) \times V_{distribution} \times (1.33 + (1 - 1.33)^{-0.00003 \times Gest_Age}) \quad (4)$$

Avec $Gest_Age$ l'âge gestationnel (en minutes).

Dans notre modèle, une perte de sang a été supposée à l'accouchement ($\frac{dQ_{blood_loss}(t)}{dt}$) (Annexe 1).

Puis lors de l'allaitement, une partie des PFAS est aussi éliminée ($\frac{dQ_{lac}(t)}{dt}$) (Annexe 1).

2.1.5 Disponibilité du modèle PBPK humain spécifique aux PFAS

Le code du modèle en langage GNU MCSim sera disponible dans les données supplémentaires de l'article en cours de rédaction (Ratier et al., in progress) et dans un dossier Zenodo (<https://doi.org/10.5281/zenodo.17487065>).

2.2 Paramètres spécifiques aux PFHxS et PFNA utilisés dans le modèle PBPK

Le Tableau 1 résume l'ensemble des paramètres spécifiques au PFNA et au PFHxS.

Tableau 1. Synthèse des valeurs de paramètres spécifiques au PFNA et au PFHxS utilisées dans le modèle PBPK humain développé à l'Ineris.

| Paramètre | PFHxS | Source | PFNA | Source |
|--|--------|--|--------|----------------------------------|
| Absorption (%) | 1 | ATSDR (2021); Kim et al. (2016); Kim et al. (2018) | 1 | ATSDR (2021) |
| Demi-vie (années) | 5,3 | EFSA (2020), Li et al. (2018) Sweeney (2022), Xu et al. (2020) | 3,2 | EFSA (2020), Zhang et al. (2013) |
| Fraction libre | 0,0009 | Smeltz et al. (2023) | 0,0016 | Smeltz et al. (2023) |
| Variation avant 2000 | 0,53 | Estimé dans cette étude | 0 | Estimé dans cette étude |
| Variation depuis 2000 | 0,05 | Estimé dans cette étude | 0 | Estimé dans cette étude |
| Variation depuis 2006 (PFNA) | 0 | Estimé dans cette étude | 0,1 | Estimé dans cette étude |
| Frac_Intake_Infant | 5,17 | EFSA (2020) | 6,8 | EFSA (2020) |
| Frac_Intake_Toddler | 4,06 | EFSA (2020) | 4,9 | EFSA (2020) |
| Frac_Intake_Children | 2,82 | EFSA (2020) | 3,5 | EFSA (2020) |
| Frac_Intake_Ado | 1,38 | EFSA (2020) | 1,87 | EFSA (2020) |
| Coefficients de partage maternels | | | | |
| PC tissus adipeux:plasma | 0,09 | ** | 0,1 | ** |
| PC surrénales:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC os:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC cerveau:plasma | 0,09 | ** | 0,08 | Nielsen et al. (2024) |
| PC poitrine:plasma | 0,09 | ** | 0,1 | ** |
| PC cœur:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC moelle osseuse:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC muscle:plasma | 0,09 | ** | 0,1 | ** |
| PC organes sexuels:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC pancréas:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC peau:plasma | 0,09 | ** | 0,1 | ** |
| PC rate:plasma | 0,24 | Nielsen et al. (2024) | 0,37 | Nielsen et al. (2024) |
| PC thyroïde:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC tractus urinaire:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC reins:plasma | 1,29 | Nielsen et al. (2024) | 0,66 | Nielsen et al. (2024) |
| PC poumons:plasma | 0,44 | Nielsen et al. (2024) | 0,76 | Nielsen et al. (2024) |
| PC intestin:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |
| PC estomac:plasma | 1,29 | * | 0,66 | * |

| | | | | |
|---------------------------------------|-------|---|------|---|
| PC foie:plasma | 0,19 | Nielsen et al. (2024) | 1,50 | Nielsen et al. (2024) |
| PC placenta :plasma | 0,26 | Mamsen et al. (2019) (PFOS) | 0,24 | Mamsen et al. (2019) |
| PC lait maternel:plasma | 0,012 | Valeur moyenne du ratio lait :sérum (Cariou et al., 2015; Kärrman et al., 2006; Kim et al., 2011) | 0,03 | Valeur moyenne du ratio lait :sérum (Kärrman et al., 2006; Liu et al., 2011) |
| Coefficients de partage fœtaux | | | | |
| PC tissus adipeux:plasma | 0,09 | | 0,54 | Mamsen et al. (2019) |
| PC surrénales:plasma | 1,29 | | 0,66 | *** |
| PC os:plasma | 1,29 | | 0,66 | *** |
| PC cerveau:plasma | 0,09 | | 0,35 | Mamsen et al. (2019) |
| PC poitrine:plasma | 0,09 | | 0,1 | *** |
| PC cœur:plasma | 1,29 | | 0,51 | Mamsen et al. (2019) |
| PC moelle:plasma | 1,29 | | 0,66 | |
| PC muscle:plasma | 0,09 | | 0,1 | |
| PC organes sexuels:plasma | 1,29 | | 0,66 | |
| PC pancréas:plasma | 1,29 | *** | 0,66 | |
| PC peau:plasma | 0,09 | | 0,1 | *** |
| PC rate:plasma | 0,24 | | 0,37 | |
| PC thyroïde:plasma | 1,29 | | 0,66 | |
| PC tractus urinaire:plasma | 1,29 | | 0,66 | |
| PC reins:plasma | 1,29 | | 0,66 | |
| PC poumons:plasma | 0,44 | | 0,58 | Mamsen et al. (2019) |
| PC intestin:plasma | 1,29 | | 0,66 | *** |
| PC estomac:plasma | 1,29 | | 0,66 | *** |
| PC foie :plasma | 0,19 | | 0,77 | Mamsen et al. (2019) |

* Tissus fortement perfusés sans PC tissus:plasma disponible, dont les PC sont considérés comme égaux au PC reins:plasma

** Tissus faiblement perfusés sans PC tissus:plasma disponible, dont les PC sont considérés comme égaux au PC muscle:plasma de Ratier et al (2024) du PFOS pour le PFHxS et du PFOA pour le PFNA

*** Sans donnée disponible, sont considérés comme égaux aux PC de la mère pour un même organe

3 Application du modèle PBPK à des données de biosurveillance : cohorte européenne HELIX

Au-delà de l'aspect novateur des modèles développés pour le PFNA et le PFHxS pour décrire le devenir interne de ces substances, leur utilisation a été abordée dans le cadre des données de biosurveillance. En particulier, ces modèles ont été appliqués aux paires mères-enfants de la cohorte HELIX¹ exposés au PFNA et au PFHxS, mais aussi au PFOA et au PFOS (Ratier et al., in progress). À notre connaissance, il s'agit de la première approche à appliquer un modèle PBPK avec une continuité mère-foetus-enfant pour les 4 PFAS réglementés par l'EFSA (EFSA, 2020). Dans cette approche, l'exposition maternelle est considérée tout au long de sa vie et permet de prédire l'exposition fœtale. Pour l'enfant, trois sources d'exposition sont prises en compte : l'exposition prénatale, l'allaitement et l'alimentation. L'objectif de cette partie est de présenter cette approche et son application en complément de la description des modèles développés à l'Ineris pour le PFNA et pour le PFHxS.

3.1 Présentation de l'approche

Le modèle PBPK développé à l'Ineris a été utilisé pour reconstituer l'exposition de la mère puis celle de l'enfant depuis sa conception jusqu'au moment de l'échantillonnage (entre 6 et 12 ans). Les différentes étapes du travail réalisé ont donc consisté à : (i) calibrer le transfert placentaire du PFNA et du PFHxS, (ii) estimer l'exposition prénatale de ces deux composés, (iii) construire les scénarios d'exposition individuels pour chaque enfant en fonction de sa charge corporelle à la naissance, de l'allaitement et de son régime alimentaire, et (iv) estimer l'exposition pendant la petite enfance. Par la suite, les résultats du PFOA et du PFOS obtenus dans Ratier et al. (2024) ont été combinés à ceux obtenus pour le PFNA et le PFHxS.

Dans un premier temps, le transfert placentaire a été calibré pour le PFNA et le PFHxS à partir de données individuelles appariées issues de la cohorte espagnole INMA², à savoir des concentrations dans le sérum de la mère au cours du premier trimestre de grossesse et dans le sérum du cordon ombilical à la naissance (52 individus, étape 0 de la Figure 2). Dans un deuxième temps, pour chaque paire mère-enfant de la cohorte HELIX, le modèle PBPK a été appliqué aux concentrations mesurées chez la femme enceinte afin de reconstituer l'exposition maternelle et prénatale (dosimétrie indirecte, représentée par l'étape 1 de la Figure 2), pour ensuite prédire i) les concentrations internes du fœtus dans les différents tissus et/ou organes juste avant l'accouchement, et ii) la concentration de PFAS dans le lait maternel (dosimétrie directe, représentée par l'étape 2 de la Figure 2). Ces prédictions à l'accouchement ont été utilisées comme données d'entrée pour le nouveau-né (exposition prénatale), de même que les informations disponibles dans les questionnaires (par exemple, la durée de l'allaitement). Associé aux concentrations sanguines mesurées chez l'enfant et aux informations collectées dans le questionnaire, le modèle PBPK a été appliqué à l'enfant pour reconstruire son exposition externe (dosimétrie indirecte, représentée par l'étape 3 de la Figure 2), permettant par la suite de simuler sa concentration interne de sa naissance à l'âge du prélèvement (dosimétrie directe, représentée par l'étape 4 de la Figure 2).

L'approche permet de décrire d'une manière mécaniste la toxicocinétique des PFAS pour la vie prénatale et postnatale en utilisant un modèle PBPK pour chaque période. La continuité de l'exposition entre la vie prénatale et postnatale a été assurée et est nécessaire pour mettre à jour les modèles PBPK existants. Cette approche a également permis d'illustrer l'incorporation des informations obtenues dans les questionnaires dans les modèles PBPK et de construire des scénarios d'exposition individuels (mère et enfant).

¹ The Human Early-Life Exposome (<http://www.projecthelix.eu>)

² The Environment and Childhood Project (<http://www.proyectoinma.org/>)

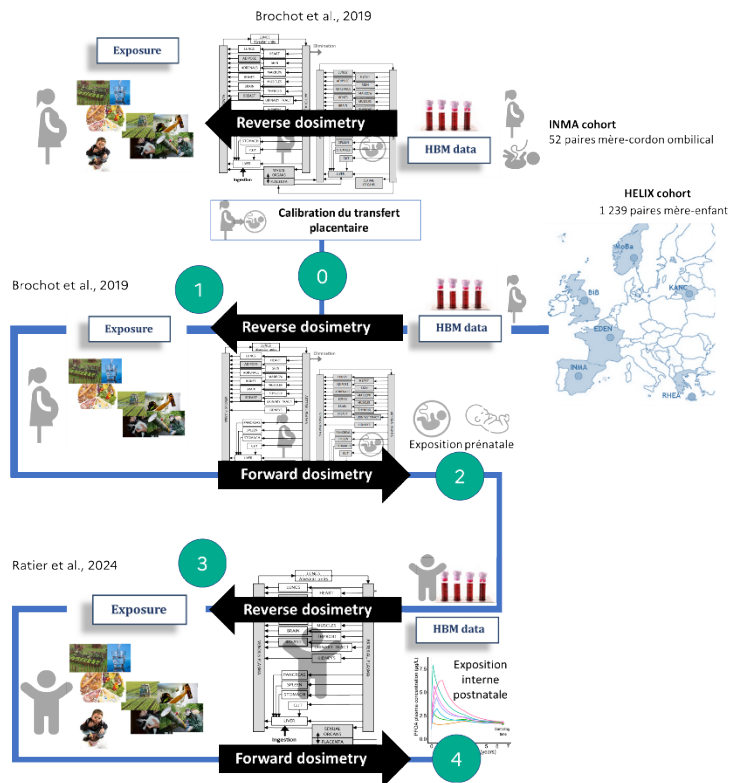


Figure 2. Présentation de l'approche réalisée dans le cadre de l'application du modèle PBPK à des données de biosurveillance.

3.2 Scénarios d'exposition

Le modèle PBPK a tout d'abord été appliqué à des données de biosurveillance issues de la cohorte espagnole INMA (Guxens et al., 2012). À partir de la modélisation PBPK et des concentrations sanguines de la mère au premier et au deuxième trimestre de grossesse et dans le cordon ombilical, l'objectif était d'estimer le transfert placentaire du PFNA et du PFHxS à l'échelle de la population, dans une approche identique à celle effectuée pour le PFOA et le PFOS (Brochot et al., 2019).

Le modèle PBPK a par la suite été appliqué à des données de biosurveillance issues de la cohorte longitudinale HELIX (Vrijheid et al., 2014) provenant de six pays européens (France, Angleterre, Espagne, Norvège, Lituanie et Grèce (Crète)). À partir de la modélisation PBPK et des concentrations sanguines mesurées chez les enfants et chez leur mère, l'objectif était d'estimer les expositions des enfants au PFNA et au PFHxS, notamment lors des fenêtres critiques d'exposition, et de caractériser les principaux facteurs influençant l'exposition interne des jeunes enfants. L'approche de modélisation a été appliquée à une sous-cohorte constituée de 1 239 paires mère-enfant, incluant des concentrations sanguines en PFNA et en PFHxS, à deux points de prélèvement : chez la mère lors du premier trimestre de la grossesse et chez l'enfant entre 6 et 12 ans (Maitre et al., 2018). Plusieurs individus pour lesquels les informations des questionnaires étaient incohérentes (Ratier et al., 2024) ont été retirés, comme par exemple les données identifiées comme « non quantifiables » dans les données brutes. Au total, les données de 1 202 paires mère-enfant (PFHxS) et de 1 206 paires mère-enfant (PFNA) ont été conservées pour l'analyse des résultats.

De nombreuses informations qui ont été intégrées dans l'approche sont issues des questionnaires qui ont été complétés en parallèle des prélèvements sanguins. Elles ont été notamment utilisées pour élaborer des scénarios d'exposition individuels pour chaque mère et chaque enfant.

3.2.1 Femmes enceintes

Comme décrit dans Brochot et al. (2019), le modèle PBPK pour la femme enceinte et son fœtus a été individualisé avec certaines caractéristiques rapportées dans les questionnaires : l'année et le pays où vit la mère, l'année de collecte de l'échantillon pour le plasma maternel, le poids corporel maternel avant la grossesse, la prise de poids pendant la grossesse, le nombre de grossesses, la date de début et durée de la ou des grossesses, les allaitements antérieurs et leur durée, et le poids corporel du nouveau-né à la naissance.

L'exposition humaine au PFHxS tend à diminuer depuis son élimination progressive par ses principaux producteurs à partir des années 2000, alors que le PFNA tend à se stabiliser jusqu'en 2006, puis à diminuer progressivement (Land et al., 2018; Taucare et al., 2024) : cette dynamique a été prise en compte dans l'estimation des expositions maternelles (date de naissance des mères ou leurs âges au temps du prélèvement) (Annexe 1).

3.2.2 Enfants

L'exposition individuelle des enfants HELIX (PFNA : 540 filles et 666 garçons, PFHxS : 541 filles et 661 garçons) a été estimée par dosimétrie inverse. Celle-ci s'appuie sur les concentrations de PFNA ou de PFHxS mesurées dans le plasma vers l'âge de 8 ans et sur leur scénario d'exposition individuel tenant compte de leurs expositions prénatales, de leur durée d'allaitement et de leurs apports alimentaires. Le modèle PBPK a été individualisé avec les caractéristiques de l'enfant rapportées dans les questionnaires : l'année de naissance, le pays dans lequel l'enfant grandit, le poids corporel à la naissance et le poids corporel au moment de la prise de sang, le sexe de l'enfant, la position dans la fratrie, la durée de l'allaitement par lait infantile, la durée de l'allaitement exclusivement par la mère, la durée de l'alimentation mixte, et la durée totale de l'allaitement. Pour tenir compte de l'exposition prénatale, les quantités de PFNA et de PFHxS dans chaque organe à la naissance ont été définies comme des données d'entrée du modèle PBPK (lien entre l'étape 2 et l'étape 3 de la Figure 2).

La dose journalière via l'allaitement et l'alimentation a également été individualisée pour chaque enfant grâce aux informations fournies par le questionnaire en prenant en compte l'alimentation en fonction du pays et l'allaitement (sa durée, exclusif ou mixte). L'ensemble des équations relatives à l'exposition sont présentées en Annexe 1.

3.3 Principaux résultats et discussion

Expositions prénatales

Avant les années 2000, les apports quotidiens (DI) estimés des mères de la cohorte HELIX les plus élevés se situent en Norvège et en France.

Les concentrations fœtales augmentent continuellement depuis la conception (0,09 µg/L au 1^{er} trimestre et 0,22 µg/L au 2^{ème} trimestre) jusqu'à la naissance où les concentrations atteignent des niveaux similaires pour PFNA et PFHxS (0,44 µg/L pour le PFNA et 0,47 µg/L pour le PFHxS).

Le modèle PBPK permet d'estimer l'exposition cumulée (AUC, en µg·j/L) du PFNA et du PFHxS dans différents tissus fœtaux depuis sa conception. Les organes cibles du PFNA sont principalement le cerveau, le foie et, dans une moindre mesure, les poumons, tandis que pour le PFHxS, les AUC sont globalement plus élevées dans les autres organes.

À l'échelle de la population, le taux maximal du transfert placentaire moyen a été estimé à $9,97 \times 10^{-6} \pm 0,14 \times 10^{-6}$ L/min pour le PFNA et à $3,82 \times 10^{-6} \pm 0,56 \times 10^{-6}$ L/min pour le PFHxS, ce qui indique que le PFNA franchit la barrière placentaire à une vitesse environ deux fois supérieure à celle du PFHxS. Une forte variabilité interindividuelle dans les estimations de transfert placentaire a été observée. En effet, des écarts d'un facteur 5 pour le PFNA et d'un facteur 4 pour le PFHxS ont été observés entre les valeurs minimales et maximales du taux de transfert placentaire.

Expositions postnatales

- Fortes variabilités inter-individuelles

Les concentrations plasmatiques moyennes de PFNA et de PFHxS ont été estimées pour les enfants de la sous-cohorte HELIX, du moment de la naissance jusqu'à l'âge de 12 ans. Chez les enfants d'un an, les concentrations prédites de PFNA (1,23 µg/L) dépassent celles de PFHxS (0,58 µg/L), une tendance qui se maintient jusqu'à l'âge de 5 ans. À 10 ans, les niveaux des deux composés deviennent similaires (environ 0,5 µg/L). Lors du prélèvement, 363 enfants pour le PFNA et 290 pour le PFHxS présentaient des concentrations plasmatiques supérieures à celles observées chez leur mère.

Pendant l'enfance, les concentrations de substances varient selon le pays : les enfants norvégiens affichent les niveaux les plus élevés de PFNA, tandis que les taux de PFHxS sont particulièrement importants en France et en Norvège.

Les profils cinétiques du PFNA et du PFHxS varient selon l'individu, en raison des sources d'exposition et de caractéristiques personnelles (Figure 3). Pour le PFNA, environ la moitié des enfants atteignent leur concentration plasmatique maximale avant 2 ans, et l'autre moitié vers 3-4 ans. Pour le PFHxS, C_{max} survient chez 42,6 % entre la naissance et 2 ans, 18,8 % entre 3 et 3,5 ans, et 38,6 % entre 7 et 8,5 ans.

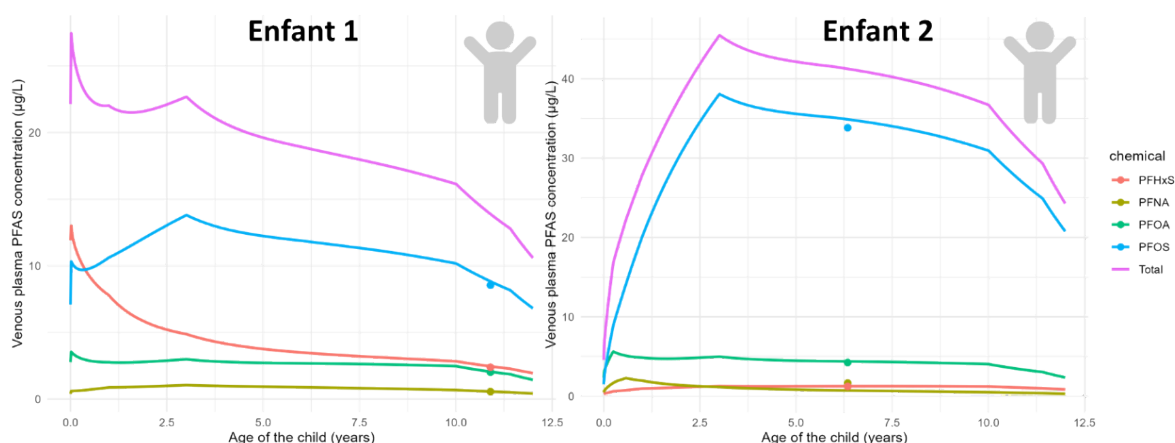


Figure 3. Profils toxicocinétiques prédits (courbes) des 4 PFAS dans le plasma veineux (concentrations en µg/L) au cours du temps (années) pour deux enfants HELIX. Les points représentent la concentration mesurée au moment du prélèvement.

Les valeurs moyennes de C_{max} sont de 1,79 µg/L pour le PFNA (maximum de 13,8 µg/L) et de 0,96 µg/L pour le PFHxS (maximum de 13,0 µg/L). Aucun enfant de la cohorte HELIX ne dépasse le seuil BMDL10 fixé par l'EFSA en 2020 pour les enfants de 1 an (17,5 µg/L) concernant ces deux substances. En référence au seuil de protection HBM-II (Schümann et al., 2021) pour le PFOA et le PFOS, déterminé à 5 µg/L, les prédictions de C_{max} suggèrent que 42 enfants dépassent ce seuil pour le PFNA et 14 enfants pour le PFHxS.

Tout au long de l'enfance, des AUC similaires entre le PFNA et le PFHxS sont prédites dans les intestins, les reins, le pancréas, l'estomac et la thyroïde, tandis que des AUC plus élevées pour le PFNA à 10 ans sont prédites dans le foie et les poumons.

- Sources d'exposition

L'exposition prénatale demeure un facteur essentiel pour la charge corporelle en PFAS, même six ans après la naissance, en raison de la durée prolongée de leur demi-vie. Chez les enfants n'ayant pas été allaités, l'exposition prénatale constitue environ 70 % de l'exposition totale à l'âge de 1 an (PFNA : 70 %, PFHxS : 71 %), tandis que chez les enfants allaités, elle représente respectivement 22 % (PFNA) et 35 % (PFHxS).

Dans la cohorte HELIX, 91 % des enfants sont allaités (n = 1 096 pour le PFNA et n = 1 093 pour le PFHxS). L'allaitement constitue une voie majeure d'exposition : à 1 mois, il contribue à 35 % (PFNA) et 24 % (PFHxS) de l'exposition totale, atteignant 59 % et 44 % à 6 mois, puis 49 % et 38 % à 1 an. Les concentrations dans le lait maternel sont en moyenne plus élevées pour le PFNA (0,024 µg/L) que pour le PFHxS (0,009 µg/L), avec des apports quotidiens via l'allaitement légèrement supérieurs pour le PFNA (0,01 ng/kg/j contre 0,004 ng/kg/j pour le PFHxS). Par ailleurs, 19 % des enfants allaités atteignent leur Cmax à la fin de l'allaitement pour le PFHxS, et 22 % pour le PFNA.

L'apport quotidien via l'alimentation et l'allaitement des enfants HELIX diminue avec l'âge. Le PFNA présente des apports journaliers totaux (i.e., *in utero*, allaitement et alimentation) supérieurs au PFHxS. Le maximum est prédit entre la naissance et 1 an : 0,34 [0,03-1,4] ng/kg/j pour le PFNA et 0,15 [0,01-0,54] ng/kg/j pour le PFHxS. À 1 mois, environ 40 % des enfants ont déjà atteint leur maximum d'apport journalier, contre 27 % à 1 an. Les apports quotidiens les plus élevés sont observés en Norvège et en France (e.g., jusqu'à 0,66 ng/kg/j pour PFNA en Norvège).

Evaluation du risque

PFNA et PFHxS

Pour réaliser une évaluation des risques à partir de l'exposition externe au PFNA et au PFHxS, les DI des mères HELIX sont comparées au seuil de l'EFSA (2020) pour les quatre PFAS (0,628 ng/kg/j). D'après nos résultats, avant les années 2000, 7 mères pour le PFNA et 10 pour le PFHxS dépassaient cette valeur.

Pour réaliser une évaluation des risques à partir de l'exposition interne, les concentrations plasmatiques sont comparées aux valeurs HBM-II³, seuils au-delà desquels un risque accru pour la santé est supposé, qui sont fixées à 5 µg/L pour le PFOA et 10 µg/L pour le PFOS chez les femmes en âge de procréer (Schümann et al., 2021). Par analogie, notre étude considère 5 µg/L comme valeur protectrice pour le PFHxS et le PFNA. Dans la cohorte HELIX, plusieurs mères dépassent ces seuils : jusqu'à 12 (PFNA) et 14 (PFHxS) mères en début de grossesse, avec des dépassements moins fréquents aux autres périodes. Les dépassements des seuils sont plus rares (4 mères pour le PFNA et 9 mères pour le PFHxS) si l'on compare les prédictions des concentrations plasmatiques à la BMDL₁₀⁴ (i.e., 6,9 µg/L, correspondant à la DI tolérable de l'EFSA (2020) de 0,628 ng/kg/j).

Pour réaliser une évaluation des risques des enfants HELIX à partir de leur exposition externe au PFNA et au PFHxS, leurs DI sont comparées au seuil de l'EFSA (2020), de 0,628 ng/kg/j (somme des quatre PFAS). D'après nos résultats, 126 (PFNA) et 22 (PFHxS) enfants âgés d'un an dépassent le seuil recommandé par l'EFSA, alors qu'à 10 ans, seulement 4 (PFNA) et 3 (PFHxS) enfants dépassent ce seuil.

Somme des quatre PFAS (PFOS, PFOA, PFNA et PFHxS)

Un total de 1 185 paires mère-enfant a été retenu, chaque paire disposant d'observations complètes pour les quatre PFAS étudiés, en intégrant aux nouvelles analyses (PFNA et PFHxS) les données déjà disponibles pour le PFOA et le PFOS (Ratier et al., 2024).

L'apport quotidien des mères HELIX est principalement dominé par le PFOS, suivi du PFOA, et dans une moindre mesure, par le PFNA et le PFHxS (2 à 5 fois moins que le PFOA ou le PFOS).

Chez les enfants, plus des deux tiers de la dose journalière totale proviennent du PFOS et du PFOA. Toutefois, quelques variations géographiques sont observées dans les proportions relatives des différents PFAS contribuant aux doses journalières. Par exemple, une tendance à une plus forte contribution du PFNA en Lituanie durant les trois premiers mois et une augmentation notable en Norvège pour les enfants âgés de 1 an peuvent être évoquées (Figure 4).

³ Human biomonitoring-II (Commission allemande de biosurveillance)

⁴ BenchMark Dose Lower confidence limit : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose

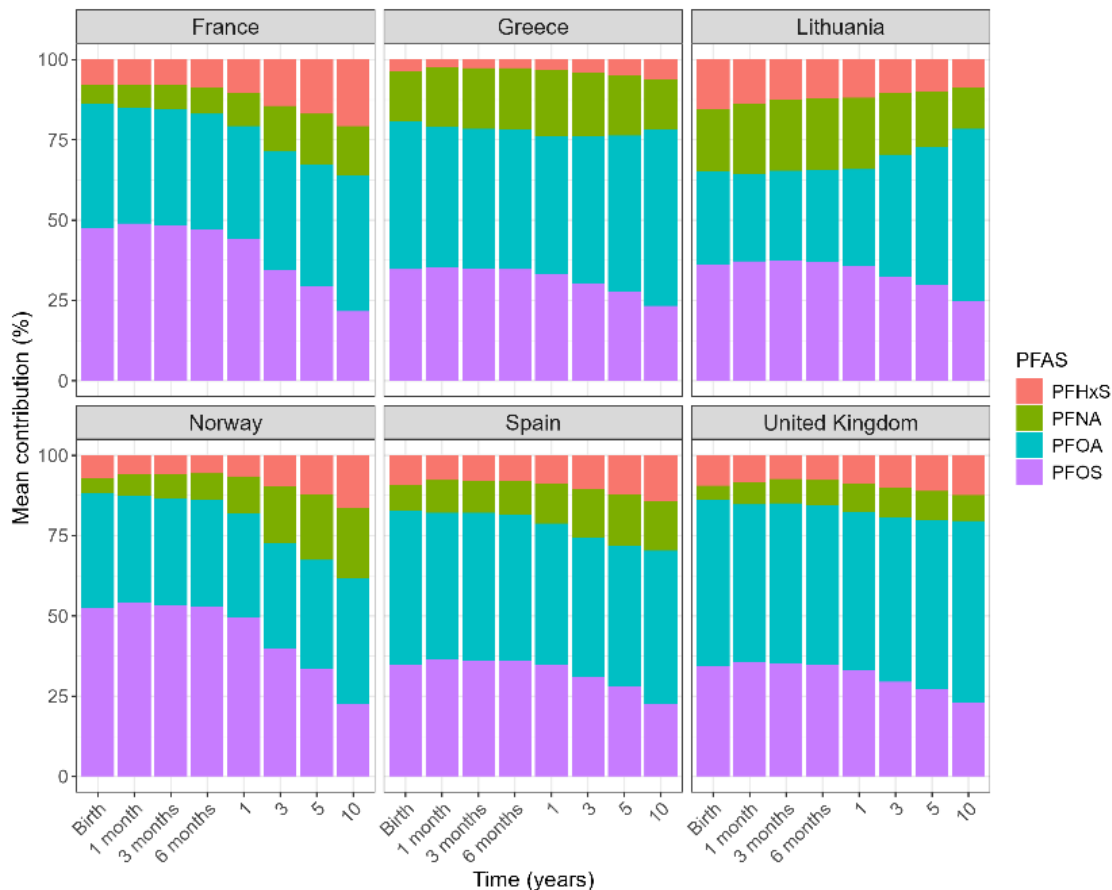


Figure 4. Répartition relative des 4 PFAS selon la contribution relative attendue des différentes voies d'exposition (allaitement, alimentation et in utero) à la somme des concentrations plasmatiques des 4 PFAS pendant l'enfance dans les différents pays de la cohorte HELIX.

Il convient toutefois de souligner que ces résultats restent provisoires. En effet, l'EFSA recommande de ne pas directement comparer la dose journalière seuil de l'EFSA aux apports quotidiens des enfants (EFSA, 2020). Dans ce contexte, l'évaluation de l'exposition aux PFAS chez les enfants de la cohorte HELIX devrait plutôt être effectuée sur l'examen de l'exposition interne.

3.4 Conclusions et perspectives

Le modèle PBPK élaboré par l'Ineris pour les PFAS s'appuie sur des données de biosurveillance, telles que les biomarqueurs et les questionnaires, afin d'évaluer avec précision et spécificité l'évolution des concentrations internes de PFAS dans le plasma et les organes cibles tout au long de la vie incluant la période prénatale. Initialement développé pour le PFOA et le PFOS, ce rapport présente le modèle adapté pour le PFNA et le PFHxS.

Les travaux réalisés chez les enfants ont permis d'évaluer la contribution relative des différentes sources d'exposition (prénatale, allaitement, alimentation) aux concentrations internes en PFNA et PFHxS. **Le modèle PBPK développé à l'Ineris et appliqué aux données de biosurveillance sur les PFAS (PFOA, PFOS et maintenant PFNA et PFHxS) peut fournir des estimations précises et individualisées de l'évolution temporelle des concentrations internes de PFAS dans le plasma et les organes cibles tout au long de la vie incluant la grossesse et la période prénatale mais aussi l'enfance.**

4 Modèle PBK pour les PFAS chez le saumon atlantique d'élevage (*Salmo salar*) : transfert de l'aliment au filet

L'alimentation est une source majeure d'exposition humaine aux PFAS. Ainsi, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a évalué les risques associés à l'exposition humaine à quatre PFAS représentant une préoccupation majeure pour la sécurité alimentaire (PFOS, PFOA, PFNA et PFHxS). Des teneurs maximales ont été fixées pour ces quatre PFAS dans les denrées alimentaires issues d'animaux d'élevage, y compris les produits de la mer (EC, 2022; EFSA, 2020).

Dans ce cadre, l'évaluation du transfert de l'alimentation des animaux d'élevage vers l'aliment final (« feed-to-food transfer ») est essentielle pour établir les teneurs maximales acceptables présents dans les parties comestibles des animaux destinés à la consommation.

Pour combler cette lacune, l'Ineris, en collaboration avec l'Institute of Marine Research (Norvège), a développé un modèle PBK spécifique au saumon atlantique d'élevage afin de reproduire avec précision la cinétique des PFAS dans plusieurs tissus et de prédire les concentrations dans les filets de poisson produits dans le cadre de scénarios d'exposition réalistes.

Les modèles PBK sont particulièrement utiles pour prédire la bioaccumulation chez les poissons d'élevage, car les niveaux dans les organes à l'état stationnaire peuvent ne pas être atteints (Ashauer & Escher, 2010), étant donné que divers facteurs abiotiques et biotiques, tels que la température de l'eau ou la dilution liée à la croissance, peuvent modifier de manière drastique le ratio de concentration entre l'aliment et les organes (Grech et al., 2019; Stow & Carpenter, 1994). En particulier dans les systèmes d'élevage en cages en mer ouverte, les paramètres physiologiques tels que la prise alimentaire, le dépôt de graisse et la croissance dépendent fortement de la température de l'eau ambiante ainsi que du stade de vie et de la taille des poissons (Handeland et al., 2008; Oppedal et al., 2011). Ces dynamiques physiologiques propres à l'aquaculture, comme les variations de croissance ou de dépôt lipidique, ont un impact important sur les transferts des contaminants présents dans les aliments dans les tissus du saumon atlantique d'élevage (Berntssen et al., 2016).

4.1 Structure et paramétrisation du modèle PBPK

Le modèle PBK est basé sur un modèle PBK générique qui avait été appliqué au PFOS chez la truite arc-en-ciel (Grech et al., 2019; Vidal et al., 2019a). Plusieurs paramètres et processus physiologiques ont été adaptés ou ajoutés afin de tenir compte de l'éco-physiologie spécifique du saumon atlantique d'élevage, par exemple l'augmentation du volume lipidique relatif (et dans une moindre mesure celui du filet) avec la taille du poisson, ainsi qu'une consommation d'oxygène plus élevée dans les cages en mer ouverte.

Le modèle comporte 15 compartiments (Figure 5) : le sang artériel et veineux, les branchies, le cerveau, les reins, la peau, le tractus gastro-intestinal (GIT), le foie, le tissu adipeux, les tissus fortement perfusés (RPT : rate, cœur, pancréas), les tissus faiblement perfusés (PPT : os, nageoires), les artères segmentaires du filet, ainsi que le filet lui-même séparé en trois sous-compartiments : muscle rouge (RM), muscle blanc (WM) et tissu adipeux du filet.

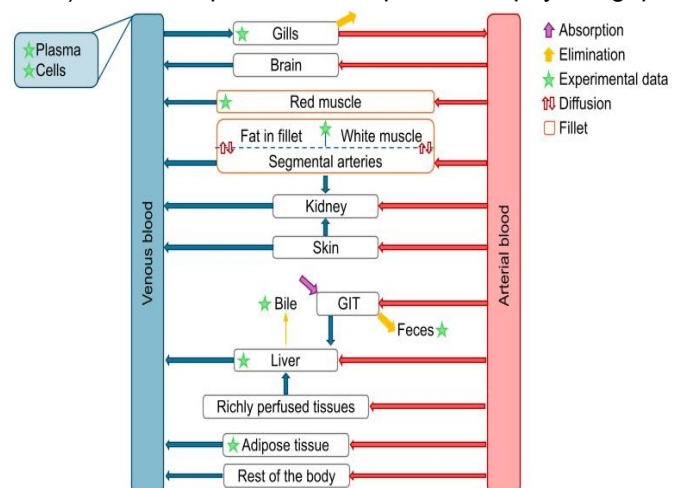


Figure 5. Schéma du modèle PBPK chez le saumon atlantique.

Comme ce modèle vise à étudier la contamination liée à l'alimentation, seule l'absorption orale des PFAS via le tractus gastro-intestinal a été considérée.

Le modèle PBK inclut un sous-modèle de croissance basé sur la théorie du Dynamic Energy Budget (DEB) (Kooijman, 2010), dépendant de la température et du niveau d'alimentation, comme proposé dans Grech et al. (2019). Les paramètres du modèle DEB sont spécifiques à l'espèce. Le niveau d'alimentation dans le modèle DEB a été déterminé en fonction de la quantité d'aliment donnée.

Tous les compartiments ont été supposés homogènes, avec une distribution limitée par le débit sanguin, à l'exception du filet. Pour ce compartiment, un mécanisme de transport limité par diffusion a été modélisé pour le tissu adipeux et le muscle blanc, contrairement au muscle rouge du filet. Comme proposé par Quindroit et al. (2019) chez l'Homme, le tissu adipeux et le muscle blanc du filet ont été subdivisés en un compartiment vascularisé et en un espace intracellulaire (Figure 5).

Aucun métabolisme hépatique n'a été considéré, car aucun métabolisme des PFAS n'a été documenté chez les poissons. La bile était synthétisée dans le foie et soit accumulée dans la vésicule biliaire lorsque le poisson était à jeun, soit immédiatement libérée puis éliminée à partir de la lumière du tractus gastro-intestinal.

Les paramètres physiologiques utilisés pour le saumon atlantique dans cette étude ont été adaptés à partir des données générées par l'expérience ainsi que de la littérature scientifique disponible. Ces paramètres incluent les volumes tissulaires, le débit cardiaque, la consommation d'oxygène et les flux sanguins. La plupart des volumes tissulaires proviennent des données expérimentales de cette étude, et les autres valeurs physiologiques ont été reprises de la truite arc-en-ciel, comme proposé par Vidal et al. (2019b) et Wilson and Egginton (1994).

4.2 Paramétrisation et calibration

Le développement du modèle s'est appuyé sur un jeu de données original produit par l'Institute of Marine Research (Norvège). Des expériences alimentaires contrôlées ont été menées avec du saumon atlantique, exposant les poissons à des régimes enrichis avec six congénères de PFAS (PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS, PFDA, PFBS) pendant 70 jours, suivis d'une phase de dépuración de 56 jours. Des échantillons de tissus ont été collectés tout au long des phases d'accumulation et de dépuración afin de générer des données toxicocinétiques complètes.

L'inférence bayésienne a permis de calibrer les principaux paramètres du modèle PBK, et les diagnostics MCMC ont confirmé une bonne identifiabilité, hormis le coefficient de perméabilité du tissu adipeux du filet, peu influent compte tenu de la durée globale de l'expérience. Globalement, le modèle reproduit avec précision les données de bioaccumulation et d'élimination pour les 10 tissus et les six PFAS (Figure 6). Près de 90 % des valeurs

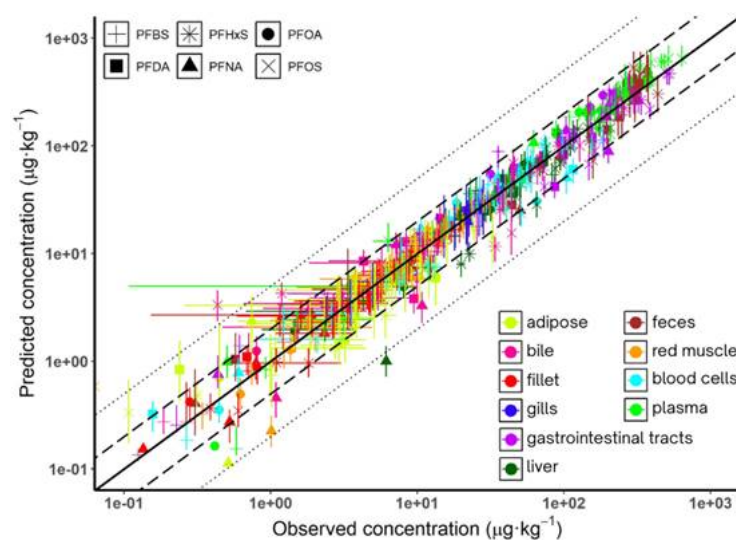


Figure 6. Comparaison des concentrations mesurées et des simulations du modèle pour les six PFAS dans les 10 tissus du saumon atlantique. La ligne continue correspond à la ligne d'identité, la ligne en tirets au domaine d'un facteur 2 et la ligne en pointillés au domaine d'un facteur 5.

expérimentales étaient prédites dans un facteur 2, et plus de 97 % dans un facteur 5, démontrant la robustesse du modèle calibré pour l'ensemble des congénères étudiés. En particulier, le modèle prédit très précisément l'accumulation et la dépuración des 6 PFAS dans le filet (Figure 7).

Les résultats montrent que plus la chaîne carbonée est longue, plus le paramètre gouvernant l'absorption diminue, indiquant une absorption intestinale plus lente (Ly et al., Submitted). Toutefois, cette diminution de l'absorption avec l'allongement de la chaîne démontre que l'absorption intestinale n'est pas le processus déterminant expliquant l'accumulation plus élevée des PFAS à longue chaîne observée dans le filet, tant dans cette étude que dans des travaux antérieurs.

Les différences de partage tissulaire, de distribution systémique et de mécanismes d'excrétion semblent être les facteurs dominants gouvernant l'accumulation spécifique à chaque PFAS. Ces observations soulignent l'importance de mieux caractériser les processus physiologiques au-delà de l'absorption digestive.

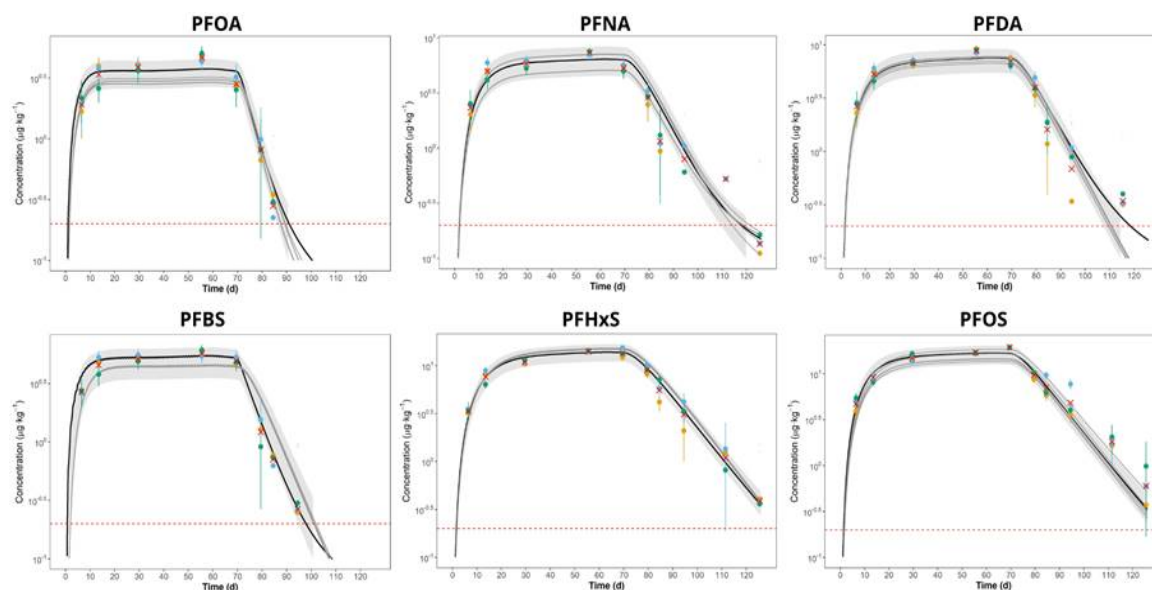


Figure 7. Prédiction de la bioaccumulation et de l'élimination des PFAS dans le filet de poisson. Les concentrations de PFAS ($\mu\text{g}/\text{kg}$) sont présentées sur une échelle logarithmique (\log_{10}). Le code couleur respecte celui de la Figure 8 pour les différents tissus.

4.3 Cas d'étude

Les aliments pour saumons présentent une forte variabilité en PFAS, avec des niveaux totaux des quatre substances suivies par l'EFSA allant de 0,1 à 3,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ poids frais (données issues de Ali (2025)). À l'aide du modèle PBK développé, les concentrations finales de PFAS ont été prédites chez des saumons atlantiques de taille marchande (5–6 kg) nourris avec les niveaux les plus faibles (meilleur scénario) et les plus élevés observés dans les aliments commerciaux (pire scénario).

Les concentrations prévues dans les filets sont cohérentes avec les niveaux mesurés dans le saumon d'élevage. Même dans les scénarios de contamination élevée, le PFHxS et le PFNA restaient sous les limites de quantification, et seuls le PFOA et le PFOS dépassaient la LOQ.

Ces prédictions constituent un scénario pessimiste, car l'élevage inclut généralement une période de jeûne de 14 jours, susceptible de réduire les résidus en raison de demi-vies des substances testées de 5 à 10 jours. Les concentrations simulées dans le filet restent inférieures à toutes les limites maximales européennes.

Les détails méthodologiques et les résultats détaillés sont présentés dans un article soumis à Journal of Hazardous Materials (Ly et al., Submitted).

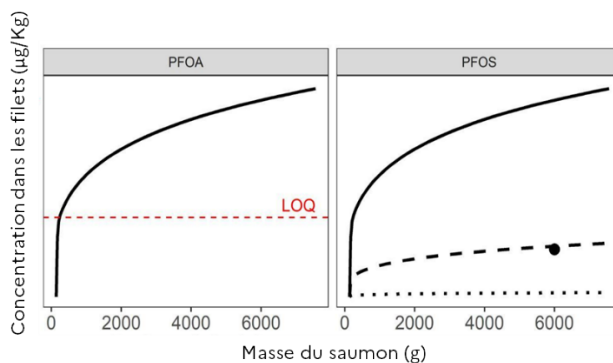


Figure 8. Prédiction du niveau de PFAS mesuré dans le filet de saumon. LOQ : limite de quantification.

Tous les scénarios d'exposition proviennent des concentrations mesurées dans les aliments pour poissons telles que décrites dans Ali, (2025). Les lignes continues représentent les niveaux maximaux observés. Pour le PFOS, la ligne en tirets représente le niveau moyen (0,73 $\mu\text{g}/\text{kg}$), la ligne en pointillés le niveau minimal observé (0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}$), et le point correspond au niveau moyen mesuré dans le filet et reporté dans Ali, (2025).

4.4 Conclusions et perspectives

Le modèle PBPK PFAS chez le poisson développé à l'Ineris permet de décrire l'accumulation de PFAS (PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS, PFDA, PFBS) dans les différents tissus notamment dans le muscle (ou filet) qui est consommé par l'Homme. Ces modèles visent à améliorer la compréhension de la contamination des poissons par leur environnement. Les demi-vies des PFAS étudiés dans les filets de poisson sont variables d'une molécule à une autre et sont comprises entre 5 et 10 jours. Les différences entre les congénères, semblent déterminées par leur groupe fonctionnel et la longueur de leur chaîne carbonée, le PFOS présentant le potentiel de transfert de l'aliment au filet le plus élevé parmi les six PFAS évalués.

Cette étude a été réalisée dans des conditions où la contamination par l'eau (respiration) était nulle. À l'avenir, l'importance de la contamination des filets de poisson par l'eau devra être investiguée, en particulier, pour les espèces élevées en eau stagnante.

5 Conclusion

Ce rapport s'intègre dans le cadre de l'Action n° 8 : Améliorer la connaissance de l'imprégnation aux PFAS du plan interministériel sur les PFAS. Il a permis de présenter les modèles PBPK des composés perfluorés développés à l'Ineris et leur application aux études de biosurveillance humaine et à la contamination des poissons dans les milieux aquatiques.

Pour chacun des deux aspects, ce rapport conclut sur l'utilisation des modèles chez l'Homme (Figure 9) et pour la contamination de l'alimentation, et en particulier des filets de poissons (Figure 10), dans le cadre du plan en lien avec les études de biosurveillance.

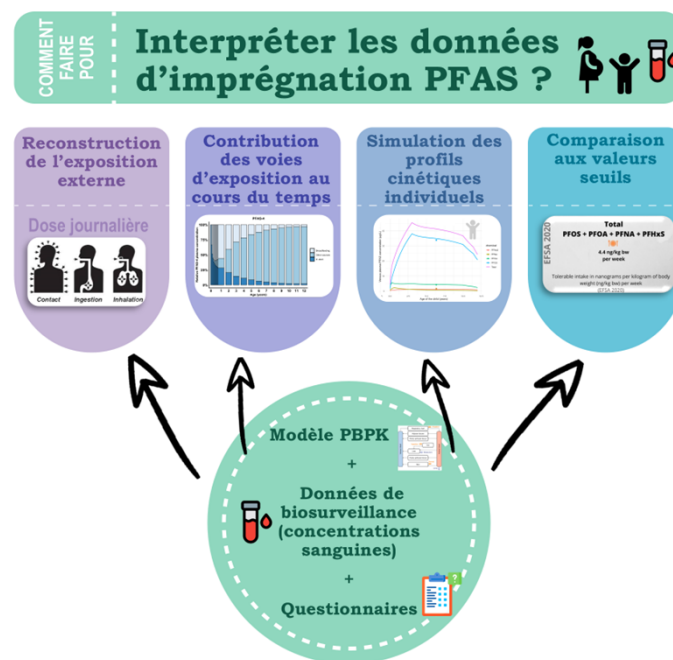


Figure 9. Résumé des applications du modèle PBPK développé à l'Ineris pour l'estimation des concentrations internes individualisées de la période prénatale à l'âge adulte exposé aux PFAS.

6 Références

- Ali, A. B., Marc; Sele, Veronika; Valdernes, S. (2025). Wide Scope Screening and Target Quantification of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in Feed and Feed Ingredients to Farmed Salmonids. *SSRN*. doi:<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5224811>
- Ashauer, R., & Escher, B. I. (2010). Advantages of toxicokinetic and toxicodynamic modelling in aquatic ecotoxicology and risk assessment. *Journal of Environmental Monitoring*, 12(11), 2056-2061. doi:10.1039/C0EM00234H
- ATSDR. (2021). *Toxicological Profile for Perfluoroalkyls*. Retrieved from Atlanta, GA: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp200-p.pdf>
- Barry, V., Winqvist, A., & Steenland, K. (2013). Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect*, 121(11-12), 1313-1318. doi:10.1289/ehp.1306615
- Beaudouin, R., Micallef, S., & Brochot, C. (2010). A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57(1), 103-116. doi:10.1016/j.yrtph.2010.01.005
- Berntssen, M. H. G., Sanden, M., Hove, H., & Lie, O. (2016). Modelling scenarios on feed-to-fillet transfer of dioxins and dioxin-like PCBs in future feeds to farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Chemosphere*, 163, 413-421. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.08.067
- Bois, F. Y., & Brochot, C. (2016). Modeling Pharmacokinetics. In E. Benfenati (Ed.), *In Silico Methods for Predicting Drug Toxicity* (pp. 37-62). New York, NY: Springer New York.
- Brochot, Casas, M., Manzano-Salgado, C., Zeman, F. A., Schettgen, T., Vrijheid, M., & Bois, F. Y. (2019). Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 379, 14. doi:10.1016/j.taap.2019.114640
- Buck, R. C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J. M., Cousins, I. T., de Voogt, P., . . . van Leeuwen, S. P. (2011). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 7(4), 513-541. doi:10.1002/ieam.258
- Cariou, R., Veyrand, B., Yamada, A., Berrebi, A., Zalko, D., Durand, S., . . . Le Bizec, B. (2015). Perfluoroalkyl acid (PFAA) levels and profiles in breast milk, maternal and cord serum of French women and their newborns. *Environ Int*, 84, 71-81. doi:10.1016/j.envint.2015.07.014
- Chou, W. C., & Lin, Z. (2020). Probabilistic human health risk assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) by integrating in vitro, in vivo toxicity, and human epidemiological studies using a Bayesian-based dose-response assessment coupled with physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach. *Environ Int*, 137, 105581. doi:10.1016/j.envint.2020.105581
- Dassuncao, C., Hu, X. C., Nielsen, F., Weihe, P., Grandjean, P., & Sunderland, E. M. (2018). Shifting Global Exposures to Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) Evident in Longitudinal Birth Cohorts from a Seafood-Consuming Population. *Environmental Science & Technology*, 52(6), 3738-3747. doi:10.1021/acs.est.7b06044
- EC. (2022). Commission Recommendation (EU) 2022/1431 of 24 August 2022 on the monitoring of perfluoroalkyl substances in food. *Off. J. Eur. Union*, 221, 105-109.
- EFSA. (2020). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 18(9), 6223. doi:10.2903/j.efsa.2020.6223
- Ehresman, D. J., Froehlich, J. W., Olsen, G. W., Chang, S.-C., & Butenhoff, J. L. (2007). Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environmental Research*, 103(2), 176-184. doi:10.1016/j.envres.2006.06.008
- Fàbrega, F., Kumar, V., Benfenati, E., Schuhmacher, M., Domingo, J. L., & Nadal, M. (2015). Physiologically based pharmacokinetic modeling of perfluoroalkyl substances in the human body. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 97(6), 814-827. doi:10.1080/02772248.2015.1060976
- Fàbrega, F., Kumar, V., Schuhmacher, M., Domingo, J. L., & Nadal, M. (2014). PBPK modeling for PFOS and PFOA: validation with human experimental data. *Toxicol Lett*, 230(2), 244-251. doi:10.1016/j.toxlet.2014.01.007

- Fàbrega, F., Nadal, M., Schuhmacher, M., Domingo, J. L., & Kumar, V. (2016). Influence of the uncertainty in the validation of PBPK models: A case-study for PFOS and PFOA. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *77*, 230-239. doi:10.1016/j.yrtph.2016.03.009
- Fillol, C., Oleko, A., Saoudi, A., Zeghnoun, A., Balicco, A., Gane, J., . . . Denys, S. (2021). Exposure of the French population to bisphenols, phthalates, parabens, glycol ethers, brominated flame retardants, and perfluorinated compounds in 2014–2016: Results from the Esteban study. *Environment International*, *147*, 106340. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106340>
- Fischer, F. C., Ludtke, S., Thackray, C., Pickard, H. M., Haque, F., Dassuncao, C., . . . Sunderland, E. M. (2024). Binding of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) to Serum Proteins: Implications for Toxicokinetics in Humans. *Environmental Science & Technology*, *58*(2), 1055-1063. doi:10.1021/acs.est.3c07415
- Fisher, M., Arbuckle, T. E., Liang, C. L., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, W. G., . . . Fraser, W. D. (2016). Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environ Health*, *15*(1), 59. doi:10.1186/s12940-016-0143-y
- Fromme, H., Mosch, C., Morovitz, M., Alba-Alejandre, I., Boehmer, S., Kiranoglu, M., . . . Völkel, W. (2010). Pre- and Postnatal Exposure to Perfluorinated Compounds (PFCs). *Environmental Science & Technology*, *44*(18), 7123-7129. doi:10.1021/es101184f
- Grandjean, P., & Budtz-Jørgensen, E. (2013). Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environmental Health*, *12*(1), 35. doi:10.1186/1476-069X-12-35
- Grech, A., Tebby, C., Brochot, C., Bois, F. Y., Bado-Nilles, A., Dorne, J.-L., . . . Beaudouin, R. (2019). Generic physiologically-based toxicokinetic modelling for fish: Integration of environmental factors and species variability. *Science of The Total Environment*, *651*, 516-531. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.09.163
- Guxens, M., Ballester, F., Espada, M., Fernández, M. F., Grimalt, J. O., Ibarluzea, J., . . . on behalf of the, I. P. (2012). Cohort Profile: The INMA—Infancia y Medio Ambiente—(Environment and Childhood) Project. *International Journal of Epidemiology*, *41*(4), 930-940. doi:10.1093/ije/dyr054
- Halldorsson, T. I., Rytter, D., Haug, L. S., Bech, B. H., Danielsen, I., Becher, G., . . . Olsen, S. F. (2012). Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect*, *120*(5), 668-673. doi:10.1289/ehp.1104034
- Handeland, S. O., Imsland, A. K., & Stefansson, S. O. (2008). The effect of temperature and fish size on growth, feed intake, food conversion efficiency and stomach evacuation rate of Atlantic salmon post-smolts. *Aquaculture*, *283*(1), 36-42. doi:<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2008.06.042>
- Haug, L. S., Huber, S., Becher, G., & Thomsen, C. (2011). Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds — Comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environment International*, *37*(4), 687-693. doi:10.1016/j.envint.2011.01.011
- Horikoshi, T., Nishimura, T., Nomura, Y., Iwabuchi, T., Itoh, H., Takizawa, T., & Tsuchiya, K. J. (2021). Umbilical cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoic acid, and the body mass index changes from birth to 5 1/2 years of age. *Scientific Reports*, *11*(1), 19789. doi:10.1038/s41598-021-99174-3
- IARC. (2017). IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans *Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture*. Lyon (FR).
- Inoue, K., Okada, F., Ito, R., Kato, S., Sasaki, S., Nakajima, S., . . . Nakazawa, H. (2004). Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect*, *112*(11), 1204-1207. doi:10.1289/ehp.6864
- Jensen, T. K., Andersen, L. B., Kyhl, H. B., Nielsen, F., Christesen, H. T., & Grandjean, P. (2015). Association between perfluorinated compound exposure and miscarriage in Danish pregnant women. *PLoS One*, *10*(4), e0123496. doi:10.1371/journal.pone.0123496
- Joensen, U. N., Veyrand, B., Antignac, J.-P., Blomberg Jensen, M., Petersen, J. H., Marchand, P., . . . Jørgensen, N. (2012). PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men. *Human Reproduction*, *28*(3), 599-608. doi:10.1093/humrep/des425
- Kang, H., Kim, H. S., Yoon, Y. S., Lee, J., Kho, Y., Lee, J., . . . Kim, Y. A. (2021). Placental Transfer and Composition of Perfluoroalkyl Substances (PFASs): A Korean Birth Panel of Parent-Infant Triads. *Toxics*, *9*(7). doi:10.3390/toxics9070168

- Kärman, A., van Bavel, B., Järnberg, U., Hardell, L., & Lindström, G. (2006). Perfluorinated chemicals in relation to other persistent organic pollutants in human blood. *Chemosphere*, 64(9), 1582-1591. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.11.040>
- Kim, S.-J., Heo, S.-H., Lee, D.-S., Hwang, I. G., Lee, Y.-B., & Cho, H.-Y. (2016). Gender differences in pharmacokinetics and tissue distribution of 3 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 97, 243-255. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.09.017>
- Kim, S.-J., Shin, H., Lee, Y.-B., & Cho, H.-Y. (2018). Sex-specific risk assessment of PFHxS using a physiologically based pharmacokinetic model. *Archives of Toxicology*, 92(3), 1113-1131. doi:10.1007/s00204-017-2116-5
- Kim, S.-K., Lee, K. T., Kang, C. S., Tao, L., Kannan, K., Kim, K.-R., . . . Lee, J.-H. (2011). Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environmental Pollution*, 159(1), 169-174. doi:10.1016/j.envpol.2010.09.008
- Kooijman, B. (2010). *Dynamic Energy Budget Theory for Metabolic Organisation* (3 ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
- Land, M., de Wit, C. A., Bignert, A., Cousins, I. T., Herzke, D., Johansson, J. H., & Martin, J. W. (2018). What is the effect of phasing out long-chain per- and polyfluoroalkyl substances on the concentrations of perfluoroalkyl acids and their precursors in the environment? A systematic review. *Environmental Evidence*, 7(1), 4. doi:10.1186/s13750-017-0114-y
- Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C. H., Tallving, P., & Jakobsson, K. (2018). Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occupational and Environmental Medicine*, 75(1), 46. doi:10.1136/oemed-2017-104651
- Liu, J., Li, J., Liu, Y., Chan, H. M., Zhao, Y., Cai, Z., & Wu, Y. (2011). Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environment International*, 37(7), 1206-1212. doi:10.1016/j.envint.2011.05.001
- Loccisano, A. E., Campbell, J. L., Andersen, M. E., & Clewell, H. J. (2011). Evaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 59(1), 157-175. doi:10.1016/j.yrtph.2010.12.004
- Loccisano, A. E., Longnecker, M. P., Campbell, J. L., Jr., Andersen, M. E., & Clewell, H. J., 3rd. (2013). Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 76(1), 25-57. doi:10.1080/15287394.2012.722523
- Ly, T.-K., Veenaas, C., Bodin, C., Lie, K. K., Beaudouin, R., & Berntssen, M. H. G. (Submitted). PBK Model for PFAS in Farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*): Transfer from Feed to Fillet. *Journal of Hazardous Materials*.
- Maestri, L., Negri, S., Ferrari, M., Ghittori, S., Fabris, F., Danesino, P., & Imbriani, M. (2006). Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 20(18), 2728-2734. doi:<https://doi.org/10.1002/rcm.2661>
- Maitre, L., de Bont, J., Casas, M., Robinson, O., Aasvang, G. M., Agier, L., . . . Vrijheid, M. (2018). Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. *BMJ Open*, 8(9), e021311. doi:10.1136/bmjopen-2017-021311
- Mamsen, L. S., Björvang, R. D., Mucs, D., Vinnars, M.-T., Papadogiannakis, N., Lindh, C. H., . . . Damdimopoulou, P. (2019). Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environment International*, 124, 482-492. doi:10.1016/j.envint.2019.01.010
- Monroy, R., Morrison, K., Teo, K., Atkinson, S., Kubwabo, C., Stewart, B., & Foster, W. G. (2008). Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ Res*, 108(1), 56-62. doi:10.1016/j.envres.2008.06.001
- Mosch, C., Kiranoglu, M., Fromme, H., & Völkel, W. (2010). Simultaneous quantitation of perfluoroalkyl acids in human serum and breast milk using on-line sample preparation by HPLC column switching coupled to ESI-MS/MS. *Journal of Chromatography B*, 878(27), 2652-2658. doi:10.1016/j.jchromb.2010.01.015
- Neville, M. C., Allen, J. C., Archer, P. C., Casey, C. E., Seacat, J., Keller, R. P., . . . Neifert, M. (1991). Studies in human lactation: milk volume and nutrient composition during weaning and lactogenesis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(1), 81-92. doi:10.1093/ajcn/54.1.81
- Neville, M. C., Keller, R., Seacat, J., Lutes, V., Lutes, M., Casey, C., . . . Archer, P. (1988). Studies in human lactation: milk volumes in lactating women during the onset of lactation and full lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 48(6), 1375-1386. doi:10.1093/ajcn/48.6.1375

- Nielsen, F., Fischer, F. C., Leth, P. M., & Grandjean, P. (2024). Occurrence of Major Perfluorinated Alkylate Substances in Human Blood and Target Organs. *Environmental Science & Technology*, 58(1), 143-149. doi:10.1021/acs.est.3c06499
- Norén, E., Lindh, C., Glynn, A., Rylander, L., Pineda, D., & Nielsen, C. (2021). Temporal trends, 2000–2017, of perfluoroalkyl acid (PFAA) concentrations in serum of Swedish adolescents. *Environment International*, 155, 106716. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106716>
- OECD. (2015). Risk Reduction Approaches for Pfas – a Cross-Country Analysis *OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Risk Management* (Vol. 29). Paris, France.
- Oppedal, F., Dempster, T., & Stien, L. H. (2011). Environmental drivers of Atlantic salmon behaviour in sea-cages: A review. *Aquaculture*, 311(1), 1-18. doi:<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.11.020>
- Panieri, E., Baralic, K., Djukic-Cosic, D., Buha Djordjevic, A., & Saso, L. (2022). PFAS Molecules: A Major Concern for the Human Health and the Environment. *Toxics*, 10(2), 44.
- Quindroit, P., Beaudouin, R., & Brochot, C. (2019). Estimating the cumulative human exposures to pyrethroids by combined multi-route PBPK models: Application to the French population. *Toxicology Letters*, 312, 125-138. doi:<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.05.007>
- Rappazzo, K. M., Coffman, E., & Hines, E. P. (2017). Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(7), 691.
- Ratier, A., Casas, M., Grazuleviciene, R., Slama, R., Småstuen Haug, L., Thomsen, C., . . . Brochot, C. (2024). Estimating the dynamic early life exposure to PFOA and PFOS of the HELIX children: Emerging profiles via prenatal exposure, breastfeeding, and diet. *Environment International*, 108621. doi:10.1016/j.envint.2024.108621
- Ratier, A., Gustin, O., Casas, M., Grazuleviciene, R., Slama, R., Haug, L. S., . . . Zeman, F. (in progress). Dynamic exposure of the HELIX longitudinal cohort to the EFSA PFAS-4: combined approach with HBM data and PBPK modelling.
- Reddy, M., Yang, R., Andersen, M. E., & Clewell III, H. J. (2005). *Physiologically based pharmacokinetic modeling: science and applications*: John Wiley & Sons.
- Roosens, L., Geeraerts, C., Belpaire, C., Van Pelt, I., Neels, H., & Covaci, A. (2010). Spatial variations in the levels and isomeric patterns of PBDEs and HBCDs in the European eel in Flanders. *Environment International*, 36(5), 415-423. doi:10.1016/j.envint.2010.03.001
- Rosato, I., Bonato, T., Fletcher, T., Batzella, E., & Canova, C. (2024). Estimation of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) half-lives in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Research*, 242, 117743. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117743>
- Rovira, J., Martínez, M., Sharma, R. P., Espuis, T., Nadal, M., Kumar, V., . . . Schuhmacher, M. (2019). Prenatal exposure to PFOS and PFOA in a pregnant women cohort of Catalonia, Spain. *Environ Res*, 175, 384-392. doi:10.1016/j.envres.2019.05.040
- Ryu, S., Burchett, W., Zhang, S., Modaresi, S. M., Agudelo Areiza, J., Kaye, E., . . . Slitt, A. L. (2024). Species-Specific Unbound Fraction Differences in Highly Bound PFAS: A Comparative Study across Human, Rat, and Mouse Plasma and Albumin. *Toxics*, 12(4). Retrieved from doi:10.3390/toxics12040253
- Schümann, M., Lilienthal, H., & Hölzer, J. (2021). Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 121, 104868. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104868>
- Smeltz, M., Wambaugh, J. F., & Wetmore, B. A. (2023). Plasma Protein Binding Evaluations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances for Category-Based Toxicokinetic Assessment. *Chemical Research in Toxicology*, 36(6), 870-881. doi:10.1021/acs.chemrestox.3c00003
- Stow, C. A., & Carpenter, S. R. (1994). PCB Accumulation in Lake Michigan Coho and Chinook Salmon: Individual-Based Models Using Allometric Relationships. *Environmental Science & Technology*, 28(8), 1543-1549. doi:10.1021/es00057a026
- Sunderland, E. M., Hu, X. C., Dassuncao, C., Tokranov, A. K., Wagner, C. C., & Allen, J. 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*, 29(2), 131-147. doi:10.1038/s41370-018-0094-1
- Sweeney, L. M. (2022). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of perfluorohexane sulfonate (PFHxS) in humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 129, 105099. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105099>

- Taucare, G., Chan, G., Nilsson, S., Toms, L.-M. L., Zhang, X., Mueller, J. F., & Jolliet, O. (2024). Temporal trends of per- and polyfluoroalkyl substances concentrations: Insights from Australian human biomonitoring 2002–2021 and the U.S. NHANES programs 2003–2018. *Environmental Research*, 262, 119777. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.119777>
- Thomsen, C., Haug, L. S., Stigum, H., Frøshaug, M., Broadwell, S. L., & Becher, G. (2010). Changes in Concentrations of Perfluorinated Compounds, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Polychlorinated Biphenyls in Norwegian Breast-Milk during Twelve Months of Lactation. *Environmental Science & Technology*, 44(24), 9550-9556. doi:10.1021/es1021922
- Timmermann, C. A., Rossing, L. I., Grøntved, A., Ried-Larsen, M., Dalgård, C., Andersen, L. B., . . . Jensen, T. K. (2014). Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(4), E608-614. doi:10.1210/jc.2013-3460
- Verscheijden, L. F. M., Koenderink, J. B., Johnson, T. N., de Wildt, S. N., & Russel, F. G. M. (2020). Physiologically-based pharmacokinetic models for children: Starting to reach maturation? *Pharmacology & Therapeutics*, 211, 107541. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107541
- Vidal, A., Babut, M., Garric, J., & Beaudouin, R. (2019a). Elucidating the fate of perfluorooctanoate sulfonate using a rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) physiologically-based toxicokinetic model. *Science of The Total Environment*, 691, 1297-1309. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.105
- Vidal, A., Babut, M., Garric, J., & Beaudouin, R. (2019b). Elucidating the fate of perfluorooctanoate sulfonate using a rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) physiologically-based toxicokinetic model. *Sci Total Environ*, 691, 1297-1309. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.105
- Vrijheid, M., Slama, R., Robinson, O., Chatzi, L., Coen, M., Hazel, P. v. d., . . . Nieuwenhuijsen, M. J. (2014). The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design. *Environmental Health Perspectives*, 122(6), 535-544. doi:10.1289/ehp.1307204
- Wilson, R. W., & Egginton, S. (1994). Assessment of Maximum Sustainable Swimming Performance in Rainbow Trout (*Oncorhynchus Mykiss*). *Journal of Experimental Biology*, 192(1), 299-305. doi:10.1242/jeb.192.1.299
- Worley, R. R., Moore, S. M., Tierney, B. C., Ye, X., Calafat, A. M., Campbell, S., . . . Fisher, J. (2017). Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community. *Environ Int*, 106, 135-143. doi:10.1016/j.envint.2017.06.007
- Xu, Y., Fletcher, T., Pineda, D., Lindh Christian, H., Nilsson, C., Glynn, A., . . . Li, Y. (2020). Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam. *Environmental Health Perspectives*, 128(7), 077004. doi:10.1289/EHP6785
- Yeung, C. H. T., Fong, S., Malik, P. R. V., & Edginton, A. N. (2020). Quantifying breast milk intake by term and preterm infants for input into paediatric physiologically based pharmacokinetic models. *Maternal & Child Nutrition*, 16(2), e12938. doi:10.1111/mcn.12938
- Zeman, F., Ratier, A., & Beaudouin, R. (2025). *Modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (PBPK) développés à l'Ineris pour les composés perfluorés : Applications aux études de biosurveillance humaine et à l'estimation de la contamination des poissons*. Retrieved from <https://www.ineris.fr/sites/default/files/contribution/Documents/Plan%20PFAS%20%20Livrable%20Action%208%20PBPK%20-%20Copie.pdf>
- Zhang, T., Sun, H., Lin, Y., Qin, X., Zhang, Y., Geng, X., & Kannan, K. (2013). Distribution of Poly- and Perfluoroalkyl Substances in Matched Samples from Pregnant Women and Carbon Chain Length Related Maternal Transfer. *Environmental Science & Technology*, 47(14), 7974-7981. doi:10.1021/es400937y

Annexe 1 : Développements spécifiques du modèle PBPK PFAS pour le PFNA et le PFHxS

6.1.1 Paramètres spécifiques au PFNA et au PFHxS

Fraction absorbée

Le PFNA et le PFHxS sont censés être entièrement absorbés (ATSDR, 2021; Kim et al., 2016; Kim et al., 2018), tout comme le PFOA et le PFOS.

Coefficients de partage

La distribution dans un compartiment est déterminée par les coefficients de partage tissu/plasma, calculés à partir des concentrations mesurées de PFNA et de PFHxS dans les tissus humains (rate, foie, rein, cerveau et poumon) et dans le sang (Nielsen et al., 2024), avec des tailles d'échantillons comprises entre 8 et 19.

Les coefficients de partage tissu/plasma ont été obtenus en ajustant les coefficients tissu/sang avec un ratio plasma/sang égal à 2,0 pour le PFNA (supposé identique à celui du PFOA) et à 2,5 pour le PFHxS (Ehresman et al., 2007).

Les valeurs de coefficients de partage étaient manquantes pour certains organes. Dans ce cas, le rein (Nielsen et al., 2024) et le muscle (pour le PFHxS, la valeur du coefficient de partage du muscle pour le PFOS, et pour le PFNA, celle du PFOA) ont été utilisés comme substituts pour les tissus à perfusion rapide et lente, respectivement.

Les valeurs mesurées par Nielsen et al. (2024) se situent dans le même ordre de grandeur que celles obtenues par Maestri et al. (2006), utilisées dans notre modèle pour le PFOA et PFOS (Ratier et al., 2024). Nous supposons donc que les valeurs de Nielsen et al. (2024) sont acceptables pour le PFNA et le PFHxS.

Les concentrations sériques de la mère et le rapport cordon:sérum de PFNA ont été utilisés pour calculer les concentrations sériques chez le fœtus à partir des données de Mamsen et al. (2019), et de nouvelles valeurs pour les coefficients de partage plasma:tissu fœtal ont été calculées et utilisées dans notre modèle PBPK fœtal. Il convient de noter que pour le PFNA, les concentrations dans le cerveau fœtal n'ont été mesurées que dans quelques échantillons ($n = 2$ au maximum).

Pour le PFHxS, seuls quelques échantillons de tissus fœtaux étaient au-dessus de la limite de quantification. Par conséquent, nous n'avons pas pris en compte les données fœtales du PFHxS issues de Mamsen et al. (2019). À la place, le coefficient de partage fœtal pour le PFHxS a été considéré identique à celui de la mère (approche utilisée précédemment dans Brochot et al. (2019)).

Quelques études dans la littérature ont fourni des ratios lait/sérum. De la même manière que pour le PFOA et le PFOS, trois études ont été retenues pour le PFHxS, dont deux menées en Europe (Cariou et al., 2015; Kärman et al., 2006; Kim et al., 2011) et deux études pour le PFNA, dont une européenne (Kärman et al., 2006; Liu et al., 2011). Le ratio lait/sérum moyen entre les études a été retenu.

Fraction libre

La plupart des modèles PBPK publiés pour le PFOA et le PFOS intègrent la fraction libre lors de la calibration du modèle, en supposant généralement que 97 % de ces composés sont liés aux protéines plasmatiques (fraction libre égale à 0,020 pour le PFOA et 0,025 pour le PFOS selon Loccisano et al. (2011) et Loccisano et al. (2013)). Nous supposons que l'utilisation de fractions libres déterminées expérimentalement améliore la précision des prédictions des modèles PBPK (Kim et al., 2018). Différentes valeurs peuvent être retrouvées dans la littérature pour le PFNA et le PFHxS. L'étude de Smeltz et al. (2023) a été choisie pour déterminer la fraction libre dans notre modèle PBPK, car deux méthodes *in vitro* ont été réalisées dans le plasma, alors que l'étude de Fischer et al. (2024) a été effectuée dans le sérum. Par ailleurs, Ryu et al. (2024) ont utilisé la méthode de dialyse à l'équilibre, qui pourrait ne pas atteindre l'équilibre pour les PFAS de masse moléculaire élevée, comme observé et mentionné par Smeltz et al. (2023).

Demie-vie

Les demi-vies du PFNA et du PFHxS sont très variables chez l'humain, en particulier pour le PFHxS, qui varie de 4 à 35 ans (EFSA, 2020). Pour le PFNA, la demi-vie se situe entre 1,7 et 4,3 ans (EFSA, 2020). Les valeurs moyennes de 3,2 ans (Zhang et al., 2013) pour le PFNA et de 5,3 ans (Li et al., 2018), rapportées par l'EFSA (2020) pour le PFHxS, ont été retenues. Ces valeurs sont en accord avec les travaux de Rosato et al. (2024).

6.1.2 Scénarios d'exposition des femmes enceintes HELIX au PFNA et au PFHxS

L'exposition dynamique de la dose journalière ($DI_{temporal}$ (ng/kg bw/d)) est basée sur les changements des expositions au PFNA et au PFHxS dans l'environnement au fil des ans, et suivant cette équation (Eq. S.1) :

$$DI_{diet} = DI_{temporal} = PercentVar_{intake} \times Oral_{dose} \quad (S.1)$$

Où $Oral_{dose}$ est la dose initiale d'exposition par l'alimentation (ng/kg pc) et $PercentVar_{intake}$ est un facteur qui tient compte de la variation au cours des années. Il est égal à 1 avant l'année 2000 (exposition supposée constante de la naissance jusqu'en 2000), et diminue après l'année 2000 ou l'année 2006 (Eqs. S.2 et S.3), reflétant la diminution de l'exposition des mères au PFNA et au PFHxS :

$$PercentVar_{intake} = 0.90^{t_{year}-2006}, \text{ pour le PFNA} \quad (S.2)$$

$$PercentVar_{intake} = 0.47 \times 0.95^{t_{year}-2000}, \text{ pour le PFHxS} \quad (S.3)$$

Ces valeurs ont été calibrées à partir des données de Dassuncao et al. (2018) et Norén et al. (2021) pour le PFHxS et le PFNA respectivement.

L'exposition alimentaire journalière des mères (DI_{diet}) est ensuite multipliée par le poids corporel de l'individu et par l'absorption propre au composé étudié, ici égale à 1 comme évoqué précédemment et considéré comme apport dans le foie.

6.1.3 Scénarios d'exposition des enfants HELIX au PFNA et au PFHxS

Dose journalière via l'alimentation en fonction du pays

Dans notre modèle, l'exposition alimentaire pour les enfants est décrite par l'équation suivante (Eq. (S.4)) :

$$DI_{diet} = Fracintake_{age} \times DI_{temporal} \quad (S.4)$$

où DI_{diet} est la dose journalière d'exposition par l'alimentation (ng/kg pc/j), $Fracintake_{age}$ est le facteur des apports alimentaires selon les classes d'âge, et $DI_{temporal}$ (ng/kg pc/j) est l'apport journalier tenant compte des changements des expositions au PFNA et au PFHxS dans l'environnement au fil des ans.

Dans le modèle PBPK, la dose journalière d'exposition par l'alimentation des enfants (DI_{diet}) est multipliée par le poids corporel de l'individu et par l'absorption propre au composé étudié, ici égale à 1 comme évoqué précédemment et considérée comme apport dans le foie.

L'avis scientifique de l'EFSA (EFSA, 2020) renseigne sur des consommations alimentaires en PFNA et en PFHxS pour différents sous-groupes de population dans plusieurs pays. Sur la base de ces données (Annexe A, Tableau A.5 de l'EFSA 2020), des facteurs répartissant l'apport quotidien adulte chez les enfants ont été calculés pour le PFNA et le PFHxS (Tableau S 1). Seuls certains pays (l'Espagne, la France et le Royaume-Uni) ont été pris en compte pour calculer ces facteurs, correspondants aux pays représentés dans la cohorte étudiée. Les limites inférieures et supérieures et le 95^{ème} percentile des expositions chroniques aux PFAS de chaque enquête alimentaire (disponible dans leur annexe A, tableau A.5) ont été utilisés pour calculer un ratio pour chaque classe d'âge (nourrisson (naissance à < 1 an), jeune enfant (1 an à < 3 ans), enfant (3 ans à < 10 ans), adolescent (10 à < 18 ans)), normalisé à la consommation alimentaire moyenne d'un adulte. Ensuite, la moyenne des quatre valeurs (c'est-à-dire la limite inférieure, la limite inférieure au 95^{ème} percentile, la limite supérieure et la limite supérieure au 95^{ème} percentile) pour chaque classe d'âge a été calculée pour obtenir la valeur finale (Tableau S 2).

Les enfants (du nouveau-né à l'adolescent) sont plus exposés que les adultes au PFNA et au PFHxS par l'alimentation par rapport au poids corporel. Par exemple, les nourrissons sont environ 4 fois plus exposés que les adultes au cours de la même année civile.

Dose journalière via l'allaitement en fonction de son type (allaitement ou lait infantile exclusif, alimentation mixte) et de sa durée

À partir des informations individuelles collectées dans les questionnaires, la durée de l'allaitement maternel exclusif et de l'alimentation mixte a été comptabilisée pour chaque enfant.

Trois paramètres définissent l'apport en PFAS provenant de l'allaitement : la durée, le volume de lait maternel ingéré par jour et la concentration en PFAS dans le lait maternel.

Dans le cas de l'allaitement exclusif, le volume de lait ingéré par jour évolue avec l'âge du jeune enfant et a été mis à jour dans notre modèle avec l'équation de l'apport en lait maternel normalisé en fonction du poids corporel fournie par Yeung et al. (2020) comme suit (Eq. S.5) :

$$F_{milk_{total}} = 160.39 \times \frac{0.232}{0.232 - 0.00252} \times (e^{-0.00252 \times Age} - e^{-0.232 \times Age}) \quad (S.5)$$

où $F_{milk_{total}}$ est le volume de lait ingéré par le nourrisson par jour (en mL/j) et Age est l'âge de l'enfant (en jours). Lorsque l'allaitement exclusif est arrêté ou dans le cas d'une alimentation mixte, le volume de lait ingéré par jour a été fixé à 400 mL/j (Neville et al., 1991; Neville et al., 1988).

Les concentrations de PFAS dans le lait maternel diminuent au cours de la période d'allaitement comme l'illustre l'étude de Thomsen et al. (2010). La diminution des concentrations de PFNA ou de PFHxS dans le lait lorsque les individus sont allaités est reflétée par la variable $C_{milk_{evol}}$ qui est égale à la concentration individuelle dans le lait estimée à la livraison ($\mu\text{g/L}$) jusqu'à 16 jours (Eq. S.6), basée sur les données de Thomsen et al. (2010), et commence à diminuer après 16 jours (Eq. S.7) :

$$\text{Si } t < 16 \text{ jours, } C_{milk_{evol}} = C_{milk_{input}} \quad (S.6)$$

$$\text{Si } t \geq 16 \text{ jours, } C_{milk_{evol}} = C_{milk_{input}} \times e^{-0.0024 \times t - 16} \quad (S.7)$$

La dose journalière d'exposition par le lait maternel ($DI_{breastfeeding}$, en ng/kg pc/j) est donc obtenue en multipliant la concentration de PFNA ou de PFHxS dans le lait ($C_{milk_{evol}}$) par la dose journalière d'exposition au lait normalisée en fonction du poids corporel ($F_{milk_{total}}$) (Eq. S.8) :

$$DI_{breastfeeding} = F_{milk_{total}} \times C_{milk_{evol}} \quad (S.8)$$

Le jeune enfant pourra également avoir un apport via le lait maternel comme suit (Eq. S.9) :

$$DI_{breastfeeding} \times Abs \quad (S.9)$$

L'exposition journalière des enfants par le lait ($DI_{breastfeeding}$) est ensuite multipliée par l'absorption propre au composé étudié, ici égale à 1 comme évoqué précédemment et considéré comme apport dans le foie.

- Dose journalière d'expositions totales

L'enfant peut être soit non allaité, soit exclusivement allaité, soit nourri au lait maternel et au lait infantile (alimentation mixte). Selon le scénario considéré, l'apport quotidien total (DI_{total}) est donc (Eqs. S.10 à S.13) :

Scénario 1. Allaitement exclusif

$$DI_{total} = DI_{breastfeeding}, \text{ for } 0 < \text{age} < \text{fin d'allaitement} \quad (S.10)$$

$$DI_{total} = DI_{diet}, \text{ for } \text{age} \geq \text{fin d'allaitement} \quad (S.11)$$

Scénario 2. Allaitement mixte

$$DI_{total} = DI_{diet}, \text{ for } \text{age} > \text{fin d'allaitement} \quad (S.12)$$

Scénario 3. Pas d'allaitement

$$DI_{total} = DI_{diet} \quad (S.13)$$

Tableau S 1. Limites inférieures (LB) et supérieures (UB) des expositions chroniques au PFNA ou au PFHxS ($\text{ng.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$) pour chaque enquête alimentaire en fonction des classes d'âge, normalisées par rapport à la valeur adulte, et calcul des facteurs associés. Les valeurs en rouge pour le PFNA (borne inférieure et ratio de borne inférieure) n'ont pas été considérées car elles ont été comprises comme des valeurs extrêmes.

| Classe d'âge | Pays | LB ratio | UB ratio | LB 95th ratio | UB 95th ratio | Moyenne | Facteur |
|----------------------------------|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|---------|
| PFHxS | | | | | | | |
| Nourrissons (n = 1722) | Espagne (n= 289) | 5.084 | 9.566 | 5.535 | 6.824 | 6.752 | 5.17 |
| | France (n = 64) | 1.199 | 7.515 | 2.901 | 6.807 | 4.606 | |
| | Royaume-Uni (n = 1369) | 2.251 | 6.971 | 2.603 | 4.785 | 4.153 | |
| Enfants en bas âge (n = 1964) | Espagne (n = 326) | 3.720 | 7.308 | 4.351 | 6.531 | 5.478 | 4.06 |
| | France (n = 139) | 2.673 | 4.624 | 2.545 | 3.666 | 3.377 | |
| | Royaume-Uni (n = 1499) | 3.131 3.224 | 4.869 4.623 | 2.995 2.719 | 3.891 4.139 | 3.721 3.676 | |
| Enfants (n = 2059) | Espagne (n = 556) | 2.220 | 3.999 | 2.469 | 4.438 | 3.282 | 2.82 |
| | France (n = 852) | 2.100 | 3.123 | 2.238 | 3.037 | 2.625 | |
| | Royaume-Uni (n = 651) | 2.037 | 3.444 | 1.882 | 3.116 | 2.620 | |
| Adolescents (n = 2405) | Espagne (n = 609) | 1.266 | 2.228 | 1.525 | 2.471 | 1.873 | 1.38 |
| | France (n = 1130) | 0.836 | 1.648 | 1.014 | 1.688 | 1.296 | |
| | Royaume-Uni (n = 666) | 0.691 | 1.596 | 0.784 | 1.698 | 1.192 | |
| Adultes (n = 3708) | Espagne (n = 669), France (n = 1773), Royaume-Uni (n = 1266) | - | - | - | - | - | 1 |
| PFNA | | | | | | | |
| Nourrissons (n = 1722) | Espagne (n= 289) | 169.758 | 9.058 | 101.346 | 6.637 | 7.847 | 6.80 |
| | France (n = 64) | 275.663 | 7.119 | 263.860 | 6.431 | 6.775 | |
| | Royaume-Uni (n = 1369) | 333.227 | 6.728 | 227.542 | 4.649 | 5.689 | |
| Enfants en bas âge (n = 1964) | Espagne (n = 326) | 68.871 | 7.117 | 65.967 | 6.333 | 6.725 | 4.90 |
| | France (n = 139) | 80.267 | 4.535 | 107.138 | 3.552 | 4.043 | |
| | Royaume-Uni (n = 1499) | 100.140 23.741 | 4.863 4.623 | 133.350 45.233 | 3.811 4.151 | 4.337 4.387 | |
| Enfants (n = 2059) | Espagne (n = 556) | 5.554 | 3.940 | 7.174 | 4.415 | 4.177 | 3.50 |
| | France (n = 852) | 2.911 | 3.097 | 2.609 | 2.998 | 3.047 | |
| | Royaume-Uni (n = 651) | 3.801 | 3.421 | 2.811 | 3.104 | 3.263 | |
| Adolescents (n = 2405) | Espagne (n = 609) | 1.824 | 2.197 | 2.150 | 2.435 | 2.316 | 1.87 |
| | France (n = 1130) | 0.909 | 1.626 | 1.069 | 1.669 | 1.647 | |

| | | | | | | |
|--------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Royaume-Uni (n = 666) | 0.898 | 1.575 | 0.905 | 1.706 | 1.640 |
| Adultes (n = 3708) | Espagne (n = 669) | - | - | - | - | 1 |
| | France (n = 1773) | - | - | - | - | - |
| | Royaume-Uni (n = 1266) | - | - | - | - | - |

Tableau S 2. Synthèse des paramètres relatifs à l'exposition au PFNA et au PFHxS.

| Paramètres d'exposition | PFNA | PFHxS | Références |
|---|-------------|--------------|-------------------|
| <i>Frac_{Intake_{Age}}</i> nourrissons (0-1 an) | 6,8 | 5,8 | |
| <i>Frac_{Intake_{Age}}</i> enfants en bas âge (1-3 ans) | 4,9 | 4,1 | |
| <i>Frac_{Intake_{Age}}</i> enfants (3-10 ans) | 3,5 | 2,8 | EFSA (2020) |
| <i>Frac_{Intake_{Age}}</i> adolescents (10-18 ans) | 1,9 | 1,4 | |
| <i>Frac_{Intake_{Age}}</i> adultes (> 18 ans) | 1,0 | 1,0 | |
| <i>PercentVar_{intake}</i> avant l'année 2000 | 0 | 53% | Cette étude |
| <i>PercentVar_{intake}</i> depuis l'année 2000 | 0 | 5% | |
| <i>PercentVar_{intake}</i> depuis l'année 2006 | 10% | 0 | |

