

Les interactions entre les perfluorés et les peroxysomes : quels sont les faits ?

Période : septembre 2010 à octobre 2010

Claude EMOND et Concetta RESTIERI

Université de Montréal – Département de santé environnementale et santé au travail – Montréal

Mots clés : Perfluorés, Peroxysome, PFOA, PFOS, PPAR, Souris

Les perfluorés sont des composés industriels servant dans la transformation et la confection des textiles, des surfaces antiadhésives et des emballages de nourriture (Thompson *et al.* 2010). Ces dérivés perfluorés peuvent être re-largués et constituer une source d'expositions chez l'Homme (Dzhekova-Stojkova *et al.*, 2001). Leur omniprésence dans l'environnement ainsi que chez les animaux et l'Homme est bien documentée dans la littérature (Olsen *et al.*, 2009). Des études chez les rongeurs ont montré que les perfluorés induisent des effets de perturbateurs endocriniens générant des problèmes testiculaires chez le mâle et de fertilité chez la femelle. Ils sont aussi impliqués dans la perturbation de plusieurs voies de synthèses protéiques. De plus, parmi les effets rencontrés figure la prolifération des peroxysomes hépatiques. Les peroxysomes sont des organelles cellulaires responsables de certaines fonctions métaboliques intermédiaires, incluant le métabolisme des peroxydes d'hydrogène, le métabolisme des lipides et du cholestérol, la gluconéogenèse et le métabolisme de plusieurs médicaments et xénobiotiques (Dzhekova-Stojkova *et al.*, 2001). Entre toutes ces fonctions, celle du métabolisme des peroxydes d'hydrogène est la plus importante. Trois types de récepteurs des peroxysomes (PPAR⁽³⁾) ont été identifiés : α , β et γ . Leur expression dépend des organes, les peroxysomes hépatiques portant le récepteur α (PPAR- α). Les composés comme les perfluorés capables d'induire les peroxysomes, par l'intermédiaire des PPAR⁽³⁾, se nomment proliférateurs de peroxysome (PPA⁽¹³⁾). Il est suggéré qu'une réduction du cholestérol et plus particulièrement des triglycérides dans le sérum peut indiquer la présence d'un PPA⁽¹³⁾ (Dzhekova-Stojkova *et al.*, 2001). Selon ces mêmes auteurs, la présence de PPA⁽¹³⁾ hépatiques chez le rat et la souris se caractérise par des changements dans le poids de l'organe et de sa morphologie, au niveau des hépatocytes (en considérant le nombre et la dimension des peroxysomes et le nombre de mitochondries) et des changements biochimiques (induction des enzymes peroxysomiales, et inhibition du glutathion). Aujourd'hui, il est généralement accepté que les PPA constituent une nouvelle classe de composés cancérigènes. Même si la présence de tumeurs hépatiques reliée à l'exposition des PFOA⁽¹⁾ et PFOS⁽²⁾ a été démontrée chez le rat, il n'existe aucune preuve de ce lien chez l'Homme (Olsen *et al.*, 2009 ; Kennedy Jr. *et al.*, 2004). Dans le cadre de cette note, nous restreindrons notre analyse aux descriptions des effets peroxysomiaux non cancérigènes.

Induction peroxysomiale des acides gras par l'acide perfluorooctanoïque et l'expression des cytokines dans le foie du poisson mâle medaka japonais (*Oryzias latipes*)

Yang JH. Perfluorooctanoic acid induces peroxisomal fatty acid oxidation and cytokine expression in the liver of male Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 2010 ; 81 : 548-552

Analyse

L'auteur a exposé des poissons mâles medaka japonais au PFOA⁽¹⁾ à des concentrations de 10, 50, 100 mg de PFOA/L d'eau pendant 7 jours. L'exposition n'a pas eu d'effet sur la santé des poissons caractérisée par le taux de survie, le volume du foie et des gonades quelle que soit la concentration. Cependant, l'auteur a mesuré une activité peroxysomiale plus grande pour l'acétyl CoA (Aco⁽⁵⁾) en relation avec l'expression du gène PPAR- α ⁽³⁾. Le PFOA induit aussi une inhibition de la catalase à forte dose, mais sans modification des superoxydes dismutases ou du glutathion peroxydase dans le foie. L'exposition au PFOA est associée à une inflammation identifiée par la présence de cytokines (IL-6, THF- α et IL-1 β) dans le foie. Cette étude suggère que le PFOA⁽¹⁾ va créer un stress oxydatif par l'induction des peroxysomes

d'acide gras et provoquer une inflammation hépatique par l'activation de l'expression des cytokines. Selon l'auteur, cette étude écotoxicologique est un exemple d'un type de modèle *in vivo* pouvant être utile comme biomarqueur d'activation des PPAR- α ⁽³⁾, lors de rejets environnementaux.

Commentaire

Le développement de modèles poissons comme celui-ci permet rapidement d'identifier des effets comme ceux des proliférateurs de peroxysomes. Il s'agit d'un modèle simple où l'on mesure des changements enzymatiques que l'on retrouve chez les mammifères supérieurs. Même s'il est impossible de transposer ce type de modèles à l'Homme, ces derniers ont le mérite de pouvoir apporter une contribution importante à titre d'indicateur précoce d'exposition. Cependant, ce modèle poisson a une limitation évidente dû fait qu'il n'a pas répondu en produisant des effets classiques rencontrés avec les PPAR- α ⁽³⁾ caractérisés par la survie des poissons ou encore un changement dans le volume du foie dû à l'induction enzymatique. L'auteur précise que les concentrations d'exposition étaient beaucoup plus élevées que celles typiquement rencontrées dans l'environnement. Nous

sommes donc en droit de nous demander si ce modèle d'étude avec ce type de poisson est suffisamment sensible ou encore si les effets identifiés l'ont été en passant réellement par le récepteur PPAR- α ⁽³⁾.

L'effet des agonistes de PPAR α lors d'exposition prénatale sur le développement postnatal

Palkar PS, Anderson CR, Ferry CH, Gonzalez FJ, Peters JM. Effect of prenatal peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) agonism on postnatal development. *Toxicology*. 2010; 276: 79-84.

Analyse

Selon les auteurs, des études récentes ont montré que des effets postnatals dus aux activateurs des PPAR α ⁽³⁾ comme un retard de développement ou une mortalité plus importante pouvaient provenir d'une exposition prénatale. De plus, selon les auteurs, certains éléments suggèrent que l'exposition prénatale au PFOA⁽¹⁾ cause une altération de la fonction des glandes mammaires. Cependant, cet effet ne serait pas dû à l'exposition durant la lactation. **Palkar et al.** (2010) ont émis l'hypothèse selon laquelle une faible activation du PPAR α serait suffisante pour induire une mortalité postnatale. Afin de tester cette hypothèse, ils ont exposé à faible dose, dans l'alimentation, des souris au clofibrate (0.05 %) et au Wy-14,643 (acide pirinixique) (0.005 %) entre le jour 0 de gestation (GDo) et le GD18. Après la naissance, tous les nouveaux-nés et la mère sont retournés à une alimentation normale. L'évaluation de l'état de santé s'est faite en postnatal 20 (PND20). Les présents résultats montrent que le foie de la mère augmente significativement lorsqu'exposé aux deux PPA de l'étude, comme il était attendu. De plus, on note bien un effet par les PPAR α chez la mère et l'enfant exposés en raison d'une activation des gènes Aco et CYP4a10. Cependant, l'exposition prénatale aux PPA ne cause aucune anomalie développementale à GD18, comme des délais dans l'ouverture des yeux et n'occasionne pas non plus de décès postnatals. Les auteurs comparent ces résultats avec ceux d'une récente étude de **Das et al.** (2008) qui avait exposé des souris *in utero* au perfluorobutyrate (PFBA⁽⁴⁾) et n'avait pas noté d'effet sur le développement. Cela vient en partie contredire les études précédentes sur l'importance de l'exposition *in utero* sur l'apparition d'effets postnatals. Les auteurs expliquent ces différences par le phénomène de bioaccumulation. Le PFOA⁽¹⁾ est persistant dans l'environnement et est métabolisé lentement dans l'organisme en raison des liaisons covalentes entre les carbones et les fluors. Chez la souris la demi-vie moyenne du PFOA⁽¹⁾ est de 15,6 jours, ce qui est plus long que celui du clofibrate et du Wy-14,643. Les auteurs émettent une hypothèse selon laquelle l'accumulation du PFOA⁽¹⁾ dans le foie fœtal pourrait avoir un effet postnatal. Les auteurs font observer que les études antérieures voyaient le poids du foie doubler. Les auteurs concluent que la différence entre ces résultats et ceux sur le PFOA⁽¹⁾ peut être due à différents mécanismes d'action en raison de cette accumulation.

Commentaire

Les auteurs n'ont pas réussi à faire la démonstration qu'une faible concentration, dans l'alimentation, de clofibrate et de Wy-14,643 (acide pirinixique), causant une faible activation de PPAR- α , pouvait induire une augmentation de la mortalité chez la souris. Cependant, on dénote clairement que les souris exposées durant 3 semaines ont une augmentation de la masse hépatique relative de 1,5 fois et de 2 fois aux doses de clofibrate et de Wy-14,643, respectivement. Or, si l'exposition des souris en période prénatale correspond à une fenêtre de sensibilité au PPA⁽¹³⁾, nous devrions observer certains effets en PND20. L'auteur mentionne que les gènes Aco et CYP4a10⁽¹⁴⁾ sont induits chez la mère et le fœtus ce qui est en accord avec l'activation du PPAR- α et les graphiques présentés en Figure 1. Cependant, dans les résultats, l'auteur mentionne que ces deux gènes n'ont pas de différence significative comparée au contrôle en PND20. En comparant les figures 1c, d, e, f et 3b, c montrant l'expression du mRNA par qPCR, on note que l'échelle de l'ordonnée (l'axe des y) est différente d'un facteur d'au moins 10. Cette comparaison suggère un effet plus faible de PPAR- α à PND20 qu'à GD18 ou encore chez la mère. Un point faible de cette étude consiste à ne pas avoir le groupe PFOA⁽¹⁾ (témoin positif) ce qui aurait permis de le comparer au clofibrate et au Wy-14,643. Enfin, il faut préciser que l'un des auteurs est consultant pour la compagnie 3M, qui produit des composés perfluorés.

Les profils de l'expression génétique des souris de type sauvage et des souris déficientes au PPAR- α exposées au sulfonate de perfluorooctane révèlent un effet indépendant PPAR- α

Rosen MB, Schmid JR, Corton JC, Zehr RD, Das KP, Abbott BD, Lau C. Gene Expression Profiling in Wild-Type and PPAR α -Null Mice Exposed to Perfluorooctane Sulfonate Reveals PPAR α -Independent Effects. *PPAR Res* 2010; 2010. pii: 794739. Epub 2010 Sep 27

Analyse

Les auteurs introduisent leur sujet en rappelant que le PFOS⁽²⁾ et le PFAA (famille de perfluorés incluant le PFOA⁽¹⁾) sont des contaminants de l'environnement, persistants chez l'Homme, qu'ils sont des activateurs de PPAR- α ⁽³⁾ et potentiellement carcinogènes chez les rongeurs. Le PFOA⁽¹⁾ est toxique au niveau développemental et agit par l'intermédiaire du PPAR- α ⁽³⁾, ce qui n'est pas le cas du PFOS⁽²⁾ qui, lui, agit au moins en partie indépendamment du PPAR- α ⁽³⁾. L'objectif des auteurs est d'étudier le PFOS⁽²⁾ et ses mécanismes d'action dépendants et indépendants du PPAR- α ⁽³⁾ par une approche génomique. Les auteurs ont exposé des souris mâles de type sauvage (Wild-type, souche 129S1/SvImJ) et des souris déficientes en PPAR- α ⁽³⁾ (souche 129S4/SvJae-*Ppara*^{tm1Gonz/J}) à des doses de 0,3 ou 10 mg de PFOS⁽²⁾/kg de poids corporel durant 7 jours, par gavage. La souche déficiente est dépourvue du gène codant pour le PPAR- α ⁽³⁾. Les deux souches de souris ont aussi été exposées à 20 ou 50 mg de Wy-14643/kg de poids corporel suivant le même scénario et voie d'exposition pour l'analyse RT-PCR. Tous ces

groupes ont été euthanasiés au CO₂ après les 7 jours d'exposition. Des observations anatomiques, histologiques et une analyse par RT-PCR de criblage génomique ont été effectuées. Les résultats montrent : 1) Signes histopathologiques : une augmentation du poids du foie à forte dose pour le PFOS⁽²⁾ chez les deux souches de souris, ce qui est compatible avec une activation du PPAR- α ⁽³⁾. Les auteurs notent aussi la formation de vacuoles dans chacun des groupes exposés, lorsque comparés au contrôle. Chez la souche sauvage, la présence de vacuoles pourrait être due à l'augmentation des triglycérides résultant de l'altération de leur transport. Selon les auteurs la présence de ces vacuoles dans cette souche ne serait pas due au transport diminué, mais à une réduction du catabolisme hépatique des acides gras. 2) Comparée au groupe contrôle, l'expression des gènes montre que les souris de type sauvage exposées à des fortes doses présentent des changements génomiques plus importants qu'à des faibles doses. Par contre, chez les souris déficientes, certains effets indépendants du PPAR- α sont rapportés même à la dose la plus faible. L'exposition au PFOS⁽²⁾ induit des effets PPAR- α dépendants et indépendants à la fois chez les souris sauvages et déficientes. Certains de ces effets comme l'altération de l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme des lipides, l'inflammation, le métabolisme des xénobiotiques sont observés à la fois sur les souris déficientes et sauvages. Ces résultats sont compatibles avec ceux d'études antérieures sur le PFOS et PFOA. Des réponses plus spécifiques à la souris déficiente dont la biogenèse des ribosomes, phosphorylation oxydative, biosynthèse du cholestérol ont aussi été observés. Ces derniers effets correspondent à des voies de signalisations non encore décrites pour certains PFAA.

Commentaire

Ces auteurs ont fait un excellent travail en cherchant à caractériser les changements biochimiques résultants de l'exposition aux PFOS et PFOA. L'originalité revient aussi à vouloir discriminer entre les effets dépendants et indépendants des peroxysomes. De fait, les auteurs ont démontré que les perfluorés sont aussi aptes à générer des effets PPAR α -indépendants chez la souris, c'est-à-dire sans l'action du récepteur. Cette observation est très importante dans la mesure où elle ouvre la voie à de nouveaux champs de recherche ciblant ces mécanismes d'action à récepteur indépendants. De plus, l'originalité d'utiliser une technique de pointe, comme la génomique, permet de comparer rapidement une grande quantité de changements potentiels, dans l'expression des gènes, entre deux souches de souris en théorie différentes. Cependant, il est à regretter que le temps du sacrifice (qui doit habituellement être de 24 heures post exposition), ne soit pas précisé par les auteurs.

Des expositions au perfluorooctanate et au perfluorosulfonate dans l'alimentation induisent des hypertrophies hépatocentrolobulaires et altèrent l'homéostasie immunitaire chez la souris

Qazi MR, Abedi MR, Nelson BD, Depierre JW, Abedi-Valugerdi M. Dietary exposure to perfluorooctanoate or perfluorooctane sulfonate induces hypertrophy in centrilobular hepatocytes and alters the hepatic immune status in mice. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10 : 1420-1427

Analyse

Qazi et al. (2010) ont exposé des souris C57BL/6 aux PFOS⁽²⁾ et PFOA⁽¹⁾ contenus dans leur alimentation pendant 10 jours afin d'étudier l'influence de ces deux perfluorés sur le système immunitaire et l'histologie du foie. La nourriture contenait 0,002 % (w/w) de PFOA et 0,005 % (p/p) de PFOS. Après 10 jours d'exposition, les auteurs ont noté une diminution significative du cholestérol et des triglycérides dans le sérum, une augmentation modérée de la phosphatase d'alkaline, et une hépatomégalie. Ils ont noté une élévation significative de la masse du foie de 1,4 et 1,6 fois pour le PFOA⁽¹⁾ et le PFOS⁽²⁾, respectivement. Les doses contenues dans l'alimentation ont induit une hépatomégalie sans exacerber l'immunotoxicité. L'analyse histologique a démontré la présence d'une hypertrophie centrolobulaire dans le groupe exposé. Cependant, aucune nécrose n'a été observée. Fait intéressant, les auteurs ont trouvé que l'exposition aux PFOA⁽¹⁾ et PFOS⁽²⁾ favorise l'érythropoïétine hépatique. D'ailleurs, les auteurs se proposent de caractériser cette observation de production hormonale qui contrôle la maturation des hématies. Chez l'adulte, les reins assurent majoritairement la formation de l'hormone érythropoïétine. Concernant le système immunitaire, les auteurs ont noté que les lymphocytes T et B hépatiques ont répondu normalement en produisant des quantités importantes d'IgM⁽⁸⁾ et IFN- γ ⁽⁹⁾. Cette observation suggère que les fonctions des lymphocytes ne sont pas altérées par une exposition aux PFOS⁽²⁾ et PFOA⁽¹⁾. Les auteurs ont observé que le PFOS⁽²⁾ et le PFOA⁽¹⁾ affectent l'IHIC⁽¹⁰⁾ de différentes façons par exemple en diminuant les niveaux de TNF- α ⁽¹²⁾, IFN- γ ⁽⁹⁾ et IL-4⁽¹¹⁾. Puisque dans le foie les cellules de Kupffer sont les seules à produire le TNF- α ⁽¹²⁾, il est possible que les deux perfluorés affectent la production basale.

Commentaire

Ce groupe de chercheurs a exposé des souris à de faibles concentrations de perfluorés dans l'alimentation pour une période de 10 jours. Même à cette faible dose les perfluorés ont induit la prolifération des peroxysomes. Les conséquences peuvent être importantes, car il s'agit de modifier l'arsenal enzymatique permettant de contrôler de l'homéostasie de l'organisme. Cette étude a été subventionnée par la compagnie 3M.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le PFOA et le PFOS induisent une activation des peroxysomes et en raison de cet effet, ils sont classés dans la catégorie des PPA⁽¹³⁾. Une étude testant l'hypothèse d'effets irréversibles durant la conception sur le devenir des nouveau-nés n'a pas reproduit ce qui avait été démontré dans des études antérieures. Par contre, les auteurs n'ont pas repris les expériences avec les PFOS⁽²⁾ et PFOA⁽¹⁾ : ils ont utilisé des mimétiques du PPAR- α ⁽³⁾. Les études ne permettent pas de déterminer si le PFOA⁽¹⁾ provoque des anomalies du développement chez la souris. De nouvelles études sont nécessaires afin de répondre à cette question. Cependant, il semble que le PFOA⁽¹⁾ induise l'activation des gènes Aco⁽⁵⁾ et CYP4a10. Palkar *et al.* (2010) concluent que l'accumulation du PFOA⁽¹⁾ dans le foie fœtal favoriserait les effets toxiques observés. Ces contradictions dans la littérature laissent à penser que davantage de recherches sont nécessaires pour comprendre l'origine de ces ambiguïtés.

Lexique

- (1) PFOA: perfluorooctanoate
- (2) PFOS: perfluorooctanesulfonate
- (3) PPAR: peroxisome Proliferator-Activated Receptor (pouvant se traduire par récepteur au facteur activé de prolifération des peroxysomes). Ces récepteurs peuvent être de type α , β ou γ dépendant de l'organe
- (4) PFBA: perfluorobutyrate
- (5) Aco: acétyl CoA
- (6) RT-PCR: réaction en chaîne par polymérase en temps réel (Real time polymerase chain reaction)
- (7) ALP: phosphatase alcaline
- (8) IgM: immunoglobuline M
- (9) IFN-g: interféron gamma
- (10) IHIC: cellule immunitaire inter hépatique
- (11) IL-4: interleukine-4
- (12) TNF- α : facteur de nécrose tumorale - α
- (13) PPA: agent proliférateurs de peroxysomes
- (14) CYP4a10: cytochrome P450 4a10

Publications de référence

- Das KP, Grey BE, Zehr RD *et al.* Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci.* 2008; 105: 173-181.
- Dzhekova-Stojkova S, Bogdanska J, Stojkova Z. Peroxisome proliferators: their biological and toxicological effects. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39: 468-474.
- Kennedy GL, Jr, Butenhoff L, Olsen GW *et al.* The toxicology of perfluorooctanoate. *Crit Rev Toxicol.* 2004; 34: 351-384.
- Olsen G W, Butenhoff JL, Zobel LR. Perfluoroalkyl chemicals and

human fetal development: An epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. *Reprod Toxicol.* 2009; 27: 212-230.

Thompson J, Lorber M, Toms LM *et al.* Use of simple pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonic acid. *Environ Int.* 2010; 36: 390-397.

Revue de la littérature

- Schrader M and Fahimi HD. Mammalian peroxisomes and reactive oxygen species. *Histochem Cell Biol.* 2004; 122: 383-393.
- Schrader M and Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1763: 1755-1766.
- Terlecky SR, Koepke JI *et al.* Peroxisomes and aging. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1763: 1749-1754.

Autres publications identifiées

Dans le cadre de cette veille, nous avons porté notre attention sur l'interaction entre les peroxysomes et l'exposition aux composés perfluorés chez les mammifères supérieurs. Les articles suivants sont d'un grand intérêt, mais extérieurs à l'objectif de cette veille.

Andersen CS, Fei C, Gamborg M *et al.* Prenatal Exposures to Perfluorinated Chemicals and Anthropometric Measures in Infancy. *Am J Epidemiol.* 2010; 172: 1230-1237.

Lors de cette étude, les auteurs ont estimé des associations entre les niveaux sériques maternels de PFOA et PFOS et certains critères de développement chez les nourrissons pendant leur première année de vie. Les résultats de cette étude dénotent une corrélation négative entre la concentration sérique maternelle de PFOA et PFOS et la masse corporelle des enfants pour la première année de vie. Des résultats similaires ont été observés pour l'indice de masse corporelle, mais aucune association avec la taille n'a été trouvée. Les corrélations trouvées étaient plus prononcées chez les garçons.

Hu, Q, Strynar MJ and Dewitt JC. Are developmentally exposed C57BL/6 mice insensitive to suppression of TDAR by PFOA? *J Immunotoxicol.* 2010; 7: 344-349.

L'objectif de cette étude est de déterminer si une suppression de la TDAR (T-Cell-dependent antibody responses) se produit chez la souris exposée au PFOA pendant son développement. Les résultats révèlent que même si la TDAR chez les souris adultes est sensible à l'exposition au PFOA, les doses et les scénarios d'exposition de cette étude n'ont pas induit d'immunotoxicité développementale. Les souris utilisées lors de cette étude semblent plus sensibles sur le plan d'une toxicité développementale déclarée que d'une immunotoxicité développementale potentielle.

Nobels I, Dardenne F, De Coen W and Blust R. Application of a multiple endpoint bacterial reporter assay to evaluate toxicological relevant endpoints of perfluorinated compounds with different functional groups and varying chain length. *Toxicol In Vitro.* 2010; 24: 1768-1774.

Dans cette étude, les composés perfluorés ont été évalués à l'aide d'un essai bactérien ayant de multiples points rapporteurs (multiple endpoint bacterial reporter assay) pour répondre à

quatre différentes classes de mode d'action (les dommages oxydatifs, les dommages à l'ADN, les lésions cellulaires générales et les dommages à la membrane). Les résultats de la présente étude démontrent clairement que l'induction des gènes répondent au stimulus produit pour les différents composés. Ceci confirme certains mécanismes déjà connus pour des composés bien étudiés tels que le PFOA et le PFOS et fournit des nouvelles informations pour les composés moins étudiés. Cette étude est la première à décrire le mode d'action des acides carboxyliques ayant 11 et 12 atomes de carbone; ce sont des inducteurs tout aussi importants que le PFOS et le PFNA. Cette étude est intéressante, mais est effectuée chez les procaryotes.

Zeng HC, Zhang L, Li YY et al. Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure. *Neurotoxicology*. 2010; 32: 130-139.

Lors de cette étude, les effets de l'exposition prénatale au PFOS sur l'activation gliale de l'hippocampe et du cortex ont été examinés chez la progéniture des rats afin d'explorer les effets pro-inflammatoires dans la neurotoxicité développementale. Les résultats obtenus indiquent une activation gliale chronique accompagnée d'inflammation et de dommages synaptiques comme étant un nouveau mécanisme de neurotoxicité développementale du PFOS. De plus, l'expression accrue de AP-1, NF- κ B et CREB peuvent contribuer à cet effet indésirable.

Zhao B, Hu GX, Chu YX et al. Inhibition of human and rat 3β -hydroxysteroid dehydrogenase and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 activities by perfluoroalkylated substances. *Chem Biol Interact*. 2010; 188: 38-43.

L'objectif de cette étude était de comparer la puissance de cinq différents composés perfluorés incluant le PFOA, le PFOS, le PFOSK, le PFHxSK et le PFBSK dans l'inhibition de l'activité de la 3β -hydroxystéroïde déshydrogenase (3β -HSD) et la 17β -hydroxystéroïde déshydrogenase 3 (17β -HSD3) dans les testicules des rats et des hommes. Les résultats de la présente étude montrent que le PFOS et le PFOSK sont de puissants inhibiteurs de l'activité de la 3β -HSD chez le rat et de la 17β -HSD3 chez l'homme, ce qui implique que l'inhibition de l'activité enzymatique des stéroïdes peut être un facteur qui contribue aux effets que les perfluorés exercent sur la sécrétion d'hormones androgènes dans les testicules.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Perfluorinated, Perfluorooctane acid, Perfluorooctane sulfonate, PFOA, PFOS