



(ID Modèle = 454913)

Ineris - 229261 - 2827891 - v0.5

03/04/2025

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

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 : ZEMAN Florence – RATIER Aude – BEAUDOUIN Rémy

Vérification : LACROIX-DUCHATEAU GHISLAINE

Approbation : BOUDET CELINE Document approuvé le 03/04/2025 par MORIN ANNE

Liste des personnes ayant participé à l'étude : GESTIN OPHELIA

Table des matières

Abréviations.....	6
Introduction.....	7
1 Les modèles PBPK : Généralités.....	9
1.1 Qu'est-ce qu'un modèle PBPK ?.....	9
1.2 Modèle PBPK et données de biosurveillance	10
2 Les modèles PBPK PFAS chez l'Homme	12
2.1 Structure et paramétrisation du modèle PBPK	12
2.1.1 Absorption	14
2.1.2 Distribution.....	14
2.1.3 Métabolisme	16
2.1.4 Excrétion.....	16
2.1.5 Disponibilité du modèle PBPK humain spécifique aux PFAS	16
2.2 Paramètres spécifiques aux PFOA et PFOS utilisés dans le modèle PBPK.....	17
2.3 Application du modèle PBPK à des données de biosurveillance : cohorte européenne HELIX 18	
2.3.1 Présentation de l'approche.....	18
2.3.2 Scenarios d'exposition	19
2.3.3 Principaux résultats et discussion.....	20
2.4 Conclusions.....	23
3 Le modèle PBPK PFAS chez le poisson.....	24
3.1 Structure et paramétrisation du modèle PBPK	24
3.1.1 Absorption	24
3.1.2 Distribution.....	25
3.1.3 Métabolisme	25
3.1.4 Excrétion.....	26
3.1.5 Disponibilité du modèle PBPK poissons spécifique aux PFAS	26
3.2 Paramètres spécifiques	27
3.3 Principaux résultats	28
3.4 Conclusions et perspectives	30
4 Conclusions & perspectives.....	31
5 Outil de visualisation VICKY (View Chemical Kinetics in the body).....	32
6 Références.....	34
7 Annexes.....	40
7.1 Annexe 1 : Développements spécifiques du modèle PBPK PFAS dans Brochet <i>et al.</i> (2019) 40	
7.1.1 Mise à jour des paramètres physiologiques relatifs à la grossesse	40
7.1.2 Paramètres spécifiques au PFOA et au PFOS	40
7.1.3 Scénarios d'exposition des femmes enceintes HELIX au PFOA et au PFOS	41
7.2 Annexe 2 : Développements spécifiques du modèle PBPK PFAS dans Ratier <i>et al.</i> (2024) 41	
7.2.1 Mise à jour des paramètres physiologiques relatifs à la grossesse	41
7.2.2 Mise à jour des paramètres physiologiques relatifs à l'enfance	43
7.2.1 Paramètres spécifiques au PFOA et au PFOS	44

7.2.2 Scénarios d'exposition des enfants HELIX au PFOA et au PFOS45

Résumé

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*.

L'analyse des données d'imprégnation ainsi que leur utilisation pour l'évaluation des expositions et des risques requièrent des outils de modélisation, tels que des modèles toxicocinétiques basés sur la physiologie (PBPK), qui permettent de faire le lien entre biomarqueurs d'exposition, concentration interne et exposition.

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 pour le PFOS et PFOA chez l'humain et de l'appliquer à différentes études de biosurveillance concernant en particulier la période prénatale et la petite enfance.

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 pourrait être appliqué afin de mieux caractériser l'exposition humaine via l'ingestion de poissons contaminés.

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

Institut national de l'environnement industriel et des risques, , Verneuil-en-Halatte : Ineris - 229261 - 2827891 - v0.5, 03/04/2025.

Mots-clés :

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

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
HBM	Human Biomonitoring Data – données de biosurveillance
Km	Constante de Michaelis-Menten – Affinité de la substance avec l'enzyme d'intérêt
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
TWI	Tolerable Weekly Intake - dose hebdomadaire tolérable

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 chez l'Homme (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 and 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 and 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 vice-versa. 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 ou les femmes enceintes exposées au PFOA (acide perfluorooctanoïque) et/ou au PFOS (acide perfluorooctane sulfonique), par exemple dans les travaux de Chou and Lin (2020), Fàbrega et al. (2014), Fàbrega et al. (2016), Loccisano et al. (2011), Loccisano et al. (2013), Rovira et al. (2019), Worley et al. (2017).

Dans un contexte d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux, l'Ineris développe des modèles PBPK spécifiques aux PFAS, pour les poissons et 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 et de l'appliquer à différentes études de biosurveillance (Brochot et al., 2019 ; Ratier et al., 2024). 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. Par ailleurs, l'Ineris a développé un modèle PBPK pour le PFOS, pour évaluer notamment la contamination des parties comestibles du poisson. Ce modèle a par la suite été transposé au cas du PFHxS et du PFNA et, actuellement, des modèles pour le PFOA, PFTrA, PFUnDA et PFDA sont en cours de développement dans ce même but.

L'objectif de ce rapport est de présenter les modèles développés à l'Ineris concernant les PFAS qui contribueront à l'interprétation des données de biosurveillance humaine ainsi que chez le poisson. Une première partie de ce rapport présente succinctement la modélisation PBPK. La seconde partie détaille les modèles développés pour l'Homme. Enfin, la dernière partie est consacrée aux modèles pour les poissons.

1 Les modèles PBPK : Généralités

1.1 Qu'est-ce qu'un modèle PBPK ?

Un modèle pharmacocinétique est un outil mathématique qui met en équations les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (appelés processus ADME) d'une substance. Parmi les modèles pharmacocinétiques, les modèles à fondement physiologique, aussi appelés PBPK pour Physiologically Based Pharmacokinetic, décrivent les processus ADME en se basant sur des considérations anatomiques, physiologiques, biochimiques et physicochimiques.

Un modèle PBPK divise l'organisme en compartiments représentant des tissus ou organes et les relie entre eux par l'intermédiaire d'un fluide circulant, le plus souvent le sang (Figure 1).

L'ensemble des processus ADME subis par la molécule sont transcrits sous la forme d'équations différentielles. Dans la majorité des modèles PBPK, les échanges entre les différents compartiments sont basés sur le transfert de masse *via* la circulation sanguine.

Les paramètres du modèle correspondent à des entités physiologiques et biochimiques spécifiques à l'organisme et à la substance étudiée, telles que les volumes des organes, les flux sanguins tissulaires, les affinités de la substance pour les tissus ou encore les vitesses de métabolisme.

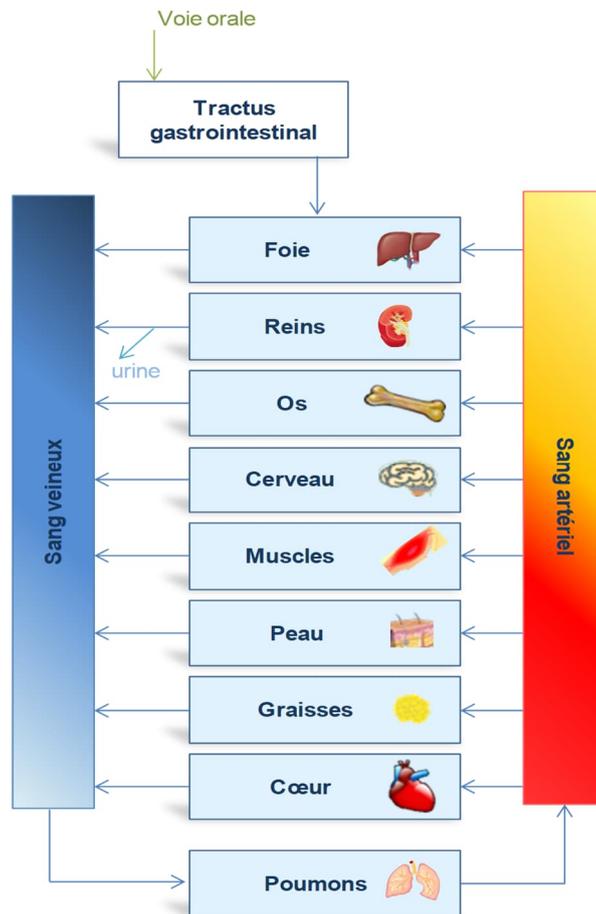


Figure 1. Exemple de schématisation d'un modèle PBPK à 10 compartiments. Source : Brochot et al. (2014).

La structure du modèle est déterminée en se basant sur la physiologie de l'espèce considérée ainsi que sur les caractéristiques physico-chimiques de la molécule d'intérêt et de son mode d'action. Une fois la structure établie, les valeurs des paramètres physiologiques et spécifiques de la molécule doivent être renseignées afin de pouvoir réaliser des simulations. Enfin, le modèle défini et paramétré est implémenté dans un logiciel. Il est ensuite évalué afin de vérifier son aptitude à reproduire des données expérimentales observées.

1.2 Modèle PBPK et données de biosurveillance

Les modèles PBPK permettent de faire le lien entre l'exposition à une substance et sa concentration dans différentes matrices biologiques (Figure 2).

L'approche classique « forward dosimetry », ou dosimétrie directe, permet d'estimer la concentration interne d'une substance au cours du temps dans un tissu cible. Les modèles toxicocinétiques alors mis en œuvre peuvent être couplés à des modèles de toxicodynamie. Cette démarche permet donc de faire un lien, grâce à la modélisation, entre des mesures externes, des concentrations internes et de potentiels effets délétères sur la santé.

La reconstruction de dose d'exposition « reverse dosimetry » (ou dosimétrie indirecte) est, quant à elle, une approche plus récente, développée notamment afin d'estimer les apports journaliers en substances chimiques (phtalates, pesticides, dioxines, polychlorobiphényles, composés organiques volatiles, etc.) à partir de concentrations de biomarqueurs d'exposition obtenues notamment lors d'études de biosurveillance.

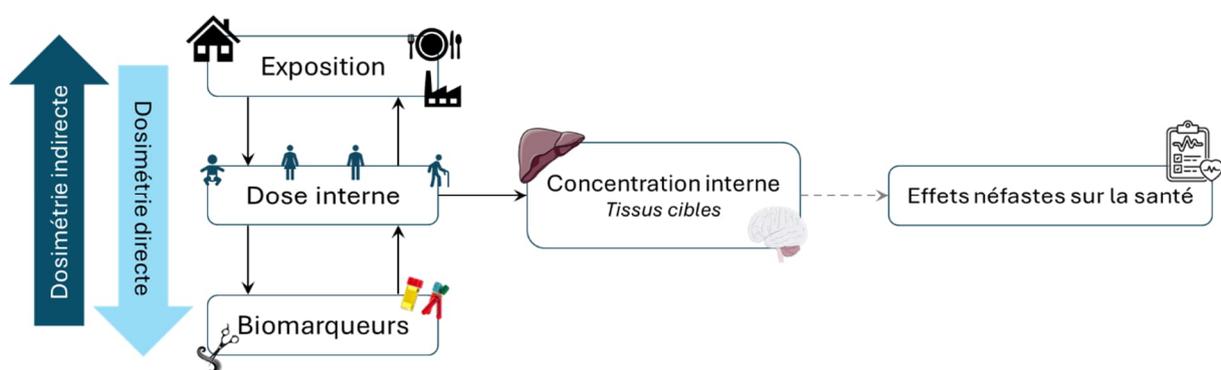


Figure 2. Principe de dosimétrie directe « forward dosimetry » et de dosimétrie indirecte ou reconstruction de dose d'exposition « reverse dosimetry »

Plusieurs facteurs influencent la faisabilité de la reconstruction de dose d'exposition à partir de biomarqueurs d'exposition : la spécificité et la sensibilité de chaque biomarqueur en fonction des caractéristiques de l'exposition. En effet, les données de biosurveillance ne sont généralement pas directement des mesures de l'exposition interne à une substance au niveau d'un tissu cible, mais plutôt des mesures de concentration de la substance ou ses métabolites dans des matrices biologiques telles que les urines ou le sang (Clewell et al., 2008).

Il est alors possible d'établir des relations entre les données de concentrations internes, les mesures de biomarqueurs d'exposition réalisées dans différents liquides ou tissus biologiques (sang, urine, cheveux, lait maternel, fèces, ongles) intégrant ces différents types de processus (ADME) (Figure 3).

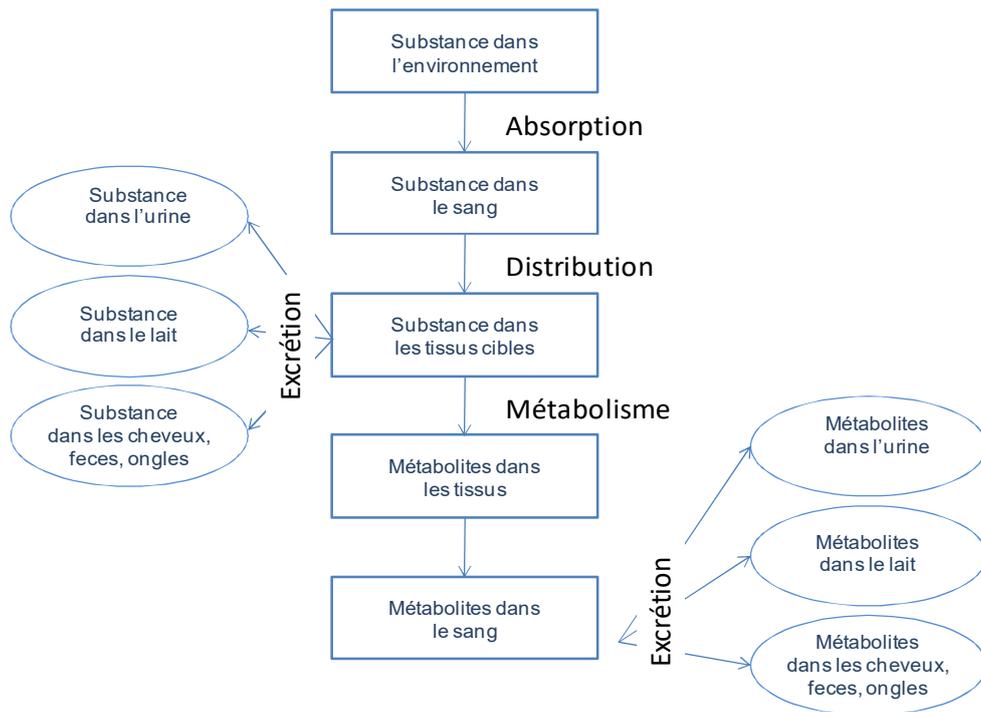


Figure 3. Représentation schématique des liens entre la dose d'exposition et les concentrations dans les différentes matrices biologiques comme le sang, les urines, les fèces, le lait, les cheveux, les ongles (d'après Hays et al. (2007)).

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 4) (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 leur histoire individuelle (par exemple, en termes de grossesses antérieures et d'allaitement) lorsqu'elles sont exposées au PFOA et au PFOS (Annexe 1). Le modèle PBPK ainsi développé est prédit l'exposition prénatale au PFOA et au PFOS pendant toute la grossesse en prenant en compte des scénarios d'exposition individuelle des mères (c'est-à-dire considérant leur historique d'exposition individuel).

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) (Annexe 2).

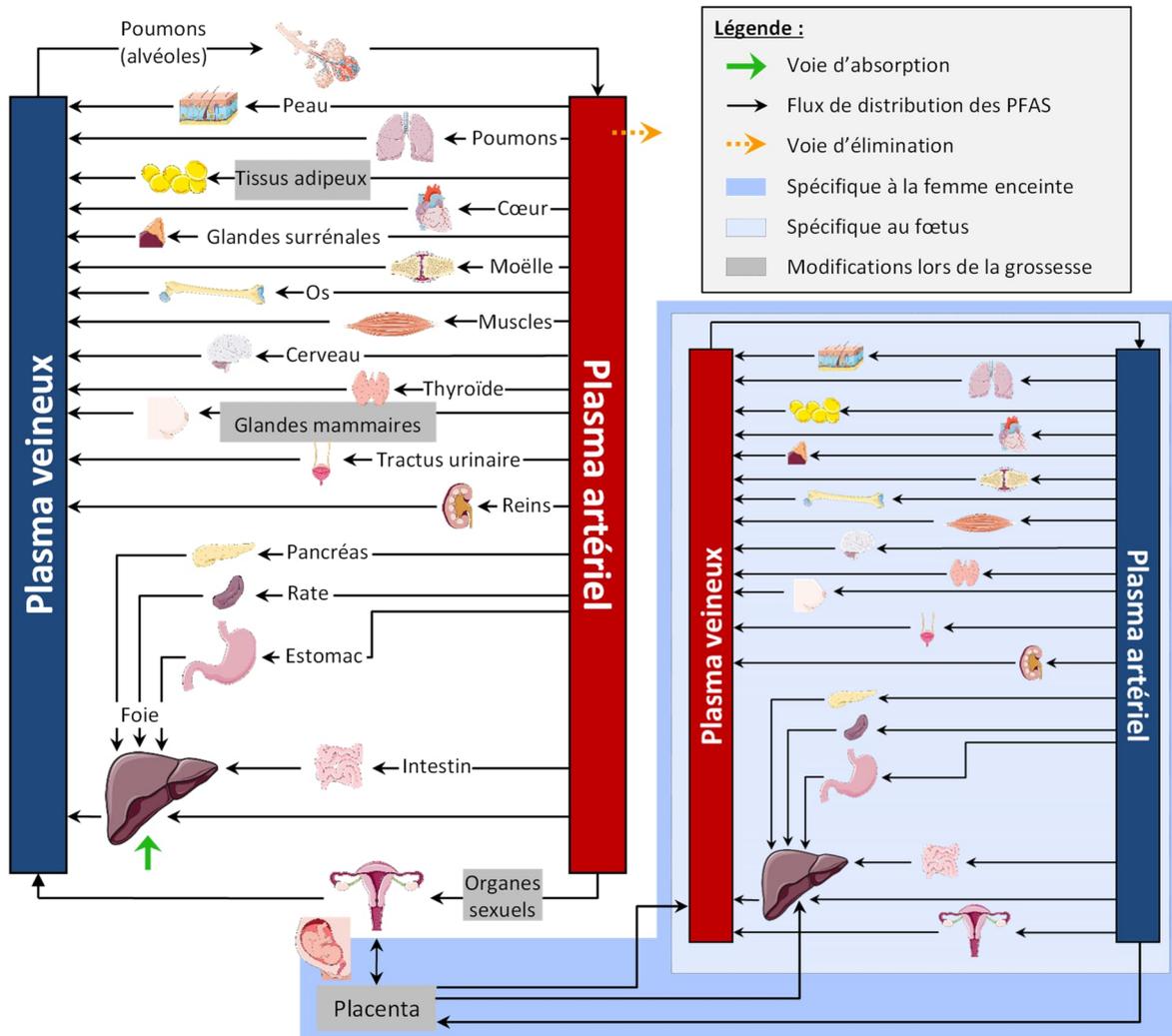


Figure 4. Schéma du modèle PBPK humain spécifique aux PFAS, développé à l'Ineris, représentant les différents organes, tissus et compartiments d'intérêt. Le tractus urinaire inclut la vessie, l'urètre et l'uretère, tandis que les organes sexuels incluent les testicules, l'épididyme et la prostate chez 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 fœtus (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 fœtal.

2.1.1 Absorption

L'absorption correspond à l'introduction du composé dans l'organisme à partir du site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. L'absorption s'effectue par différentes voies : l'inhalation (voie pulmonaire), le contact cutané, l'ingestion (voie orale) ou l'injection par intraveineuse. Un ensemble de mécanismes complexes régit le passage de la substance entre le site d'administration et la circulation sanguine, que seule une fraction atteindra (à l'exception de l'injection par intraveineuse qui introduit directement le composé dans la circulation sanguine).

Dans notre modèle, l'exposition du PFOA ou du PFOS est supposée se produire uniquement par ingestion d'aliments ou d'eau potable contaminés, représentant plus de 98% des sources d'expositions selon l'étude de Rovira et al. (2019). Les autres voies d'expositions (inhalation ou contact cutané) ont été considérées comme négligeables.

Le modèle d'absorption orale le plus simplifié suppose le passage du composé 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 PFOA et du PFOS (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

La distribution correspond à la répartition de la molécule dans les différents organes du corps. La molécule, présente dans la circulation sanguine, passe du sang vers les organes selon son affinité pour ces derniers. Le processus de distribution dépend de plusieurs facteurs : l'état d'ionisation de la molécule, son caractère lipophile, mais aussi la composition des organes, la perméabilité des membranes tissulaires ou encore la perfusion des tissus.

La distribution d'une molécule vers un tissu peut être soit limitée uniquement par la perfusion sanguine de ce tissu (Figure 5A) soit limitée en plus par la perméabilité tissulaire (Figure 5B) (Gerlowski and Jain, 1983).

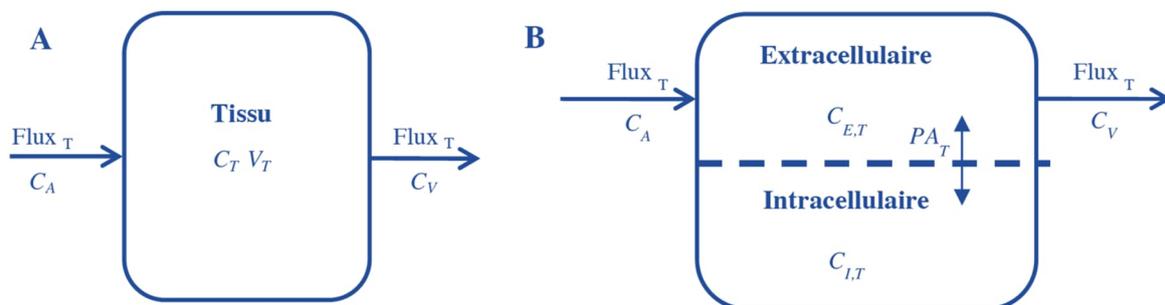


Figure 5. Représentation de la distribution du composé dans un organe à distribution limitée par la perfusion sanguine (A) et un organe à distribution limitée par la diffusion (B). C désigne les concentrations dans, respectivement, l'artère (C_A), le tissu (C_T), la veine (C_V), l'espace extracellulaire ($C_{E,T}$) et intracellulaire ($C_{I,T}$). V_T correspond au volume tissulaire et PA_T au coefficient de perméabilité entre les deux sous-compartiments. Source : Brochot et al. (2014).

Lors d'une distribution limitée par la perfusion, on suppose que la molécule est distribuée d'une façon homogène et instantanée dans le tissu. Ce transport bidirectionnel laisse diffuser les molécules selon la loi de Fick (Sugano et al., 2010). Ainsi, dans un tissu sans processus d'absorption ou d'élimination, l'évolution de la quantité Q_T dans le tissu est donnée par (Eq. (2)) :

$$\frac{dQ_T(t)}{dt} = F_T \times \left(C_{art}(t) - \frac{C_T(t)}{PC_{T:S}} \right) \quad (2)$$

Avec F_T le flux sanguin, C_{art} la concentration dans le sang artériel, C_T la concentration dans le tissu, $PC_{T:S}$ le coefficient de partage du composé entre le tissu et le sang, et t le temps.

Depuis la première version du modèle générique en 2010, les valeurs de certains paramètres physiologiques du modèle ont été modifiés afin de prendre en compte de nouvelles données.

Ainsi, le débit cardiaque du modèle générique (Beaudouin et al., 2010) a été modifié en 2019 (Brochot et al., 2019) afin de prendre en compte l'évolution temporelle de l'hématocrite pour l'adulte, en particulier au cours de la grossesse, et celle du fœtus, et est détaillé dans l'Annexe 1. En 2024 (Ratier et al., 2024), plusieurs paramètres du modèle de 2019 ont été mis à jour. Ainsi, l'hématocrite a été mis à jour à nouveau pour les femmes enceintes et le fœtus sur la base de la méta-analyse de Dallmann et al. (2017) (Annexe 2). Plusieurs paramètres physiologiques du fœtus (i.e., le débit cardiaque, les débits sanguins relatifs et les volumes des organes) ont également été mis à jour à partir des récents travaux d'Abduljalil et al. (2018) et d'Abduljalil et al. (2021).

De plus, étant donné que le PFOA et le PFOS sont fortement liés aux protéines plasmatiques, seule la fraction libre dans le plasma peut se distribuer dans les compartiments. Dans notre modèle développé par Brochot et al. (2019), la fraction libre de PFOA ou de PFOS dans le plasma était supposée constante. L'augmentation de la fraction libre pendant la grossesse a été mise à jour en 2024 dans notre modèle (Annexe 2, Ratier et al. (2024)) à la suite des travaux de Dallmann et al. (2017) et de Codaccioni and Brochot (2020).

En 2024, afin d'assurer la continuité de la modélisation entre la période prénatale et l'enfance, la croissance du poids corporel de l'enfant a été ajustée à deux mesures : le poids à la naissance et le poids au moment de l'échantillonnage (Ratier et al., 2024) selon les équations présentées en Annexe 2.

En plus de ces modifications de paramètres physiologiques, le modèle générique a été adapté aux composés perfluorés grâce à des paramètres spécifiques et en prenant en compte que le PFOA et le PFOS sont distribués dans les compartiments par le flux plasmatique (distribution limitée par la perfusion).

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 PFOA et du PFOS à l'aide de concentrations mesurées dans les tissus et le sang chez l'Homme (Zhang et al., 2013, Maestri et al., 2006). Les valeurs des coefficients de partage tissu:plasma attribuées pour le PFOA et le PFOS (Brochot et al., 2019, Ratier et al., 2024) 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.

Les coefficients de partage tissu:plasma chez le fœtus ont été mis à jour (Ratier et al., 2024) avec les données récentes de Mamsen et al. (2019) pour le placenta, le foie, le cœur, les poumons, le cerveau et les tissus adipeux ; les valeurs manquantes sont supposées égales à celles de la mère (Annexe 2 et Tableau 1).

Plusieurs études ont rapporté des concentrations de PFOS et de PFOA dans des échantillons appariés de lait maternel et de sang maternel (par exemple, Cariou et al. (2015); Fromme et al. (2010) ; Haug et al. (2009) ; Kim et al. (2011) ; Liu et al. (2011) ; Mosch et al. (2010) ; Roosens et al. (2010). Les valeurs de Loccisano et al. (2013) pour les coefficients de partage lait:plasma ont été reprises dans le modèle de Brochot et al. (2019)(0,038 pour le PFOA et 0,0122 pour le PFOS).

2.1.3 Métabolisme

Le métabolisme correspond à la transformation de la molécule parente en un ou plusieurs autre(s) composé(s), appelé métabolite(s), et correspond à une voie d'élimination.

La molécule parente peut être transformée soit en métabolites actifs (thérapeutiques ou toxiques), dans le cas des promédicaments par exemple, soit en métabolites moins actifs par différentes voies de détoxification. La réaction métabolique est catalysée par des enzymes, tels que les cytochromes P450 (CYP) pour le métabolisme de phase I ou les sulfotransférases ou glutathion transférases pour le métabolisme de phase II.

Le métabolisme d'une substance est généralement décrit par un processus d'élimination de premier ordre ou par un processus non linéaire tel que la relation saturable de type Michaelis-Menten.

Pour le PFOA et le PFOS, le métabolisme n'est pas pris en compte dans le modèle PBPK (IARC, 2017).

2.1.4 Excrétion

Ce phénomène correspond à l'élimination du composé (molécule parente et/ou métabolites) hors de l'organisme. Les voies d'excrétion peuvent être la voie pulmonaire, rénale, fécale, ou s'effectuer par le biais de la sueur ou du lait maternel. Le rein reste cependant l'organe principal d'excrétion. Comme pour le métabolisme, l'excrétion rénale est généralement modélisée par une clairance rénale de premier ordre. Associée à un flux urinaire (volume d'urine produit par unité de temps), ceci permet de prédire des concentrations urinaires en fonction des concentrations sanguines ou rénales du composé.

Le PFOA et le PFOS sont principalement éliminés par la voie rénale, par filtration glomérulaire puis réabsorption. L'élimination urinaire du PFOA et du PFOS a donc été modélisée dans le plasma ($\frac{dQ_{elim_plasmaT}(t)}{dt}$, Eq. ((3)) et paramétrée avec des demi-vies calculées à partir de données sériques dans la population exposée et les travailleurs (EFSA 2020), (Brochot et al., 2019, Ratier et al., 2024) (Eq. (4)).

$$\frac{dQ_{elim_plasmaT}(t)}{dt} = k_{elim} \times C_{art}(t) \quad (3)$$

$$k_{elim} = \left(\frac{\ln(2)}{HalfLife} \right) \times V_{distribution} \quad (4)$$

Avec, k_{elim} la constante d'élimination des PFAS en $L \cdot \text{min}^{-1}$, $HalfLife$ 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 modifiée comme suit (Eq. ((5)) :

$$k_{elim} = \left(\frac{\ln(2)}{HalfLife} \right) \times V_{distribution} \times (1.33 + (1 - 1.33)^{-0.00003 \times Gest_Age}) \quad (5)$$

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 2).

2.1.5 Disponibilité du modèle PBPK humain spécifique aux PFAS

Le code du modèle en langage GNU MCSim est disponible dans les données supplémentaires des deux articles (Ratier et al., 2024, Brochot et al., 2019) : <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114640> et <https://doi.org/10.5281/zenodo.7303636>.

2.2 Paramètres spécifiques aux PFOA et PFOS utilisés dans le modèle PBPK

Le Tableau 1 résume l'ensemble des paramètres spécifiques au PFOA et au PFOS (Ratier et al., 2024, Brochot et al., 2019).

Tableau 1. Synthèse des valeurs de paramètres spécifiques au PFOA et PFOS utilisées dans le modèle PBPK humain développé à l'Ineris (Ratier et al., 2024, Brochot et al., 2019).

Paramètres molécules spécifiques	PFOA	Références	PFOS	Références
Absorption intestinale (%)	1	Loccisano et al. (2013)	1	Loccisano et al. (2013)
Fraction libre	0,02		0,025	
Demi-vie dans le plasma (années)	2,5	EFSA (2020)	4,1	EFSA (2020)
Coefficients de partage (PC) tissus:plasma				
PC tissus adipeux:plasma	0,23	Maestri et al. (2006)	0,14	Maestri et al. (2006)
PC surrénales:plasma	0,58	*	0,55	*
PC os:plasma	0,58	*	0,55	*
PC cerveau:plasma	0,08	Maestri et al. (2006)	0,11	Maestri et al. (2006)
PC poitrine:plasma	0,1	**	0,09	**
PC cœur:plasma	0,58	*	0,55	*
PC moelle osseuse:plasma	0,58	*	0,55	*
PC muscle:plasma	0,1	Maestri et al. (2006)	0,09	Maestri et al. (2006)
PC organes sexuels:plasma	0,58	*	0,55	*
PC pancréas:plasma	0,22	Maestri et al. (2006)	0,3	Maestri et al. (2006)
PC peau:plasma	0,1	**	0,09	**
PC rate:plasma	0,58	*	0,55	*
PC thyroïde:plasma	0,38	Maestri et al. (2006)	0,26	Maestri et al. (2006)
PC tractus urinaire:plasma	0,58	*	0,55	*
PC reins:plasma	0,58	Maestri et al. (2006)	0,55	Maestri et al. (2006)
PC poumons:plasma	0,63	Maestri et al. (2006)	0,67	Maestri et al. (2006)
PC intestin:plasma	0,58	*	0,55	*
PC estomac:plasma	0,58	*	0,55	*
PC foie:plasma	0,52	Maestri et al. (2006)	1,16	Maestri et al. (2006)
PC sang:plasma	1	Maestri et al. (2006)	1	Maestri et al. (2006)
PC liquide amniotique:plasma	1	Zhang et al. (2013)	1	Zhang et al. (2013)
PC placenta:plasma	0,20	Mamsen et al. (2019)	0,26	Mamsen et al. (2019)
PC lait maternel:plasma	0,038	Loccisano et al. (2013)	0,0122	Loccisano et al. (2013)
Coefficients de partage (PC) tissus:plasma foetal				
PC tissus adipeux:plasma	0,44	Mamsen et al. (2019)	0,48	Mamsen et al. (2019)
PC surrénales:plasma	0,58	***	0,55	***
PC os:plasma	0,58	***	0,55	***
PC cerveau:plasma	0,21	Mamsen et al. (2019)	0,24	Mamsen et al. (2019)
PC poitrine:plasma	0,1	***	0,09	***
PC cœur:plasma	0,44	Mamsen et al. (2019)	0,4	Mamsen et al. (2019)
PC moelle:plasma	0,58	***	0,55	***
PC muscle:plasma	0,1	***	0,09	***
PC organes sexuels:plasma	0,58	***	0,55	***
PC pancréas:plasma	0,22	***	0,3	***
PC peau:plasma	0,1	***	0,09	***
PC rate:plasma	0,58	***	0,55	***
PC thyroïde:plasma	0,38	***	0,26	***
PC tractus urinaire:plasma	0,58	***	0,55	***
PC reins:plasma	0,58	***	0,55	***
PC poumons:plasma	0,41	Mamsen et al. (2019)	0,81	Mamsen et al. (2019)
PC intestin:plasma	0,58	***	0,55	***
PC estomac:plasma	0,58	***	0,55	***
PC foie :plasma	0,54	Mamsen et al. (2019)	0,74	Mamsen et al. (2019)

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

** Tissus faiblement perfusés sans PC tissu :plasma disponible, dont les PC sont considérés comme égaux au PC muscle:plasma

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

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

Au-delà de l'aspect novateur des modèles développés sur le PFOA et le PFOS pour décrire le devenir interne de ces substances, l'utilisation de ces modèles a été abordée de manière innovante (Brochot *et al.*, 2019 ; Ratier *et al.*, 2024). Effectivement, à notre connaissance, cette approche est la première à appliquer un modèle PBPK avec une continuité mère-fœtus-enfant aux PFAS. L'exposition de la mère 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 PFOA et pour le PFOS.

2.3.1 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) estimer l'exposition prénatale, (ii) 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 (iii) estimer l'exposition pendant la petite enfance.

Dans un premier temps, pour chaque couple mère-enfant de la cohorte, 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 6), pour ensuite prédire 1) les concentrations internes du fœtus dans les différents tissus et/ou organes juste avant l'accouchement, et 2) la concentration de PFAS dans le lait maternel (dosimétrie directe, représentée par l'étape 2 de la Figure 6). 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, le modèle PBPK a ensuite été appliqué à l'enfant pour reconstruire son exposition externe (dosimétrie indirecte, représentée par l'étape 3 de la Figure 6) à partir des concentrations sanguines mesurées chez l'enfant, permettant par la suite de simuler sa concentration interne de sa naissance à l'âge de 6 à 12 ans (dosimétrie directe, représentée par l'étape 4 de la Figure 6).

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 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).

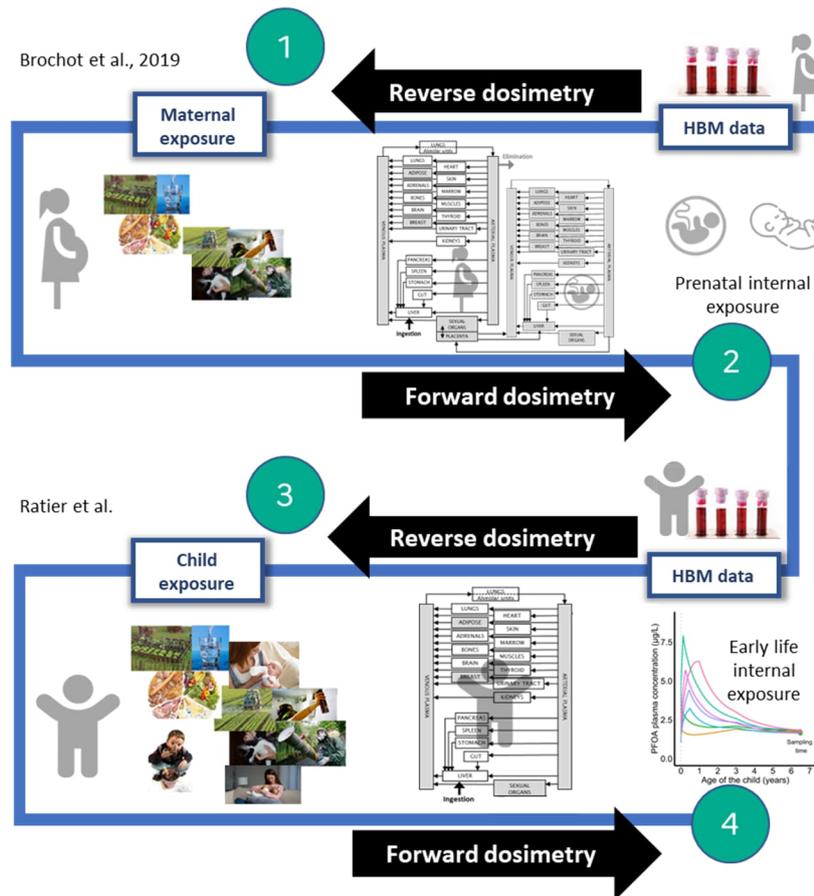


Figure 6. Schématisation des différentes étapes suivies lors de l'utilisation de la modélisation PBPK appliquées aux données HELIX pour estimer l'imprégnation en PFAS de la femme enceinte et de son enfant. Source : Ratier et al. 2024.

2.3.2 Scénarios d'exposition

Les modèles PBPK PFOA et PFOS ont été appliqués en 2024 à des données de biosurveillance issues de la cohorte longitudinale HELIX, 'The Human Early-Life Exposome' (<https://www.projecthelix.eu>) (Vrijheid et al., 2014) provenant de six pays européens (France, Angleterre, Espagne, Norvège, Lituanie et Grèce (Crète)). A 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 PFOA et au PFOS, 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 PFOA et en PFOS, à deux points de prélèvements : chez la mère lors du premier trimestre de la grossesse et chez l'enfant entre 6 et 12 ans (Maitre et al., 2018).

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.

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 PFOA et au PFOS tend à diminuer depuis leur élimination progressive par leurs principaux producteurs (Haug et al., 2009, Gebbink et al., 2015, Glynn et al., 2012) : cette dynamique a été prise en compte dans l'estimation des expositions maternelles (date de naissance des mères ou leurs âges au temps de prélèvement) (Annexe 1).

Enfants

L'exposition individuelle des enfants HELIX (556 filles et 683 garçons) a été estimée par dosimétrie inverse. Celle-ci s'appuie sur les concentrations de PFOA ou de PFOS 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 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 PFOA et de PFOS dans chaque tissu 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 6).

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 2.

2.3.3 Principaux résultats et discussion

Exposition interne des enfants : variations inter-individuelles importantes

L'un des principaux résultats de l'étude réalisée par l'Ineris (Ratier et al., 2024) a montré que des concentrations sanguines en PFAS à des niveaux similaires chez des enfants mesurées peuvent correspondre à des expositions internes très différentes entre les deux (c'est-à-dire le profil concentration-temps), comme l'illustre la Figure 7.

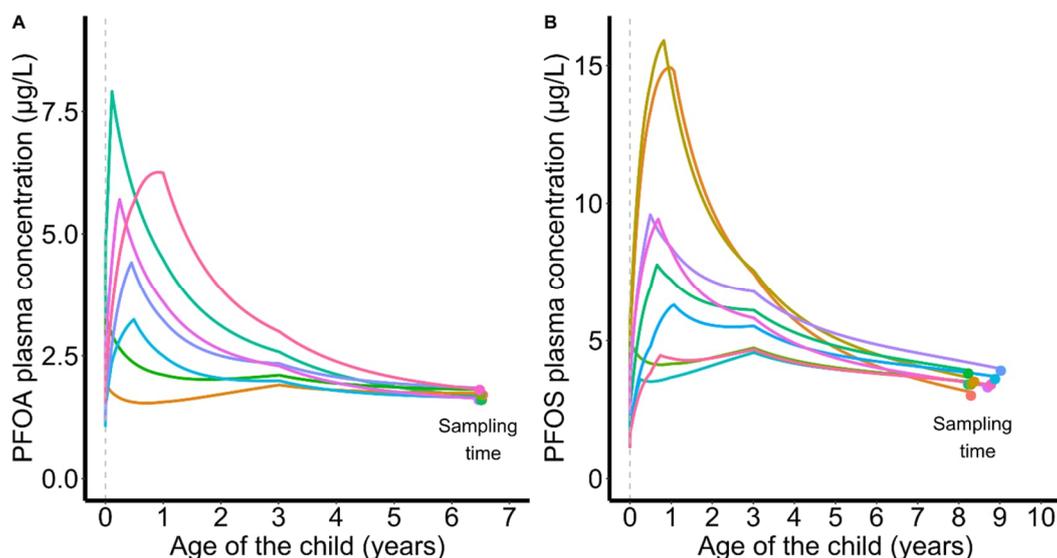


Figure 7. Exemple de profils cinétiques du PFOA (A) et du PFOS (B) dans le plasma ($\mu\text{g/L}$) au cours de l'enfance (années) intégrant des scénarios d'exposition individuels, illustrés par les différentes courbes de couleurs. Les points représentent le temps d'échantillonnage des enfants HELIX. A noter que les couleurs utilisées dans les panels A et B ne correspondent pas aux mêmes individus, chaque panel est indépendant.

Le modèle PBPK PFAS développé à l'Ineris peut fournir des prévisions précises 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 en intégrant l'ensemble des données informant l'exposition. Il permet également de comparer des populations d'âges différents provenant de différents pays.

Contribution des sources d'expositions

Trois sources d'exposition ont été prises en compte dans notre étude : l'exposition prénatale, l'allaitement et l'alimentation.

L'exposition prénatale influence les concentrations de PFAS à la naissance et au cours de la première année. Cette source est particulièrement pertinente lors de l'étude des effets des produits chimiques sur des populations sensibles telles que les nourrissons, les enfants en bas âge et les jeunes enfants, en particulier sur des processus liés au développement (Verner et al., 2013).

Pour la plupart des enfants, la concentration plasmatique maximale survient entre la naissance et 2 ans et est liée à l'allaitement pour les nourrissons allaités. L'exposition *in utero* sur les premières semaines, puis l'allaitement sont les sources d'expositions prédominantes pendant cette fenêtre sensible, comme cela a été rapporté dans d'autres études (Koponen et al., 2018, Mogensen et al., 2015, Papadopoulou et al., 2016). Comme l'illustre la Figure 7, la variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique peut être très élevée pendant cette période. Les questionnaires renseignant sur la durée et le type de l'allaitement (exclusif ou mixte) ont permis de construire les scénarios individualisés pour chaque enfant, en fournissant des informations pour paramétrer le modèle.

La Figure 8 présente la contribution relative des trois sources d'exposition aux concentrations plasmatiques de PFOA et de PFOS chez les enfants HELIX. Les contributions relatives ont été établies pour chaque enfant HELIX, puis moyennées à l'échelle de la population. Entre la naissance et les quatre premiers mois, l'exposition interne au PFOA et au PFOS s'explique principalement par l'exposition *in utero*, puis diminue avec la croissance de l'enfant. Entre 5 mois et 2 (PFOA) ou 5 (PFOS) ans, l'allaitement maternel est la principale source d'exposition. À partir de 3 ans pour le PFOA ou 6 ans pour le PFOS, l'exposition alimentaire contribue à plus de la moitié de la concentration interne et augmente à mesure que l'enfant grandit. Les données de biosurveillance collectées pour les enfants HELIX interprétées seules informent principalement sur l'exposition alimentaire plutôt que sur l'allaitement et l'exposition prénatale.

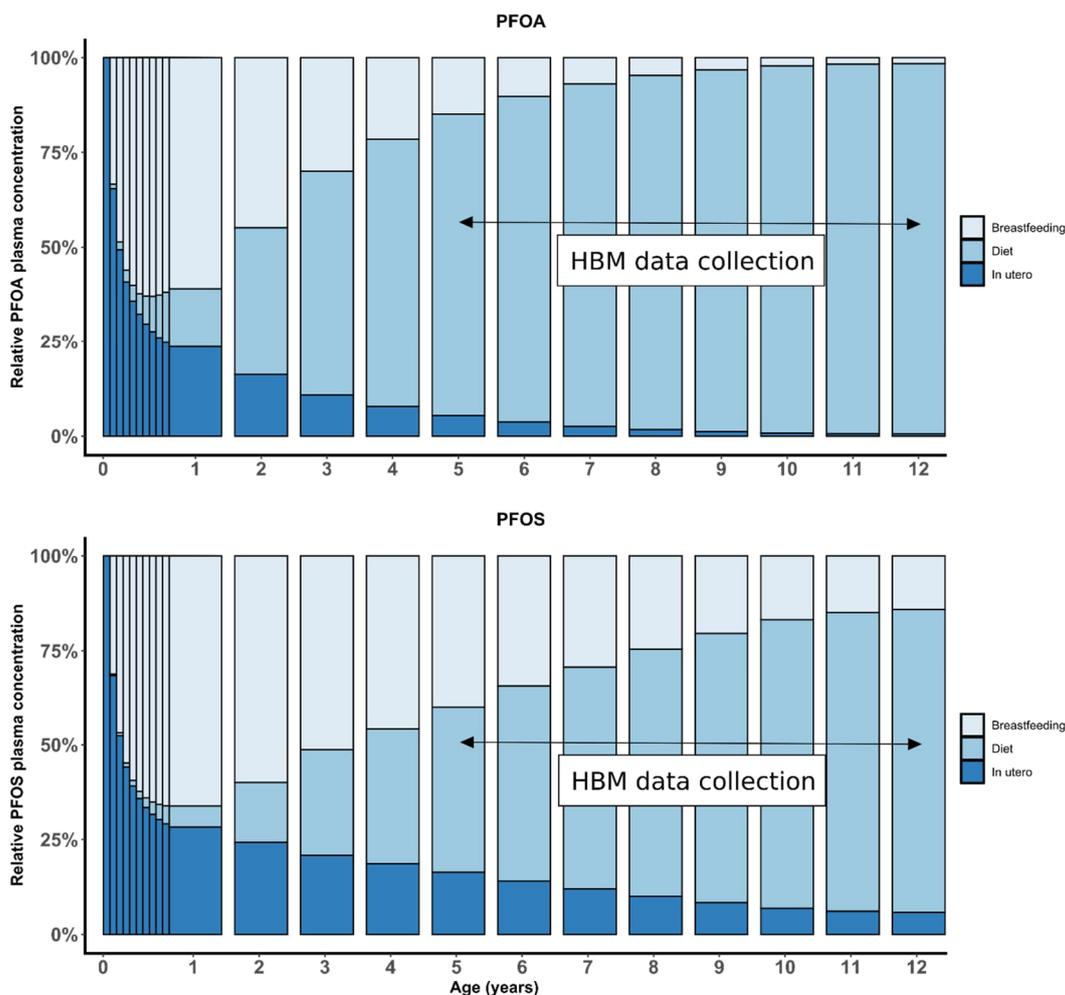


Figure 8. Contribution relative prédite des sources d'exposition (allaitement, alimentation et in utero) sur la concentration plasmatique de PFOA et de PFOS au cours de l'enfance à l'échelle de la population. La fenêtre d'échantillonnage des données de biosurveillance (HBM) de la sous-cohorte HELIX est indiquée par les flèches (entre 5,4 et 12,1 ans).

Chez l'enfant, le modèle PBPK développé à l'Ineris et appliqué aux données de biosurveillance sur les PFAS (biomarqueurs et questionnaires), permet ainsi de quantifier la contribution relative des sources d'exposition (exposition prénatale, *via* l'allaitement et alimentation) sur la concentration plasmatique de PFOA et de PFOS au cours de l'enfance.

Pistes d'amélioration

Notre approche pourrait être améliorée par (i) une meilleure caractérisation des scénarios d'expositions individuels, (ii) une incorporation globale des différentes voies d'expositions et (iii) une meilleure précision sur les paramètres spécifiques aux PFAS relatifs à la grossesse et au fœtus (e.g., transfert placentaire et les coefficients de partage pour le fœtus).

Puisque l'alimentation est la principale source d'exposition aux PFAS lors des campagnes de biosurveillance des enfants (réalisées autour de 10 ans environ), il serait intéressant d'incorporer dans notre approche les données collectées dans les questionnaires sur les habitudes alimentaires et des sources d'expositions associées (e.g., type et fréquence de nourriture consommée, type d'ustensiles utilisés pour cuisiner, etc.). Aussi, afin de tenir compte des disparités liées au pays de résidence lors du calcul des facteurs de consommation alimentaire, il est possible d'inclure des données nationales ou régionales qui renseignent sur les voies d'exposition locales et leur ampleur. Cela permettrait d'affiner les estimations des doses journalières des jeunes enfants.

Concernant les sources d'exposition, la population peut être exposée aux PFAS par contact cutané avec les cosmétiques, même si cela semble contribuer dans une moindre mesure par rapport à l'exposition prénatale et *via* l'alimentation (Trudel et al., 2008) ou par inhalation, en particulier pour

les jeunes enfants en contact direct avec la poussière lorsqu'ils rampent sur le sol (Haug et al., 2011, Winkens et al., 2017). Bien que le modèle PBPK actuel ne considère que l'exposition par ingestion orale, la prise en compte de l'ensemble des voies d'exposition serait pertinente.

Malgré des améliorations récentes dans la modélisation de la physiologie et de l'anatomie du fœtus tout au long de la grossesse (Abduljalil et al., 2018, Abduljalil et al., 2021, Dallmann et al., 2017, Kapraun et al., 2019, Thépaut et al., 2023), la toxicocinétique des PFAS dans le fœtus est encore mal connue en raison d'un manque de données, limitant ainsi l'aspect prédictif du modèle PBPK fœtal. Le calcul des coefficients de partage du fœtus pour le PFOA et le PFOS peut introduire des incertitudes supplémentaires car les échantillons maternels n'ont pas été collectés en même temps que les échantillons des fœtus (Mamsen et al., 2019). Par ailleurs, le taux de transfert placentaire est un paramètre clé pour l'exposition prénatale, et malgré sa variation interindividuelle prise en compte dans le modèle PBPK actuel, il est crucial de comprendre les sources de cette variabilité. Afin de mieux caractériser cette variabilité, une possibilité serait de collecter plus de données (e.g., concentration en PFAS) dans le sang du cordon à la naissance pour un petit nombre de couples mère-enfant, et en particulier lors des échanges mère-fœtus pendant les premiers mois de grossesse, car c'est une période de changements rapides (Liu et al., 2022).

Evaluation du risque

L'EFSA (EFSA, 2020) a proposé des doses hebdomadaires tolérables recommandées (TWI) dans son dernier avis scientifique en 2020 pour la somme de quatre PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS et PFOS). Nos premiers résultats pour le PFOS et la PFOA montrent que la médiane des concentrations prédites pour les nourrissons français et norvégiens est supérieure à la BMDL10 proposée par l'EFSA ce qui démontre l'importance de la poursuite de l'ensemble de ces travaux pour une meilleure évaluation du risque en termes de santé publique (Zheng et al., 2022).

2.4 Conclusions

Le modèle PBPK développé à l'Ineris et appliqué aux données de biosurveillance sur les PFAS (biomarqueurs et questionnaires), 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.

Chez l'enfant, il permet aussi de quantifier la contribution relative des sources d'exposition (exposition prénatale, *via* l'allaitement et alimentation) sur la concentration plasmatique de PFOA et de PFOS au cours de l'enfance.

3 Le modèle PBPK PFAS chez le poisson

Le modèle PBPK PFAS chez le poisson développé à l'Ineris permet de décrire l'accumulation de ces composés dans les différents tissus notamment dans les muscles, qui composent les filets qui peuvent être consommé par l'Homme. Au-delà de leurs applications en écotoxicologie, ces modèles peuvent permettre d'estimer la contamination *via* leur environnement des poissons consommés par l'Homme.

3.1 Structure et paramétrisation du modèle PBPK

Les travaux de développement de modèles PBPK chez le poisson à l'Ineris ont conduit au développement d'un modèle PBPK PFAS chez le poisson (truite) avec un exemple réalisé sur le PFOS chez la truite *Oncorhynchus mykiss*, par Vidal et al. (2020).

Un modèle PBPK poisson à 10 compartiments a été développé à l'Ineris pour décrire la toxicocinétique des PFAS chez la truite arc-en-ciel adulte. La structure du modèle PBPK est décrite par Vidal et al. (Vidal et al., 2019, Vidal et al., 2020) (Figure 9) et se base sur un modèle générique préalablement développé chez la truite arc-en-ciel adulte à l'Ineris par Grech et al. (2019). Le développement du modèle pour les PFAS a été réalisé grâce aux données acquises par l'INRAE Lyon-Villeurbanne. Ces données ont permis de décrire la toxicocinétique du PFOS chez la truite arc-en-ciel adulte (Vidal et al., 2019, Vidal et al., 2020). Des individus *O. mykiss* adultes ($n = 100$) ont été nourris quotidiennement avec un régime alimentaire enrichi en PFOS, à une concentration mesurée à $462,5 \text{ ng g}^{-1}$ pendant 42 jours, puis ont été transférées dans un milieu non contaminé pendant 35 jours, pour mesurer l'élimination de la substance (phase de dépuraction). Les fèces et différents organes (le sang, le foie, les reins, le cerveau, les muscles et la carcasse) ont été prélevés à plusieurs pas de temps, pendant la phase d'accumulation et la phase de dépuraction, pour y mesurer les quantités de PFOS par UHPLC-MS/MS.

3.1.1 Absorption

Dans ce modèle PBPK PFAS chez le poisson, il existe deux voies possibles d'absorption des PFAS : par l'eau via l'absorption branchiale (Eq. (6)) et par l'alimentation via l'absorption intestinale (Eq. (7)). L'entrée du PFAS d'intérêt présent dans l'eau est proportionnelle à la concentration dans l'eau et modulée par la vitesse de respiration. L'absorption de PFAS au niveau des branchies est décrite par l'équation suivante (Eq. (6)) :

Absorption branchiale via l'eau contaminée

$$\frac{dQ_{admin_{gill}}(t)}{dt} = Q_w \times C_{water}(t) \quad (6)$$

Avec $Q_{admin_{gill}}(t)$ la quantité de PFAS absorbée dans le sang (ng) au temps t , Q_w le volume respiratoire efficace (L.h^{-1}) et $C_{water}(t)$ la concentration de PFAS dans l'eau (ng.L^{-1}) au temps t .

Ingestion de nourriture contaminée

$$\frac{dQ_{lumen}(t)}{dt} = Q_{admin_{food}} - k_u \times Q_{lumen} - Cl_{feces} \times C_{lumen}(t) \quad (7)$$

Avec $Q_{lumen}(t)$ la quantité en ng de PFAS dans la lumière de l'intestin au temps t , $Q_{admin_{food}}$ la quantité en ng de PFOS ingérée par la nourriture, k_u la constante du taux d'absorption en h^{-1} , Cl_{feces} la clairance fécale en L.h^{-1} et $C_{lumen}(t)$ la concentration de PFAS dans la lumière de l'intestin en ng.g^{-1} . La fraction absorbée est modélisée par $k_u \times Q_{lumen}$.

3.1.2 Distribution

Le PFAS d'intérêt est ensuite distribué aux différents organes *via* le système circulatoire (ici, le flux plasmatique), en prenant seulement en compte la fraction libre de molécules présentes dans le plasma comme étant disponible pour être distribuée aux organes. Tout comme dans le modèle PBPK humain, la quantité de PFAS distribuée à chaque organe/tissus va également dépendre du coefficient de partage tissu:sang de l'organe, qui est organe- et espèce-spécifique. La distribution de PFAS aux différents organes est décrite par l'équation générique (8) :

$$\frac{dQ_i(t)}{dt} = F_i \times Free \times \left(C_{art}(t) - \frac{C_i(t)}{PC_i} \right) \quad (8)$$

Avec $Q_i(t)$ la quantité de PFAS (ng) présente au temps t dans l'organe i , F_i le flux de plasma ($L \cdot h^{-1}$) entrant dans le compartiment i , $Free$ la fraction plasmatique libre de la molécule d'intérêt (%), $C_{art}(t)$ la concentration de PFAS dans le plasma ($ng \cdot g^{-1}$) au temps t , $C_i(t)$ la concentration de PFAS dans le compartiment i ($ng \cdot g^{-1}$) au temps t , et PC_i le coefficient de partage tissu :sang de l'organe i (S.U.).

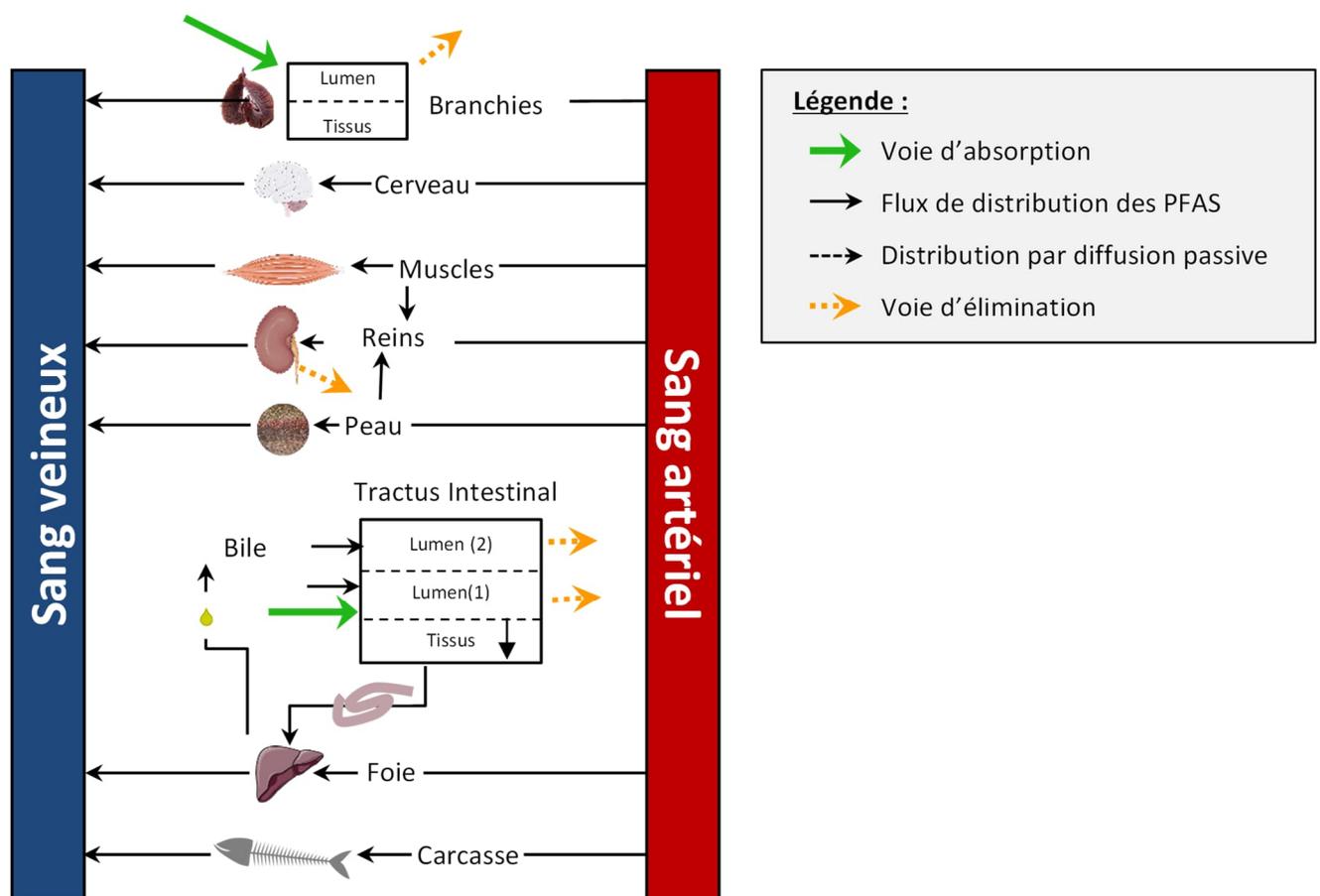


Figure 9. Schéma du modèle PBPK poisson spécifique aux PFAS, développé à l'Ineris, représentant les différents organes, tissus et compartiments d'intérêt, ainsi que leur dénomination française.

3.1.3 Métabolisme

Les PFAS sont considérés comme non métabolisés chez les espèces de poissons téléostéens étudiées donc le processus de métabolisation n'a pas été intégré au modèle PBPK poisson développé à l'Ineris.

3.1.4 Excrétion

Dans le modèle, l'élimination des PFAS s'effectue par les branchies, l'excrétion biliaire (puis fécale *via* la lumière de l'intestin) et l'excrétion urinaire *via* les reins. Cependant, la voie urinaire semble très négligeable par rapport aux deux premières voies d'élimination (<1% quantité totale éliminée). L'élimination des PFAS est ainsi décrite par plusieurs équations (9) à (12) prenant en compte les différentes voies et différents organes d'élimination, comme suit :

Élimination par les branchies

$$\frac{dQ_{excret_{gill}}(t)}{dt} = Q_w \times Free \times \frac{C_{sang\ veineux}(t)}{PC_{sang:eau}} \quad (9)$$

Avec $Q_{excret_{gill}}(t)$ la quantité de PFAS éliminée (ng) au temps t , $C_{sang\ veineux}(t)$ la concentration de PFAS dans le sang veineux (ng.L⁻¹) au temps t et $PC_{sang:eau}$ le coefficient de partage entre le sang et l'eau (S.U.).

Élimination par la bile au niveau du compartiment « lumière de l'intestin »

$$\frac{dQ_{excret_{bile}}(t)}{dt} = Cl_{bile} \times Free \times C_{liver}(t) \quad (10)$$

Avec $Q_{excret_{bile}}(t)$ la quantité de PFAS excrétée dans la bile (ng) au temps t , Cl_{bile} la clairance biliaire (L.h⁻¹), et $C_{liver}(t)$ la quantité de PFAS dans le compartiment foie (ng.g⁻¹) au temps t .

Élimination par les fèces au niveau du compartiment « lumière de l'intestin »

$$\frac{dQ_{excret_{feces}}(t)}{dt} = Cl_{feces} \times Free \times C_{lumen}(t) \quad (11)$$

Avec $Q_{excret_{feces}}(t)$ la quantité de PFAS excrétée dans les fèces (ng) au temps t , Cl_{feces} la clairance fécale (L.h⁻¹), $C_{lumen}(t)$ la quantité de PFAS dans la lumière des intestins (ng.g⁻¹) au temps t .

Élimination par l'urine au niveau du compartiment « reins »

$$\frac{dQ_{excret_{urine}}(t)}{dt} = Cl_{urine} \times Free \times \frac{C_{kidney}(t)}{PC_{kidney}} \quad (12)$$

Avec $Q_{excret_{urine}}(t)$ la quantité de PFAS excrétée dans l'urine (ng) au temps t , Cl_{urine} la clairance urinaire (L.h⁻¹), $C_{kidney}(t)$ la quantité de PFAS dans le compartiment reins (ng.g⁻¹) au temps t , PC_{kidney} le coefficient de partage tissu :sang des reins (S.U.).

3.1.5 Disponibilité du modèle PBPK poissons spécifique aux PFAS

Le modèle est disponible dans les données supplémentaires des articles Grech et al. (2019) (<https://doi.org/10.5281/zenodo.1414325>) et Vidal et al. (2019) (<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.105>).

3.2 Paramètres spécifiques

Les paramètres spécifiques à la physiologie de la truite arc en ciel pour le modèle PBPK peuvent être retrouvés dans Grech et al. (2019), avec une mise à jour récente dans Ly et al. (2024).

Les paramètres spécifiques du PFOS sont publiés dans l'article de Vidal et al. (2019) et pour le PFHxS et PFNA les paramètres sont disponibles dans le manuscrit de thèse d'Alice Vidal (Vidal, 2019), <https://theses.fr/2019LYSE1070>. Les paramètres pour les trois PFAS sont synthétisés dans les Tableau 2, Tableau 3 et Tableau 4).

Tableau 2. Paramètres spécifiques à la physiologie de la truite arc en ciel, distribution a priori, estimation de la moyenne \pm écart-type et intervalles de crédibilité à 95 % (IC 95 %) pour les paramètres calibrés dans les modèles PFHxS et PFNA, en comparaison avec les distributions a posteriori trouvées pour le PFOS. Les données en rouge indiquent les valeurs significativement supérieures à celles du PFOS, et les valeurs en bleu indiquent les valeurs significativement inférieures à celles du PFOS.

Symboles	Distribution a priori*	PFHxS		PFNA		PFOS	
		Distribution a posteriori		Distribution a posteriori		Distribution a posteriori	
		Moyenne \pm sd	IC 95%	Moyenne \pm sd	IC 95%	Moyenne \pm sd	IC 95%
Free (10^{-2})	N(0.025, 50)	3.9 \pm 0.4	[3.3;4.7]	5.9 \pm 0.9	[6.3;7.8]	3.2 \pm 0.6	[2.8 ;4.5]
PC _j							
Foie	N (2.0, 30)	2.19 \pm 0.14	[1.98;2.49]	1.15 \pm 0.08	[1.05;1.34]	2.09 \pm 0.13	[1.89;2.41]
Muscle	N (0.24, 30)	0.09 \pm 0.006	[0.08;0.11]	0.07 \pm 0.004	[0.07;0.08]	0.15 \pm 0.01	[0.13;0.17]
Reins	N (0.70, 30)	0.55 \pm 0.04	[0.49;0.61]	0.70 \pm 0.05	[0.64;0.82]	0.60 \pm 0.04	[0.53;0.69]
Carcasse	N(0.75, 30)	0.68 \pm 0.06	[0.61;0.86]	0.80 \pm 0.08	[0.71;1.02]	0.75 \pm 0.07	[0.67;0.95]
Cerveau	N(0.64, 30)	0.37 \pm 0.02	[0.34;0.43]	0.22 \pm 0.01	[0.20;0.26]	0.64 \pm 0.04	[0.57;0.74]
Clbille (10^{-3})	N (0.0023, 30)	2.61 \pm 0.27	[2.26;3.22]	2.25 \pm 0.43	[2.01;2.39]	2.16 \pm 0.37	[1.52;2.53]
Cl _{féces} (10^{-4})	N (0.0002, 30)	2.82 \pm 0.16	[2.54;3.13]	2.91 \pm 0.15	[2.62;3.18]	2.62 \pm 0.14	[2.28;2.87]
K _u	N (0.05, 50)	0.16 \pm 0.016	[0.13;0.20]	0.08 \pm 0.007	[0.07;0.09]	0.13 \pm 0.013	[0.11;0.16]

*N représente la loi normale (valeur a priori, coefficient de variation (%)).

Tableau 3. Constantes d'absorption (Ka) et d'élimination (Ke), calculées simultanément à partir des concentrations mesurées dans le sang, pour les expériences 7°C et 19°C. Ka est exprimée en $g_{\text{poids frais}}^{-1} h^{-1}$ et Ke est exprimée en h^{-1} .

	PFOS	PFHxS	PFNA
	Ka ($g_{\text{poids frais}}^{-1} h^{-1}$)		
7°C	0.0310 \pm 0.0002	0.0224 \pm 0.0002	0.0126 \pm 0.0002
19°C	0.0268 \pm 0.0002	0.0320 \pm 0.0003	0.0285 \pm 0.0003
	Ke (h^{-1})		
7°C	0.0341 \pm 0.0004	0.0252 \pm 0.0004	0.0344 \pm 0.0009
19°C	0.0212 \pm 0.0003	0.0462 \pm 0.0005	0.0391 \pm 0.0005

Tableau 4. Constantes de taux d'élimination (k_e) \pm écart type, coefficient de détermination (R^2) et temps de demi-vie moyens estimés spécifiques aux tissus ($t_{1/2}$) du PFOS et du PFHxS à 7°C, 11°C et 19°C. NA : non disponible.

	7°C			11°C			19°C		
	$k_e \pm sd$ (d ⁻¹)	R^2	$t_{1/2}$ (d)	$k_e \pm sd$ (d ⁻¹)	R^2	$t_{1/2}$ (d)	$k_e \pm sd$ (d ⁻¹)	R^2	$t_{1/2}$ (d)
PFOS									
Foie	0.018 \pm 0.0030	0.63	38.88	0.051 \pm 0.0071	0.75	13.69	0.023 \pm 0.0062	0.35	30.86
Sang	0.042 \pm 0.0063	0.72	16.58	0.041 \pm 0.0056	0.73	17.11	0.018 \pm 0.0064	0.26	39.31
Muscle	0.031 \pm 0.0065	0.55	22.10	0.034 \pm 0.0054	0.67	20.34	0.028 \pm 0.0075	0.41	24.80
Cerveau	0.021 \pm 0.0054	0.45	33.15	0.010 \pm 0.0048	0.15	74.87	0.021 \pm 0.0061	0.34	33.66
Rein	0.062 \pm 0.0132	0.62	11.14	NA			0.012 \pm 0.0062	0.13	59.96
PFHxS									
	$k_e \pm sd$ (d ⁻¹)	R^2	$t_{1/2}$ (d)	$k_e \pm sd$ (d ⁻¹)	R^2	$t_{1/2}$ (d)	$k_e \pm sd$ (d ⁻¹)	R^2	$t_{1/2}$ (d)
Foie	0.019 \pm 0.0058	0.37	35.99	0.056 \pm 0.0074	0.80	12.35	0.055 \pm 0.0080	0.75	12.55
Sang	0.036 \pm 0.0053	0.73	19.48	0.059 \pm 0.0060	0.86	11.70	0.039 \pm 0.0078	0.60	17.79
Muscle	0.046 \pm 0.0105	0.53	15.10	0.054 \pm 0.0113	0.60	12.80	0.057 \pm 0.0124	0.62	12.28
Cerveau	0.045 \pm 0.0070	0.72	15.45	0.031 \pm 0.0065	0.54	22.55	0.043 \pm 0.0057	0.78	16.26
Rein	0.066 \pm 0.0149	0.60	10.47	NA			0.034 \pm 0.0076	0.53	20.13

3.3 Principaux résultats

La confrontation des concentrations de PFOS prédites et observées, dans les organes et les fèces des truites, a démontré que le modèle PBPK estimait ces concentrations avec précision pour les données utilisées pour son développement (Figure 10), mais aussi lorsqu'il était confronté à des jeux de données externes (Figure 11).

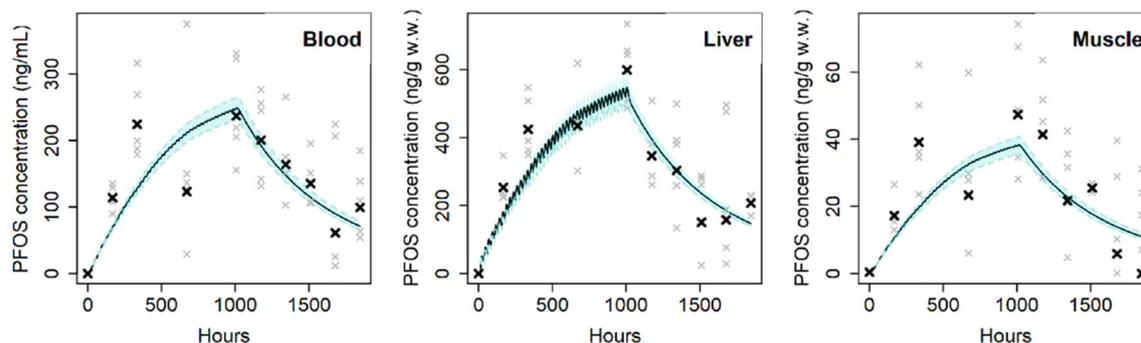


Figure 10. Concentrations observées (croix noires) et prédites à l'aide du modèle PBTK (lignes noires) de PFOS dans le sang, le foie et le muscle de la truite adulte *O. mykiss*, après une contamination de son eau et de sa nourriture (Vidal et al., 2020).

Ainsi, Ce modèle a permis de déterminer que, chez *O. mykiss*, : i) les branchies pourraient jouer un rôle important dans l'absorption du PFOS environnant présent dans les milieux aquatiques, mais également dans son élimination de l'organisme ; ii) l'excrétion par les fèces est la principale voie d'élimination du PFOS, tandis que son élimination par l'urine est minime ; et iii) le cycle entéro-hépatique joue un rôle très mineur dans la toxicocinétique du PFOS.

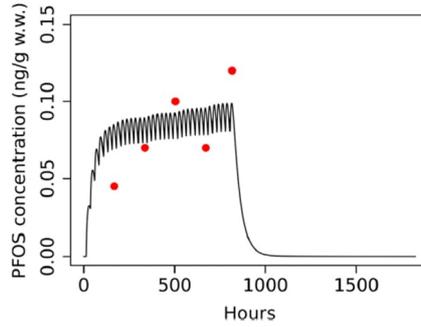


Figure 11. Concentrations observées par Martin et al. (2003) (points rouges) et prédites à l'aide du modèle PBTk (lignes noires) de PFOS dans les tissus de poisson

Cette même structure de modèle a été appliquée au PFHxS et PFNA en mettant à jour les coefficients de partage, et permet de fournir de très bonnes prédictions pour ces deux autres PFAS (Figure 13).

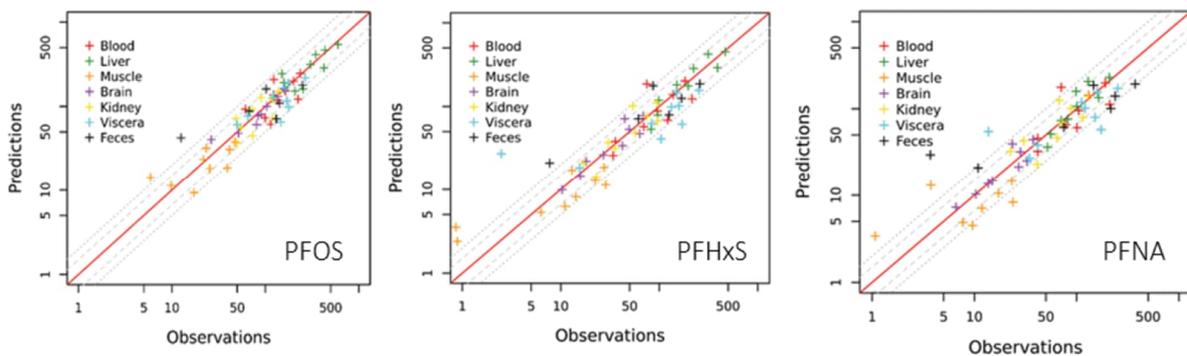


Figure 12. Concentrations prédites en fonction des concentrations mesurées expérimentalement pour le PFOS (gauche), le PFHxS (milieu) et le PFNA (droite). Les croix de couleur représentent les concentrations dans les différents organes, la ligne rouge est la ligne d'équation $x = y$ et les lignes grises représentent un facteur 1.5 et 2.

Une amélioration du modèle spécifique au PFOS développé chez la truite adulte a été effectuée en 2020 à l'Ineris (Vidal et al., 2020), avec une prise en compte de la variation d'un paramètre abiotique important : la température. Les poissons téléostéens étant poïkilothermes, ce paramètre influence fortement certains paramètres physiologiques, notamment la croissance (Azevedo et al., 1998, Hilton and Slinger, 1981), le débit cardiaque (Barron et al., 1987), et la ventilation branchiale (Elliott, 1969, Myrick and Cech, 2000), et influence par conséquent la toxicocinétique des contaminants. Grâce à cette amélioration, la toxicocinétique peut être prédite sous différentes températures externes (Vidal et al., 2020), et ainsi prédire la bioaccumulation chez les poissons lors d'exposition en milieu naturel en prenant en compte les variations naturelles de ce facteur confondant (Figure 13).

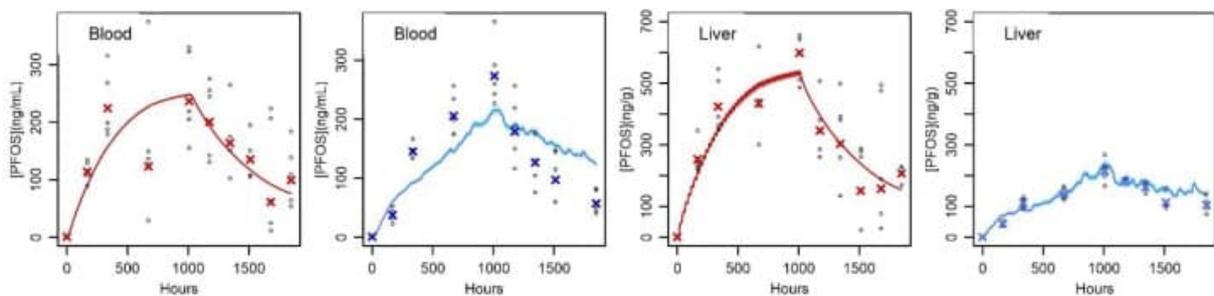


Figure 13. Concentrations de PFOS prédites dans les tissus de truite à 7 °C (lignes et croix bleues) et à 19 °C (lignes et croix rouges). Les lignes correspondent aux prédictions du modèle, les croix colorées aux moyennes géométriques observées ($n = 5$) et les cercles vides aux données individuelles.

Le modèle PBPK PFAS développé à l'Ineris fourni donc une description précise de la toxicocinétique du PFOS chez la truite arc-en-ciel en caractérisant, de manière rigoureuse et fine, la contribution relative des voies d'absorption et d'élimination du PFOS, ainsi que sa distribution au sein des différents organes/tissus d'*O. mykiss*.

3.4 Conclusions et perspectives

Le modèle PBPK PFAS chez le poisson développé à l'Ineris permet de décrire l'accumulation de PFAS dans les différents tissus notamment dans le muscle (ou filet) qui peut être consommé par l'Homme. Ces modèles visent à améliorer la compréhension de la contamination des poissons par leur environnement.

Par ailleurs, l'Ineris développe de nouveaux modèles PBPK pour le PFOA, PFTrA, PFUnDA, et PFDA qui permettront de compléter la démarche, et de comparer les toxicocinétiques de différents PFAS chez une même espèce avec un même scénario d'exposition.

4 Conclusions & perspectives

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 et pour la contamination des poissons dans le cadre du plan en lien avec les études de biosurveillance.

Chez l'Homme

Les modèles PBPK peuvent fournir des estimations 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 à partir de mesures ponctuelles (biomarqueurs) couplées à différentes données de questionnaires (Figure 14).

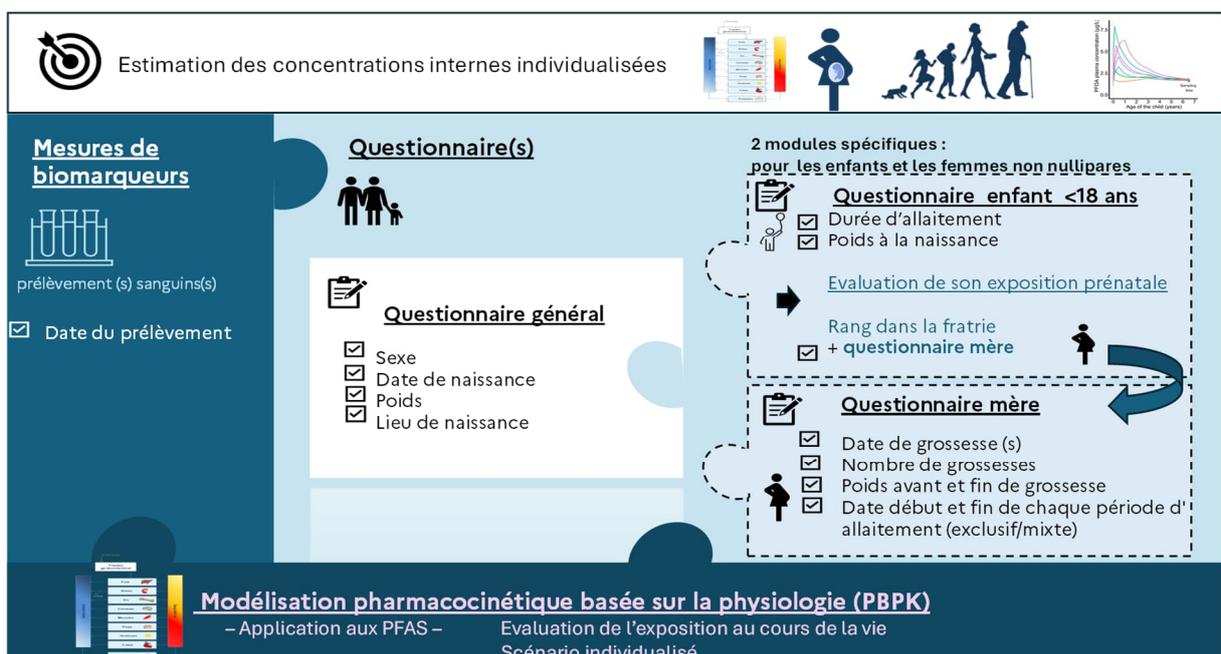


Figure 14. Bilan des données nécessaires (mesures de biomarqueurs, questionnaires) en complément des modèles PBPK pour l'estimation des concentrations internes individualisées de la période prénatale à l'âge adulte.

Chez le poisson

Les modèles PBPK développés permettent de prédire l'accumulation de PFAS dans les différents tissus notamment dans le muscle/ filet qui peut être consommé par l'Homme à partir de concentrations mesurées dans l'environnement (eau). La température a été mise en évidence comme un paramètre important à considérer.

5 Outil de visualisation VICKY (View Chemical Kinetics in the body)

Dans l'objectif de rendre l'utilisation des modèles PBPK développés plus accessible aux chercheurs ainsi qu'aux organismes de réglementation, l'Ineris a développé un outil de visualisation de l'évolution temporelle des concentrations internes de substances chimiques prédites nommée "View Chemical Kinetics in the bodY" (VICKY). VICKY fournit un schéma du corps humain (homme, femme, ou fœtus) où les changements de couleurs des organes reflètent les changements de concentration interne prédite au cours du temps, pour la substance étudiée.

L'outil VICKY a été développé de façon à permettre l'exploration des résultats obtenus grâce aux modèles PBPK. L'utilisateur fournit un tableau de concentrations internes par temps et par organe, indique des paramètres d'affichage et obtient des graphiques de cinétique ainsi qu'une animation du corps humain en couleur.

La Figure 15 illustre le processus de simulation PBPK et de sa visualisation, se divisant en trois grandes étapes : (i) définir le scénario d'exposition qui sera utilisé dans le modèle PBPK, (ii) utilisation du modèle PBPK (via des logiciels tels que R ou MCSim, ou par des outils en ligne comme TKPlate et MCRA) pour réaliser les simulations PBPK permettant d'obtenir les prédictions des cinétiques internes au cours du temps, et (iii) les résultats des cinétiques sont ensuite représentés dynamiquement via l'outil VICKY.

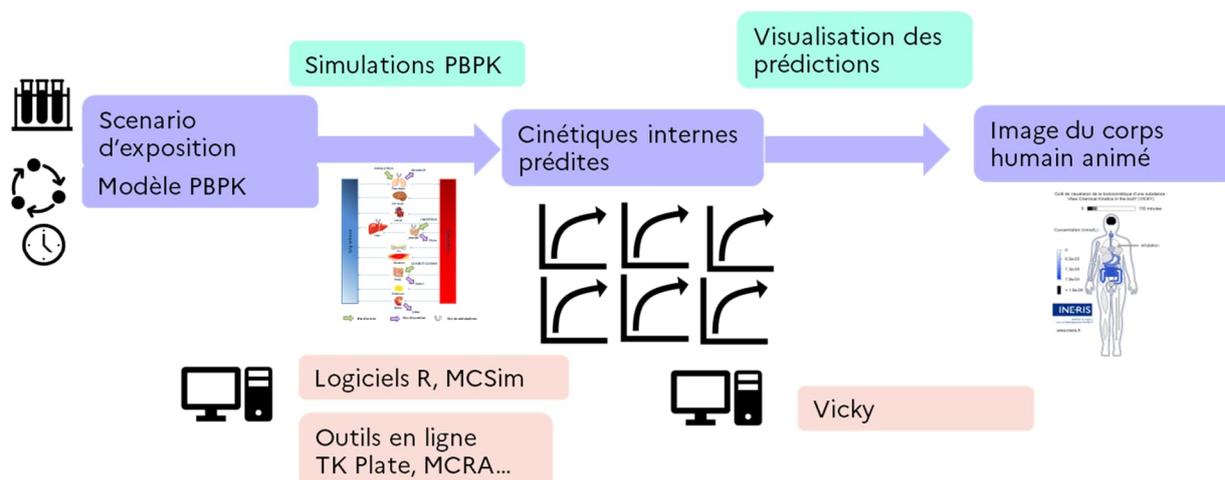


Figure 15. Processus de simulation et de visualisation via la modélisation PBPK.

Cette approche a été appliquée au PFOA et au PFOS, où la Figure 16 illustre un exemple d'utilisation de VICKY appliqué dans le cas d'une femme enceinte de 27 ans exposée respectivement au PFOS et au PFOA à une dose journalière de 0,14 ng/kg.

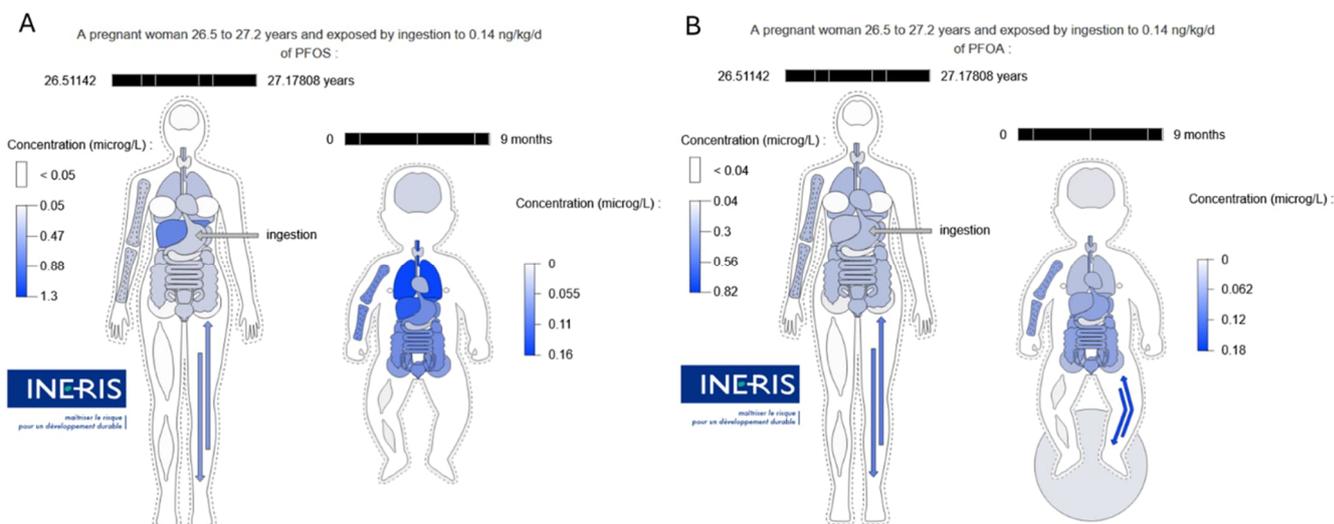


Figure 16. Aperçu de la distribution interne du PFOS (A) et du PFOA (B) après une ingestion avec un apport journalier de $0.14 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ pc mère} \cdot \text{j}^{-1}$, chez une femme enceinte de 27 ans et chez son fœtus de 9 mois, visualisé via l'application VICKY (View Chemical Kinetics in the body, [un outil pour visualiser l'évolution temporelle des concentrations de substances chimiques | Ineris](#)). Le gradient de couleur du plus clair au plus foncé colorant chaque organe correspondant à la concentration plus ou moins importante de PFOS ou de PFOA présente dans chaque organe de la mère et de son fœtus.

Sur l'aperçu présenté Figure 16, une accumulation au niveau des organes (maternels et fœtaux) plus importante pour le PFOS comparé au PFOA est mise en évidence, ce qui s'explique par la demi-vie plasmatique plus longue du PFOS comparée à celle du PFOA.

A terme, cet outil qui nécessite des développements complémentaires, sera mis à disposition et facilitera l'interprétation des résultats par les chercheurs et les évaluateurs du risque ainsi que la communication autour des prédictions des modèles PBPK.

6 Références

- ABDULJALIL, K., JOHNSON, T. N. & ROSTAMI-HODJEGAN, A. 2018. Fetal Physiologically-Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Biometry and Gross Composition. *Clin Pharmacokinet*, 57, 1149-1171.
- ABDULJALIL, K., PAN, X., CLAYTON, R., JOHNSON, T. N. & JAMEI, M. 2021. Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Cardiac Output and Its Distribution to Different Organs during Development. *Clin Pharmacokinet*, 60, 741-757.
- AZEVEDO, P. A., CHO, C. Y., LEESON, S. & BUREAU, D. P. 1998. Effects of feeding level and water temperature on growth, nutrient and energy utilization and waste outputs of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Living Resources*, 11, 227-238.
- BARRON, M. G., TARR, B. D. & HAYTON, W. L. 1987. Temperature-dependence of cardiac output and regional blood flow in rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson. *Journal of Fish Biology*, 31, 735-744.
- BARRY, V., WINQUIST, A. & STEENLAND, K. 2013. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect*, 121, 1313-8.
- 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, 103-116.
- BOIS, F. Y. & BROCHOT, C. 2016. Modeling Pharmacokinetics. In: BENFENATI, E. (ed.) *In Silico Methods for Predicting Drug Toxicity*. 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.
- BROCHOT, C., WILLEMIN, M.-É. & ZEMAN, F. 2014. Chapitre 13 : La modélisation toxicopharmacocinétique à fondement physiologique : son rôle en évaluation du risque et en pharmacologie. In: MATÉRIOLOGIQUES, E. (ed.) *Modéliser & simuler*.
- BROWN, R. P., DELP, M. D., LINDSTEDT, S. L., RHOMBERG, L. R. & BELILES, R. P. 1997. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Ind Health*, 13, 407-84.
- BUCK, R. C., FRANKLIN, J., BERGER, U., CONDER, J. M., COUSINS, I. T., DE VOOGT, P., JENSEN, A. A., KANNAN, K., MABURY, S. A. & VAN LEEUWEN, S. P. 2011. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 7, 513-541.
- CARIOU, R., VEYRAND, B., YAMADA, A., BERREBI, A., ZALCO, D., DURAND, S., POLLONO, C., MARCHAND, P., LEBLANC, J. C., ANTIGNAC, J. P. & 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.
- 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.
- CLEWELL, H. J., TAN, Y. M., CAMPBELL, J. L. & ANDERSEN, M. E. 2008. Quantitative interpretation of human biomonitoring data. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 231, 122-133.
- CODACCIONI, M. & BROCHOT, C. 2020. Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 409, 115318.
- CUNNINGHAM, G., LEVENO, K., BLOOM, S., HAUTH, J., ROUSE, D. & SPONG, W. 2010. In: *Williams Obstetrics*, Ghazi Jahani B, translator. Tehran: Golban Publication.
- DALLMANN, A., INCE, I., SOLODENKO, J., MEYER, M., WILLMANN, S., EISSING, T. & HEMPEL, G. 2017. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Renally Cleared Drugs in Pregnant Women. *Clin Pharmacokinet*, 56, 1525-1541.
- EFSA 2020. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 18, 6223.
- EHRESMAN, D. J., FROELICH, 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, 176-184.

- ELLIOTT, J. W. 1969. The Oxygen Requirements of Chinook Salmon. *The Progressive Fish-Culturist*, 31, 67-73.
- 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, 244-51.
- 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.
- FILLOL, C., OLEKO, A., SAOUDI, A., ZEGHNOUN, A., BALICCO, A., GANE, J., RAMBAUD, L., LEBLANC, A., GAUDREAU, É., MARCHAND, P., LE BIZEC, B., BOUCHART, V., LE GLÉAU, F., DURAND, G. & 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.
- FISHER, M., ARBUCKLE, T. E., LIANG, C. L., LEBLANC, A., GAUDREAU, E., FOSTER, W. G., HAINES, D., DAVIS, K. & 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, 59.
- FROMME, H., MOSCH, C., MOROVITZ, M., ALBA-ALEJANDRE, I., BOEHMER, S., KIRANOGLU, M., FABER, F., HANNIBAL, I., GENZEL-BOROVICZÉNY, O., KOLETZKO, B. & VÖLKEL, W. 2010. Pre- and Postnatal Exposure to Perfluorinated Compounds (PFCs). *Environmental Science & Technology*, 44, 7123-7129.
- GEBBINK, W. A., GLYNN, A. & BERGER, U. 2015. Temporal changes (1997–2012) of perfluoroalkyl acids and selected precursors (including isomers) in Swedish human serum. *Environmental Pollution*, 199, 166-173.
- GERLOWSKI, L. E. & JAIN, R. K. 1983. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Principles and Applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72, 1103-1127.
- GLYNN, A., BERGER, U., BIGNERT, A., ULLAH, S., AUNE, M., LIGNELL, S. & DARNERUD, P. O. 2012. Perfluorinated Alkyl Acids in Blood Serum from Primiparous Women in Sweden: Serial Sampling during Pregnancy and Nursing, And Temporal Trends 1996–2010. *Environmental Science & Technology*, 46, 9071-9079.
- GRANDJEAN, P. & BUDTZ-JØRGENSEN, E. 2013. Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environmental Health*, 12, 35.
- GRECH, A., TEBBY, C., BROCHOT, C., BOIS, F. Y., BADO-NILLES, A., DORNE, J.-L., QUIGNOT, N. & 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.
- HALLDORSSON, T. I., RYTTER, D., HAUG, L. S., BECH, B. H., DANIELSEN, I., BECHER, G., HENRIKSEN, T. B. & 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, 668-73.
- 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, 687-693.
- HAUG, L. S., THOMSEN, C. & BECHER, G. 2009. Time Trends and the Influence of Age and Gender on Serum Concentrations of Perfluorinated Compounds in Archived Human Samples. *Environmental Science & Technology*, 43, 2131-2136.
- HAYS, S. M., BECKER, R. A., LEUNG, H. W., AYLWARD, L. L. & PYATT, D. W. 2007. Biomonitoring equivalents: A screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 47, 96-109.
- HILTON, J. W. & SLINGER, S. J. 1981. *Nutrition and Feeding of Rainbow Trout*, Department of Fisheries and Oceans.
- 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, 19789.
- 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).

- ICRP 2002. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values *ICRP Publication*, 89, 1-282.
- INOUE, K., OKADA, F., ITO, R., KATO, S., SASAKI, S., NAKAJIMA, S., UNO, A., SAIJO, Y., SATA, F., YOSHIMURA, Y., KISHI, R. & 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, 1204-7.
- 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, e0123496.
- JOENSEN, U. N., VEYRAND, B., ANTIGNAC, J.-P., BLOMBERG JENSEN, M., PETERSEN, J. H., MARCHAND, P., SKAKKEBÆK, N. E., ANDERSSON, A.-M., LE BIZEC, B. & JØRGENSEN, N. 2012. PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men. *Human Reproduction*, 28, 599-608.
- KANG, H., KIM, H. S., YOON, Y. S., LEE, J., KHO, Y., LEE, J., CHANG, H. J., CHO, Y. H. & KIM, Y. A. 2021. Placental Transfer and Composition of Perfluoroalkyl Substances (PFASs): A Korean Birth Panel of Parent-Infant Triads. *Toxics*, 9.
- KAPRAUN, D. F., WAMBAUGH, J. F., SETZER, R. W. & JUDSON, R. S. 2019. Empirical models for anatomical and physiological changes in a human mother and fetus during pregnancy and gestation. *PLOS ONE*, 14, e0215906.
- KIM, S.-K., LEE, K. T., KANG, C. S., TAO, L., KANNAN, K., KIM, K.-R., KIM, C.-K., LEE, J. S., PARK, P. S., YOO, Y. W., HA, J. Y., SHIN, Y.-S. & 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, 169-174.
- KIRSCH, K. A., JOHNSON, R. F. & GORTEN, R. J. 1971. The significance of the total-body hematocrit in measurements of blood compartments. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 12 1, 17-21.
- KOPONEN, J., WINKENS, K., AIRAKSINEN, R., BERGER, U., VESTERGREN, R., COUSINS, I. T., KARVONEN, A. M., PEKKANEN, J. & KIVIRANTA, H. 2018. Longitudinal trends of per- and polyfluoroalkyl substances in children's serum. *Environment International*, 121, 591-599.
- LINDERKAMP, O., VERSMOLD, H. T., STROHHACKER, I., MESSOW-ZAHN, K., RIEGEL, K. P. & BETKE, K. 1977. Capillary-venous hematocrit differences in newborn infants. I. Relationship to blood volume, peripheral blood flow, and acid base parameters. *Eur J Pediatr*, 127, 9-14.
- LIU, J., LI, A., AN, Q., LIU, K., ZHENG, P., YIN, S. S. & LIU, W. P. 2022. Prenatal and postnatal transfer of perfluoroalkyl substances from mothers to their offspring. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 52, 2510-2537.
- 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, 1206-1212.
- 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, 157-175.
- 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, 25-57.
- LUECKE, R. H., WOSILAIT, W. D., PEARCE, B. A. & YOUNG, J. F. 1994. A physiologically based pharmacokinetic computer model for human pregnancy. *Teratology*, 49, 90-103.
- LUECKE, R. H., WOSILAIT, W. D. & YOUNG, J. F. 1995. Mathematical representation of organ growth in the human embryo/fetus. *Int J Biomed Comput*, 39, 337-47.
- LY, T.-K., DE OLIVEIRA, J., CHADILI, E., LE MENACH, K., BUDZINSKI, H., JAMES, A., HINFRAY, N. & BEAUDOUIN, R. 2024. Imazalil and prochloraz toxicokinetics in fish probed by a physiologically based kinetic (PBK) model. *Environmental Science and Pollution Research*, 31, 52758-52773.
- 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, 2728-2734.
- MAITRE, L., DE BONT, J., CASAS, M., ROBINSON, O., AASVANG, G. M., AGIER, L., ANDRUŠAITYTĖ, S., BALLESTER, F., BASAGAÑA, X., BORRÀS, E., BROCHOT, C., BUSTAMANTE, M., CARRACEDO, A., DE CASTRO, M., DEDELE, A., DONAIRE-GONZALEZ,

- D., ESTIVILL, X., EVANDT, J., FOSSATI, S., GIORGIS-ALLEMAND, L., J, R. G., GRANUM, B., GRAZULEVICIENE, R., BJERVE GÜTZKOW, K., SMÅSTUEN HAUG, L., HERNANDEZ-FERRER, C., HEUDE, B., IBARLUZEA, J., JULVEZ, J., KARACHALIOU, M., KEUN, H. C., HJERTAGER KROG, N., LAU, C. E., LEVENTAKOU, V., LYON-CAEN, S., MANZANO, C., MASON, D., MCEACHAN, R., MELTZER, H. M., PETRAVICIENE, I., QUENTIN, J., ROUMELIOTAKI, T., SABIDO, E., SAULNIER, P. J., SISKOS, A. P., SIROUX, V., SUNYER, J., TAMAYO, I., URQUIZA, J., VAFEIADI, M., VAN GENT, D., VIVES-USANO, M., WAIBLINGER, D., WAREMBOURG, C., CHATZI, L., COEN, M., VAN DEN HAZEL, P., NIEUWENHUIJSEN, M. J., SLAMA, R., THOMSEN, C., WRIGHT, J. & VRIJHEID, M. 2018. Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. *BMJ Open*, 8, e021311.
- MAMSEN, L. S., BJÖRVANG, R. D., MUCS, D., VINNARS, M.-T., PAPADOGIANNAKIS, N., LINDH, C. H., ANDERSEN, C. Y. & 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.
- MARTIN, J. W., MABURY, S. A., SOLOMON, K. R. & MUIR, D. C. 2003. Dietary accumulation of perfluorinated acids in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental toxicology and chemistry*, 22, 189-195.
- MOGENSEN, U. B., GRANDJEAN, P., NIELSEN, F., WEIHE, P. & BUDTZ-JØRGENSEN, E. 2015. Breastfeeding as an Exposure Pathway for Perfluorinated Alkylates. *Environmental Science & Technology*, 49, 10466-10473.
- 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, 56-62.
- MOSCH, C., KIRANOGLU, M., FROMME, H. & VÖLKE, 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, 2652-2658.
- MYRICK, C. A. & CECH, J. J. 2000. Temperature influences on California rainbow trout physiological performance. *Fish Physiology and Biochemistry*, 22, 245-254.
- NEVILLE, M. C., ALLEN, J. C., ARCHER, P. C., CASEY, C. E., SEACAT, J., KELLER, R. P., LUTES, V., RASBACH, J. & NEIFERT, M. 1991. Studies in human lactation: milk volume and nutrient composition during weaning and lactogenesis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 81-92.
- NEVILLE, M. C., KELLER, R., SEACAT, J., LUTES, V., LUTES, M., CASEY, C., ALLEN, J. & 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, 1375-1386.
- OECD 2015. Risk Reduction Approaches for Pfas – a Cross-Country Analysis. *OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Risk Management*. Paris, France.
- 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, 44.
- PAPADOPOULOU, E., SABAREDZOVIC, A., NAMORK, E., NYGAARD, U. C., GRANUM, B. & HAUG, L. S. 2016. Exposure of Norwegian toddlers to perfluoroalkyl substances (PFAS): The association with breastfeeding and maternal PFAS concentrations. *Environment International*, 94, 687-694.
- 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, 691.
- RATIER, A., CASAS, M., GRAZULEVICIENE, R., SLAMA, R., SMÅSTUEN HAUG, L., THOMSEN, C., VAFEIADI, M., WRIGHT, J., ZEMAN, F. A., VRIJHEID, M. & 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.
- 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, 415-423.
- ROVIRA, J., MARTÍNEZ, M., SHARMA, R. P., ESPUIS, T., NADAL, M., KUMAR, V., COSTOPOULOU, D., VASSILIADOU, I., LEONDIADIS, L., DOMINGO, J. L. & SCHUHMACHER, M. 2019. Prenatal exposure to PFOS and PFOA in a pregnant women cohort of Catalonia, Spain. *Environ Res*, 175, 384-392.

- SPRENGER, K. B., HUBER, K., KRATZ, W. & HENZE, E. 1987. Nomograms for the prediction of patient's plasma volume in plasma exchange therapy from height, weight, and hematocrit. *J Clin Apher*, 3, 185-90.
- STAFFORD, I., DILDY, G. A., CLARK, S. L. & BELFORT, M. A. 2008. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 199, 519.e1-519.e7.
- SUGANO, K., KANSY, M., ARTURSSON, P., AVDEEF, A., BENDELS, S., DI, L., ECKER, G. F., FALLER, B., FISCHER, H., GEREBTZOFF, G., LENNERNAES, H. & SENNER, F. 2010. Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport. *Nat Rev Drug Discov*, 9, 597-614.
- THÉPAUT, E., BROCHOT, C., CHARDON, K., PERSONNE, S. & ZEMAN, F. A. 2023. Pregnancy-PBPK models: How are biochemical and physiological processes integrated? *Computational Toxicology*, 27, 100282.
- 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, 9550-9556.
- TIMMERMANN, C. A., ROSSING, L. I., GRØNTVED, A., RIED-LARSEN, M., DALGÅRD, C., ANDERSEN, L. B., GRANDJEAN, P., NIELSEN, F., SVENDSEN, K. D., SCHEIKE, T. & JENSEN, T. K. 2014. Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, E608-14.
- TRUDEL, D., HOROWITZ, L., WORMUTH, M., SCHERINGER, M., COUSINS, I. T. & HUNGERBÜHLER, K. 2008. Estimating Consumer Exposure to PFOS and PFOA. *Risk Analysis*, 28, 251-269.
- VERNER, M.-A., SONNEBORN, D., LANCZ, K., MUCKLE, G., AYOTTE, P., DEWAILLY, É., KOCAN, A., PALKOVICOVÁ, L., TRNOVEC, T., HADDAD, S., HERTZ-PICCIOTTO, I. & EGGESBØ, M. 2013. Toxicokinetic Modeling of Persistent Organic Pollutant Levels in Blood from Birth to 45 Months of Age in Longitudinal Birth Cohort Studies. *Environmental Health Perspectives*, 121, 131-137.
- 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.
- VIDAL, BABUT, M., GARRIC, J. & BEAUDOUIN, R. 2019. Elucidating the fate of perfluorooctanoate sulfonate using a rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) physiologically-based toxicokinetic model. *Science of The Total Environment*, 691, 1297-1309.
- VIDAL, BABUT, M., GARRIC, J. & BEAUDOUIN, R. 2020. Temperature effect on perfluorooctane sulfonate toxicokinetics in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Exploration via a physiologically based toxicokinetic model. *Aquat Toxicol*, 225, 105545.
- VIDAL, A. 2019. *Approche toxicocinétique de la bioaccumulation des composés perfluoroalkyles chez la truite arc-en-ciel (Oncorhynchus mykiss)*. Université de Lyon.
- VRIJHEID, M., SLAMA, R., ROBINSON, O., CHATZI, L., COEN, M., HAZEL, P. V. D., THOMSEN, C., WRIGHT, J., ATHERSUCH, T. J., AVELLANA, N., BASAGAÑA, X., BROCHOT, C., BUCCHINI, L., BUSTAMANTE, M., CARRACEDO, A., CASAS, M., ESTIVILL, X., FAIRLEY, L., GENT, D. V., GONZALEZ, J. R., GRANUM, B., GRAŽULEVICIENE, R., GUTZKOW, K. B., JULVEZ, J., KEUN, H. C., KOGEVINAS, M., MCEACHAN, R. R. C., MELTZER, H. M., SABIDÓ, E., SCHWARZE, P. E., SIROUX, V., SUNYER, J., WANT, E. J., ZEMAN, F. & NIEUWENHUIJSEN, M. J. 2014. The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design. *Environmental Health Perspectives*, 122, 535-544.
- WINKENS, K., VESTERGRÉN, R., BERGER, U. & COUSINS, I. T. 2017. Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): A critical review. *Emerging Contaminants*, 3, 55-68.
- WORLEY, R. R., MOORE, S. M., TIERNEY, B. C., YE, X., CALAFAT, A. M., CAMPBELL, S., WOODNEH, M. B. & FISHER, J. 2017. Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community. *Environ Int*, 106, 135-143.
- 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, e12938.
- 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, 7974-7981.

ZHENG, P., LIU, Y., AN, Q., YANG, X., YIN, S., MA, L. Q. & LIU, W. 2022. Prenatal and postnatal exposure to emerging and legacy per-/polyfluoroalkyl substances: Levels and transfer in maternal serum, cord serum, and breast milk. *Science of The Total Environment*, 812, 152446.

7 Annexes

Liste des annexes :

- Annexe 1 = Développements spécifiques du modèle PBPK PFAS dans Brochot *et al.* (2019)
- Annexe 2 = Développements spécifiques du modèle PBPK PFAS dans Ratier *et al.* (2024)

7.1 Annexe 1 : Développements spécifiques du modèle PBPK PFAS dans Brochot *et al.* (2019)

7.1.1 Mise à jour des paramètres physiologiques relatifs à la grossesse

Hématocrite

Le débit cardiaque a été corrigé par l'hématocrite. Puisque l'hématocrite n'était pas implémenté dans le model initial (Beaudouin *et al.*, 2010), ce paramètre a été ajouté en se basant sur les travaux de Linderkamp *et al.* (1977) pour les enfants, et les travaux de Sprenger *et al.* (1987) pour les adultes. Particulièrement, pour décrire l'évolution de l'hématocrite chez la femme enceinte, les données de Cunningham *et al.* (2010) ont été utilisées pour décrire l'équation S.1.

$$HCT_{ven_pgcy} = 33.68724 + (40.055284 - 33.68724) \times e^{-4.06859 \times Age} \quad (S.1)$$

Avec HCT_{ven_pgcy} l'hématocrite veineuse de la femme pendant la grossesse (%) et Age l'âge de la femme enceinte (en années).

Débit cardiaque du fœtus

Le débit cardiaque (CO_{fetus}) a également été modifié pour assurer la continuité à la naissance (Eq. S.2). L'équation proposée par Luecke *et al.* (1994) pour le débit plasmatique a donc été corrigée par le rapport du débit cardiaque à la naissance (CO_{fetus_birth}) sur celui à la fin de la grossesse (CO_{fetus_endpgy}) :

$$CO_{fetus} = 0.6010 \times BDW_{fetus}^{0.778} \times \frac{CO_{fetus_birth}}{CO_{fetus_endpgy}} \quad (S.2)$$

Avec CO_{fetus_birth} fixé à 0,6 L/min et CO_{fetus_endpgy} calculé par $0,6010 \times BDW_{fetus_endpgy}^{0.778}$.

Volumes relatifs des organes du fœtus

Les données de la Commission Internationale de protection radiologique (ICRP, 2002) et les relations pour le poids des organes/tissus proposées par Luecke *et al.* (1994) ont été utilisées pour dériver les équations des poids relatifs des compartiments (Beaudouin *et al.*, 2010). Le poids relatif adipeux a été calculé comme la différence entre 0,96 et la somme des autres poids relatifs.

Les équations et valeurs associées sont présentées dans les Tableaux S5 et S6 du matériel supplémentaire de Brochot *et al.* (2019). Pour assurer la continuité à l'accouchement, les poids relatifs à la fin de la grossesse ont été forcés à être égaux aux valeurs du nouveau-né (âge 0). Par conséquent, les poids relatifs ont ensuite été multipliés par le rapport du poids relatif à la naissance et le poids relatif à la fin de la grossesse.

7.1.2 Paramètres spécifiques au PFOA et au PFOS

Coefficients de partage

Les coefficients de partage tissu:plasma ont été obtenus en mettant à l'échelle les coefficients de partage tissu:sang avec un rapport plasma/sang égal à 2,0 pour le PFOA et 2,3 pour le PFOS (Ehresman *et al.*, 2007).

Fraction libre

Les valeurs attribuées à la fraction libre dans le plasma pour le PFOA et le PFOS ont été obtenues avec les données de Loccisano *et al.* (2013).

Élimination

Se référer à la section 2.1.4.

L'excrétion dans le lait maternel a été modélisée comme la production de lait (fonction de l'âge post-partum) multipliée par la concentration dans le lait maternel (Beaudouin *et al.*, 2010).

L'élimination via la perte de sang pendant l'accouchement est décrite par l'équation S.3. Stafford et al. (2008) ont calculé cette perte en utilisant les valeurs d'hématocrite mesurées avant et après l'accouchement et ont obtenu une estimation médiane de 632 ml pour 677 femmes. L'ampleur de la perte différerait selon les types d'accouchement et pouvait atteindre environ 1 L pour une césarienne. Dans notre modèle, une perte de sang de 0,5 L a été supposée, ce qui correspond à environ 10 % du volume sanguin maternel à la fin de la grossesse (soit 14 % du volume sanguin veineux).

$$\frac{dQ_{blood_loss}(t)}{dt} = 0.014 \times Q_{ven} \quad (S.3)$$

Avec Q_{blood_loss} la quantité de sang perdue lors de l'accouchement (L) et Q_{ven} la quantité dans la sang veineux (L).

7.1.3 Scénarios d'exposition des femmes enceintes HELIX au PFOA et au PFOS

L'exposition dynamique de la dose journalière ($DI_{temporal}$ (ng/kg bw/d)) est basée sur les changements des expositions au PFOA et au PFOS dans l'environnement au fil des ans, et suivant cette équation (Eq. S.4) :

$$DI_{diet} = DI_{temporal} = PercentVar_{intake} \times Oral_{dose} \quad (S.4)$$

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 (Eqs. S.5 et S.6), reflétant la diminution de l'exposition des mères au PFOA et au PFOS :

$$PercentVar_{intake} = 0.8 \times 0.96^{t_{year}-2000}, \text{ pour le PFOA} \quad (S.5)$$

$$PercentVar_{intake} = 0.34 \times 0.93^{t_{year}-2000}, \text{ pour le PFOS} \quad (S.6)$$

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.

7.2 Annexe 2 : Développements spécifiques du modèle PBPK PFAS dans Ratier et al. (2024)

7.2.1 Mise à jour des paramètres physiologiques relatifs à la grossesse

Hématocrite

L'hématocrite de la femme enceinte a été mis à jour sur la base de la méta-analyse de Dallmann et al. (2017), et l'évolution temporelle de l'hématocrite pour le fœtus a été ajoutée au modèle (Eqs. S.7 et S.8).

$$HCT_{ven} = \frac{0.000401 \times FW^3 - 0.0180 \times FW^2 + 0.0299 \times FW}{100} + 0.401 \quad (S.7)$$

$$HCT_{f_ven} = \frac{0.00223 \times FW^3 - 0.163 \times FW^2 + 4.27 \times FW}{100} \quad (S.8)$$

Avec HCT_{ven} l'hématocrite veineuse de la femme et HCT_{f_ven} celle du fœtus, FW est l'âge du fœtus en semaines ($FW = GW - 2$, où GW est l'âge gestationnel en semaines). A noter que l'hématocrite veineuse est multiplié par 0,91 pour obtenir l'hématocrite corporel total car le pourcentage de cellules du sang veineux du bras n'est pas identique au pourcentage moyen de cellules dans l'ensemble du système intravasculaire (Kirsch et al., 1971).

Débit cardiaque du fœtus

Le débit cardiaque du fœtus ($CardiacOutput_{foetus}$) a été mis à jour avec la récente revue d'Abduljalil et al., 2021 (Eq. S.9) :

$$CardiacOutput_{foetus} = \left(\frac{[0.4 + (43.507 \times BDW_{foetus})^{0.88825}]}{60} \right) \times (1 - Hct_{foetus}) \quad (S.9)$$

Où $CardiacOutput_{foetus}$ est le débit cardiaque du fœtus (L/min), BDW_{foetus} est le poids corporel total fœtal estimé (en kg) et Hct_{foetus} est l'hématocrite fœtal.

Flux sanguins

Le fœtus reçoit du sang oxygéné et riche en nutriments provenant du placenta via une seule veine ombilicale. Ainsi, le flux sanguin à travers la veine ombilicale est décrit comme suit (Eqs. S.10 et S.11) :

$$F_{foetus,placenta} = CardiacOutput_{foetus} \times \frac{SC_{F_{foetus,placenta}}}{sum_{SC_{F_{foetus}}} } \times Free_{fet} \quad (S.10)$$

$$sc_F_{foetus,placenta} = (32.46133 - 0.439082 \times Gest_age_{inWeek})/100 \quad (S.11)$$

Avec $F_{foetus,placenta}$ le flux sanguin fœtal du placenta, $Gest_age_{inWeek}$ est l'âge fœtal en semaines, $Free_{fet}$ est la fraction libre du fœtus du composé et $sc_F_{foetus,placenta}$ est le flux sanguin relatif pour le placenta du fœtus.

Les débits sanguins fœtaux relatifs aux organes sont résumés dans le Tableau S1.

Pour la plupart des organes, le débit sanguin fœtal associé a été calculé de la même manière que pour la veine ombilicale (Eq. S.12) :

$$F_{foetus,i} = CardiacOutput_{foetus} \times \frac{SC_{F_{foetus[i]}}}{sum_{SC_{F_{foetus}}} } \times Free_{fet} \quad (S.12)$$

Où $F_{foetus,i}$ est le débit sanguin fœtal pour l'organe i , $SC_{F_{foetus[i]}}$ est le débit sanguin fœtal relatif de l'organe i , et $sum_{SC_{F_{foetus}}}$ est la somme de tous les débits sanguins fœtaux relatifs.

Pour les flux fœtaux pour lesquels aucune équation n'a été donnée dans les travaux de Abduljalil et al. (2021) (i.e., les glandes surrénales, poitrine, moelle osseuse, organes sexuels, thyroïde, voies urinaires, estomac, et entrée artérielle hépatique), ils ont été calculés (Eq. (S.12)) comme précédemment (Brochot et al., 2019), où $sum_{SC_{F_{foetus}}}$ est cette fois la somme des flux sanguins relatifs de chaque organe du fœtus à l'exception du placenta.

À l'étape finale, le bilan de la somme des flux fœtaux relatifs et le bilan de la somme des flux pendant la grossesse ont été vérifiés et ont été fermés à zéro.

Pour le foie, le débit sanguin fœtal est décrit comme (Eqs. S.13 à S.16)

$$F_{foetus,liver} = F_{HS} + F_{PV} + F_{HA} \quad (S.13)$$

$$F_{HA} = \frac{0.0079}{sum_sc_F_foetus} \times CardiacOutput_{foetus} \times Free_{fet} \quad (S.14)$$

$$F_{PV} = CardiacOutput_{foetus} \times \frac{(6.850 - 0.35311 \times Gest_age_{inWeek} + 0.006815 \times Gest_age_{inWeek}^2)}{sum_{SC_{F_{foetus}}} \times 100} \quad (S.15)$$

$$F_{HS} = (F_{foetus,placenta} - [F_{foetus,placenta} \times (80.398 - (3.8122 \times Gest_age_{inWeek}) + (0.060133 \times Gest_age_{inWeek}^2)/100]) \times \frac{Free_{fet}}{sum_sc_F_foetus} \quad (S.16)$$

Où F_{HA} est le débit de l'artère hépatique, F_{PV} est le débit de la veine porte et F_{HS} est le débit sanguin du sinus hépatique, car le foie du fœtus reçoit son apport sanguin via trois branches.

Volumes des organes du fœtus

Les volumes fœtaux ont été mis à jour depuis qu'une étude récente (Abduljalil et al., 2018) a publié une méta-analyse sur le volume de certains tissus fœtaux. Dans notre modèle, le volume est mis à l'échelle de la proportion relative correspondante, qui est définie comme une normalisation de la proportion relative de tissus à la naissance et à la fin de la grossesse ((Luecke et al., 1995), Eqs. S.17 et S.18). Nous avons également considéré que la proportion du volume non perfusé était de 8 % au lieu des 4 % indiqués dans l'ICRP (2002), car la somme de la proportion de volume de tous les organes considérés est égale à 92 % (et non 96% comme pour les autres stades de la vie).

$$V_{organ} = \%V_{organ} \times BDW_{foetus} \quad (S.17)$$

$$\%V_{organ} = \%V_{organ\text{atbirth}} \times \frac{\%V_{organ\text{atbirth}}}{\%V_{organ\text{endpgcy}}} \quad (S.18)$$

Où V_{organ} est le volume de l'organe fœtal (en L) à l'instant t , $\%V_{organ}$ est le volume fœtal relatif de l'organe en fonction de l'instant, $\%V_{organ\text{atbirth}}$ est le volume relatif de l'organe à la naissance (voir Tableau S2), $\%V_{organ\text{endpgcy}}$ est le volume relatif de l'organe fœtal à la fin de la grossesse (Luecke et al., 1995), et BDW_{foetus} est le poids du fœtus à l'instant t (en kg). Pour le tissu adipeux, les os, les os non perfusés et le sang, V_{organ} est corrigé par la densité (adipeuse ou osseuse selon le cas) et par l'hématocrite fœtal. La densité du tissu adipeux est considérée à 0,9 et celle des os à 2,0 (Brown et al., 1997).

7.2.2 Mise à jour des paramètres physiologiques relatifs à l'enfance

Evolution de la prise de poids de l'enfant

La prise de poids corporel de l'enfant (BDW , kg) a été ajustée à deux mesures : le poids à la naissance ($BDW_{t=0,measured}$, kg) et le poids au moment de l'échantillonnage ($BDW_{t=test,measured}$, kg), selon les équations S.19 à S.21 :

$$BDW = BDW_{theoric} \times BDW_{var2} + BDW_{var3} \quad (S.19)$$

$$BDW_{var2} = \frac{BDW_{t=test,measured} - BDW_{t=0,measured}}{BDW_{t=test,theoric} - BDW_{t=0,theoric}} \quad (S.20)$$

$$BDW_{var3} = BDW_{t=0,measured} \quad (S.21)$$

Tableau S1. Débits sanguins fœtaux relatifs pour les organes calculés dans le modèle PBPK.

Organe/Tissu	Débit sanguin relatif pour le fœtus	Référence
Poumons	0,22	
Cœur	0,03	
Cerveau	$(4,6920 \times Gest_age_inWeek^{0,36183})/100 + 0,1$	
Reins	$(10,3213 - 0,12383 \times Gest_age_inWeek)/100$	
Tissu adipeux	0,05	
Os	0,05	
Muscle	0,06	Abduljalil et al., 2021
Pancréas	0,0013	
Peau	0,01	
Rate	0,0034	
Intestin	0,022	
Entrée artérielle hépatique	0,0079	
Placenta	$(32,46133 - 0,439082 \times Gest_age_inWeek)/100$	
Glandes surrénales	0,003	ICRP 2002
Poitrine	0,0001 (valeur minimale)	

Moelle osseuse	0,03
Organes sexuels	0,0005
Thyroïde	0,015
Tractus urinaires	0,0006
Estomac	0,01

Où $Gest_age_inWeek$ est l'âge du fœtus (en semaines).

7.2.1 Paramètres spécifiques au PFOA et au PFOS

Coefficients de partage

Les concentrations sériques de la mère et le rapport cordon:sérum de PFOA et de Brochot et al. (2019) 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.

Fraction libre

Dallmann et al. (2017) ont collecté des données sur les protéines plasmatiques pendant la grossesse et ont modélisé l'évolution de leurs concentrations au cours du temps. Sur la base de cette étude, Codaccioni and Brochot (2020) ont calculé une augmentation de la fraction libre pendant la grossesse pour la femme et pour le fœtus en se basant sur les équations des paramètres fœtaux fournies dans l'étude de Zhang et al. (2017).

Par conséquent, le calcul de la fraction libre pendant la grossesse ($Free_{pgcy}$) a été mis à jour comme suit (Eq. S.22) :

$$Free_{pgcy} = \frac{1}{1 + KA \times plasmaprotConc} \quad (S.22)$$

Où KA est la constante d'affinité et $plasmaprotConc$ est la concentration en protéines plasmatiques de la mère. La fraction libre plasmatique fœtale, $Free_{foetus}$, a également été mise à jour comme ci-dessus avec la même méthodologie avec les concentrations correspondantes en protéines plasmatiques fœtales, en supposant que le KA pour le fœtus est égal au KA maternel.

Tableau S2. Volumes relatifs de plusieurs organes pour le nouveau-né.

Tissu fœtal	Volume relatif de l'organe à la naissance (%)	Référence
Tissu adipeux	$0,92 - \sum(\%V_{other\ tissues})$	ICRP 2002 / n.a.
Glandes surrénales	0,266	Abduljalil et al., 2018
Os	4,3	ICRP 2002
Os non perfusés	4,2075	ICRP 2002
Cerveau	$0,347 / BDW_foetus_endpgy$	Adpated from Luecke et al., 1995
Poitrine	$3,20 \cdot 10^{-15}$	ICRP 2002
Cœur	0,661	Abduljalil et al., 2018
Moelle osseuse	1,38	ICRP 2002
Muscles	20,7	ICRP 2002
Organes sexuels	0,1338	ICRP 2002
Pancréas	0,2	ICRP 2002
Peau	6,101	Abduljalil et al., 2018
Rate	0,33	Abduljalil et al., 2018
Thyroïde	0,057	Abduljalil et al., 2018
Tractus urinaire	0,1	ICRP 2002
Reins	0,865	Abduljalil et al., 2018
Poumons	1,746	Abduljalil et al., 2018
Intestin	2,607	Abduljalil et al., 2018

Estomac	0,34	Hata et al., 2010
Foie	4,366	Abduljalil et al., 2018
Blood	7,7	ICRP 2002

ICRP: International Commission on Radiological Protection, meaning the value attributed in the previous PBPK model

n.a.: not applicable

BDW_foetus_endpgy: foetal body weight at the end of pregnancy (kg)

7.2.2 Scénarios d'exposition des enfants HELIX au PFOA et au PFOS

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.23)) :

$$DI_{diet} = Fracintake_{age} \times DI_{temporal} \quad (S.23)$$

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 PFOA et au PFOS 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 des consommations alimentaires en PFOA et en PFOS pour différents sous-groupes de populations 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 PFOA et le PFOS (Tableau S3). Seuls certains pays (l'Espagne, la France et le Royaume-Uni) ont été pris en compte pour calculer ces facteurs, correspondant 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 utilisées 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 S4).

Les enfants (du nouveau-né à l'adolescent) sont plus exposés que les adultes au PFOA et au PFOS 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.24) :

$$Fmilk_{total} = 160.39 \times \frac{0.232}{0.232 - 0.00252} \times (e^{-0.00252 \times Age} - e^{-0.232 \times Age}) \quad (S.24)$$

Où $Fmilk_{total}$ 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 PFOA ou de PFOS dans le lait lorsque les individus sont allaités a été introduite par une nouvelle variable dans le modèle PBPK.

Cette variable, $C_{milk_{evol}}$ est égale à la concentration individuelle dans le lait estimée à la livraison ($\mu\text{g/L}$) jusqu'à 16 jours (Eq. S.25), basée sur les données de Thomsen et al. (2010), et commence à diminuer après 16 jours (Eq. S.26) :

$$\text{Si } t < 16 \text{ jours, } C_{milk_{evol}} = C_{milk_{input}} \quad (\text{S.25})$$

$$\text{Si } t \geq 16 \text{ jours, } C_{milk_{evol}} = C_{milk_{input}} \times e^{-0.0024 \times t - 16} \quad (\text{S.26})$$

La dose journalière d'exposition par le lait maternel ($DI_{breastfeeding}$, en ng/kg pc/j) est donc obtenue en multipliant la concentration de PFOA ou de PFOS 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.27) :

$$DI_{breastfeeding} = F_{milk_{total}} \times C_{milk_{evol}} \quad (\text{S.27})$$

Le jeune enfant pourra également avoir un apport via le lait maternel comme suit (Eq. S.28) :

$$DI_{breastfeeding} \times Abs \quad (\text{S.28})$$

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.29 à S.32) :

Scénario 1. Allaitement exclusif

$$DI_{total} = DI_{breastfeeding}, \text{ for } 0 < \text{age} < \text{fin d'allaitement} \quad (\text{S.29})$$

$$DI_{total} = DI_{diet}, \text{ for age } \geq \text{fin d'allaitement} \quad (\text{S.30})$$

Scénario 2. Allaitement mixte

$$DI_{total} = DI_{diet}, \text{ for age } > \text{fin d'allaitement} \quad (\text{S.31})$$

Scénario 3. Pas d'allaitement

$$DI_{total} = DI_{diet} \quad (\text{S.32})$$

Tableau S3. Limites inférieure (LB) et supérieure (UB) des expositions chroniques au PFOA ou au PFOS ($\text{ng.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$) pour chaque enquête alimentaire en fonction des classes d'âge, normalisées par rapport à la valeur adulte, et calcul des facteurs associés.

Classe d'âge	Pays	LB ratio	UB ratio	LB 95 th ratio	UB 95 th ratio	Moyenne	Facteur
PFOA							
Nourrissons (n = 1722)	Espagne (n= 289)	1.85	7.75	1.64	5.74	4.80	3.99
	France (n = 64)	0.37	6.25	0.56	5.53	3.31	
	Royaume-Uni (n = 1369)	1.59	6.13	1.64	4.28	3.86	
Enfants en bas âge (n = 1964)	Espagne (n = 326)	4.07	6.46	2.87	5.49	5.26	4.21
	France (n = 139)	2.80	4.30	3.51	3.58	3.55	
	Royaume-Uni (n = 1499)	3.43	4.65	2.72	4.13	4.04	
Enfants (n = 2059)	Espagne (n = 556)	2.83	3.71	2.32	4.01	3.27	2.47
	France (n = 852)	2.03	2.97	2.33	2.88	2.50	
	Royaume-Uni (n = 651)	2.40	3.36	2.14	3.09	2.88	
Adolescents (n = 2405)	Espagne (n = 609)	1.59	2.08	1.17	2.17	1.84	1.41
	France (n = 1130)	1.01	1.54	1.15	1.60	1.27	
	Royaume-Uni (n = 666)	0.77	1.49	0.84	1.66	1.13	
Adultes (n = 3708)	Espagne (n = 669), France (n = 1773), Royaume-Uni (n = 1266)	-	-	-	-	-	1
PFOS							
Nourrissons (n = 1722)	Espagne (n= 289)	2.59	7.19	2.71	5.59	4.89	3.65
	France (n = 64)	0.62	5.06	1.05	4.65	2.84	
	Royaume-Uni (n = 1369)	1.48	4.93	1.64	3.47	3.21	
Enfants en bas âge (n = 1964)	Espagne (n = 326)	3.94	6.21	3.81	5.61	5.08	3.80
	France (n = 139)	2.21	3.94	2.49	3.52	3.08	
	Royaume-Uni (n = 1499)	2.46	4.64	2.26	4.09	3.55	
Enfants (n = 2059)	Espagne (n = 556)	2.59	3.77	2.70	4.12	3.18	2.75
	France (n = 852)	1.99	3.06	2.24	2.97	2.53	
	Royaume-Uni (n = 651)	1.69	3.39	1.77	3.15	2.54	
Adolescents (n = 2405)	Espagne (n = 609)	1.55	2.12	1.62	2.39	1.84	1.41
	France (n = 1130)	1.02	1.58	1.20	1.65	1.30	
	Royaume-Uni (n = 666)	0.68	1.52	0.70	1.67	1.10	
Adultes (n = 3708)	Espagne (n = 669) France (n = 1773) Royaume-Uni (n = 1266)	-	-	-	-	-	1

Tableau S4. Synthèse des paramètres relatifs à l'exposition au PFOA et au PFOS.

Paramètres d'exposition	PFOA	PFOS	Références
<i>Frac_{Intake_{Age}}</i> nourrissons (0-1 an)	3.65	3.99	
<i>Frac_{Intake_{Age}}</i> enfants en bas âge (1-3 ans)	3.8	4.21	
<i>Frac_{Intake_{Age}}</i> enfants (3-10 ans)	2.75	2.47	EFSA (2020)
<i>Frac_{Intake_{Age}}</i> adolescents (10-18 ans)	1.41	1.41	
<i>Frac_{Intake_{Age}}</i> adultes (> 18 ans)	1	1	
<i>PercentVar_{intake}</i> avant l'année 2000	20%	66%	Brochot et al (2019)
<i>PercentVar_{intake}</i> depuis l'année 2000	4%	7%	

