

DEMOCRATIC AND POPULAR ALGERIAN REPUBLIC

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTRY OF HIGHER EDUCATION AND SCIENTIFIC RESEARCH

جامعة الشاذلي بن جديد - الطارف

CHADLI BENDJEDID EL TARTF UNIVERSITY

كلية علوم الطبيعة والحياة

FACULTY OF NATURE AND LIFE SCIENCES

قسم البيولوجيا

DEPARTEMENT OF BIOLOGY



Mémoire de Fin d'Études

Présenté en vue de l'obtention d'un Diplôme de Master en

« Toxicologie Fondamentale et Appliquée »

Thème

Étude De La Toxicité Des Substances Per- et Polyfluoroalkylées (PFAS) : Approches *In Silico* Versus *In Vivo*

Présenté Par : Aissani Yasmine & Belhcene Sarra

Soutenue publiquement le : 15 juin 2026

Devant le jury composé de :

NOM et Prénom	Grade	Etablissement	Qualité
GHEID Samira	MCA	Université Chadli Bendjedid-El-Tarf	Présidente
ARKOUB Fatma Zohra	MCB	Université Chadli Bendjedid-El-Tarf	Directrice de mémoire
BOUKARINE Rahma	MCB	Université Chadli Bendjedid-El-Tarf	Examinatrice

Année universitaire : 2025/2026

Université Chadli Bendjedid. BP : 73, El Tarf 36000 الجزائر 70333 - الطارف 37
Algérie

Téléphone : +213 38 60 09 43 Fax : +213 38 60 14 17 : +213 38 60 18 93 الهاتف : [http://www. univ-eltarf.dz](http://www.univ-eltarf.dz)

Remerciements

Au terme de ce travail, nous remercions Dieu, le Tout-Puissant, de nous avoir donné la force et le courage nécessaires pour mener à bien ce projet.

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante, **Dr. ARKOUB Fatma Zohra**, pour ses encouragements constants ainsi que pour la générosité avec laquelle elle a partagé son savoir et son expertise.*

Nos remerciements vont également à l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation, pour leurs enseignements et leur soutien tout au long de notre parcours académique.

*Notre gratitude s'étend aux membres du jury, **Dr. GHEID Samira & Dr. BOUKARINE Rahma**, pour avoir consacré une partie de leur précieux temps à l'évaluation de ce travail.*

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance infinie envers nos familles pour leur soutien inconditionnel, leurs encouragements constants et leur compréhension durant les périodes d'intense concentration consacrées à ce projet de fin d'études.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué, de quelque manière que ce soit, à l'élaboration de ce travail.

Merci infiniment.

Dédicace

Ce mémoire est dédié à :

Mon cher père Mourad et ma chère grand-mère Zahoua.
J'aurais aimé que vous soyez présents pour me féliciter !!!

Ma très chère mère Hanina
Car elle est bien plus qu'une mère pour moi.

Ma tante Linda
Comme on dit : la tante est comme une mère.

Mon oncle Chawki,
Que Dieu te garde pour nous, tu as toujours été un vrai soutien.

A la meilleure et la plus belle période de ma vie, à la prunelle de
mes yeux Mes sœurs : Chayma, Sékina ines

Mes cousins : Tahar, Anis, Akram, Rahma Zahoua et Noursine
Que Dieu vous protège et vous garde.

À La femme de mon oncle sabrina
Tu as été la plus belle addition à la famille.

ET À TOUS CEUX QUI ONT UNE PLACE PRÉCIEUSE DANS MON
CŒUR

Yasmine

Dédicace

Je dédie le fruit de ce modeste travail

À mes chers parents: Kamel et Dalila
qui m'ont appris que l'ambition n'a pas de limites et que la
réussite est le fruit de la patience, de la persévérance et du
travail.

À ceux qui ont été mon soutien et la lumière de mon chemin, et
qui m'ont apporté encouragement et appui à toutes les étapes de
ma vie, leurs prières et leurs sacrifices ayant été une des
principales raisons de mon arrivée à ce stade.

Je prie Dieu de les protéger et de les récompenser pour tout ce
qu'ils ont fait pour moi.

À mes frères ,Abd Elrazak et Sayf qui m'ont apporté soutien et
confiance à chaque étape, dont la présence a été une véritable
motivation pour continuer et réussir, et qui ont toujours été à
mes côtés par leur encouragement et leur appui, constituant un
véritable soutien tout au long de mon parcours.

À ma chère famille, qui a été mon véritable soutien à chaque
étape de ma vie, m'a offert soutien, attention et encouragement,
et a partagé avec moi les moments de difficulté et de réussite

A tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin.

Sara

Liste des sigles et abréviations

3D	Structure Tridimensionnelle
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, And Excretion
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFFF	Formatrices De Films Aquatiques Fluorines
AOP	Procédés D'oxydation Avancée
APOA2	Apo lipoprotéine A-2
AR	Récepteur Aux Androgènes
As	Arsenic
AVC	Accidents Vasculaires Cérébraux.
BHE	La Barrière Hémato-Encéphalique
BMC	Contenu Minéral Osseux
Bmd10	Benchmark Dose Modélisée Pour 10 D'effet
BSA	Albumine Sérique Bovine
BTEX	Benzène, Toluène, Ethylbenzène Et Xylènes
CADD	Conception De Médicaments Assistée Par Ordinateur
CAR	Récepteur Androstane Constitutif
C. Elegans	Caenorhabditis Elegans
ChEMBL	Base De Données Chimique Des Molécules Bioactives
Présentant	Des Propriétés De Type Médicament
CIRC	Le Centre International De Recherche Sur Le Cancer
C L50	Concentration Létale Médiane (50
DFG	Débit De Filtration Glomérulaire

DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOCK	Programme De Docking Moléculaire
DOR	La Réserve Ovarienne
ECF	Fluoration Electrochimique
ECOTOX	Base De Données D Ecotoxicologie
EHHADH	Enoyl-Coa Hydratase Et 3-Hydroxyacyl-Coa Déshydrogénase
EHP	Revue Scientifique En Santé Environnementale
EOF	Fluor Organique Extractible
EPA	Agence De Protection De l'Environnement
ER	Récepteurs Nucléaires Des Œstrogènes
EtFOSA	N-Ethyl Perfluorooctane Sulfonamide
EtFOSE	N-Ethyl Perfluorooctane Sulfonamidoéthanol
FABP	Protéine De Liaison Aux Acides Gras
FABP1	Protéine De Liaison Des Acides Gras
FAcD	La Fluoroacétate Déhalogénase
FASAs	Sulfonamides Fluoroalkylés
FBA	Facteurs De Bioaccumulation
FBC	Facteurs De Bioconcentration
FB-MO	Complexe Corps Fibreux-Organite Membranaire
FBSA	Le Perfluorobutane Sulfonamide
ECF	Fluoration Electrochimique
FDC	Composé Dicarboxylé Fluoré
Fe (III)	Fer Ferrique

FFF	Mousse Anti-Incendie Fluorée
FISA	Fluorotelomer Sulfonamide
FLE_xX	Algorithme De Docking Flexible
FOE	Fraction De Fluor Organique
FOSA	Perfluorooctane Sulfonamide
FOSAA	Facteur De Transcription De La Famille Fos
FT	Fluorotélomérisation
FTAA	Acide Fluorotélomère Carboxylique
FTAB	Bétaïne Fluorotélomère
FTAC	Composé Acrylique Fluorotélomère
FTCA	Acide Fluorotélomère Carboxylique
FTMAC	Chlorure D'ammonium Méthacrylate Fluorotélomère
FTOH	Alcools De Fluorotélomères
FTOHs	Alcools Fluorotélomères
FTS	Sulfonate Fluorotélomère
FTSA	Acide Sulfonique Fluorotélomère
FtTAoS	Abréviation Non Standard
FTUCA	Acide Carboxylique Fluorotélomère Insaturé
GenX	Acide Hexafluoropropylène Oxyde Dimère
GFP	Protéine Fluorescente Verte
GSTP1	Glutathione S-Transferase Pi1
H	Heure (S)
HDAC	Histone Deacetylase
HFPO-DA	Acide Hexafluoropropylène Oxyde Dimère

HFPO-TA	ACIDE Tétrafluoro-Trioxadecanoïque
HpF	Heures Post - Fécondation
HPLC	Chromatographie Liquide A Haute Performance
HSA	Albumine Sérique Humaine
HTHC	Hant Débit A Haut Contenu
HTT	Tests A Haut Débit
IRG	Insuffisance Rénale Chronique
L1	Premier Stade Larvaire
L4	Quatrième Stade Larvaire
LDL	Lipoprotéines De Basse Densité
LOEC	Plus Faible Concentration Entraînant Un Effet Fonctionnel
LogP	Coefficient De Partage Octanol, Eau
MBL2	Lectine Liant Le Mannose 2
MOA	Mécanismes d'Action
MOD	Matière Organique Dissoute
Mrc	Maladie Rénale Chronique
N	Taille De L'échantillon
NaCl	Chlorure De Sodium
Nafld	Stéatose Hépatique Non Alcoolique
NBP2	Nouveau Composé Perfluoré Émergent
NF-KB	Facteur Nucléaire Kappa B
NK	Cellules Natural Killer
NO	Oxyde Nitrique
NOEC	Concentration Sans Effet Observé

NRF2	Facteur Nucléaire Erythroïde 2
OAT	Transporteurs D'anions Organiques
OM	Des Orbitales Moléculaires
PAP	Polyfluoroalkylphosphates
PASF	Perfluoroalcane Sulfonylf Lourde
PBTK	Modèle Toxicocinétique Physiologiquement Basé
PFAA	Acides Perfluoroalkylés
PFAS	Substances Per- Et Polyfluoroalkyliques
PFAS -TOX	Base De Données Toxicologiques Sur Les Pfas
PFBA	Acide Perfluorobutyrique Ou Acide Perfluorobutanoïque
PFBS	Acide Perfluorobutanesulfonique
PFCA	Acides Perfluorocarboxyliques
PFCAs	Acides Perfluorocarboxyliques
PFDA	Acide Perfluorodécanoïque
PFDoDA	Acide Perfluorododécanoïque
PfecA	Acides Perfluoroéther Carboxyliques
PFHpA	Acide Perfluoroheptanoïque
PFHpS	Acide Perfluoroheptanesulfonique
PFHxA	Acide Perfluorohexanoïque
PFHxS	Acide Perfluorohexanesulfonique
Le PFO4DA	Acide Perfluorobutanoïque Dérivé
PFOS	Acide Perfluorooctanesulfonique
PFOSB	Bétaïne De Sulfonamide De Perfluorooctane
PFOS-F	Fluorure De Perfluorooctane Sulfonyle

PFHpA	Acide Perfluoroheptanoïque
PFNA	Acide Perfluorononanoïque
PFOA	Acide Perfluorooctanoïque
PFOS	Acide Perfluorooctanesulfanique
PFOSAm	Sulfonamide De Perfluorooctane
PFPA	Acides Phosphoriques Perfluoroalkyliques
PFPeA	Acide Perfluoropentanoïque
PFPeS	Acide Perfluoropentanesulfonique
PF Pia	Acides Phosphatiques Perfluoroalkyliques
PFPrS	Sulfonate De Perfluoropropane
PFRA	Evaluation Des Risques Des Substances Perfluoroalkylées
PFSA	Acide Sulfonâtes Alkyle Perfluoro-Alkylé.
PFSA_s	Acides Perfluoroalcane Sulfoniques
PFT	Télomères Perfluorés
PFTrDA	Acide Perfluorotridécanoïque
PFUnA	Acide Perfluoroundécanoïque
PH	Potentiel Hydrogène
PHP	Processus Hyperplasique Persistant
PLIN2	Périlipine2
PPAR	Récepteur Nucléaire
PPARα	Récepteur Active Par Les Proliférateurs De Peroxysomes Alpha
Ppm	Parties Par Million
PRDX5	Peroxyrédoxine 5
PTFE	Polytétrafluoroéthylène

PVDF	Polyfluorure De Vinylidène
PVC	Polychlorure De Vinyle
QSAR	Relation Quantitative De Structure A Activité
RHA1	Souche Bactérienne Rhodococcus
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROS	Espèces Réactives De L'oxygène
SAR	Relations Structure -Activité
SCR	Revue Systématique De La Littérature
SNC	Système Nerveux Central
SPME	Microextraction En Phase Solide
Sr	Strontium
STEP	Stations D'épuration
TFA	Acide Trifluoroacétique
Tgf β	Facteur De Croissance Transformant Alpha
TGFBR1	Récepteur De Type 1du Facteur De Croissance Transformant Beta
TLR	Les Récepteurs De Type Toll
TNF	Facteur De Nécrose Tumorale Alpha
ToxPi	Indice De Priorisation Toxicologique
TSH	Hormone Thyroestimulante
TTR	Transthyrétine
μm	Micromolaire
URAT1	Transporteur De L'urate1
VTG	Vitellogénine

Table des matières

Résumé	
Abstract	
الملخص	
Introduction	1
Etude Bibliographique	4
Chapitre I : Généralité sur les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS)	4
1.1 Définition	4
1.2 Classification des PFAS	5
1.3 Propriétés physico-chimiques des PFAS	7
1.4 Sources et voies d'exposition aux PFAS	8
1.5 Destin et comportement des PFAS dans l'environnement	9
1.6 Écotoxicité et bioaccumulation des PFAS	15
Chapitre II : Toxicocinétique et mécanismes de toxicité des PFAS	19
2.1 Absorption des PFAS	19
2.2 Distribution des PFAS dans l'organisme	20
2.3 Métabolisme des PFAS	21
2.4 Élimination et demi-vie des PFAS	21
2.5 Toxicité des PFAS : effets viscéraux et moléculaires	22
Chapitre III : Approche In Vivo vs In Silico	27
3.1 Approche <i>in vivo</i>	27
3.2. Approche <i>in silico</i>	35
Conclusion et perspectives	46
Références bibliographiques	48

Liste des figures

Figure	Page
Figure 1 : Structure générale des substances PFAS non polymériques	6
Figure 2 : Substances PFAS polymères : PTFE et perfluoropolymères éthers	6
Figure 3 : Modèle QSAR	38
Figure 4 : Importance du modèle QSAR	39
Figure 5 : Procédures générales pour l'amarrage moléculaire	40
Figure 6 : Représentation schématique du docking moléculaire	41

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau 1 : Principales propriétés physico-chimiques de différents composés PFAS	7

Résumé

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS), communément appelées « polluants éternels », suscitent une préoccupation croissante en raison de leur persistance exceptionnelle dans l'environnement, de leur bioaccumulation dans les organismes vivants et de leurs effets potentiellement néfastes sur la santé humaine. Ce mémoire vise à présenter les connaissances actuelles relatives à la toxicocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination – ADME) des PFAS ainsi qu'à leurs principaux mécanismes de toxicité, notamment le stress oxydatif, les perturbations métaboliques et leurs interactions avec diverses protéines biologiques. Face aux défis liés au coût, au temps et aux considérations éthiques associés à l'évaluation toxicologique d'un grand nombre de PFAS émergents, cette étude met en évidence l'intérêt de deux approches complémentaires. L'approche **in vivo**, fondée sur des expérimentations réalisées sur des organismes modèles tels que le poisson-zèbre (*Danio rerio*) et les nématodes, permet d'évaluer les effets toxiques à l'échelle de l'organisme entier, notamment l'hépatotoxicité, les anomalies du développement embryonnaire et les mécanismes de transfert maternel. L'approche **in silico**, basée sur les modèles QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship) et les simulations d'amarrage moléculaire (Molecular Docking), offre quant à elle la possibilité de prédire rapidement les interactions entre les PFAS et différentes cibles biologiques, notamment l'albumine sérique humaine et certains récepteurs cellulaires. L'analyse de la littérature montre que l'intégration des approches *in vivo* et *in silico* constitue une stratégie moderne et prometteuse permettant d'améliorer la compréhension des mécanismes toxicologiques des PFAS, d'accélérer l'évaluation des risques associés à ces contaminants émergents et de contribuer à la protection de la santé humaine et de l'environnement.

Mots-clés : PFAS, toxicité, *in vivo*, *in silico*, Molecular Docking, stress oxydatif, bioaccumulation.

Abstract

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), commonly referred to as “forever chemicals,” have become a major environmental and public health concern due to their exceptional persistence, bioaccumulation potential, and adverse biological effects. This thesis reviews the current knowledge regarding PFAS toxicokinetics (absorption, distribution, metabolism, and excretion—ADME) and their principal toxicity mechanisms, including oxidative stress, metabolic disruption, and interactions with biological proteins. Given the time, cost, and ethical constraints associated with evaluating the large number of emerging PFAS compounds, this study highlights the value of two complementary approaches. The *in vivo* approach, based on experiments conducted on biological models such as zebrafish (*Danio rerio*) and nematodes, provides insight into toxic effects at the whole-organism level, including hepatotoxicity, developmental abnormalities, and maternal transfer pathways. The *in silico* approach, relying on Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) models and Molecular Docking simulations, enables rapid prediction of interactions between PFAS molecules and biological targets, particularly Human Serum Albumin (HSA) and cellular receptors. The literature analysis demonstrates that integrating *in vivo* and *in silico* approaches represents a modern and promising strategy for improving the understanding of PFAS toxicity mechanisms, accelerating toxicological risk assessment, and supporting the protection of human health and the environment.

Keywords: PFAS, toxicity, *in vivo*, *in silico*, molecular docking, oxidative stress, bioaccumulation.

الملخص

تُعدّ المواد البير- والبوليفلوروالكيلية (PFAS) ، المعروفة باسم «الملوثات الأبدية»، من الملوثات الناشئة التي تثير اهتمامًا متزايدًا على المستوى البيئي والصحي بسبب ثباتها العالي في البيئة، وقدرتها على التراكم الحيوي في الكائنات الحية، وتأثيراتها السامة المحتملة على صحة الإنسان. يهدف هذا العمل إلى استعراض المعارف الحالية المتعلقة بالحركية السمية لهذه المركبات (الامتصاص، التوزيع، الأيض والإطراح (ADME - ، بالإضافة إلى أهم آليات السمية المرتبطة بها، بما في ذلك الإجهاد التأكسدي، والاضطرابات الأيضية، وتفاعلاتها مع مختلف البروتينات الحيوية. ونظرًا للتحديات المرتبطة بالوقت والتكلفة والاعتبارات الأخلاقية اللازمة لتقييم العدد الكبير من مركبات PFAS الناشئة، تبرز هذه الدراسة أهمية الاعتماد على مقاربتين متكاملتين. تتمثل الأولى في المقاربة الحية (*In Vivo*) ، المعتمدة على نتائج الدراسات المنجزة على نماذج بيولوجية مثل أسماك الزيبدا والديدان الخيطية، والتي تتيح فهم التأثيرات السمية على مستوى الكائن الحي بأكمله، بما في ذلك السمية الكبدية، واضطرابات النمو الجنيني، وآليات الانتقال الأمومي. أما الثانية فهي المقاربة الحاسوبية (*In Silico*) ، التي تعتمد على نماذج العلاقة بين البنية والنشاط (QSAR) وتقنيات الإرساء الجزيئي (Molecular Docking)، والتي تسمح بالتنبؤ السريع بتفاعلات مركبات PFAS مع الأهداف البيولوجية المختلفة، وخاصة ألبومين المصل البشري والمستقبلات الخلوية. وتُظهر مراجعة الأدبيات العلمية أن دمج المقاربتين *In Vivo* و *In Silico* يمثل استراتيجية حديثة وواعدة لفهم آليات السمية المرتبطة بالمواد البير- والبوليفلوروالكيلية، وتسريع تقييم مخاطرها الصحية والبيئية، والمساهمة في حماية صحة الإنسان والبيئة.

الكلمات المفتاحية: المواد البير- والبوليفلوروالكيلية (PFAS) ، السمية، التراكم الحيوي، الإجهاد التأكسدي، الدراسات الحية (*In Vivo*)، الدراسات الحاسوبية (*In Silico*) ، الإرساء الجزيئي (Molecular Docking)

Introduction

La pollution constitue une menace mondiale majeure à l'origine de nombreuses crises environnementales, les activités industrielles étant reconnues comme l'une des principales sources de contamination (**Edo et al., 2024**). Les activités anthropiques dégradent les compartiments biotiques et abiotiques de l'environnement par l'introduction de substances chimiques à des concentrations susceptibles d'altérer les équilibres écologiques (**Fayomi et Mini, 2019**). Dans ce contexte, les contaminants environnementaux toxiques représentent un défi croissant pour la santé mondiale en raison de leur omniprésence, de leur persistance dans l'environnement et de la complexité des voies d'exposition humaine. Un large éventail de contaminants est concerné, notamment les métaux lourds, le benzène et les solvants organiques apparentés, les pesticides, les dioxines, les particules en suspension ainsi que les contaminants organiques persistants (**Grari et al., 2026**).

Parmi ces contaminants, certaines substances se distinguent par leur très grande mobilité dans les milieux aquatiques. C'est notamment le cas des composés organiques très mobiles et persistants (PMOC), qui sont susceptibles de circuler dans le cycle de l'eau ainsi que dans les eaux brutes utilisées pour la production d'eau potable et l'irrigation. En raison de leur très faible dégradation, les PMOC sont extrêmement mobiles dans les milieux aqueux et leur principale matrice d'accumulation est l'eau, y compris celle contenue dans les tissus biologiques (**Zahn et al., 2020**).

Parmi les PMOC, la famille la plus préoccupante est celle des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS). Les PFAS, souvent appelées « polluants éternels », représentent plus de 10 000 molécules appartenant à différentes classes chimiques. Elles sont produites artificiellement et utilisées dans de nombreuses applications industrielles ainsi que dans divers produits de consommation en raison de leurs propriétés antiadhésives, imperméabilisantes et tensioactives (**Gaillard et al., 2024**). Grâce aux fortes liaisons carbone-fluor présentes dans leur chaîne alkyle ainsi qu'à leurs groupes fonctionnels polaires, de nombreux PFAS présentent une grande résistance à la dégradation. Cette caractéristique favorise leur persistance dans l'environnement ainsi que leur dispersion à l'échelle mondiale, y compris dans la biosphère. Par conséquent, ces composés sont aujourd'hui détectés dans de nombreux organismes vivants, notamment les poissons, les oiseaux, les mammifères et les êtres humains (**Bonato et al., 2020**).

Face à cette contamination généralisée, de nombreuses études ont conduit à la mise en place de réglementations visant les PFAS à longue chaîne, en particulier l'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), qui figurent parmi les composés les plus étudiés de cette famille. En réponse à ces réglementations, des substances de remplacement présentant des fonctions similaires ont été développées, notamment l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS), un PFAS à chaîne courte, ainsi que l'acide dimère d'oxyde d'hexafluoropropylène (HFPO-DA), communément appelé GenX. Toutefois, des données récentes suggèrent que ces alternatives à chaîne courte pourraient également présenter des risques importants, notamment en raison de leur forte mobilité dans l'environnement et de leur potentiel à provoquer des effets néfastes sur la santé (**Fenton et al., 2020 ; Satbhai et al., 2022 ; Dunn et al., 2024**). Par ailleurs, les interactions entre différents PFAS au sein de mélanges demeurent encore mal comprises, ce qui complique l'évaluation des risques ainsi que l'élaboration de stratégies réglementaires adaptées (**Satbhai et al., 2022 ; Zheng et al., 2022**).

Les études épidémiologiques ont associé l'exposition aux PFAS à une grande variété d'effets néfastes sur la santé, notamment des altérations des fonctions immunitaires et thyroïdiennes, des maladies hépatiques, des perturbations du métabolisme des lipides et de l'insuline, des maladies rénales, des effets indésirables sur la reproduction et le développement, ainsi que certains cancers (**Fenton et al., 2020**).

L'évaluation de la toxicité des PFAS repose traditionnellement sur des études *in vivo*, qui permettent d'analyser leurs effets biologiques ainsi que les mécanismes impliqués dans leur toxicité. Toutefois, le développement des approches *in silico*, fondées sur des modèles informatiques et des algorithmes prédictifs, offre des outils complémentaires permettant de réduire les coûts, le temps d'évaluation et le recours à l'expérimentation animale (**Raies et al., 2016**). Compte tenu du nombre élevé de PFAS existants et du manque de données toxicologiques disponibles pour une grande partie de ces composés, la combinaison des approches *in vivo* et *in silico* apparaît comme une stratégie prometteuse pour améliorer l'évaluation des risques et approfondir la compréhension des mécanismes toxiques associés à ces contaminants (**Raies et al., 2016 ; DeWitt, 2019**).

Malgré leur large prévalence et leur toxicité importante, les recherches portant sur la réduction de leur charge corporelle demeurent limitées. À ce jour, aucun traitement clinique

approuvé ne permet de réduire efficacement les concentrations de PFAS dans l'organisme humain, même dans les situations d'exposition extrêmement élevée, comme celles observées dans les zones contaminées par des pollutions environnementales (**Shao *et al.*, 2021 ; Wang *et al.*, 2025**). L'objectif de cette étude théorique est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant la toxicité des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS). Cette recherche vise à mieux comprendre les effets de ces contaminants sur les organismes vivants et à comparer les approches *in silico* et *in vivo* utilisées pour l'évaluation de leur toxicité.

Etude Bibliographique

Chapitre I : Généralité sur les per-et polyfluoroalkylées (PAFS)

1.1. Définition

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) sont des substances aliphatiques constituées de composés perfluoroalkylés et polyfluoroalkylés. Les substances perfluoroalkylées, dans lesquelles chaque atome d'hydrogène lié aux atomes de carbone est remplacé par des atomes de fluor, à l'exception des hydrogènes appartenant à un groupe fonctionnel, sont appelées composés totalement fluorés. Les substances polyfluoroalkylées, dans lesquelles chaque atome d'hydrogène lié à au moins un atome de carbone est remplacé par du fluor, sont appelées composés partiellement fluorés (**Buck *et al.*, 2011 ; Rahman *et al.*, 2014**).

La famille des PFAS comprend environ 5000 à 10 000 composés, dont la majorité résiste fortement à la dégradation dans l'environnement sous conditions naturelles, d'où leur surnom de « **produits chimiques éternels** » (**Manojkumar *et al.*, 2023**).

Les parties fluorées des PFAS possèdent des propriétés uniques telles que la répulsion de l'eau et des huiles, la stabilité thermique due à la force des liaisons carbone-fluor, la résistance aux acides, bases, agents oxydants et réducteurs, ainsi qu'une activité tensioactive favorisant leurs usages industriels et commerciaux (**Manojkumar *et al.*, 2023**).

Depuis le milieu du XXe siècle, les PFAS complexes ont été produits industriellement. Dans les années 1950, la société 3M a commencé à fabriquer divers PFAS, notamment le PFOS et le PFOA. Ces deux composés ont été inscrits à la Convention de Stockholm en 2010, entraînant plusieurs réglementations et leur retrait progressif par différents fabricants (**Manojkumar *et al.*, 2023**).

Les PFAS les mieux étudiés, comme le PFOS et le PFOA, sont appelés PFAS historiques (legacy PFAS). Les nouveaux composés sont appelés PFAS émergents, une nouvelle classe de polluants organiques persistants. Plusieurs études ont révélé des centaines de nouveaux PFAS inconnus auparavant, pouvant se dégrader en PFAS historiques (**Sinclair *et al.*, 2020**).

Les PFAS émergents à chaîne courte sont encore plus persistants et mobiles dans les milieux aquatiques, représentant une menace accrue pour la santé humaine et l'environnement (**Wilhelm *et al.*, 2010 ; Li *et al.*, 2020**). Ils ont été détectés chez les animaux marins, dans les rivières, les denrées alimentaires, les mousses anti-incendie (AFFF), les sédiments et d'autres matrices écologiques (**Manojkumar *et al.*, 2023**).

1.2. Classification des PFAS

Le système de classification des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) le plus couramment utilisé repose sur leur structure chimique, leurs propriétés environnementales et leurs effets biologiques (**Mazumder, 2023**).

L'une des principales classifications des PFAS est basée sur la longueur de leur chaîne carbonée fluorée. Selon ce critère, les PFAS sont divisés en deux catégories : **PFAS à chaîne longue** et **PFAS à chaîne courte**. Les composés à longue chaîne, tels que le PFOS et le PFOA, étaient historiquement les plus produits depuis les années 1960. Toutefois, en raison de leur forte persistance et de leurs effets toxiques, leur production et leur utilisation ont fortement diminué (**Agency UEP, 2019**).

La longueur de la chaîne fluorée influence plusieurs propriétés importantes, notamment la bioaccumulation, la liaison aux protéines, les propriétés physico-chimiques et le devenir environnemental (**Dia et al., 2013 ; Zhao et al., 2016 ; Johnson et al., 2021 ; Lu et al., 2021**).

Une autre classification majeure distingue les **PFAS non polymériques** et les **PFAS polymériques** (Figure 1, 2) :

a. PFAS non polymériques

Les PFAS non polymériques comprennent principalement les composés perfluoroalkylés dans lesquels presque tous les atomes d'hydrogène de la chaîne carbonée sont remplacés par des atomes de fluor.

Les principaux sous-groupes sont :

- **PFCA** : acides perfluoroalkylcarboxyliques, comme le PFOA.
- **PFSA** : acides perfluoroalkylsulfoniques, comme le PFOS.
- **PFPA** : acides perfluoroalkylphosphoniques.
- **PFPIA** : acides perfluoroalkylphosphiniques.

Ces composés sont largement utilisés comme tensioactifs fluorés grâce à leur stabilité thermique et chimique élevée ainsi qu'à leur capacité à réduire la tension superficielle, même à faibles concentrations (**Buck et al., 2011**).

b. PFAS polymériques

Les PFAS polymériques regroupent trois grandes catégories :

- **Fluoropolymères** : tels que le PTFE et le PVDF.
- **Polymères fluorés à chaîne latérale** : contenant des chaînes fluorées greffées sur une structure carbonée non fluorée.
- **Perfluoropolyéthers polymériques** : dont la chaîne principale contient des atomes d'oxygène et des segments fluorés.

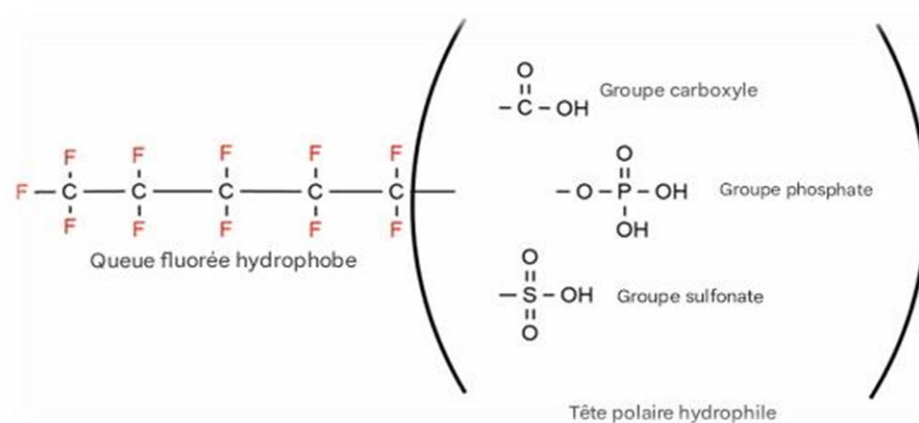


Figure 1 : Structure générale des substances PFAS non polymériques, perforées.

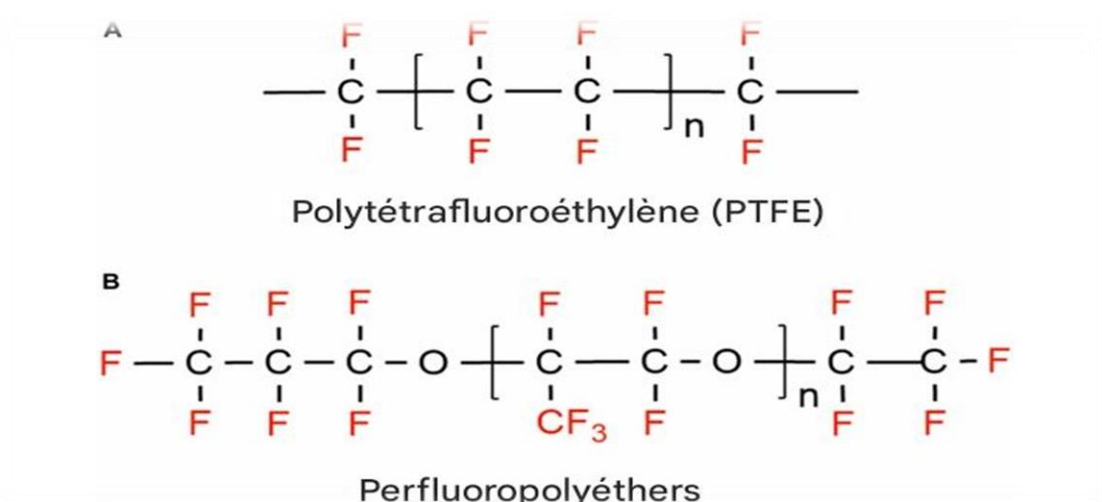


Figure 2 : Substances PFAS polymères : (A) PTFE, (B) perfluoropolymères éthers.

1.3. Propriétés physico-chimiques des PFAS

La forte liaison entre le carbone et le fluor confère aux composés PFAS une très grande stabilité chimique, thermique et biologique. Cette caractéristique rend ces substances particulièrement résistantes à la dégradation naturelle dans l'environnement, ce qui explique leur appellation fréquente de « **substances chimiques éternelles** » ou « **forever chemicals** » (Eich *et al.*, 2022 ; Dégarni *et al.*, 2025).

En raison de leur structure moléculaire, les PFAS possèdent également des propriétés tensioactives remarquables. Ils peuvent réduire fortement la tension superficielle de l'eau, passant d'environ 72 mN/m à moins de 19 mN/m, ce qui favorise leur utilisation dans de nombreuses applications industrielles (Glüge *et al.*, 2020).

Les PFAS présentent à la fois un caractère **hydrophobe** (répulsion de l'eau) et **lipophobe** (répulsion des graisses), ce qui les rend particulièrement utiles comme agents imperméabilisants, antiadhésifs et protecteurs de surface. Ils sont ainsi largement employés dans les textiles, les emballages alimentaires, les mousses anti-incendie, les ustensiles de cuisine, les cosmétiques et divers produits industriels (Agency UEP, 2019).

Cependant, ces mêmes propriétés facilitent aussi leur dispersion dans l'environnement. Les PFAS peuvent migrer facilement dans les sols, les eaux souterraines, les eaux de surface et l'atmosphère, ce qui explique leur présence jusque dans des régions éloignées comme l'Arctique, où les précipitations constituent l'une des principales voies de transport (Eich *et al.*, 2022).

Tableau 2: Quelques-unes des principales propriétés physico-chimiques de différents composés PFAS

Composé	Abréviation	Formule chimique	Densité	Masse molaire	Solubilité	Point d'ébullition	Point de fusion
Acide Perfluorooctanoïque	PFOA	$C_8HF_{15}O_2$	1,79 g cm ³ à 20 °C -3	414,07 g mol	Dans l'eau, 3300 mg L ⁻¹ à 25 °C et 4340 mg L ⁻¹ à 24,1 °C	192°C	54-52°C
Acide perfluorooctanesulfonique	PFOS	$C_8H_{17}O_3S$	—	1 500,13 g mol	Dans l'octanol, 56 mg L ⁻¹ -1	249 °C et 133 °C à 6 mm Hg	90 °C

Acide perfluorobutanoïque	PFBA	$C_4HF_7O_2$	1,64 g cm ⁻¹	214,04 g mol ⁻¹	Eau	120 °C	–
Acide perfluorobutanesulfonique	PFBS	$C_4HF_9O_3S$	1,811 g mL ⁻¹ à 25 °C	300,10 g mol ⁻¹	Dans l'eau, 510 mg L ⁻¹ , la température appliquée n'est pas spécifiée	210-212 °C	–
Acide perfluorohexanesulfonique	PFHxS	$C_6HF_{13}O_3S$	1,841 gcu ¹ cm	400,12 gmol ¹	6,2 mgL ⁻¹ à 25 °C	238-239 °C	–
Acide perfluorohexanoïque	PFHxA	$C_6HF_{11}O_2$	1,759 gmL ⁻¹ à 20 °C	314,05 gmol ¹	Dans l'eau, -1 15 700 mgL à température ambiante	157 °C	–
Acide perfluorononanoïque	PFNA	$C_9HF_{17}O_2$	–	464,08 gmol ¹	9,5 gL ⁻¹	218 °C	59-62 °C
Acide perfluorodécanoïque	PFDA	$C_{10}HF_{19}O_2$	1,707 g/mL à 68 °F	514,08 g/mol	–	424 °F à 740 mmHg	171-174 °F
Acide perfluoropentanoïque	PFPEA	C_4F_9COOH	1,713 g mL ¹ à 25 °C	265,05 g mol	–	140°C	–
1,1,2,2-Tétrahydroperfluoro-1-décanol	8:2 FTOH	$C_{10}H_5F_{17}O$	–	464,12 g mol	137 µg L à 25 °C dans l'eau	–	–

1.4 Sources et voies d'exposition aux PFAS

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) sont intégrées aux processus industriels et aux produits de consommation depuis les années 1940 en raison de leurs propriétés physico-chimiques uniques (EPA, 2022). L'exposition humaine est complexe et multidimensionnelle, combinant des sources environnementales, professionnelles et domestiques.

1.4.1 Sources d'exposition

Les sources de PFAS sont omniprésentes. Dans le cadre professionnel, les risques majeurs concernent les travailleurs des usines chimiques, les galvanoplastes, les peintres, et les pompiers (civils et militaires) exposés aux mousses anti-incendie (AFFF) et aux équipements

de protection imprégnés. Les techniciens de ski manipulant des farts fluorés et le personnel de la restauration manipulant des emballages oléophobes présentent également une exposition accrue (**ATSDR, 2021 ; Schellenberger et al., 2019**). Pour la population générale, les sources incluent les produits quotidiens : ustensiles de cuisine antiadhésifs, emballages alimentaires (sacs de pop-corn, fast-food), textiles imperméables, tapis, cosmétiques, et même le gazon synthétique ou les cordes de guitare (**Whitehead et al., 2021 ; Glue et al., 2020**).

1.4.2 Voies d'exposition

L'ingestion est la voie d'exposition la plus documentée. Elle survient via la consommation d'eau potable contaminée et d'aliments (poissons, crustacés, légumes cultivés sur sols souillés). L'ingestion accidentelle de poussières domestiques enrichies en PFAS constitue également une voie non négligeable (**Fraser et al., 2013**).

1.4.3 Dynamique chimique et transformation

L'exposition est accentuée par la dégradation des précurseurs (comme les alcools de fluorotélomères) qui, une fois ingérés ou libérés dans l'environnement, se transforment en PFAS persistants tels que le PFOA ou le PFOS (**Washington et Jenkins, 2015**). Malgré l'absence historique de seuils de sécurité, les recherches récentes soulignent des effets délétères même à faibles doses, notamment sur la réponse immunitaire.

1.5 Destin et comportement des PFAS dans l'environnement

1.5.1 Persistance et stabilité

La présence de groupes perfluoroalkyles dans la majorité des PFAS leur confère une résistance exceptionnelle aux processus de dégradation naturels tels que le métabolisme microbien, l'hydrolyse, la photolyse et d'autres mécanismes d'atténuation environnementale (**Cousins et al., 2020**). Cette résistance remarquable découle de plusieurs caractéristiques structurales. Premièrement, la liaison carbone-fluor (C-F) est la liaison simple la plus forte en chimie organique. Deuxièmement, la présence de plusieurs liaisons C-F sur un même atome de carbone, caractéristique de la perfluoration, renforce davantage la stabilité moléculaire. Troisièmement, la forte électronégativité du fluor ainsi que la solidité de la liaison C-F limitent les attaques nucléophiles. Enfin, l'effet fortement attracteur d'électrons des atomes de fluor contribue à stabiliser les liaisons carbone-carbone adjacentes au sein du squelette moléculaire (**Cousins et al., 2020 ; Rebello et al., 2025**).

En raison de ces propriétés, les PFAS sont souvent qualifiés de « Forever Chemicals » (« produits chimiques éternels »), car ils peuvent persister dans l'environnement pendant de très longues périodes sans subir de dégradation significative.

Knight et al. (2021) ont montré que le PFOA, le PFOS et le PFBS présents dans les sols ne subissaient pratiquement aucune dégradation ni transformation après une période d'incubation de six mois. Ces composés demeuraient chimiquement disponibles pour l'absorption par les plantes, indiquant qu'ils ne sont pas fortement retenus par les particules du sol et qu'ils peuvent rester mobiles au sein de la matrice pédologique. Bien que de légères augmentations des coefficients de sorption aient été observées pour le PFBS et le PFOA, ces variations demeuraient faibles, confirmant leur forte résistance à la transformation dans les sols et leur stabilité environnementale à long terme.

1.5.2 Mobilité dans les sols et les systèmes aquatiques

La mobilité des PFAS dans les sols et les systèmes aquatiques est principalement déterminée par leur structure moléculaire, la longueur de leur chaîne carbonée et la nature de leur groupe fonctionnel. Ces caractéristiques physicochimiques influencent leurs interactions avec les particules du sol, la matière organique et l'eau, déterminant ainsi leur répartition et leur transport dans l'environnement. Des études en laboratoire et sur le terrain ont montré que les PFAS à chaîne courte (généralement $\leq C6$) présentent une solubilité aqueuse et une mobilité plus élevées que leurs homologues à longue chaîne ($\geq C8$), ce qui explique leur détection plus fréquente dans les eaux souterraines et les eaux de surface (**Brendel et al., 2018 ; Li et al., 2020**). Par exemple, le PFHxA et le PFBS sont majoritairement présents sous forme dissoute dans les milieux aquatiques, ce qui favorise leur migration vers l'aval et leur infiltration dans les nappes souterraines. À l'inverse, les PFAS à longue chaîne ont davantage tendance à s'associer aux particules en suspension et aux sédiments (**Niu et al., 2026**).

La nature du groupe fonctionnel influence également le comportement environnemental des PFAS. Les études comparatives montrent que les sulfonates perfluoroalkylés (par exemple PFOS et PFHxS) présentent généralement une affinité de sorption plus élevée pour les sols et les sédiments que les carboxylates perfluoroalkylés (par exemple PFOA et PFHxA) de longueur de chaîne comparable. Cette différence est attribuée à l'hydrophobicité, à la polarisabilité et à l'acidité plus importantes du groupe sulfonate, qui renforcent les

interactions électrostatiques et hydrophobes avec la matière organique et les surfaces minérales (**Niu et al., 2026**). Ainsi, les carboxylates sont généralement plus mobiles dans les environnements aquatiques, tandis que les sulfonates tendent à être davantage retenus dans les sols et les sédiments. Des travaux récents indiquent également que les PFAS à chaîne ultracourte, tels que l'acide trifluoroacétique (TFA) et le PFPrA, possèdent une très forte solubilité et une faible capacité de sorption. **Quan et al. (2025)** ont rapporté des concentrations médianes de 7,40 nmol L⁻¹ pour le TFA et de 3,98 nmol L⁻¹ pour le PFPrA dans l'eau embouteillée, démontrant leur capacité à se dissoudre facilement et à migrer à travers les systèmes aquatiques, contribuant ainsi à une exposition humaine potentiellement généralisée.

Une enquête menée par **Gómez-Avila et al. (2026)** a montré que les PFAS possédant des chaînes carbonées supérieures à C8 présentaient une association plus importante avec la phase particulaire que les composés à chaîne plus courte, confirmant le rôle déterminant de la longueur de chaîne et de l'hydrophobicité dans la répartition des PFAS au sein des eaux de pluie et des eaux de surface.

Outre le transport aqueux direct, les précurseurs volatils et semi-volatils des PFAS, tels que les fluorotélomères sulfonates (FOSA/FTOH), contribuent également à leur dispersion environnementale. Ces composés peuvent être transportés dans l'atmosphère puis déposés sur les eaux de surface, où ils se transforment progressivement en acides perfluoroalkylés (PFAA) persistants, tels que le PFOA et le PFNA, augmentant ainsi la charge globale en PFAS dans les systèmes aquatiques (**Tang et al., 2022 ; Alam et al., 2024**).

Tang et al. (2022) et **Alam et al. (2024)** ont également mesuré des substituts émergents des PFAS, notamment le HFPO-DA et le HFPO-TA, dans les eaux de surface et les sédiments du lac Poyang. Dans certaines zones, les concentrations de HFPO-TA dépassaient celles de plusieurs PFAS historiques, suggérant des apports continus de ces composés de remplacement et leur accumulation progressive dans les sédiments.

De même, **Bain et al. (2025)** ont observé que les PFAS à longue chaîne présentaient des coefficients de distribution (K_d) et des coefficients de partage normalisés au carbone organique (K_{oc}) significativement plus élevés dans les sédiments du delta de la rivière des Perles, confirmant l'importance de la longueur de chaîne dans les phénomènes d'adsorption.

Dans une étude plus récente, **Okwosa et al. (2025)** ont montré que les acides perfluorocarboxyliques (PFCAs) étaient majoritairement présents dans la phase dissoute, tandis que les acides perfluorosulfoniques (PFSAs) se répartissaient préférentiellement dans les sédiments. Cette différence reflète l'affinité d'adsorption plus forte des sulfonates par rapport aux carboxylates de longueur de chaîne similaire.

Dans les sols, la mobilité des PFAS est également influencée par plusieurs paramètres géochimiques, notamment le pH, la teneur en matière organique et la composition ionique. Les PFAS à longue chaîne, tels que le PFOS et le PFOA, présentent généralement une adsorption plus importante dans les sols riches en matière organique ou en minéraux argileux, bien qu'ils puissent encore migrer verticalement sous certaines conditions hydrologiques. Des chercheurs ont observé une augmentation des concentrations de PFOS et de PFOA avec la profondeur du sol, suggérant un transport vertical susceptible d'entraîner une contamination des aquifères (**Niu et al., 2026**).

Lu et al. (2019) ont montré que l'adsorption du PFOS était significativement plus élevée dans les sols noirs riches en matière organique que dans les sols désertiques pauvres en carbone organique. De même, **Campos-Pereira et al. (2023)** ont analysé plusieurs PFAS dans onze sols tempérés et ont mis en évidence une relation inverse entre le pH du sol et la sorption des PFAS, indiquant qu'une augmentation du pH réduit l'adsorption, particulièrement pour les composés à longue chaîne. **Cai et al. (2022)** ont également démontré que l'augmentation de la force ionique liée à la présence de cations divalents tels que Ca^{2+} et Mg^{2+} favorise la sorption des PFAS en renforçant les interactions hydrophobes et en réduisant la charge de surface du sol.

1.5.3 Transport atmosphérique et comportement dans l'atmosphère

Les précurseurs volatils des PFAS peuvent être émis dans l'atmosphère lors de la production, de l'utilisation et du traitement thermique (notamment l'incinération) de matériaux contenant des PFAS. Une fois libérés dans l'air, ces composés peuvent être transportés sur de longues distances avant d'être déposés dans les milieux terrestres et aquatiques par dépôt humide ou sec. La détection du PFOA dans des environnements marins et arctiques éloignés de toute source ponctuelle connue illustre la capacité des précurseurs volatils des PFAS à subir un transport atmosphérique à l'échelle mondiale avant de se transformer en composés plus

persistants (**Nua et al., 2026**). De même, le PFHxA et le 5:3 fluorotélomère carboxylate (5:3 FTCA) ont été identifiés comme des produits de transformation persistants du 6:2 fluorotélomère alcool (6:2 FTOH), soulignant l'importance des processus de transformation atmosphérique dans le devenir environnemental des PFAS (**Nu et al., 2026**).

Des études de modélisation ont également confirmé le rôle majeur de l'atmosphère dans la dispersion des PFAS. **D'Ambros et al. (2021)** ont étudié les émissions provenant d'une installation de fabrication de fluoropolymères en Caroline du Nord et ont montré qu'une faible proportion des émissions était déposée localement, tandis que la majorité demeurerait disponible pour un transport à moyenne et longue distance. Les auteurs ont également observé que les PFAS à fonction acide présentaient des taux de dépôt plus élevés en raison de leur plus grande solubilité dans l'eau et de leur répartition dépendante du pH entre les phases gazeuse et aqueuse.

Dans une autre étude, **Zhou et al. (2022)** ont détecté plusieurs PFAS émergents et historiques dans les particules fines atmosphériques prélevées à proximité du site industriel de Chemours Fayetteville Works. Les composés dominants comprenaient notamment le PFBA, le PFOS ainsi que plusieurs acides perfluorés et composés associés aux technologies de remplacement des PFAS. Les concentrations mesurées étaient nettement supérieures aux niveaux de fond régionaux, confirmant l'influence des sources industrielles sur la contamination atmosphérique locale.

1.5.4 Co-contamination par les PFAS et toxicité synergique

Le comportement environnemental des PFAS est fortement influencé par la présence simultanée de contaminants organiques et inorganiques dans les différents compartiments environnementaux. Les interactions avec les métaux lourds, les microplastiques et la matière organique dissoute (MOD) peuvent modifier la sorption, la mobilité, le transport et la biodisponibilité des PFAS dans les sols et les milieux aquatiques (**Qi et al., 2022; Cai et al., 2023; Shin et al., 2023**).

Des études ont montré que les métaux lourds tels que le plomb (Pb^{2+}), le cuivre (Cu^{2+}) et le zinc (Zn^{2+}) peuvent favoriser la sorption de certains PFAS à longue chaîne, notamment le PFOS et le PFNA, en modifiant les propriétés de surface des sols et leur pH, ce qui influence leur devenir environnemental (**Cai et al., 2023**). De même, les microplastiques peuvent

adsorber les PFAS et agir comme vecteurs de transport dans l'environnement. L'efficacité de cette adsorption dépend notamment du type de polymère et de son état de vieillissement, soulignant l'importance des interactions entre PFAS et particules plastiques dans les processus de dispersion environnementale (**Shin et al., 2023**).

Par ailleurs, la formation de biofilms et la présence de matière organique dissoute peuvent modifier les interactions entre les PFAS et les surfaces environnementales. Les biofilms favorisent la rétention des PFAS, tandis que la matière organique dissoute peut influencer leur désorption et leur disponibilité pour les organismes vivants (**Qi et al., 2022; Yue et al., 2024**). Ces différents facteurs contribuent à complexifier la prédiction du transport et du devenir des PFAS dans les écosystèmes.

Au-delà de leurs effets sur le comportement environnemental des PFAS, les co-contaminants peuvent également moduler leur toxicité. Plusieurs études ont mis en évidence des effets additifs ou synergiques résultant d'une exposition simultanée aux PFAS et à d'autres contaminants. Par exemple, une étude menée en Chine a montré que l'exposition conjointe à certains PFAS, à l'arsenic (As) et au strontium (Sr) était associée à une augmentation des effets néphrotoxiques chez les populations exposées (**Su et al., 2022**). De même, des travaux expérimentaux réalisés sur *Daphnia magna* ont démontré que l'exposition combinée au PFOS, au PFOA et aux microplastiques entraînait une diminution de la croissance, de la reproduction et de la survie plus importante que celle observée lors d'une exposition aux PFAS seuls (**Soltanighias et al., 2024**).

Par ailleurs, les PFAS sont rarement présents dans l'environnement sous forme de composés isolés. Ils se retrouvent généralement sous forme de mélanges complexes comprenant des composés parents, des précurseurs et des produits de transformation. Ces mélanges peuvent générer des effets additifs, voire synergiques, rendant leur évaluation toxicologique particulièrement difficile. La composition de ces mélanges varie selon les sources de contamination et les conditions environnementales, ce qui accroît l'incertitude dans l'évaluation des risques écologiques et sanitaires. Les impacts associés à ces mélanges peuvent s'étendre de l'échelle locale, notamment à proximité des sites industriels ou des zones d'entraînement à la lutte contre les incendies, jusqu'à l'échelle mondiale en raison du transport des PFAS par les systèmes hydrologiques et atmosphériques. Ainsi, l'étude des PFAS dans le contexte de mélanges complexes apparaît essentielle pour mieux comprendre

leur comportement environnemental, leur toxicité et les risques qu'ils représentent pour les écosystèmes et la santé humaine (**Cousins *et al.*, 2020**; **Soltanighias *et al.*, 2024**).

1.6 Écotoxicité et bioaccumulation des PFAS

1.6.1 Connaissances actuelles sur l'exposition écologique aux PFAS

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) sont rejetées dans l'environnement à différentes étapes de leur cycle de vie, notamment lors de leur fabrication, de leur utilisation, de leur élimination ou à la suite d'événements accidentels tels que les incendies. En raison de leur persistance et de leur large utilisation industrielle, les PFAS sont aujourd'hui considérés comme des contaminants ubiquitaires, détectés dans de nombreux compartiments environnementaux à travers le monde (**McCarthy *et al.*, 2017**). Les progrès récents des méthodes analytiques ciblées et non ciblées ont permis d'identifier un nombre croissant de PFAS dans l'environnement, y compris des composés émergents et leurs précurseurs (**De Silva *et al.*, 2020**).

Les organismes exposés aux PFAS peuvent accumuler ces substances à partir de leur environnement. Plusieurs PFAS présentent un potentiel de bioaccumulation et de bioamplification au sein des réseaux trophiques, bien que les données disponibles demeurent limitées pour la majorité des composés actuellement présents dans l'environnement (**Ankley *et al.*, 2021**). Contrairement à de nombreux contaminants organiques persistants, certains PFAS possèdent une forte affinité pour les protéines biologiques plutôt que pour les lipides, ce qui limite l'applicabilité des modèles classiques de bioaccumulation fondés sur le partage lipidique (**Ng & Hungerbühler, 2013, 2014, 2015**).

Des phénomènes de bioamplification ont été observés chez plusieurs organismes occupant des niveaux trophiques élevés, notamment les oiseaux marins et les mammifères marins. Toutefois, les mécanismes responsables de cette bioamplification demeurent encore imparfaitement compris. Ces incertitudes soulignent la nécessité de développer des approches adaptées à l'évaluation du potentiel de bioaccumulation et des risques écologiques associés à l'ensemble des PFAS (**Ankley *et al.*, 2021**).

1.6.2 Écotoxicité aquatique chez les poissons

a. Espèces modèles étudiées

Les poissons constituent l'un des groupes les plus étudiés pour l'évaluation de la toxicité des PFAS. Les données disponibles concernent principalement des espèces d'eau douce, notamment le poisson-zèbre (*Danio rerio*), les salmonidés et d'autres espèces modèles couramment utilisées en écotoxicologie. Les études portant sur les espèces marines demeurent relativement limitées en comparaison (Ankley *et al.*, 2021).

b. Toxicité aiguë et chronique

Les données disponibles indiquent que les PFAS présentent généralement une toxicité aiguë modérée chez les poissons. Les composés à chaîne courte sont généralement moins toxiques que les PFAS à chaîne longue. À longueur de chaîne équivalente, les sulfonates, tels que le PFOS, présentent souvent une toxicité plus élevée que les carboxylates tels que le PFOA (Ankley *et al.*, 2021).

Les études chroniques montrent que les PFAS peuvent affecter plusieurs paramètres biologiques importants, notamment la croissance, le développement embryonnaire et la reproduction. Ces effets apparaissent souvent à des concentrations inférieures à celles provoquant une toxicité aiguë, soulignant l'importance des expositions prolongées dans les milieux naturels. Plusieurs études ont également montré que les composés à chaîne longue présentent généralement une toxicité chronique plus élevée que les PFAS à chaîne courte (Ankley *et al.*, 2021).

c. Études multigénérationnelles

Les études multigénérationnelles réalisées chez certaines espèces de poissons ont montré que l'exposition prolongée à des mélanges de PFAS peut entraîner des effets sur plusieurs générations successives. Parmi les effets observés figurent une diminution du taux d'éclosion, des altérations du développement des gonades, des perturbations endocriniennes ainsi qu'une réduction de la fécondité. Ces résultats suggèrent que les conséquences des PFAS peuvent persister au-delà de la génération directement exposée (Lee *et al.*, 2017b).

d. Mécanismes de toxicité

Les mécanismes de toxicité des PFAS chez les poissons impliquent notamment l'induction d'un stress oxydatif, des perturbations métaboliques et des phénomènes d'apoptose. Plusieurs études ont rapporté une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), une altération des systèmes antioxydants cellulaires et une augmentation de la peroxydation lipidique. La toxicité mitochondriale, les perturbations du métabolisme énergétique ainsi que certaines modifications endocriniennes figurent parmi les mécanismes susceptibles de contribuer aux effets observés (**Lee *et al.*, 2019 ; Ankley *et al.*, 2021**).

1.6.3 Bioaccumulation chez les mammifères marins

Les mammifères marins occupant les niveaux trophiques supérieurs, notamment les phoques, les baleines et les ours polaires, présentent des concentrations élevées de PFAS dans leurs tissus. Malgré les restrictions appliquées à certains composés historiques, le PFOS et plusieurs acides perfluorocarboxyliques à longue chaîne demeurent fréquemment détectés dans les populations arctiques. De nombreuses études ont mis en évidence une bioamplification importante au sein des réseaux trophiques marins, reflétant le transfert des PFAS des proies vers les prédateurs supérieurs (**Dietz *et al.*, 2019 ; Boutet *et al.*, 2023 ; Arulananthan *et al.*, 2025**).

La bioaccumulation des PFAS est particulièrement marquée chez les organismes à respiration aérienne, probablement en raison de leur forte affinité pour les protéines plasmatiques et tissulaires. Cette caractéristique contribue à expliquer les concentrations élevées observées chez les mammifères marins comparativement à de nombreux organismes (**Chen *et al.*, 2023 ; Khan *et al.*, 2023**).

L'exposition chronique aux PFAS chez les mammifères marins a été associée à divers effets biologiques, notamment des perturbations endocriniennes, des altérations immunitaires et des effets potentiels sur la reproduction. Ces observations soulignent la vulnérabilité particulière des espèces occupant les niveaux trophiques les plus élevés des écosystèmes polaires (**Miner *et al.*, 2017 ; Dietz *et al.*, 2019**).

1.6.4 Bioaccumulation chez les oiseaux

Les oiseaux marins figurent parmi les organismes les plus exposés aux PFAS dans les régions polaires. Les études disponibles montrent que le PFOS ainsi que plusieurs acides perfluorocarboxyliques à longue chaîne sont fréquemment détectés à des concentrations élevées dans différents tissus et œufs d'oiseaux marins arctiques. Ces substances présentent un fort potentiel de bioaccumulation et de bioamplification le long des chaînes alimentaires (**Ask et al., 2021 ; Khan et al., 2023**).

L'exposition aux PFAS a été associée à plusieurs effets biologiques chez les oiseaux, notamment une diminution du succès reproducteur, des altérations du développement embryonnaire et une réduction de la survie des poussins. Des phénomènes de bioamplification ont également été observés chez certaines espèces antarctiques, soulignant le caractère mondial de la contamination par les PFAS et l'influence du régime alimentaire sur leur accumulation dans les organismes (**Alfaro Garcia et al., 2022 ; Arulananthan et al., 2025**).

Chapitre II : Toxicocinétique et mécanismes de toxicité des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS)

2.1. Absorption des PFAS

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) peuvent pénétrer dans l'organisme humain par différentes voies d'exposition, principalement l'ingestion, l'inhalation et le contact cutané. Après leur absorption, ces composés rejoignent la circulation sanguine (**Megan Solan et Jin-Ah Park, 2024**).

2.1.1. Absorption par ingestion

L'ingestion constitue la principale voie d'exposition aux PFAS dans la population générale. Elle résulte principalement de la consommation d'eau potable contaminée, d'aliments contaminés ainsi que de l'ingestion accidentelle de poussières contenant des PFAS. Une fois ingérés, les PFAS sont efficacement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal et passent dans la circulation systémique où ils peuvent persister pendant plusieurs années en raison de leur faible élimination (**Hu et al., 2016 ; ATSDR, 2022**).

2.1.2. Absorption par inhalation

L'inhalation représente une voie d'exposition importante, particulièrement dans les environnements professionnels et les zones contaminées. Les PFAS peuvent être présents dans l'air sous forme de particules ou de composés volatils provenant de diverses activités industrielles et de produits de consommation. Après inhalation, ils traversent la barrière pulmonaire et rejoignent rapidement la circulation sanguine (**Megan Solan et Jin-Ah Park, 2024**).

2.1.3. Absorption par voie cutanée

L'absorption cutanée des PFAS peut survenir lors du contact avec des produits contenant ces substances, tels que les textiles traités, les cosmétiques ou certains équipements de protection. Bien que la peau constitue une barrière efficace limitant leur pénétration, certaines études ont montré que certains PFAS, notamment ceux à chaîne courte, peuvent traverser la barrière cutanée et contribuer à l'exposition globale de l'organisme (**Lore Jane et al., 2025**).

2.2. Distribution des PFAS dans l'organisme

Après leur absorption, les PFAS sont transportés dans la circulation sanguine où ils se lient fortement aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine sérique. Cette liaison élevée (> 90 %) favorise leur transport vers différents tissus et contribue à leur persistance dans l'organisme. Le PFOS présente généralement une affinité plus forte pour l'albumine que le PFOA, ce qui explique sa demi-vie plus longue chez l'Homme (**ATSDR, 2021 ; Fischer et al., 2024**).

Les PFAS se distribuent principalement dans les tissus mous. Le foie constitue le principal organe d'accumulation, suivi des reins. Des concentrations plus faibles sont également observées dans les poumons, le cœur et la rate, tandis que leur accumulation dans les tissus adipeux reste limitée. Cette distribution est liée à leur affinité pour certaines protéines de transport, notamment les protéines de liaison aux acides gras (FABP) présentes dans le foie (**ATSDR, 2021**).

À l'échelle cellulaire, les PFAS sont majoritairement localisés dans le cytoplasme et, dans une moindre mesure, dans le noyau, les mitochondries et les lysosomes. Cette distribution intracellulaire peut perturber différentes fonctions métaboliques et cellulaires (**ATSDR, 2021**).

Les PFAS ont également la capacité de traverser la barrière placentaire, entraînant une exposition du fœtus pendant la grossesse. Plusieurs études ont montré une corrélation importante entre les concentrations maternelles et celles retrouvées dans le sang du cordon ombilical. Après la naissance, le lait maternel constitue également une voie de transfert vers le nourrisson, contribuant à l'exposition précoce durant les premiers mois de vie (**ATSDR, 2021**).

Des différences de distribution et d'élimination ont été observées selon les espèces et le sexe. Chez le rat, par exemple, les femelles éliminent le PFOA plus rapidement que les mâles, entraînant des concentrations tissulaires plus faibles. En revanche, ces différences sont beaucoup moins marquées chez les primates, ce qui rend ces modèles plus représentatifs de la situation humaine (**ATSDR, 2021**).

2.3. Métabolisme des PFAS

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) se caractérisent par une stabilité chimique exceptionnelle due à la présence de liaisons carbone-fluor (C–F), parmi les plus fortes observées en chimie organique. Cette caractéristique leur confère une résistance élevée aux processus de biotransformation et explique leur persistance dans l’environnement ainsi que dans les organismes vivants. Chez l’Homme et chez la plupart des espèces animales, les PFAS entièrement fluorés, notamment le perfluorooctanoate (PFOA) et le sulfonate de perfluorooctane (PFOS), subissent peu ou pas de métabolisme. Contrairement à de nombreux contaminants organiques, ces composés ne sont généralement pas transformés en métabolites plus hydrosolubles facilitant leur élimination. Les enzymes hépatiques de biotransformation, notamment celles du système des cytochromes P450 (CYP450), jouent un rôle limité dans leur dégradation en raison de la grande stabilité de la chaîne perfluorée. Par conséquent, le devenir toxicocinétique de ces composés dépend principalement des processus d’absorption, de distribution et d’excrétion plutôt que d’une transformation métabolique significative (ATSDR, 2021).

Cette forte stabilité constitue l’une des principales raisons de leur bioaccumulation et de leur longue demi-vie biologique. En revanche, certains composés polyfluorés, notamment les alcools fluorotélomères (FTOH) et d’autres précurseurs des PFAS, peuvent subir des transformations biologiques conduisant à la formation de produits terminaux plus persistants, tels que les acides perfluorocarboxyliques (PFCA) et les acides perfluoroalkylsulfoniques (PFSA) (Harris *et al.*, 2024).

2.4. Élimination et demi-vie des PFAS

L’élimination des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) chez l’Homme est particulièrement lente, ce qui explique leur forte persistance biologique et leur potentiel de bioaccumulation. Contrairement à de nombreux contaminants organiques, les PFAS sont très peu métabolisés et sont éliminés principalement sous leur forme inchangée par voie rénale. Toutefois, leur excrétion est limitée par leur forte liaison aux protéines plasmatiques, notamment l’albumine, ainsi que par leur réabsorption active au niveau des tubules rénaux via des transporteurs d’anions organiques (OAT), ce qui prolonge considérablement leur temps de résidence dans l’organisme (Li *et al.*, 2022).

Les études de biosurveillance montrent que les demi-vies biologiques des PFAS varient selon leur structure chimique, notamment la longueur de la chaîne carbonée et la nature du groupement fonctionnel. Les composés à chaîne longue présentent généralement une persistance plus importante que les homologues à chaîne courte. Ainsi, les demi-vies du PFOA et du PFOS sont estimées respectivement entre 2 et 5 ans chez l'Homme, tandis que celles du PFHxS peuvent dépasser 4 ans (**Li et al., 2022 ; Dobrzyńska et al., 2025**).

Plusieurs facteurs physiologiques influencent la vitesse d'élimination des PFAS. Une fonction rénale efficace, caractérisée par un débit de filtration glomérulaire élevé, favorise leur excrétion. L'âge constitue également un facteur déterminant, les individus plus jeunes présentant généralement des taux d'élimination plus importants. Des différences liées au sexe ont également été rapportées, les femmes en âge de procréer éliminant plus rapidement certains PFAS en raison des pertes associées aux menstruations, à la grossesse et à l'allaitement. Par ailleurs, certaines études suggèrent qu'une meilleure intégrité de la barrière intestinale et un faible niveau d'inflammation pourraient contribuer à une diminution de la demi-vie de ces composés (**Li et al., 2022**).

2.5. Toxicité des PFAS : effets viscéraux et moléculaires

L'exposition chronique aux substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS), notamment le PFOS, le PFOA et certains composés de substitution tels que le GenX, est associée à de multiples effets toxiques affectant plusieurs organes et systèmes physiologiques. En raison de leur forte persistance biologique, de leur capacité de bioaccumulation et de leur interaction avec différents récepteurs cellulaires, les PFAS peuvent induire des perturbations métaboliques, endocriniennes, immunitaires et reproductrices. Les principaux organes cibles sont le foie, les reins, le système nerveux, le système cardiovasculaire ainsi que les organes reproducteurs (**Martano et al., 2025 ; Mišľanová & Valachovičová, 2025**).

2.5.1 Hépatotoxicité des PFAS

Le foie constitue l'un des principaux organes d'accumulation des PFAS en raison de sa forte vascularisation, de son rôle central dans le métabolisme des xénobiotiques et de la présence de nombreux transporteurs membranaires facilitant leur captation hépatique (**Liu et al., 2021 ; Death et al., 2021 ; Yuan et al., 2022**). Les PFAS s'accumulent préférentiellement dans les hépatocytes où ils peuvent perturber plusieurs fonctions cellulaires essentielles.

L'un des mécanismes les plus fréquemment rapportés est l'induction d'un stress oxydatif caractérisé par une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Cette surproduction peut provoquer des dommages à l'ADN, une altération des membranes cellulaires et une dysfonction mitochondriale conduisant à l'apoptose cellulaire (**Ojo et al., 2021 ; Yoo et al., 2021 ; Amstutz et al., 2022 ; Heintz et al., 2022**). Toutefois, certaines études suggèrent que des mécanismes indépendants des ROS peuvent également contribuer à la cytotoxicité observée (**Florentin et al., 2021**).

Les PFAS exercent également leurs effets par l'activation de récepteurs nucléaires impliqués dans le métabolisme énergétique, notamment le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes alpha (PPAR α). Cette activation entraîne une modification de l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'oxydation des acides gras, la synthèse lipidique et l'homéostasie énergétique. Bien que ce mécanisme soit particulièrement marqué chez les rongeurs, des perturbations du métabolisme lipidique ont également été observées dans les hépatocytes humains (**Behr et al., 2020 ; Yang et al., 2023**)..

Par ailleurs, les PFAS peuvent moduler l'activité de plusieurs enzymes hépatiques impliquées dans la biotransformation des substances endogènes et exogènes, notamment certaines enzymes du système des cytochromes P450 (CYP450). Ces perturbations enzymatiques peuvent modifier le métabolisme des lipides, des hormones stéroïdiennes et de divers xénobiotiques, contribuant ainsi à la toxicité hépatique. D'autres voies de signalisation, telles que le récepteur constitutif de l'androstane (CAR), le facteur nucléaire érythroïde 2 (NRF2) et le facteur nucléaire NF- κ B, semblent également impliquées dans les phénomènes de stéatose hépatique, d'inflammation et de stress oxydatif induits par les PFAS (**Costello et al., 2022**).

Les composés émergents tels que le GenX et le PFBS ont également montré leur capacité à induire une hypertrophie hépatocellulaire, une stéatose et une hépatomégalie dans différents modèles expérimentaux, suggérant que les alternatives aux PFAS historiques ne sont pas dépourvues d'effets hépatotoxiques (**Martano et al., 2025**).

2.5.2 Toxicité rénale

L'accumulation rénale des PFAS dans les reins est associée à une augmentation du stress oxydatif, à des altérations mitochondriales et à une peroxydation lipidique des cellules tubulaires. Des études histopathologiques ont également mis en évidence une hypertrophie

des cellules épithéliales tubulaires, une dilatation des tubules et, dans certains cas, des lésions dégénératives focales (**Martano et al., 2025**).

Les PFAS à chaîne courte, souvent présentés comme des alternatives plus sûres, présentent eux aussi une affinité pour les transporteurs rénaux. Bien qu'ils soient généralement éliminés plus rapidement, leur passage répété à travers les cellules tubulaires pourrait constituer une source de toxicité chronique nécessitant une surveillance particulière (**Martano et al., 2025**).

2.5.3 Toxicité pulmonaire

En raison de leurs propriétés tensioactives, les PFAS peuvent interagir avec le surfactant pulmonaire et modifier ses propriétés physicochimiques. Cette perturbation est susceptible d'altérer la stabilité des alvéoles pulmonaires et de compromettre les échanges gazeux.

L'exposition pulmonaire aux PFAS est également associée à une réponse inflammatoire caractérisée par une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- α et l'IL-6. Cette inflammation s'accompagne souvent d'un stress oxydatif local susceptible d'endommager la barrière alvéolo-capillaire et de favoriser l'apparition de pathologies respiratoires chroniques (**Martano et al., 2025**).

2.5.4 Neurotoxicité

Plusieurs PFAS sont capables de franchir la barrière hémato-encéphalique et de s'accumuler dans différentes régions du système nerveux central, notamment l'hippocampe, le cortex cérébral et l'hypothalamus. Les effets neurotoxiques observés comprennent des perturbations des systèmes dopaminergique, glutamatergique et cholinergique, ainsi qu'une altération de la plasticité synaptique et de la communication neuronale. Les périodes prénatale et néonatale apparaissent particulièrement sensibles. Une exposition précoce aux PFAS peut affecter la différenciation neuronale, la synaptogenèse et le développement cérébral, entraînant des déficits cognitifs et comportementaux persistants. Par ailleurs, l'activation chronique des cellules microgliales favorise un état neuro-inflammatoire associé à un stress oxydatif susceptible de contribuer à des processus neurodégénératifs à long terme (**Martano et al., 2025**).

2.5.5 Immunotoxicité

Le système immunitaire est considéré comme l'une des cibles les plus sensibles aux PFAS. L'effet le mieux documenté est la diminution de la réponse immunitaire humorale observée après vaccination (**Martano et al., 2025**). Plusieurs études épidémiologiques ont montré une réduction significative des concentrations d'anticorps dirigés contre certains antigènes vaccinaux, notamment ceux du tétanos et de la diphtérie. Les PFAS peuvent également perturber le fonctionnement des lymphocytes B, des lymphocytes T et des cellules Natural Killer (NK), entraînant une diminution de l'efficacité des réponses immunitaires et une augmentation potentielle de la susceptibilité aux infections. Certaines études suggèrent également un lien entre l'exposition chronique aux PFAS et le développement de maladies auto-immunes ou inflammatoires (**Martano et al., 2025**).

2.5.6 Toxicité cardiovasculaire

De nombreuses études ont associé l'exposition aux PFAS à des altérations du métabolisme lipidique et à une augmentation du risque cardiovasculaire. L'effet le plus fréquemment observé est une élévation des concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Cette dyslipidémie semble résulter, au moins en partie, de la perturbation des voies métaboliques contrôlées par PPAR α (**Martano et al., 2025**).

Les PFAS peuvent également provoquer un dysfonctionnement endothélial en réduisant la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), molécule essentielle à la vasodilatation. Cette altération favorise l'apparition d'une hypertension artérielle et contribue au développement de l'athérosclérose (**Martano et al., 2025**).

Certaines données expérimentales indiquent également que les PFAS pourraient affecter directement les cardiomyocytes en perturbant l'homéostasie ionique et la contractilité myocardique (**Martano et al., 2025**).

2.5.7 Perturbations endocriniennes

L'axe thyroïdien constitue l'une des principales cibles. Les PFAS peuvent entrer en compétition avec les hormones thyroïdiennes pour leur liaison à la transthyréline (TTR), modifiant ainsi leur transport et leur biodisponibilité. Cette interaction peut entraîner des

variations des concentrations circulantes de T3, T4 et TSH, conduisant à des perturbations de la fonction thyroïdienne. Chez l'animal, des modifications morphologiques de la glande thyroïde, notamment une hypertrophie folliculaire, ont également été rapportées. Ces perturbations sont particulièrement préoccupantes pendant la grossesse, où elles peuvent affecter le développement neurologique du fœtus (**Martano et al., 2025**).

2.5.8 Toxicité sur le système reproducteur

Les PFAS perturbent la fonction reproductrice en interférant avec la synthèse, le transport et l'action des hormones sexuelles. Chez l'homme, l'exposition est associée à une diminution de la qualité spermatique, incluant une réduction de la concentration, de la mobilité et de la morphologie normale des spermatozoïdes. Une altération de la production de testostérone par les cellules de Leydig a également été rapportée (**Mišťanová & Valachovičová, 2025**).

Chez la femme, les PFAS sont associés à des irrégularités menstruelles, à une diminution de la fertilité, à un allongement du délai de conception ainsi qu'à une réduction potentielle de la réserve ovarienne (**Mišťanová & Valachovičová, 2025**). Durant la grossesse, l'exposition aux PFAS est liée à plusieurs complications obstétricales, notamment la prééclampsie, les retards de croissance intra-utérine et la diminution du poids de naissance. Au niveau moléculaire, ces effets résultent principalement d'interactions avec les récepteurs des œstrogènes (ER) et des androgènes (AR), ainsi que d'une modulation de l'activité de l'aromatase, enzyme clé de la biosynthèse des hormones sexuelles (**Mišťanová & Valachovičová, 2025**).

Chapitre 3: Approche *In Vivo* vs *In Silico*

3.1. Approche *in vivo*

3.1.1. Principes de l'approche *in vivo*

L'approche *in vivo* constitue l'un des principaux outils de la recherche toxicologique pour l'évaluation des effets des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle repose sur l'étude des réponses biologiques observées chez des organismes complets exposés à un contaminant, permettant ainsi d'intégrer la complexité des interactions physiologiques qui ne peuvent être reproduites par les approches *in vitro* ou *in silico*. Dans le contexte des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS), cette approche est largement utilisée afin d'évaluer les effets toxiques potentiels de ces composés sur différents systèmes biologiques et d'identifier les mécanismes impliqués dans leur toxicité (**Ma et al., 2023 ; Papathanasiou et al., 2026**).

L'un des principaux atouts de l'expérimentation *in vivo* réside dans sa capacité à prendre en compte l'ensemble des processus toxicocinétiques, notamment l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des contaminants. Cette approche permet ainsi d'étudier l'accumulation des PFAS dans différents organes cibles tels que le foie, les reins, le cerveau ou les tissus reproducteurs, ainsi que les conséquences biologiques qui en résultent (**Zhou et al., 2023 ; Papathanasiou et al., 2026**).

Les études *in vivo* contribuent également à l'identification des mécanismes d'action des PFAS. Elles ont notamment permis de mettre en évidence l'implication de plusieurs voies de signalisation moléculaire, telles que celles médiées par les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR), les facteurs de transcription inflammatoires comme NF-κB ainsi que diverses voies impliquées dans le stress oxydatif et les perturbations endocriniennes. Grâce à ces investigations, il est possible de mieux comprendre les mécanismes responsables des effets observés au niveau des organes et des systèmes biologiques (**Roth et al., 2021 ; Zhang et al., 2024 ; Papathanasiou et al., 2026**).

Afin d'étudier les effets des PFAS, différents modèles biologiques sont utilisés en fonction des objectifs de recherche. Les organismes modèles les plus fréquemment employés comprennent le poisson-zèbre (*Danio rerio*), les rongeurs (principalement les souris et les rats), le nématode *Caenorhabditis elegans* ainsi que certaines espèces d'oiseaux et de poissons sauvages. Chacun de ces modèles présente des caractéristiques biologiques particulières

permettant l'étude de différents aspects de la toxicité des PFAS (**Truong et al., 2022 ; Zhou et al., 2023 ; Benson et al., 2026**).

3.1.2. Principaux modèles biologiques utilisés

a. Le poisson-zèbre (*Danio rerio*)

Le poisson-zèbre (*Danio rerio*) est devenu un modèle de référence pour l'évaluation de la toxicité des PFAS en raison de son développement rapide, de sa transparence embryonnaire et de sa proximité génétique avec les autres vertébrés. Ce modèle permet le criblage à haut débit d'un grand nombre de composés et contribue à l'identification des PFAS nécessitant des investigations plus approfondies chez les mammifères (**OCDE, 2018**).

La plus vaste étude réalisée à ce jour sur le poisson-zèbre a évalué 139 PFAS différents et a montré que près de 35 % des composés testés présentaient une activité biologique mesurable, se traduisant par des anomalies morphologiques ou comportementales. Les résultats ont mis en évidence une toxicité variable selon la structure chimique des PFAS, certains groupes fonctionnels, notamment les sulfonamides fluorés, étant associés à une bioactivité plus élevée (**Truong et al., 2022**).

Parmi les composés étudiés, le fluorooctane sulfonamide (FOSA) s'est distingué par sa forte toxicité développementale. Plusieurs travaux ont montré que ce composé peut induire des anomalies du développement embryonnaire, des modifications morphologiques ainsi que des altérations comportementales chez les larves de poisson-zèbre (Dasgupta et al., 2020 ; Han et al., 2021 ; Truong et al., 2022). Cette toxicité élevée pourrait être liée à sa forte capacité de bioaccumulation comparativement à d'autres PFAS (**Han et al., 2021 ; Rericha et al., 2022a**).

Les études menées sur le poisson-zèbre ont également montré que plusieurs sous-classes de PFAS, notamment les PFCAs, les PFSA et certains composés fluorotélomères, peuvent provoquer des perturbations du développement et du comportement. Toutefois, les observations réalisées à l'échelle de l'organisme ne permettent pas toujours d'identifier précisément les mécanismes moléculaires responsables de ces effets. Des approches complémentaires, notamment transcriptomiques et omiques, restent donc nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes de toxicité des PFAS (**Rericha et al., 2021 ; Rericha et al., 2023**).

b. Les rongeurs (souris et rats)

Les souris représentent l'un des modèles mammifères les plus utilisés dans l'étude de la toxicité des PFAS en raison de leur proximité physiologique avec l'Homme. Elles permettent d'évaluer les processus toxicocinétiques ainsi que les effets systémiques résultant d'expositions aiguës ou chroniques. Des modèles pharmacocinétiques physiologiquement fondés (PBTK) ont été développés afin de décrire l'absorption, la distribution et l'accumulation des PFAS selon différentes voies d'exposition, notamment orale, nasale et cutanée. Les résultats indiquent que la voie orale constitue généralement la principale voie d'absorption, suivie des voies nasale et cutanée (**Zhou et al., 2023**).

Ces modèles ont permis de reproduire avec précision les concentrations de PFAS observées dans le plasma et différents tissus après des expositions uniques ou répétées. Ils constituent également des outils précieux pour extrapoler les données obtenues chez l'animal vers l'Homme et améliorer l'évaluation des risques associés aux expositions environnementales réelles. Les études réalisées chez la souris ont ainsi contribué à une meilleure compréhension de la toxicocinétique des PFAS et de leur potentiel de bioaccumulation dans l'organisme (**Zhou et al., 2023**).

c. *Caenorhabditis elegans*

Le nématode *Caenorhabditis elegans* est largement utilisé comme modèle alternatif en toxicologie environnementale. Sa facilité d'élevage, son cycle de vie court et la connaissance approfondie de son génome en font un outil particulièrement adapté à l'étude des effets biologiques des PFAS. Des études récentes ont utilisé ce modèle pour évaluer la neurotoxicité induite par différents PFAS. Les résultats ont révélé une dégénérescence des neurones dopaminergiques accompagnée d'altérations comportementales, démontrant la sensibilité de ce modèle aux effets neurotoxiques de ces substances (**Clark et al., 2024**).

Parmi les composés étudiés, le PFOS a présenté la toxicité la plus élevée, suivi du PFHxS, du PFHxA et du PFOA. Les expositions ont entraîné des lésions neuronales progressives ainsi que des perturbations fonctionnelles affectant la transmission dopaminergique (**Sammi et al., 2019 ; Currie et al., 2023**). Ces observations confirment que les différents PFAS ne présentent pas le même potentiel neurotoxique.

Au-delà de l'évaluation des effets neurotoxiques, *C. elegans* constitue également un modèle intéressant pour explorer les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la toxicité des PFAS. Son utilisation permet ainsi d'obtenir des informations complémentaires à celles fournies par les modèles vertébrés et contribue à une meilleure compréhension des effets des PFAS sur le système nerveux (**Benson et al., 2026**).

3.1.3. Principaux effets toxiques des PFAS observés in vivo

a. Toxicité reproductive

Les études réalisées sur différents modèles animaux ont mis en évidence des effets délétères des PFAS sur la reproduction et le développement. Chez *Caenorhabditis elegans*, le PFOS apparaît plus toxique que le PFOA, entraînant une diminution de la descendance, un allongement du temps de génération ainsi que des altérations du développement gonadique. Ces effets sont particulièrement marqués lors d'expositions précoces, suggérant une sensibilité accrue des stades larvaires aux PFAS (**Sana et al., 2021 ; Chaudhry et al., 2022 ; Ma et al., 2023**).

Les mécanismes impliqués semblent notamment liés à l'augmentation du stress oxydatif. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) perturbent l'expression de nombreux gènes impliqués dans la méiose, la spermatogenèse et l'activation des spermatozoïdes, conduisant à une réduction de la fertilité (**Ma et al., 2023**).

Chez les mammifères, plusieurs études *in vivo* réalisées chez le rat, la souris et le lapin ont montré que l'exposition au PFOS durant la gestation peut provoquer des effets tératogènes tels qu'une diminution du poids fœtal, des retards d'ossification, des anomalies cardiaques ainsi qu'une augmentation de la mortalité néonatale.

Chez les mammifères, plusieurs études *in vivo* réalisées chez le rat, la souris et le lapin ont montré que l'exposition au PFOS durant la gestation peut provoquer des effets tératogènes tels qu'une diminution du poids fœtal, des retards d'ossification, des anomalies cardiaques ainsi qu'une augmentation de la mortalité néonatale (**Mayilswami et al., 2025**).

Chez l'être humain, l'exposition aux PFAS a été associée à des perturbations du système reproducteur masculin et féminin. Des modifications des concentrations hormonales, une diminution de la qualité du sperme, des troubles de la spermatogenèse ainsi qu'une réduction de la fertilité ont été rapportées chez l'homme. Chez la femme, l'exposition aux PFAS a été associée à des irrégularités menstruelles,

une diminution de la fertilité, un risque accru de prééclampsie et un faible poids de naissance. Certaines études suggèrent également une association avec des pathologies gynécologiques telles que l'endométriose et les kystes ovariens (**Mayilswami et al., 2025**).

b. Immunotoxicité

Les PFAS sont reconnus comme des perturbateurs du système immunitaire capables d'altérer les mécanismes de défense de l'organisme. Chez *C. elegans*, plusieurs études ont montré que l'exposition au PFOS réduit l'expression de gènes impliqués dans l'immunité innée et augmente la susceptibilité aux infections bactériennes (**Mangu et al., 2022 ; Ma et al., 2023**).

Les PFAS peuvent également modifier la virulence de certaines bactéries pathogènes, notamment *Staphylococcus aureus*, en influençant l'expression de facteurs de virulence. Ces modifications contribuent à accroître la vulnérabilité de l'hôte face aux infections (**Mangu et al., 2022**).

Chez l'Homme, de nombreuses études suggèrent que les PFAS affectent la fonction immunitaire en perturbant la production de cytokines impliquées dans la régulation des réponses inflammatoires. Cette dysrégulation immunitaire pourrait favoriser le développement de maladies allergiques telles que l'asthme, la rhinite allergique ou l'eczéma, particulièrement chez les populations exposées de manière chronique (**Van Larebeke et al., 2023 ; Mayilswami et al., 2025**).

c. Toxicité hépatique

Le foie constitue l'un des principaux organes cibles des PFAS en raison de son rôle central dans le métabolisme et la détoxification des substances chimiques. De nombreuses études expérimentales ont montré que les PFAS historiques, notamment le PFOA et le PFOS, ainsi que certains composés de remplacement comme le GenX, peuvent induire d'importantes altérations hépatiques chez les animaux de laboratoire (**Blake et Fenton, 2020 ; Fenton et al., 2021 ; Zhang et al., 2024**).

Les mécanismes de toxicité hépatique des PFAS impliquent notamment l'activation de voies de signalisation dépendantes et indépendantes du récepteur PPAR α , conduisant à des perturbations du métabolisme lipidique, du métabolisme énergétique et de l'homéostasie des acides biliaires. Ces altérations peuvent favoriser le développement de dyslipidémies, de troubles métaboliques et de maladies hépatiques, notamment la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) (**Armstrong et Guo, 2019 ; Fenton et al., 2021**).

Des études réalisées chez la souris ont montré qu'une exposition au PFOA ou au GenX pendant la gestation provoque une augmentation du poids du foie ainsi que diverses modifications histologiques et cellulaires, notamment une vacuolisation des hépatocytes, une augmentation du nombre de mitochondries et de peroxysomes et une diminution des réserves de glycogène. Ces effets ont également été observés chez la descendance exposée durant la vie fœtale, suggérant que l'exposition précoce aux PFAS peut programmer des altérations métaboliques persistantes à l'âge adulte (**Blake et al., 2020 ; Cope et al., 2021 ; Zhang et al., 2024**).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que même des expositions chroniques à de faibles concentrations de mélanges de PFAS peuvent induire des altérations histologiques du foie. Les principales lésions observées comprennent une hypertrophie hépatique, une vacuolisation des hépatocytes et une désorganisation de l'architecture hépatique, témoignant de la sensibilité particulière du foie aux effets toxiques des PFAS (**Chen et al., 2022 ; Zhang et al., 2024**).

d. Toxicité rénale

Le rein représente un autre organe cible majeur des PFAS en raison de son implication dans leur élimination et de leur capacité à s'accumuler dans les tissus rénaux. Chez l'Homme, l'exposition chronique au PFOA a été associée à plusieurs facteurs de risque de maladie rénale chronique, notamment une augmentation du cholestérol total et du cholestérol LDL, une élévation de l'acide urique, une résistance à l'insuline, un syndrome métabolique ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle (**Liu et al., 2023**). Toutefois, malgré ces associations, les résultats concernant le lien direct entre l'exposition au PFOA et la maladie rénale chronique demeurent parfois contradictoires selon les populations étudiées.

Plusieurs travaux ont également examiné la relation entre les PFAS et le cancer du rein. Bien que certaines études suggèrent une association entre l'exposition au PFOA et un risque accru de carcinome à cellules rénales, les données disponibles restent encore limitées (**Steenland et al., 2022 ; Liu et al., 2023**).

Chez la souris, une exposition aiguë au PFOA a été associée à des modifications épigénétiques du tissu rénal ainsi qu'à l'activation précoce de processus fibrogènes susceptibles de favoriser l'apparition de lésions rénales chroniques (**Rashid et al., 2020 ; Liu et al., 2023**).

Par ailleurs, des études menées chez la carpe ont montré que le PFOA altère la barrière de filtration glomérulaire en provoquant des lésions de l'endothélium, de la membrane basale et des podocytes. Ces altérations favorisent une fuite protéique dans les urines et témoignent d'une atteinte directe des structures rénales (Manera *et al.*, 2022 ; Manera *et al.*, 2023).

3.1.4. Avantages de l'approche *in vivo*

L'approche *in vivo* présente de nombreux avantages dans l'évaluation toxicologique des substances chimiques, notamment des PFAS. Contrairement aux autres approches, elle permet d'étudier les effets d'un contaminant dans un organisme vivant complet, en prenant en compte la complexité des interactions biologiques entre les différents organes et systèmes physiologiques. Cette approche intègre l'ensemble des processus toxicocinétiques, incluant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des substances, offrant ainsi une vision plus réaliste de leur devenir dans l'organisme (Zhou *et al.*, 2023 ; Papathanasiou *et al.*, 2026). Les études *in vivo* permettent également d'évaluer les effets systémiques et chroniques résultant d'expositions prolongées, ainsi que les conséquences sur la croissance, la reproduction, le développement, le système immunitaire et le comportement. Elles contribuent en outre à l'identification des organes cibles et des mécanismes biologiques impliqués dans la toxicité des PFAS, notamment les perturbations endocriniennes, les réponses inflammatoires et le stress oxydatif (Ma *et al.*, 2023 ; Roth *et al.*, 2021).

3.1.5. Limites des études *in vivo* et lacunes des données

Malgré l'augmentation considérable du nombre d'études consacrées aux PFAS au cours des dernières années, plusieurs limites continuent de restreindre la compréhension complète de leur toxicité. Bien que des bases de données spécialisées, telles que PFAS-Tox ou le projet EPA/EHP PFAS-150, aient permis de rassembler un grand volume de données toxicologiques, l'harmonisation des résultats demeure insuffisante. Les différences méthodologiques entre les études, les variations des doses d'exposition et l'absence d'indicateurs normalisés compliquent les comparaisons directes et limitent l'intégration des connaissances disponibles (Papathanasiou *et al.*, 2026).

Une première limite concerne la représentativité des niveaux d'exposition utilisés dans les études expérimentales. Les concentrations testées dans les modèles *in vitro* et *in vivo* sont souvent supérieures à celles observées dans les populations humaines exposées dans des

conditions environnementales réelles. Cette différence soulève des questions quant à l'extrapolation des résultats expérimentaux aux scénarios d'exposition rencontrés chez l'Homme. Bien que certaines populations professionnelles ou vivant à proximité de sites contaminés puissent présenter des niveaux d'exposition élevés, les concentrations utilisées dans de nombreuses études demeurent parfois éloignées des conditions réelles d'exposition **(Papathanasiou et al., 2026)**.

Une deuxième limite réside dans le manque de données relatives aux mélanges de PFAS. En effet, l'exposition humaine se produit rarement à un seul composé mais plutôt à des mélanges complexes de substances appartenant à cette famille chimique. Pourtant, la majorité des études toxicologiques évaluent les effets de composés individuels. Les interactions potentielles entre PFAS, qu'elles soient synergiques, additives ou antagonistes, restent encore insuffisamment documentées. Cette lacune constitue un obstacle majeur à l'évaluation réaliste des risques sanitaires associés à l'exposition environnementale aux PFAS **(Papathanasiou et al., 2026)**.

Par ailleurs, les connaissances concernant les PFAS de substitution demeurent limitées. Si certains composés, tels que le HFPO-DA (GenX) ou le 6:2 Cl-PFESA, font désormais l'objet d'un nombre croissant d'études, de nombreuses alternatives récemment introduites sur le marché restent peu caractérisées. Les résultats disponibles montrent que leur toxicité peut varier considérablement selon leur structure chimique et que certaines alternatives peuvent présenter des effets toxiques comparables à ceux des PFAS traditionnels. Ces observations soulignent la nécessité d'évaluer systématiquement l'ensemble des nouvelles générations de PFAS avant de les considérer comme des substituts plus sûrs **(Papathanasiou et al., 2026)**.

Une autre difficulté concerne l'hétérogénéité des méthodes de rapport utilisées dans les études toxicologiques. Les unités de mesure, les protocoles expérimentaux, les paramètres évalués et les approches statistiques diffèrent souvent d'une étude à l'autre. Cette absence de standardisation réduit la comparabilité des résultats et complique l'identification de seuils d'exposition fiables ou de relations dose-effet robustes **(Papathanasiou et al., 2026)**.

Enfin, plusieurs catégories d'effets toxiques demeurent insuffisamment documentées pour de nombreux PFAS. Certaines thématiques, telles que la cancérogénicité, les effets neurotoxiques à long terme ou les mécanismes moléculaires impliqués dans la toxicité chronique, nécessitent encore des investigations approfondies. De plus, la majorité des données disponibles concernent un nombre limité de PFAS, alors que plusieurs milliers de

composés appartiennent à cette famille chimique. Face à ces limites, le développement d'approches complémentaires apparaît indispensable. L'intégration de méthodes de toxicologie computationnelle, telles que la modélisation QSAR, les outils de priorisation toxicologique et les approches fondées sur l'intelligence artificielle, pourrait contribuer à améliorer la prédiction de la toxicité des PFAS et à orienter plus efficacement les recherches expérimentales futures. La combinaison des approches *in vivo*, *in vitro* et *in silico* représente ainsi une stratégie prometteuse pour combler les lacunes actuelles et renforcer l'évaluation des risques liés aux PFAS (Papathanasiou *et al.*, 2026).

3.2. Approche *in silico*

3.2.1. Principes généraux de l'approche *in silico*

L'approche *in silico* désigne l'ensemble des méthodes informatiques utilisées pour étudier, modéliser et prédire les propriétés biologiques, chimiques et toxicologiques des substances à l'aide d'outils numériques et de modèles mathématiques. Le terme *in silico*, dérivé du latin et faisant référence au silicium utilisé dans la fabrication des puces électroniques, est employé pour distinguer ces approches des méthodes expérimentales *in vivo* et *in vitro* (Chouaïkhi *et al.*, 2022 ; Merriam-Webster Dictionary, 2022).

Avec les progrès de l'informatique, de la bioinformatique et de la chimoinformatique, les approches *in silico* occupent aujourd'hui une place essentielle dans l'évaluation toxicologique des substances chimiques. Elles reposent sur l'exploitation de données expérimentales existantes, issues notamment des études *in vivo* et *in vitro*, afin de développer des modèles capables de prédire le comportement des molécules, leurs interactions biologiques ainsi que leurs effets potentiellement toxiques. Ces méthodes permettent d'explorer un grand nombre de substances en un temps réduit et contribuent à l'identification précoce des composés présentant un risque pour la santé humaine ou l'environnement (Chouaïkhi *et al.*, 2022).

Dans le domaine des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS), les approches *in silico* constituent des outils particulièrement utiles compte tenu du nombre très élevé de composés appartenant à cette famille chimique. Alors que seules quelques dizaines de PFAS ont fait l'objet d'études toxicologiques approfondies, plusieurs milliers de substances restent encore insuffisamment caractérisées. Les méthodes computationnelles permettent ainsi de hiérarchiser les composés selon leur potentiel toxique, d'identifier des mécanismes d'action probables et d'orienter les investigations expérimentales vers les substances les plus préoccupantes (Papathanasiou *et al.*, 2026).

Par ailleurs, le développement des approches *in silico* s'inscrit dans les principes des « 3R » (Replacement, Reduction et Refinement), proposés par **Russell et Burch en 1959**, qui visent à remplacer, réduire et améliorer l'utilisation des animaux dans la recherche scientifique. Ces méthodes sont aujourd'hui considérées comme des outils complémentaires aux approches expérimentales traditionnelles et participent activement à une évaluation plus rapide, plus économique et plus éthique de la toxicité des substances chimiques (**Chouaïkhi et al., 2022**).

3.2.2. Intérêt de l'approche *in silico* dans l'évaluation toxicologique des PFAS.

a. Réduction de l'expérimentation animale

L'un des principaux avantages des approches *in silico* réside dans leur capacité à réduire le recours aux expérimentations animales. En utilisant des modèles informatiques fondés sur des données toxicologiques déjà disponibles, il est possible d'estimer les effets potentiels d'un grand nombre de substances sans avoir systématiquement recours à des essais sur les animaux. Cette contribution est particulièrement importante dans le contexte des PFAS, compte tenu du nombre élevé de composés nécessitant une évaluation toxicologique (**Chouaïkhi et al., 2022**).

b. Réduction des coûts et gain de temps

Les études toxicologiques traditionnelles exigent souvent des ressources financières importantes ainsi que des périodes d'expérimentation prolongées. À l'inverse, les approches *in silico* permettent d'obtenir rapidement des informations préliminaires sur les propriétés biologiques et toxicologiques des substances chimiques. Elles facilitent ainsi l'identification des composés prioritaires à étudier expérimentalement et contribuent à optimiser l'allocation des ressources de recherche (**Chouaïkhi et al., 2022**).

c. Évaluation d'un grand nombre de substances

La famille des PFAS comprend plusieurs milliers de composés possédant des structures chimiques variées. L'évaluation expérimentale individuelle de l'ensemble de ces substances apparaît difficilement réalisable. Les méthodes *in silico* permettent de réaliser un criblage rapide de vastes ensembles de molécules et d'identifier celles présentant le plus fort potentiel toxique ou bioaccumulable. Cette capacité constitue un atout majeur pour les programmes de surveillance environnementale et les démarches réglementaires (**Papathanasiou et al., 2026**).

d. Prédiction des propriétés toxicologiques

Les outils de modélisation informatique permettent de prédire diverses propriétés toxicologiques, notamment la toxicité hépatique, rénale, reproductive, immunitaire ou encore les perturbations endocriniennes. Ces prédictions reposent sur les relations existant entre la structure chimique des molécules et leurs effets biologiques. Les modèles computationnels peuvent également fournir des informations sur le devenir des substances dans l'organisme, notamment leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur élimination (ADME) (Hubert *et al.*, 2022).

e. Contribution à la compréhension des mécanismes de toxicité

Au-delà de la simple prédiction des effets toxiques, les approches *in silico* permettent d'explorer les mécanismes moléculaires impliqués dans la toxicité des PFAS. Grâce aux analyses de réseaux biologiques, au docking moléculaire ou encore aux méthodes de toxicogénomique, il est possible d'identifier les gènes, protéines et voies de signalisation susceptibles d'être affectés par ces substances. Ces informations contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes d'action des PFAS et facilitent l'interprétation des résultats obtenus lors des études expérimentales (Baralić *et al.*, 2024 ; Papathanasiou *et al.*, 2026).

f. Contribution à l'évaluation des risques

Les approches *in silico* jouent également un rôle croissant dans les stratégies modernes d'évaluation des risques chimiques. En combinant les données issues des études *in vivo*, *in vitro* et computationnelles, elles permettent d'améliorer la priorisation des substances préoccupantes et d'orienter les décisions réglementaires. Dans le cas des PFAS, ces outils apparaissent particulièrement pertinents pour accélérer l'évaluation toxicologique des nombreuses substances encore insuffisamment étudiées et pour soutenir le développement de stratégies de gestion des risques fondées sur des bases scientifiques solides (Papathanasiou *et al.*, 2026).

3.2.3. Principales méthodes *in silico* utilisées dans l'étude des PFAS

Les approches *in silico* reposent sur un ensemble d'outils computationnels permettant d'analyser les propriétés chimiques et biologiques des substances ainsi que de prédire leurs effets potentiels sur les organismes vivants. Dans le domaine des PFAS, ces méthodes sont particulièrement utiles pour évaluer rapidement un grand nombre de composés, identifier

leurs cibles biologiques potentielles et orienter les études expérimentales vers les substances les plus préoccupantes. Parmi les approches les plus utilisées figurent les modèles QSAR, la modélisation moléculaire, le docking moléculaire ainsi que les méthodes d'intelligence artificielle et d'apprentissage automatique (Chouaïkhi *et al.*, 2022 ; Papathanasiou *et al.*, 2026).

a. Modèles QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship)

Les modèles QSAR reposent sur le principe selon lequel la structure chimique d'une molécule est directement liée à ses propriétés biologiques et toxicologiques. Ces approches utilisent des relations mathématiques et statistiques pour établir des corrélations entre des descripteurs moléculaires (structure, taille, polarité, hydrophobicité, etc.) et une activité biologique donnée (Chouaïkhi *et al.*, 2022).

Dans le contexte des PFAS, les modèles QSAR sont largement utilisés pour prédire la toxicité de substances pour lesquelles les données expérimentales sont limitées ou inexistantes. Ils permettent notamment d'estimer la bioaccumulation, la persistance environnementale, la toxicité hépatique, la toxicité reproductive ainsi que les perturbations endocriniennes potentielles. Ces modèles constituent ainsi des outils précieux pour la priorisation des PFAS nécessitant une évaluation toxicologique approfondie (Papathanasiou *et al.*, 2026).

L'un des principaux avantages des modèles QSAR réside dans leur rapidité d'exécution et leur faible coût comparativement aux essais expérimentaux. Toutefois, leur fiabilité dépend fortement de la qualité des données utilisées pour leur développement et leur validation (Chouaïkhi *et al.*, 2022).]

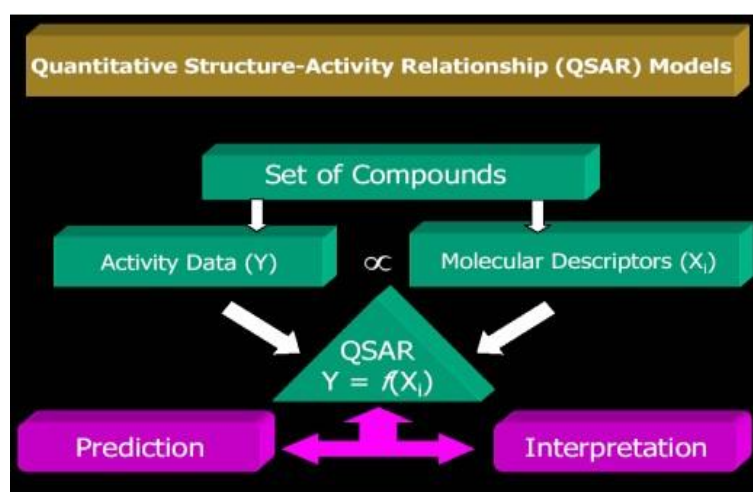


Figure 3 : Modèle QSAR (Chouaïkhi *et al.*,2022).

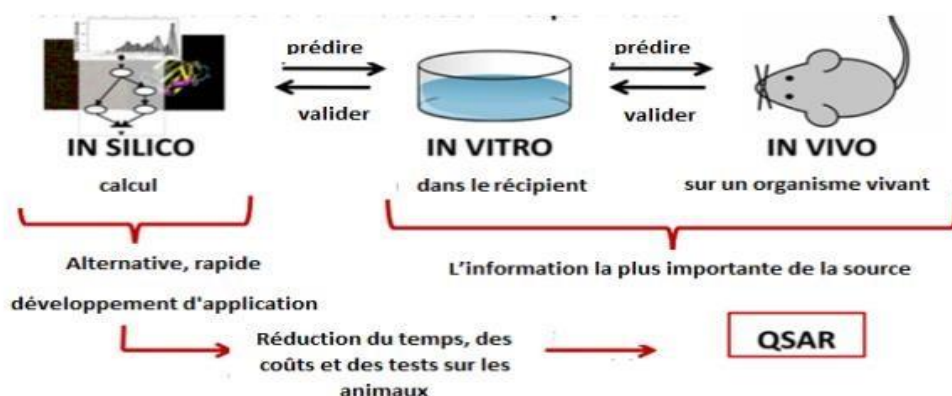


Figure 4 : Importance du modèle QSAR (Badaoui, 2019)

b. Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire regroupe un ensemble de techniques informatiques permettant de représenter et d'étudier la structure tridimensionnelle des molécules ainsi que leurs interactions avec différents systèmes biologiques. Cette approche fournit des informations détaillées sur les propriétés physicochimiques des substances et contribue à une meilleure compréhension de leurs mécanismes d'action (**Kadri *et al.*, 2021 ; Chouaïkhi *et al.*, 2022**).

Dans l'étude des PFAS, la modélisation moléculaire est utilisée pour analyser les interactions entre ces composés et différentes protéines impliquées dans leur toxicité, notamment les récepteurs nucléaires, les protéines de transport et les enzymes métaboliques. Elle permet également d'évaluer la stabilité des complexes moléculaires formés et d'identifier les mécanismes susceptibles de conduire à des effets toxiques.

Parmi les principales approches de modélisation moléculaire figurent :

1. Méthodes quantiques

Les méthodes quantiques reposent sur les principes de la mécanique quantique et permettent d'étudier la distribution électronique des molécules. Elles sont particulièrement utiles pour analyser les propriétés chimiques fondamentales et les mécanismes réactionnels impliquant les PFAS (**Kadri *et al.*, 2021**).

2. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire représente les atomes comme des particules reliées par des liaisons assimilées à des ressorts. Cette approche permet de calculer l'énergie d'une molécule et

d'étudier sa conformation tridimensionnelle avec un coût computationnel relativement faible (Chouaïkhi *et al.*, 2022).

3. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire simule le mouvement des atomes au cours du temps en appliquant les lois de la mécanique classique. Cette méthode est largement utilisée pour étudier la stabilité des interactions entre les PFAS et leurs cibles biologiques ainsi que pour comprendre les changements conformationnels impliqués dans les processus toxiques (Kadri *et al.*, 2021).

c. Docking moléculaire

Le docking moléculaire, également appelé amarrage moléculaire, est une méthode informatique permettant de prédire les interactions entre une molécule et une cible biologique telle qu'une protéine, une enzyme ou un récepteur. Cette technique vise à déterminer la position la plus favorable d'un ligand au sein du site de liaison de sa cible ainsi qu'à estimer la force de l'interaction entre les deux partenaires moléculaires (Lamri *et al.*, 2021).

Dans l'étude des PFAS, le docking moléculaire est utilisé pour identifier les protéines susceptibles d'interagir avec ces composés et pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires responsables de leurs effets toxiques. Cette approche contribue notamment à l'étude des interactions avec les récepteurs nucléaires, les protéines impliquées dans le métabolisme lipidique ainsi que les protéines associées aux processus inflammatoires et endocriniens (Lamri *et al.*, 2021).

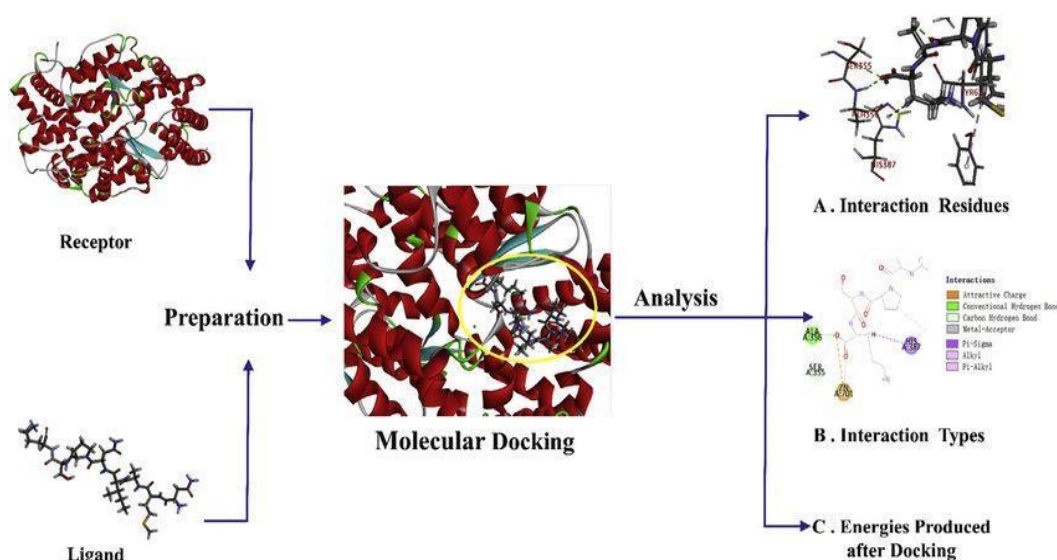


Figure 5 : Procédures générales pour l'amarrage moléculaire (Lamri *et al.*, 2021).

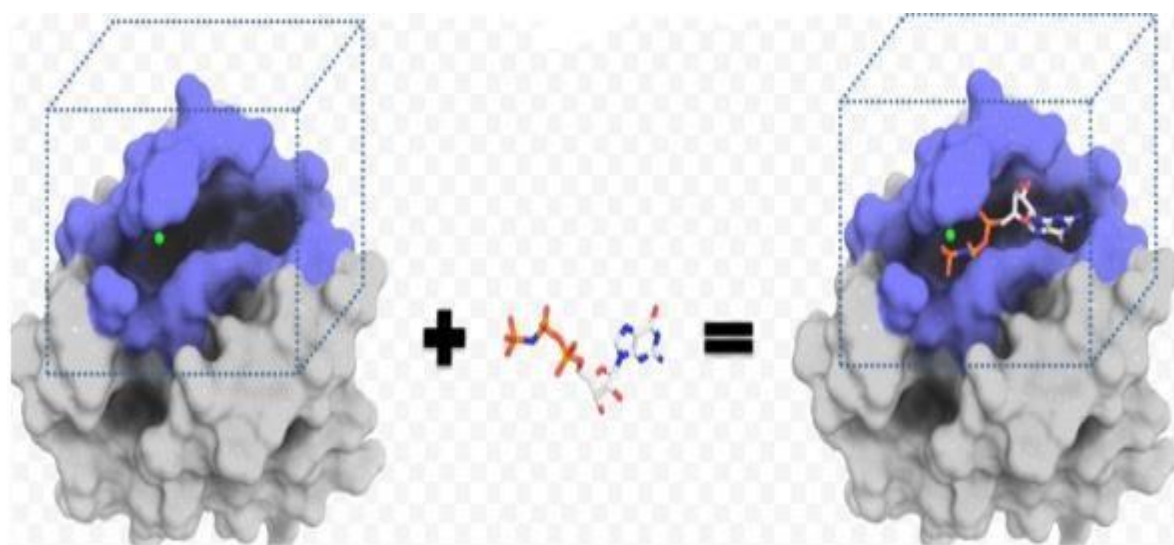


Figure 6 : La représentation schématique du docking de deux molécules (Allam, 2020).

Selon le niveau de flexibilité pris en compte au cours de la simulation, plusieurs types de docking peuvent être distingués :

1. Docking rigide

Le docking rigide considère la structure du ligand et de la cible comme fixes durant l'ensemble de la simulation. Cette méthode est rapide mais ne reproduit qu'imparfaitement la flexibilité naturelle des biomolécules (Lamri *et al.*, 2021).

2. Docking flexible

Le docking flexible prend en compte les modifications conformationnelles du ligand au cours de l'interaction. Il permet une représentation plus réaliste des interactions moléculaires et fournit généralement des prédictions plus précises (Bitencourt *et al.*, 2019).

3. Docking semi-flexible

Le docking semi-flexible constitue une approche intermédiaire dans laquelle seule une partie des molécules étudiées est autorisée à changer de conformation durant la simulation. Cette stratégie permet de concilier précision et coût de calcul (Lamri *et al.*, 2021).

d. Intelligence artificielle et apprentissage automatique

L'intelligence artificielle (IA) et les méthodes d'apprentissage automatique (*Machine Learning*) occupent une place croissante dans l'évaluation toxicologique des PFAS. Ces

approches permettent d'analyser de vastes ensembles de données chimiques, biologiques et toxicologiques afin d'identifier des relations complexes difficilement détectables par les méthodes statistiques classiques (**Li et al., 2026 ; Papathanasiou et al., 2026**).

Les algorithmes de *Machine Learning* peuvent être utilisés pour prédire la toxicité de nouveaux PFAS, identifier des biomarqueurs d'exposition ou encore déterminer les mécanismes moléculaires impliqués dans leurs effets biologiques. Parmi les méthodes les plus utilisées figurent les forêts aléatoires (*Random Forest*), les réseaux de neurones artificiels, les modèles XGBoost ainsi que les approches hybrides combinant plusieurs algorithmes (**Li et al., 2026**).

3.2.4. Applications des approches *in silico* à l'évaluation de la toxicité des PFAS

a. Toxicité reproductive

Les approches *in silico* ont permis d'améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les effets des PFAS sur le système reproducteur. En combinant les outils de bioinformatique, la toxicogénomique, l'apprentissage automatique (*Machine Learning*) et la dynamique moléculaire, plusieurs études ont identifié des cibles biologiques susceptibles d'être impliquées dans les altérations de la fertilité induites par ces substances (**Li et al., 2026**).

Une étude récente menée par **Li et al. (2026)** a utilisé une approche intégrée fondée sur l'exploitation de bases de données toxicologiques et biologiques afin d'identifier les mécanismes associés à la diminution de la réserve ovarienne (*Diminished Ovarian Reserve*, DOR) induite par les PFAS. Les analyses ont mis en évidence plusieurs cibles moléculaires impliquées dans l'apoptose cellulaire, le stress oxydatif et les dysfonctionnements mitochondriaux. Grâce à des modèles avancés d'apprentissage automatique combinant les algorithmes Random Forest, LASSO et XGBoost, trois gènes clés ont été identifiés : GSTP1, PRDX5 et TGFBR1.

Les analyses fonctionnelles ont montré que ces gènes interviennent dans les mécanismes de défense antioxydante, la régulation du stress cellulaire et la signalisation médiée par le facteur de croissance transformant β (TGF- β). Les simulations de dynamique moléculaire ont confirmé la stabilité des interactions entre les PFAS et ces cibles biologiques, suggérant leur implication potentielle dans les perturbations hormonales et la dégradation progressive de la fonction ovarienne (**Li et al., 2026**).

b. Immunotoxicité

Les approches *in silico* ont également permis d'étudier l'impact des PFAS sur le système immunitaire. Les analyses toxicogénomiques indiquent que plusieurs PFAS sont susceptibles de modifier l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire et les processus inflammatoires (**Baralić et al., 2024**).

Les résultats montrent que certains composés, notamment le PFDA et le PFUnDA, peuvent perturber l'expression de gènes participant à l'immunité innée et adaptative. Parmi les cibles identifiées figure le gène MBL2, impliqué dans la reconnaissance des agents pathogènes et l'activation des mécanismes de défense immunitaire. Les analyses de réseaux biologiques suggèrent que l'exposition aux PFAS pourrait influencer plusieurs processus cellulaires liés à la régulation de l'inflammation, à la prolifération cellulaire et à la réponse immunitaire. Ces perturbations moléculaires pourraient contribuer à une diminution de l'efficacité des défenses immunitaires et à une augmentation de la susceptibilité aux infections ou à certaines pathologies inflammatoires (**Baralić et al., 2024**).

c. Hépatotoxicité

Des analyses toxicogénomiques et ADMET (*Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité*) ont montré que plusieurs PFAS sont capables d'interagir avec des voies de signalisation essentielles au métabolisme lipidique hépatique. Parmi celles-ci, la voie médiée par le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes alpha (PPAR α) apparaît comme l'une des plus fréquemment affectées. L'activation anormale de cette voie peut entraîner des perturbations du métabolisme des lipides, de la β -oxydation des acides gras et de l'homéostasie énergétique hépatique (**Baralić et al., 2024**).

Plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme lipidique ont été identifiés comme cibles potentielles des PFAS, notamment PPARA, FABP1, APOA2, PLIN2 et EHHADH. Les analyses de réseaux moléculaires ont montré que les perturbations de ces gènes peuvent favoriser le développement de troubles métaboliques, de stéatose hépatique et d'autres formes de lésions hépatiques associées à une exposition prolongée aux PFAS (**Baralić et al., 2024**).

Ces observations démontrent que les outils *in silico* constituent des moyens efficaces pour explorer les mécanismes de l'hépatotoxicité et identifier les voies biologiques les plus sensibles à l'exposition aux PFAS.

d. Toxicité rénale

Les approches *in silico* ont permis d'explorer les mécanismes moléculaires susceptibles d'être impliqués dans les atteintes rénales associées à l'exposition aux PFAS (**Baralić et al., 2024**).

Les analyses ADMET ont montré que plusieurs PFAS possèdent un potentiel néphrotoxique élevé et présentent une forte affinité pour les protéines plasmatiques, ce qui favorise leur persistance dans l'organisme. Les études toxicogénomiques ont mis en évidence des associations entre l'exposition aux PFAS et diverses pathologies rénales, notamment la nécrose tubulaire aiguë, la fibrose rénale et l'insuffisance rénale chronique (**Baralić et al., 2024**).

Les analyses fonctionnelles suggèrent également que les perturbations des voies métaboliques régulées par PPAR α pourraient jouer un rôle important dans le développement des lésions rénales. L'altération du métabolisme énergétique et lipidique induite par les PFAS contribuerait ainsi aux dysfonctionnements cellulaires observés au niveau du tissu rénal (**Baralić et al., 2024**).

4.3.5. Forces et limites des approches *in silico*

Les approches *in silico* occupent aujourd'hui une place essentielle dans l'évaluation toxicologique des substances chimiques, notamment des PFAS. Leur principal avantage réside dans leur capacité à analyser rapidement un grand nombre de composés tout en réduisant considérablement les coûts et le recours à l'expérimentation animale. Elles permettent également d'exploiter efficacement les données issues des études *in vivo* et *in vitro* afin de prédire les propriétés toxicologiques, de hiérarchiser les substances prioritaires et d'identifier les mécanismes biologiques potentiellement impliqués dans leur toxicité (**Chouaïkhi et al., 2022 ; Papathanasiou et al., 2026**).

Par ailleurs, les méthodes computationnelles offrent la possibilité d'évaluer des milliers de PFAS pour lesquels les données expérimentales demeurent limitées. Les modèles QSAR, les analyses toxicogénomiques, le docking moléculaire et les outils d'intelligence artificielle contribuent ainsi à accélérer l'identification des substances présentant les risques les plus élevés pour la santé humaine et l'environnement (**Li et al., 2026 ; Baralić et al., 2024**).

Cependant, malgré leurs nombreux avantages, les approches *in silico* présentent certaines limites. La fiabilité des prédictions dépend fortement de la qualité, de la quantité et de la représentativité des données utilisées pour construire les modèles. Les résultats obtenus

peuvent être moins précis pour les PFAS peu étudiés ou pour les composés dont les mécanismes de toxicité sont encore mal connus (**Papathanasiou et al., 2026**).

De plus, ces méthodes ne permettent pas de reproduire intégralement la complexité biologique observée chez les organismes vivants. Les interactions entre organes, les phénomènes toxicocinétiques, les réponses immunitaires complexes ainsi que les effets chroniques à long terme restent difficiles à modéliser de manière exhaustive. Par conséquent, les prédictions issues des approches *in silico* doivent généralement être validées par des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* afin de garantir leur pertinence biologique et toxicologique (**Chouaikhi et al., 2022 ; Papathanasiou et al., 2026**).

Conclusion et perspectives

L'objectif de ce travail était d'examiner les connaissances actuelles concernant la toxicité des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) à travers deux approches complémentaires : les études *in silico* et les études *in vivo*. Cette analyse visait à mieux comprendre les mécanismes d'action de ces contaminants persistants ainsi qu'à évaluer l'apport et les limites de chacune de ces méthodes dans l'évaluation du risque toxicologique.

Les données examinées montrent que les PFAS constituent une famille complexe de contaminants environnementaux capables d'affecter plusieurs systèmes biologiques. Les effets les plus fréquemment rapportés concernent l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité, l'immunotoxicité, et les perturbations endocriniennes,. Toutefois, l'ampleur de ces effets varie selon la structure chimique, la longueur de chaîne, les propriétés physicochimiques et les niveaux d'exposition.

Les approches *in silico* se sont révélées particulièrement utiles pour prédire les interactions moléculaires entre les PFAS et différentes cibles biologiques, identifier des voies de signalisation potentiellement affectées et mieux comprendre les mécanismes impliqués dans leur toxicité. Elles offrent des avantages considérables en termes de rapidité, de coût et de réduction de l'expérimentation animale. Néanmoins, ces approches reposent sur des modèles théoriques dont les prédictions nécessitent une validation expérimentale.

Parallèlement, les études *in vivo* fournissent des informations essentielles sur l'absorption, la distribution, la bioaccumulation, le métabolisme et les effets toxicologiques réels des PFAS dans l'organisme. Elles demeurent indispensables pour évaluer les conséquences biologiques d'une exposition chronique et pour établir des relations dose-réponse fiables. Cependant, leur mise en œuvre reste coûteuse, chronophage et soulève des préoccupations éthiques.

Ainsi, les résultats analysés soulignent que les approches *in silico* et *in vivo* ne doivent pas être considérées comme concurrentes mais comme complémentaires. Leur combinaison permet une compréhension plus globale des mécanismes toxicologiques des PFAS et contribue à améliorer les stratégies d'évaluation des risques associés à ces substances.

Les connaissances actuelles ont permis d'améliorer notre compréhension du comportement et des effets toxicologiques des PFAS grâce aux approches *in silico* et *in vivo*. Toutefois, compte tenu de la diversité de ces composés et de la complexité de leurs mécanismes d'action, plusieurs questions demeurent et justifient l'exploration des perspectives suivantes :

- Valider expérimentalement les prédictions *in silico* afin de confirmer les interactions moléculaires et les mécanismes de toxicité identifiés chez différents PFAS.
- Approfondir les recherches sur les PFAS émergents et leurs produits de transformation, dont les propriétés environnementales et toxicologiques demeurent encore mal connues.
- Réaliser des études *in vivo* à long terme afin de mieux caractériser les effets d'une exposition chronique à faibles doses ainsi que les effets des mélanges de PFAS.
- Développer des approches intégrées combinant méthodes *in silico*, *in vitro* et *in vivo*, afin d'améliorer l'évaluation des risques tout en limitant le recours à l'expérimentation animale.

Références bibliographiques

- ❖ Alam, M. S., Abbasi, A., & Chen, G. (2024). Fate, distribution, and transport dynamics of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in the environment. *Journal of Environmental Management*, 370, 123234.
- ❖ Ankley, G. T., Cureton, P., Hoke, R. A., Houde, M., Kumar, A., Kurias, J., Lanno, R. P., McCarthy, C., Newsted, J. L., Salice, C. J., Sample, B. E., Sepúlveda, M. S., Steevens, J. A., & Valsecchi, S. (2021). Assessing the ecological risks of per- and polyfluoroalkyl substances: Current state of the science and a proposed path forward. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(3), 564–605. <https://doi.org/10.1002/etc.4890>
- ❖ Arulananthan, A., Vilhelmsson, O., Karsten, U., Grossart, H. P., Sigurbjornsdottir, A., Rolfsson, Ó., Joerss, H., & Scholz, B. (2025). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the cryosphere: Occurrence, organismic accumulation, ecotoxicological impacts, transformation, and management strategies. *Frontiers in Environmental Science*, 13, 1515286.
- ❖ Bitencourt, F. G., & De Azevedo, W. F. (2019). Docking with SwissDock. In *Docking Screens for Drug Discovery* (Vol. 30, pp. 189–202). Humana Press.
- ❖ Blake, B. E., & Fenton, S. E. (2020). Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and latent health outcomes: A review including the placenta as a target tissue and possible driver of peri- and postnatal effects. *Toxicology*, 443, 152565. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152565>
- ❖ Brendel, S., Fetter, É., Staude, C., Vierke, L., & Biegel-Engler, A. (2018). Short-chain perfluoroalkyl acids: Environmental concerns and a regulatory strategy under REACH. *Environmental Sciences Europe*, 30(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0134-4>
- ❖ Cai, W., Navarro, D. A., Du, J., Ying, G., Yang, B., McLaughlin, M. J., et al. (2022). Increasing ionic strength and valency of cations enhance sorption through hydrophobic interactions of PFAS with soil surfaces. *Science of the Total Environment*, 817, 152975.
- ❖ Campos-Pereira, H. D. B., Kleja, D. B., Ahrens, L., Enell, A., Kikuchi, M., Pettersson, J., et al. (2023). Effect of pH, surface charge and soil properties on the solid–solution partitioning of perfluoroalkyl substances (PFASs) in a wide range of temperate soils. *Chemosphere*, 321, 138133.
- ❖ Yue, Y., Li, S., Qian, Z., Pereira, R. F., Lee, J., Doherty, J. J., Zhang, Z., Peng, Y., Clark, J. M., Tang, L., & Wang, J.-S. (2024). Interactions between per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and biofilms: Implications for environmental fate, transport, and remediation. *Environmental Science & Technology*, 58(15), 10234–10248.
- ❖ Chouaikh, I., Karakache, A., & Hambli, N. (2022). Étude comparative des logiciels de prédiction in silico des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de toxicité. Mémoire de Doctorat en Pharmacie, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.

- ❖ Clark, A. S., Kalmanson, Z., Morton, K., Hartman, J., Meyer, J., & San-Miguel, A. (Incomplete reference.)

- ❖ Clark, A. S., Huayta, J., Morton, K. S., Meyer, J. N., & San-Miguel, A. Morphological hallmarks of... (Incomplete reference.)
- ❖ Cousins, I. T., DeWitt, J. C., Glüge, J., Goldenman, G., Herzke, D., Lohmann, R., Ng, C. A., Scheringer, M., & Wang, Z. (2020). The high persistence of PFAS is sufficient for their management as a chemical class. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 22(12), 2307–2312.
- ❖ Death, C., Bell, C., Champness, D., Milne, C., Reichman, S., & Hagen, T. (2021). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in livestock and game species: A review. *Science of the Total Environment*, 774, 144795. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144795>
- ❖ Dunn, F., Paquette, S. E., Pennell, K. D., Plavicki, J. S., & Manz, K. E. (2024). Metabolomic changes following GenX and PFBS exposure in developing zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 271, 106908.
- ❖ Edo, G. I., Itoje-Akpokiniovo, L. O., Obasohan, P., Ikpekoru, V. O., Samuel, P. O., Jikah, A. N., Nosu, L. C., Ekokotu, H. A., Ugbune, U., Oghroro, E. E. A., Emakpor, O. L., Ainyanbhor, I. E., Mohammed, W. A.-S., Akpogheli, P. O., Owheru, J. O., & Agbo, J. J. (2024). Impact of environmental pollution from human activities on water, air quality and climate change. *Ecological Frontiers*, 44(5), 874–889.
- ❖ Fenton, S. E., Ducatman, A., Boobis, A., DeWitt, J. C., Lau, C., Ng, C., Smith, J. S., & Roberts, S. M. (2021). Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: Current state of knowledge and strategies for informing future research. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(3), 606–630. <https://doi.org/10.1002/etc.4890>
- ❖ Fraser, A. J., Webster, T. F., Watkins, D. J., Strynar, M. J., Kato, K., Calafat, A. M., Vieira, V. M., & McClean, M. D. (2013). Polyfluorinated compounds in dust from homes, offices, and vehicles as predictors of concentrations in office workers' serum. *Environment International*, 60, 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.08.012>
- ❖ Gaillard, L., Bernal, K., Coumoul, X., Andréau, K., & Blanc, É. B. (2024). Polluants éternels et contamination humaine : état des lieux et enjeux autour des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS). *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 59(6), 349–361.
- ❖ Glüge, J., Scheringer, M., Cousins, I. T., DeWitt, J. C., Goldenman, G., Herzke, D., Lohmann, R., Ng, C. A., Trier, X., & Wang, Z. (2020). An overview of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environmental Science: Processes & Impacts*, 22(12), 2345–2373.
- ❖ Grari, O., Kharmach, A., Douzi, N., Chahid, N., Himri, A., Ouhnini, H., Berhili, A., Trougouty, N., Slaoui, M., Bensalah, M., & Seddik, R. (2026). Hematological impacts of environmental toxicants and sustainable strategies for prevention. *Discover Environment*, 4, Article 80.

- ❖ Harris, A., Zhang, J., Clarke, B. O., & Leung, I. K. H. (2024). Enzymatic degradation of PFAS: Current status and ongoing challenges. *Biotechnology Advances*, 18(2), 108310.
- ❖ Hubert, P., & Toulhoat, P. (2013). Les méthodes alternatives en matière d'expérimentation animale. *Annales des Mines – Responsabilité et Environnement*, 71(3), 19–23.
- ❖ Kadri H, Kebir A, Kellai S, Ladjimi C. PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES. [Mémoire pour obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie]. Université Mouloud MAMMERI Faculté de médecine TIZI-OUZOU Département de Pharmacie; 2021.
- ❖ .Knight, E. R. Bräunig, J. Janik, L. J. Navarro, D. A. Kookana, R. S. Mueller, J. F et al., An investigation into the long-term binding and uptake of PFOS, PFOA and PFHxS in soil – plant systems, *J. Hazard. Mater.*, 2021,
- ❖ .LAMRI ZEGAR, S., & CHADI, H. (2021). Prédiction in silico de la structure 3D et étude d'amarrage moléculaire de la xanthine oxydoréductase [Mémoire de Master, Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf de Mila].
- ❖ Li P, Oyang X, Zhao Y, Tu T, Tian X, Li L, Zhao Y, Li J, Xiao Z. Occurrence of perfluorinated compounds in agricultural environment, vegetables, and fruits in regions influenced by a fluorine-chemical industrial park in China. *Chemosphere*. 2019;225:659. [PubMed]
- ❖ Li, H., Dong, K., Zhao, M., Li, R., Shi, C., Wang, C., Wei, Y., Li, J., Chen, L., Zhao, Y., & Li, Y. (2025). 6:2 Chlorinated Polyfluoroalkyl Ether Sulfonate (F-53B) Induces Aging and Parkinson's Disease-like Disorders in *C. elegans* at Low Concentrations. *Environmental Science & Technology*, 59(28), 14249–14257.
- ❖ Li, F., Duan, J., Tian, S., Ji, H., Zhu, Y., Wei, Z., et al. (2020). Short-chain per- and polyfluoroalkyl substances in aquatic systems: Occurrence, impacts and treatment. *Chemical Engineering Journal*, 380, 122506.
- ❖ Li, H., Hu, X., Guo, Z., & Sun, Z. (2026). Unraveling the toxicity and mechanisms of PFAS in female diminished ovarian reserve: Novel insights from integrated network toxicology, machine learning, molecular dynamics simulations, and in vitro experimental validation (Preprint). Research Square.
- ❖ Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C. H., Tallving, P., & Jakobsson, K. (2022). Determinants of serum half-lives for per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) after high exposure in Ronneby, Sweden. *Environment International*, 163, 107198.
- ❖ Liu, D., Yan, S., Wang, P., Chen, Q., Liu, Y., Cui, J., Liang, Y., Ren, S., & Gao, Y. (2023). Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure in relation to the kidneys: A review of current available literature. *Frontiers in Physiology*, 14, 1103141.
- ❖ Ma, T., Pan, X., Wang, T., Li, X., & Luo, Y. (2023). Toxicity of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS): Mechanisms, Health Effects and Emerging Research Perspectives. *Environmental Research*, 236, 116765.

- ❖ Manera, M., Casciano, F., & Giari, L. (2023). Ultrastructural alterations of the glomerular filtration barrier induced by perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 99, 104102.
- ❖ Manera, M., Castaldelli, G., Guerranti, C., & Giari, L. (2024). Effect of Waterborne Exposure to Perfluorooctanoic Acid (PFOA) on Kidney Structure and Function in Zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 267, 106811.
- ❖ Mangu, J. C. K., Stylianou, M., Olsson, P.-E., & Jass, J. (2024). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): Toxicity mechanisms, environmental occurrence, and impacts on aquatic organisms. *Science of the Total Environment*, 912, 169408.
- ❖ Manojkumar, Y., Pilli, S., Rao, P.V., Tyagi, R.D. (2023). Sources, occurrence and toxic effects of emerging per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Neurotoxicology and Teratology*, 97(2023): 107174.
- ❖ Martano, P., Mahdi, S., Zhou, T., Barazandegan, Y., Iha, R., Do, H., Burken, J., Nam, P., Yang, Q., & Mu, R. (2025). Toxicité viscérale, neuronale et immunotoxicité des substances per- et polyfluoroalkylées : un mini-synthèse. *Toxics*, 13(8), 658.
- ❖ McCarthy, C., Newsted, J., & Salice, C. J. (2021). Assessing the ecological risks of per- and polyfluoroalkyl substances: Current state-of-the-science and a proposed path forward.
- ❖ Ojo, L. J., Espartero, L. J., Zubaria, I., Samuel, B., Moore, M. R., Miko, Y., Xianyu, W., Tarl, P., Juhasz, A., & Thai, P. K. (2024). Dermal permeation of perfluoroalkyl substances in human skin – An in-vitro study. *Environment International*, 178, 108084.
- ❖ .Papathanasiou, M., Tzoupis, H., Papavasileiou, K. D., Dondero, F., Greco, D., Lynch, I., Afantitis, A., & Melagraki, G. (2026). A scoping literature review of toxicological studies on per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environmental Science: Advances*. <https://doi.org/10.1039/D5VA00328H>
- ❖ Qi, Y. H. Cao, H. W. Pan, C. Wang and Liang, Y. The role of dissolved organic matter during Per- and Polyfluorinated Substance (PFAS) adsorption, degradation, and plant uptake: A review, *J. Hazard. Mater.*, 2022, 436, 129139.
- ❖ Quan, H.Ji, F. Zhong, Z. Li R and Lu, H. PFAS in bottled water from China: High prevalence of ultrashort-chain compounds, health risks, and global insights, *J. Hazard. Mater.*, 2025, 499, 140184. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41138410/>.
- ❖ Raies, A. B., & Bajic, V. B. (2016). In silico toxicology: Computational methods for the prediction of chemical toxicity. *WIREs Computational Molecular Science*, 6(2), 147–172.
- ❖ Roth, K., Yang, Z., Agarwal, M., Liu, W., Peng, Z., Long, Z., Birbeck, J., Westrick, J., Liu, W., & Petriello, M. C. (2021). Exposure to a mixture of legacy, alternative, and replacement per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) results in sex-dependent modulation of cholesterol metabolism and liver injury. *Environmental International*, 157
- ❖ Sana, T.; Chowdhury, M.I.; Logeshwaran, P.; Megharaj, M. Behavioural, developmental and reproductive toxicological impacts of perfluorobutanoic acid

- (PFBA) in *Caenorhabditis elegans*. *Environ. Chall.* 2023, 10, 100662. [Google Scholar] [CrossRef]
- ❖ Satbhai, K., Vogs, C., & Crago, J. (2022). Comparative toxicokinetics and toxicity of PFOA and its replacement GenX in the early stages of zebrafish. *Chemosphere*, 308(Part 1), 136131.
 - ❖ Schellenberger S, Jonsson C, Mellin P, Levenstam OA, Liagkouridis I, Ribbenstedt A, Hanning A-C, Schultes L, Plassmann MM, Persson C. Release of side-chain fluorinated polymer-containing microplastic fibers from functional textiles during washing and first estimates of perfluoroalkyl acid emissions. *Environmental Science & Technology*. 2019;53(24):14329–14338. [PubMed]
 - ❖ Soltanighias, T. Umar, A. Abdullahi, M. Abdallah M. A. E. and Orsini, L. Combined toxicity of perfluoroalkyl substances and microplastics on the sentinel species *Daphnia magna*: Implications for freshwater ecosystems, *Environ. Pollut.*, 2024, 363, 125133. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749124018505>.
 - ❖ Su, F. Zeeshan, M. Xiong, L. H. Lv, J. Y. Wu, Y. Tang, X. J et al., Co-exposure to perfluoroalkyl acids and heavy metals mixtures associated with impaired kidney function in adults: A community-based population study in China, *Sci. Total Environ.*, 2022, 839, 156299. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643130/>.
 - ❖ Tang, A. Zhang, X. Li, R. Tu, W. Guo, H. Zhang, Y. et al., Spatiotemporal distribution, partitioning behavior and flux of per- and polyfluoroalkyl substances in surface water and sediment from Poyang Lake, China, *Chemosphere*, 2022, 295, 133855. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653522003484>.
 - ❖ Wang, M., Oladele, J. O., Rivenbark, K. J., & Phillips, T. D. (2025). Mitigation of PFAS toxicity through sorbent treatment in Sprague-Dawley rats during prenatal and postnatal exposure. *Toxicology*, 515, 154156.
 - ❖ Whitehead HD, Venier M, Wu Y, Eastman E, Urbanik S, Diamond ML, et al. Fluorinated Compounds in North American Cosmetics. *Environ Sci Technol Lett.* 2021;8(7):538–44. 10.1021/acs.estlett.1c00240.
 - ❖ Yue, Y., Li, S., Qian, Z., Pereira, R. F., Lee, J., Doherty, J. J., Zhang, Z., Peng, Y., Clark, J. M., Tang, L., & Wang, J.-S. (2024). Interactions between per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and biofilms: Implications for environmental fate, transport, and remediation. *Environmental Science & Technology*, 58(15), 10234–10248.
 - ❖ Zahn, D., Neuwald, I.J., & Knepper, T.P. (2020). Analysis of mobile chemicals in the aquatic environment: Current capabilities, limitations and future perspectives. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412(20), 4763–4784.
 - ❖ Zhao, L. McCausland, P. K. Folsom, P. W. Wolstenholme, B. W. Sun, H. Wang, N et al., 6:2 Fluorotelomer alcohol aerobic biotransformation in activated sludge from two domestic wastewater treatment plants, *Chemosphere*, 2013, 92(4), 464–470. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653513003226>.
 - ❖ Zheng G, Schreder E, Dempsey JC, Uding N, Chu V, Andres G, Sathyanarayana S, Salamova A. Substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) dans le lait maternel :

tendances préoccupantes concernant les PFAS actuellement utilisés. *Environmental Science & Technology*. 2021 ; 55 (11) : 7510-7520. [PubMed]

- ❖ 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.