

# Les caractéristiques pharmacocinétiques des perfluorés

Période : novembre 2010 à février 2011

Claude EMOND et Concetta RESTIERI

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

Mots clés : ADME (absorption, distribution métabolisme, élimination), Biomonitoring, Distribution, Modèle, Perfluorés, PFOA, PFOS, Pharmacocinétiques, Toxicocinétique

Les perfluorés sont considérés comme des composés organiques persistants (POP)<sup>(1)</sup>. Ils sont utilisés très largement dans l'industrie et les produits de consommation comme surfactants et stabilisateurs contre la chaleur et la dégradation chimique. C'est la stabilité de ces produits qui fait leur intérêt pour l'industrie. Or, ces avantages pour l'industrie a un revers : leur persistance dans l'environnement où l'exposition chez l'humain est peu connue. Cependant, nous savons que les perfluorés s'échappent dans l'environnement lors des étapes de production, de transformation, de disposition et lors de la dégradation (Andersen *et al.*, 2008). Chez les mammifères, le PFOA<sup>(2)</sup> et le PFOS<sup>(3)</sup> sont rapidement absorbés par la voie orale, ils sont non métabolisés et très peu éliminés (Vanden Heuvel *et al.*, 1991). Dans l'organisme, ils sont distribués majoritairement dans le sang, le foie et les reins. Le ratio concentration foie/sang est de 3 à 5 pour le rat et de seulement 1,3 à 2,0 pour l'Homme (Hundley, Sarrif, Kennedy, 2006). Ces 2 composés se lient majoritairement à l'albumine, plus faiblement aux  $\beta$ -lipoprotéines et aux acides gras. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ )<sup>(4)</sup> est dépendante de l'espèce. Cette différence entre les rats ( $t_{1/2}$  = 30 à 50 jours) et l'humain ( $t_{1/2}$  = 3 à 5 ans) pourrait être en partie attribuable à la présence de transporteurs dans les tubules proximaux du rein chez le rat (Loccisano *et al.*, 2011 ; Andersen *et al.*, 2006). Chez les rongeurs, on note aussi une différence dans le genre montrant une élimination plus rapide des perfluorés chez les femelles. De plus, cette différence est âge dépendante et commence à 5 semaines environ (Hinderliter *et al.*, 2006) ce qui suggère que les nouveaux nés n'ont pas ces transporteurs fonctionnels. Dans le cadre de cette veille, nous avons concentré nos efforts sur les publications touchant la pharmacocinétique des perfluorés.

## Analyse des composés environnementaux chez les femmes enceintes aux USA

Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental Chemicals in Pregnant Women in the US: NHANES 2003-2004. Environ Health Perspect. 2011; 119: 878-885

### Analyse

Devant l'importante littérature sur les risques d'effets délétères liés aux expositions chimiques de la mère durant la grossesse, les auteurs ont voulu caractériser l'importance de ces expositions chez la femme en regard de la bioaccumulation. L'article fait référence à la base de données américaine de la National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES)<sup>(5)</sup>. Ces auteurs ont étudié l'exposition des femmes américaines, durant la grossesse, à des contaminants multiples (163 produits répartis en 12 classes) incluant les perfluorés. Ils ont comparé des femmes enceintes à celles qui ne l'étaient pas. Les auteurs ont analysé les données NHANES entre 2003 et 2004. Les femmes des 2 groupes étaient âgées entre 15 et 44 ans, dont 268 femmes enceintes et 1489 femmes non enceintes. Douze perfluorés ont été détectés dans les 2 groupes. Les données ont été normalisées en fonction de plusieurs facteurs, dont l'âge, la race, l'éducation, le statut marital, la parité, la indice de masse corporelle (BMI)<sup>(6)</sup>, la consommation de cigarette, la consommation alimentaire juste avant la prise de sang et de la créatinine urinaire. Les auteurs précisent que les niveaux mesurés chez les femmes enceintes étaient soit équivalents soit plus faibles que ceux mesurés chez les femmes

non enceintes. En considérant les facteurs de confusion, les données suggèrent pour le PFOA et le PFOS une concentration plus faible dans le groupe des femmes enceintes avec 2,39 et 12,29  $\mu\text{g/L}$  comparé à 3,19 et 16,26  $\mu\text{g/L}$  respectivement pour celles qui ne l'étaient pas. Les auteurs proposent des explications sur la base des changements physiologiques (comme l'augmentation du volume plasmatique ou le changement dans la masse adipeuse). Les auteurs mentionnent aussi une possible bioaccumulation dans les tissus du fœtus. Dans leur conclusion, les auteurs signalent l'importance de comprendre les sources d'exposition pour une meilleure politique de réglementation des polluants persistants.

### Commentaire

Un article montrant la présence de plusieurs composés chimiques mesurés dans le liquide amniotique, le cordon ombilical et le méconium est cité par les auteurs (Barr, Bishop, Needham, 2007). Il est reconnu dans la littérature que l'exposition chimique durant la période de grossesse est critique pour la conception du fœtus. De plus, plusieurs effets sur la santé rapportés aujourd'hui seraient une conséquence directe d'une exposition intra-utérine (Andersen *et al.*, 2006). Ces observations confirment l'importance d'analyser des données d'exposition comme ceux rapportés dans cet article. Dans la présente étude, les auteurs ont voulu mettre en évidence les niveaux d'expositions de contaminants plasmatiques mesurés en comparant les femmes

enceintes des femmes non enceintes. L'analyse des données montre des concentrations plus faibles de PFOA et PFOS chez les femmes enceintes. Les auteurs proposent des explications sur la base des changements physiologiques ou la bioaccumulation dans les tissus du fœtus. Bien que ces différents facteurs peuvent contribuer à influencer les différences plasmatiques observées entre les deux groupes de femmes, il faut être très prudent, car la complexité de ces mélanges de contaminants rend difficile son interprétation même si les auteurs rapportent ces différences comme significatives. Par le passé, les femmes de même âge, mais non enceintes étaient utilisées comme substitut pour ce groupe de femmes. Comme les auteurs le démontrent, il est préférable, dans la mesure du possible, de prendre des mesures d'expositions et faire de la biosurveillance directement chez des femmes enceintes comme c'est le cas dans cette étude. De plus, il est souhaitable d'étudier les expositions de contaminant en mélange.

### Distribution tissulaire du perfluoro-octanesulfonate marqué au 35S chez la souris C57Bl/6 en fin de gestation

Borg D, Bogdanska J, Sundström M, Nobel S, Håkansson H, Bergman A, Depierre JW, Halldin K, Bergström U. Tissue distribution of (35)S-labelled perfluorooctane sulfonate (PFOS) in C57Bl/6 mice following late gestational exposure. *Reprod Toxicol*. 2010 ; 30: 558-565.

#### Analyse

Les auteurs ont exposé des souris C57Bl/6 femelles à une dose de PFOS (12,5 mg de <sup>35</sup>S-PFOS/kg de poids corporel) par gavage ou par intraveineuse au 16<sup>e</sup> jour de gestation (GD16)<sup>(7)</sup> puis ils ont regardé la distribution tissulaire du PFOS aux jours GD18<sup>(8)</sup>, GD20<sup>(9)</sup> chez les femelles et les fœtus de même qu'en post natal jour 1 (PND1)<sup>(10)</sup> pour les nouveau-nés. La littérature rapporte que le PFOS est retrouvé principalement dans les tissus hépatiques (Olsen *et al.*, 2003), de même que dans les poumons (Maestri *et al.*, 2006). Les auteurs ont fait leurs choix de la période d'exposition en fonction de la présence, des informations provenant de la littérature selon lesquelles l'exposition *in utero* augmente significativement la mortalité néonatale (Lau *et al.*, 2007). Les résultats montrent que la distribution du PFOS chez les mères est la même, indépendamment de la voie d'exposition. Le PFOS est rapidement distribué dans les différents organes. Bien que le PFOS soit largement distribué, le foie et les poumons sont les organes majeurs pour la bioaccumulation comme rapporté antérieurement. Dans la présente étude, les auteurs rapportent quelques cas de cyanose chez les nouveaux nés, mais ces cas n'ont pas été utilisés pour l'étude. Ceci renforce des observations antérieures selon lesquelles des rongeurs exposés au PFOS dans la dernière phase de la grossesse présentent un important pourcentage de nouveau-nés cyanosés (Lau *et al.*, 2007). La présence de PFOS dans les poumons des souris nouveau-nés ne serait pas étrangère à ces observations. Même s'il est plausible d'associer ces effets aux concentrations de PFOS dans les poumons, le mode d'action n'est encore pas connu (Lau *et al.*, 2007). Certaines hypothèses sont avancées comme l'arrêt de la

maturation des poumons (Grasty *et al.*, 2003), la différenciation cellulaire (Luebker *et al.*, 2005), l'interaction directe avec le surfactant ce qui résulterait en une expansion incomplète des poumons (Abbott *et al.*, 2009 ; Lehmler *et al.*, 2006). Des concentrations hétérogènes ont été retrouvées dans le cerveau des fœtus et des nouveau-nés à des niveaux supérieurs à ceux de la mère. En fait, le transfert placentaire observé chez les rongeurs est aussi présent entre la mère et le fœtus chez l'Homme (Olsen *et al.*, 2003 ; Inoue *et al.* 2004). Les auteurs concluent que le PFOS est rapidement transféré de la mère à l'enfant indépendamment de la voie d'exposition. La présence d'une distribution importante de PFOS dans le poumon et les effets chez les nouveau-nés et l'adulte suggèrent que le poumon pourrait être retenu comme un organe cible.

#### Commentaire

L'intérêt de discuter de cet article d'exposition chez l'animal prend tout son sens dans la mesure où l'on veut connaître la distribution des perfluorés dans l'organisme. Il est intéressant de constater que les concentrations varient suivant le stade de développement. Cependant, ces différences de concentrations sont à mon avis peu concluantes dans la mesure où l'on compare des souris à la fin de la gestation de GD18 et GD20 et PND1. Il serait intéressant de chercher à savoir pourquoi certains tissus comme le cerveau et le rein montrent des concentrations plus élevées chez le fœtus comparé à la mère.

### Évaluation de la prédiction pharmacocinétique du PFOA et du PFOS chez le singe et l'humain en utilisant la modélisation PBPK

Loccisano AE, Campbell JL, Jr., Andersen ME, Clewell HJ, III. Évaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010 : 59: 157-175.

#### Analyse

Les auteurs ont voulu par ce travail développer un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK)<sup>(11)</sup> pour le PFOA et le PFOS chez le singe et chez l'Humain avec l'objectif de l'appliquer à des données de consommation d'eau potable. Un modèle a été développé chez l'animal (dans ce cas le singe) pour lequel des données contrôlées étaient disponibles. La structure conceptuelle du modèle provient des publications d'Andersen *et al.* (2006) et de Tan *et al.* (2008). Ce modèle est composé de 7 compartiments (sang, intestin, foie, tissu adipeux, peau, rein et reste du corps). Le foie et le plasma sont les principaux tissus cibles et impliquent un cycle entérohépatique. Le modèle comprend une fraction sanguine libre, une fraction liée aux protéines, une réabsorption rénale et un sous-compartiment pour la filtration glomérulaire. Les paramètres physicochimiques ou biochimiques proviennent de la littérature ou ont été optimisés. Le modèle a été par la suite évalué suivant des scénarios d'exposition provenant dans la littérature. Les profils simulés ont été comparés aux données expérimentales. Une étude de

sensibilité des paramètres a été faite dans le but d'examiner l'influence de chacun des paramètres. Dans un second temps, après l'évaluation du modèle singe, ce modèle a été extrapolé chez l'humain et évalué en utilisant des données de travailleurs provenant de la littérature. La structure du modèle est la même que celle du singe. Cependant, des paramètres physiologiques et biochimiques humains sont utilisés. L'écriture du modèle a été réalisée en utilisant le programme Berkeley-Madonna. De façon générale, les simulations obtenues avec le modèle PBPK chez le singe sont compatibles avec les données cinétiques publiées. L'analyse de sensibilité des paramètres du modèle ne démontre pas de dose dépendante pour aucun des paramètres utilisés dans le modèle. Le PFOA est dépendant de la fraction libre dans le plasma. Les auteurs précisent que de façon générale, le modèle humain simule bien les données épidémiologiques. Cependant, toujours selon les auteurs, un effort devra être fait pour augmenter la puissance de prédiction du modèle pour des données épidémiologiques de communauté exposée aux PFOA dans l'eau de consommation. Les auteurs soulignent la rareté des données pour le PFOS et le fait qu'aucune relation entre l'exposition au PFOS et un effet sur la santé n'a été établie chez l'homme. Ils sont d'avis que leur modèle PBPK<sub>11</sub> sera très utile pour les évaluations du risque dans la santé humaine concernant le PFOS et PFOA et pour mieux comprendre la pharmacocinétique de ces composés chez l'homme. Le raffinement du modèle dépendra des données additionnelles chez l'humain et des informations sur l'activité des transporteurs rénaux.

#### Commentaire

Les auteurs ont une grande expertise dans le développement de modèles pharmacocinétiques à base physiologique. Ils ont développé le modèle chez le singe pour lequel ils avaient des données issues de la littérature. L'approche utilisée suit les règles de l'art en ce qui concerne la modélisation physiologique. Les auteurs ont surtout évalué le PFOA chez le singe et l'humain, car les données humaines sur le PFOS sont limitées. Considérant les longues demi-vies d'élimination chez l'humain, et la biotransformation négligeable de ces perfluorés, il est important de pousser plus loin l'étude des modes d'action. Il est à noter que les organismes chargés de fixer les normes d'exposition et les responsables de l'évaluation des risques dans la santé humaine utilisent la modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) plus fréquemment aujourd'hui. Ces modèles PBPK, lorsque validés, sont hautement prédictifs et permettent de décrire l'influence des modes d'action sur la cinétique des composés comme le PFOA et le PFOS.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette brève revue de la pharmacocinétique des perfluorés (plus spécifiquement sur le PFOS, le PFOA et le PFNA<sup>(12)</sup>) montre la complexité de ces interactions avec le matériel biologique. Ces composés sont considérés comme des contaminants persistants, même s'ils ne sont pas lipophiles. Ils sont rapidement absorbés, mais faiblement éliminés particulièrement chez l'Homme. Cependant, pour augmenter la complexité, leur élimination est variable selon les espèces et semble dépendante du genre. On a vu que les perfluorés peuvent passer la barrière placentaire et la barrière hémato encéphalique (Loccisano *et al.*, 2011; Olsen *et al.*, 2009). La revue d'une série de NHANES montre que les concentrations sont plus faibles chez les femmes enceintes comparées à celles qui ne le sont pas. S'agit-il d'un transfert mère fœtus ou encore d'une dilution due aux modifications physiologiques de la mère durant la grossesse? Sans doute y a-t-il ici une partie de l'explication, mais cela n'explique probablement pas toute la cinétique de transfert et d'élimination. Une analyse plus fine sur les sources d'expositions et les différentes étapes de la pharmacocinétique serait souhaitable avant de conclure. Les études épidémiologiques semblent à ce stade incapables de mettre en évidence une relation dose effet (Steenland *et al.*, 2010). Enfin chez la souris, on retrouve le PFOS en plus grande concentration chez le fœtus en GD18 et GD20 et PND1 que chez la mère. Lorsqu'on considère l'importance et la complexité de l'organogenèse et des contrôles très fins que cela nécessite, il est toujours inquiétant de voir des concentrations chez le fœtus plus élevées que chez la mère. Comme l'a bien montré l'article de Loccisano *et al.* (2010), la modélisation pharmacocinétique à base physiologique est un outil qui permet de prédire les concentrations dans les tissus et de relier les doses d'expositions à la concentration biologiquement efficace dans l'organe cible. Elle permet, lorsque les modes d'action sont mal compris, d'initier des hypothèses pour en expliquer certaines observations. La modélisation PBPK est de plus en plus utilisée dans l'évaluation du risque toxicologique dans la santé humaine notamment par les agences de protection du public pour l'évaluation des risques sanitaires humains comme l'USEPA<sup>(13)</sup> aux États-Unis d'Amérique.

## Lexique

- (1) POP: polluant organique persistant.
- (2) PFOA: perfluorooctanoate (acide perfluorooctanoïque).
- (3) PFOS: perfluorooctanesulfonate.
- (4)  $t_{1/2}$ : demi-vie d'élimination.
- (5) NHANES: National Health and Nutritional Examination Survey.
- (6) BMI: indice de masse corporelle.
- (7) GD16: 16<sup>e</sup> jour de la grossesse.
- (8) GD18: 18<sup>e</sup> jour de la grossesse.
- (9) GD20: 20<sup>e</sup> jour de la grossesse.
- (10) PND1: jour 1 de la naissance.
- (11) PBPK: modèle pharmacocinétique à base physiologique.
- (12) PFNA: acide perfluorononanoate.
- (13) USEPA: United State Environmental Protection Agency.
- (14) PFCs: perfluorés.

## Publications de référence

**Abbott BD, Wolf CJ, Das KP et al.** Developmental toxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS) is not dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR alpha) in the mouse. *Reprod Toxicol.* 2009; 27: 258-265.

**Andersen ME, Clewell HJ, III, Tan YM et al.** Pharmacokinetic modeling of saturable, renal resorption of perfluoroalkylacids in monkeys--probing the determinants of long plasma half-lives. *Toxicology.* 2006; 227: 156-164.

**Andersen ME, Butenhoff JL, Chang SC et al.** Perfluoroalkyl Acids and Related Chemistries: Toxicokinetics and Modes of Action. *Toxicol Sci.* 2008; 102: 3-14.

**Barr DB, Bishop A, Needham LL.** Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reprod Toxicol.* 2007; 23: 260-266.

**Grasty RC, Wolf DC, Grey BE et al.** Prenatal window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate-induced neonatal mortality in the Sprague-Dawley rat. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003; 68: 465-471.

**Hinderliter PM, Han X, Kennedy GL et al.** Age effect on perfluorooctanoate (PFOA) plasma concentration in post-weaning rats following oral gavage with ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology.* 2006; 225: 195-203.

**Hundley SG, Sarrif AM, Kennedy GL.** Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug Chem Toxicol.* 2006; 29: 137-145.

**Inoue K, Okada F, Ito R, et al.** 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.* 2004; 112: 1204-1207.

**Lau C, Anitole K, Hodes C et al.** Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci.* 2007; 99: 366-394.

**Lehmler HJ, Xie W, Bothun GD et al.** Mixing of perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) potassium salt with dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC). *Colloids Surf B Biointerfaces* 2006; 51: 25-29.

**Loccisano AE, Campbell JL Jr., Andersen ME et al.** Évaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010; 59: 157-175.

**Luebker DJ, Case MT, York RG et al.** Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology.* 2005; 215: 126-148.

**Maestri L, Negri S, Ferrari M et al.** Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006; 20: 2728-2734.

**Olsen GW, Hansen KJ, Stevenson LA et al.** Human donor liver and serum concentrations of perfluorooctanesulfonate and other perfluorochemicals. *Environ Sci Technol.* 2003; 37: 888-891.

**Tan YM, Clewell HJ, III, Andersen ME.** Time dependencies in perfluorooctylacids disposition in rat and monkeys: a kinetic analysis. *Toxicol Lett.* 2008; 177: 38-47.

**Vanden Heuvel JP, Kuslikis BI, Van Rafelghem MJ et al.** Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J Biochem Toxicol.* 1991; 6: 83-92

## Revue de la littérature

**Olsen GW, Butenhoff JL, Zobel LR.** Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development: An epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. *Reprod Toxicol.* 2009; 27: 212-230.

**Steenland K, Fletcher T, Savitz DA.** Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1100-1108.

## Autres publications identifiées

*Dans le cadre de cette veille, nous avons porté notre attention sur la pharmacocinétique en ce qui concerne les perfluorés. Ces articles sont intéressants, mais extérieurs à l'objectif de cette troisième veille ou encore nous avons dû prioriser les articles à discuter.*

**Mortensen AS, Letcher RJ, Cangialosi MV et al.** Tissue bioaccumulation patterns, xenobiotic biotransformation and steroid hormone levels in Atlantic salmon (*Salmo salar*) fed a diet containing perfluoroactane sulfonic or perfluorooctane carboxylic acids. *Chemosphere.* 2011; 83: 1035-1044.

*Dans cet article, les auteurs ont évalué le profil d'accumulation tissulaire du PFOS et le PFOA chez le saumon. Ils ont noté une augmentation des concentrations dans le sang, les reins et le foie. Cependant, le profil d'accumulation du PFOA et du PFOS est en relation avec l'activation des gènes codant pour les enzymes de biotransformation. Selon les auteurs, le PFOS serait plus bioaccumulable que le PFOA chez le saumon. Ces deux*

perfluorés vont induire l'expression de certains enzymes dans le rein. Les auteurs prétendent que c'est la première fois que des auteurs publient une bioaccumulation différentielle pour le PFOA PFOS chez les poissons. Ces résultats peuvent donner certaines indications sur les mécanismes de toxicité en fonction de la distribution et de la bioaccumulation des perfluorés. Cet article n'a pas été retenu, parce qu'il a été fait sur le saumon, qui n'est pas une espèce comparable à l'humain.

**Haug LS, Huber S, Becher G et al.** Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds - Comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environ Int.* 2011; 37: 687-693.

Les auteurs de l'article ont évalué l'importance relative des différentes sources d'exposition de perfluorés sur un groupe de 41 femmes norvégiennes afin de comparer la dose d'expositions estimée à la mesure sérique obtenue par biosurveillance. De plus, ils ont mesuré l'air intérieur de leur domicile et fait passer un questionnaire d'habitude alimentaire. Il est généralement accepté que l'alimentation représente la voie d'exposition la plus importante avec 67 % à 84 % de l'apport d'exposition. L'analyse montre une relation significative entre les niveaux de perfluorés (PFCs)<sup>(14)</sup> dans les poussières de l'air intérieur et la concentration sérique. Les auteurs ont noté que chez ce groupe, l'air intérieur contribue pour environ 50 % de l'exposition. Selon eux, il s'agit de la première étude comparant individuellement l'air intérieur et les poussières aux mesures de biosurveillance. Même si la nourriture est la principale source de contamination aux PFCs, les auteurs mentionnent que la variation sérique des perfluorés chez ce groupe de femmes peut-être attribuable à l'ingestion de poussières et à leur historique d'allaitement. Cet article n'a pas été retenu, car nous n'étions pas intéressés par l'expologie dans le cadre de cette veille.

**Tatum-Gibbs K, Wambaugh JF, Das KP et al.** Comparative pharmacokinetics of perfluorononanoic acid in rat and mouse. *Toxicology.* 2011; 281: 48-55.

Dans cet article, les auteurs ont regardé les propriétés toxicocinétiques de l'acide perfluorononanoate (PFNA) chez le rat Sprague-Dawley et la souris CD-1. Plus spécifiquement, ils ont regardé l'effet du genre (femelle et mâle) sur la distribution tissulaire à des doses de 1, 3 ou 10 mg PFNA/kg de poids corporel (chez le rat) et à 1 ou 10 mg PFNA/kg de poids corporel (chez la souris). Comme ils avaient observé auparavant, le PFNA montre une élimination genre dépendante importante chez le rat avec une demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) du PFNA de 30,6 jours chez le rat mâle comparé à 1,4 jour pour la femelle. Chez la souris, l'élimination de PFNA n'est pas dose dépendante comme le démontre la  $t_{1/2}$  entre 25,8 – 68,4 jours chez les femelles et entre 34 - 69 jours chez les mâles. Les résultats suggèrent que 1) le PFNA est plus persistant chez la souris comparée au rat, 2) l'élimination est dépendante du genre chez le rat, mais non chez la souris, 3) l'accumulation du PFNA dans le foie de la souris mâle est plus importante que chez la femelle. Ici l'article n'a pas été retenu car il traitait du PFNA et non aux PFOS ou PFOA.

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

PFOS, PFOA, Perfluorinated, Perfluorooctane sulfonate, Perfluorooctane acid.