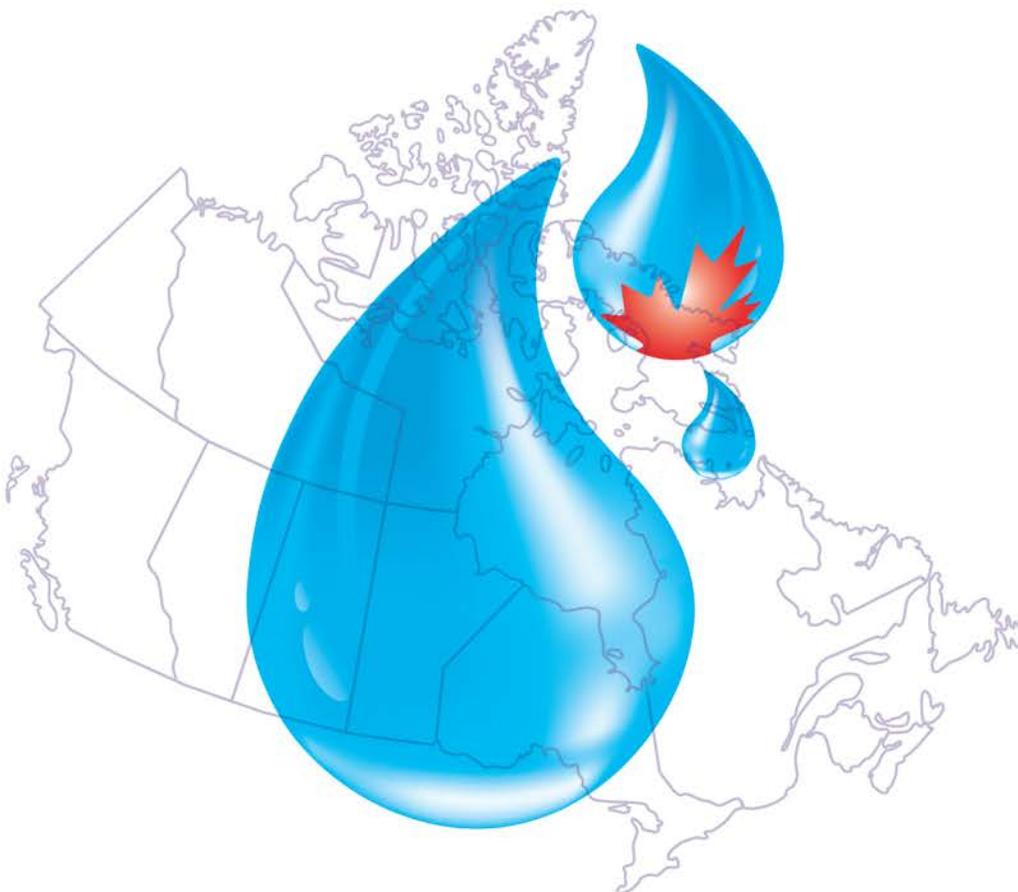




Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

**L'acide perfluorooctanoïque
(APFO)**



Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique –
L'acide perfluorooctanoïque (APFO)

est disponible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/qualite-eau.html

Also available in English under the title:

Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document –
Perfluorooctanoic Acid (PFOA)

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télééc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Publié: Décembre 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat.: H144-13/8-2018F-PDF
ISBN: 978-0-660-27186-6
Pub.: 180134

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

L'acide perfluorooctanoïque (APFO)

**Santé Canada
Ottawa (Ontario)**

Décembre 2018

Le présent document peut être cité de la façon suivante :

Santé Canada (2018). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique — L'acide perfluorooctanoïque (APFO). Bureau de la qualité de l'eau et de l'air, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario). (Numéro de catalogue H144-13/8-2018F-PDF).

Le présent document a été approuvé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable du Comité fédéral-provincial-territorial sur la santé et l'environnement.

Vous pouvez faire parvenir vos questions ou vos commentaires à l'adresse suivante :

Bureau de la qualité de l'eau et de l'air
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Santé Canada
269, av. Laurier Ouest, indice de l'adresse 4903D
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9

Tél. : 613-948-2566

Télec. : 613-952-2574

Courriel : water_eau@hc-sc.gc.ca

Vous trouverez d'autres documents techniques concernant les Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada sur la page Web suivante : www.santecanada.gc.ca/eauqualite

Table des matières

| | |
|--|----|
| Partie I. Vue d'ensemble et application | 1 |
| 1.0 Recommandation | 1 |
| 2.0 Sommaire | 1 |
| 2.1 Effets sur la santé | 1 |
| 2.2 Exposition | 2 |
| 2.3 Analyse et traitement | 2 |
| 2.4 Additivité | 2 |
| 2.5 Considérations internationales | 2 |
| 3.0 Application de la recommandation | 3 |
| 3.1 Surveillance..... | 3 |
| 3.1.1 Caractérisation de la source | 3 |
| 3.1.2 Surveillance opérationnelle..... | 4 |
| 3.1.3 Surveillance de conformité | 4 |
| Partie II. Science et considérations techniques | 5 |
| 4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement..... | 5 |
| 4.1 Sources dans l'eau..... | 6 |
| 4.2 Devenir dans l'environnement..... | 7 |
| 5.0 Exposition | 8 |
| 5.1 Eau | 8 |
| 5.1.1 Cooccurrence avec d'autres SPFA..... | 9 |
| 5.1.2 Relargage de produits liés à l'eau potable | 9 |
| 5.2 Aliments..... | 10 |
| 5.3 Air | 11 |
| 5.4 Produits de consommation..... | 11 |
| 5.5 Sol et poussières..... | 11 |
| 5.6 Données de biosurveillance des êtres humains | 12 |
| 5.7 Exposition multi-voies par l'eau potable | 12 |
| 6.0 Méthodes d'analyse | 12 |
| 6.1 Méthodes disponibles..... | 13 |
| 6.2 Défis de l'analyse..... | 13 |
| 6.2.1 Les effets de matrice | 14 |
| 6.2.2 La contamination de fond des blancs analytiques | 15 |
| 6.3 Rendement analytique..... | 16 |
| 7.0 Techniques de traitement | 18 |
| 7.1 Échelle municipale..... | 18 |
| 7.1.1 Traitement conventionnel | 19 |
| 7.1.2 Adsorption..... | 20 |

| | | |
|---------|---|----|
| 7.1.2.1 | Charbon actif en grains | 20 |
| 7.1.2.2 | Charbon actif en poudre | 24 |
| 7.1.3 | Filtration sur membrane | 24 |
| 7.1.4 | Échange d'ions..... | 26 |
| 7.1.5 | Oxydation, irradiation aux rayons UV et procédés d'oxydation avancée .. | 27 |
| 7.1.6 | Aération/strippage à l'air | 28 |
| 7.1.7 | Filtration par les berges (traitement par l'aquifère du sol) | 28 |
| 7.1.8 | Nouvelles techniques | 28 |
| 7.1.8.1 | Nanomatériaux et nanotechnologies | 29 |
| 7.1.8.2 | Photolyse et dégradation photochimique | 29 |
| 7.2 | Échelle résidentielle | 30 |
| 8.0 | Cinétique et métabolisme..... | 31 |
| 8.1 | Absorption..... | 32 |
| 8.2 | Distribution | 32 |
| 8.3 | Métabolisme..... | 34 |
| 8.4 | Excrétion | 35 |
| 8.5 | Modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK)..... | 38 |
| 8.6 | Extrapolation des animaux aux humains | 39 |
| 8.6.1 | Calcul des FASC | 40 |
| 8.6.2 | Modélisation PBPK | 41 |
| 8.6.3 | Approche recommandée pour l'extrapolation interespèces | 43 |
| 9.0 | Effets sur la santé | 45 |
| 9.1 | Effets chez les humains..... | 45 |
| 9.1.1 | Toxicité aiguë..... | 45 |
| 9.1.2 | Toxicité subchronique et chronique | 45 |
| 9.1.2.1 | Effets sur le foie | 46 |
| 9.1.2.2 | Lipidémie | 46 |
| 9.1.2.3 | Perturbations thyroïdiennes..... | 47 |
| 9.1.2.4 | Hypertension et effets cardiovasculaires..... | 48 |
| 9.1.2.5 | Effets sur les reins | 48 |
| 9.1.2.6 | Diabète | 48 |
| 9.1.2.7 | Immunodépression | 49 |
| 9.1.2.8 | Maladie auto-immune | 50 |
| 9.1.3 | Cancérogénicité..... | 50 |
| 9.1.4 | Toxicité pour le développement et la reproduction | 52 |
| 9.1.4.1 | Toxicité pour le développement..... | 52 |
| 9.1.4.2 | Perturbations liées à la puberté et aux hormones sexuelles | 54 |
| 9.1.4.3 | Toxicité pour la reproduction..... | 54 |
| 9.2 | Effets chez les animaux de laboratoire | 57 |
| 9.2.1 | Toxicité aiguë..... | 57 |
| 9.2.2 | Exposition à court terme | 57 |
| 9.2.2.1 | Effets hépatiques | 58 |
| 9.2.2.2 | Effets sur les lipides sériques | 61 |
| 9.2.2.3 | Autres effets | 62 |
| 9.2.3 | Exposition à long terme et cancérogénicité | 63 |
| 9.2.4 | Génotoxicité..... | 65 |

| | | |
|---|---|-----|
| 9.2.4.1 | Résultats in vitro..... | 65 |
| 9.2.4.2 | Résultats in vivo..... | 65 |
| 9.2.5 | Toxicité pour 'la reproduction et le développement..... | 66 |
| 9.2.5.1 | Effets sur les glandes mammaires..... | 66 |
| 9.2.5.2 | Effets sur l'utérus..... | 69 |
| 9.2.5.3 | Obésité à l'âge adulte..... | 70 |
| 9.2.5.4 | Effets sur le développement du foie..... | 70 |
| 9.2.5.5 | Effets sur le développement neurologique..... | 71 |
| 9.2.5.6 | Autres effets..... | 72 |
| 9.3 | Mode d'action..... | 73 |
| 9.3.1 | Mutagénicité à action directe..... | 73 |
| 9.3.2 | Prolifération des peroxysomes..... | 74 |
| 9.3.2.1 | Événement clé n° 1 – activation des PPAR α | 74 |
| 9.3.2.2 | Événement clé n° 2 – croissance de cellules altérées..... | 75 |
| 9.3.2.3 | Événement clé n° 3 – prolifération des cellules..... | 75 |
| 9.3.2.4 | Évaluation des critères de Bradford-Hill..... | 75 |
| 9.3.3 | Perturbation des hormones sexuelles..... | 77 |
| 9.3.4 | Autres MA..... | 77 |
| 9.4 | Additivité..... | 78 |
| 10.0 | Classification et évaluation..... | 81 |
| 10.1 | Évaluation du risque de cancer..... | 82 |
| 10.2 | Évaluation du risque d'effets autres que le cancer..... | 84 |
| 10.3 | Comparaison des évaluations du risque de cancer et d'effets autres que le cancer..... | 90 |
| 10.4 | Application de l'approche additive..... | 90 |
| 10.5 | Considérations internationales..... | 91 |
| 11.0 | Justification de la recommandation..... | 92 |
| 12.0 | Références..... | 93 |
| Annexe A : Données déclarées sur l'élimination de l'APFO dans les usines de traitement de l'eau à l'échelle réelle..... | | 121 |
| Annexe B : Liste des acronymes..... | | 123 |

L'acide perfluorooctanoïque

Partie I. Vue d'ensemble et application

1.0 Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) pour l'acide perfluorooctanoïque (APFO) dans l'eau potable est de 0,0002 mg/L (0,2 µg/L), en fonction de l'exposition à l'APFO seulement.

Comme on considère que les effets toxicologiques de l'APFO et du sulfonate de perfluorooctane (SPFO) sont additifs, la somme des rapports des concentrations décelées et les CMA correspondantes ne devrait pas être supérieure à 1.

2.0 Sommaire

L'APFO est un composé artificiel qui ne se trouve pas naturellement dans l'environnement. Il est utilisé dans la fabrication de revêtements résistant à l'eau contenus dans divers produits de consommation de même que dans certaines applications chimiques spécialisées telles que les mousses extinctrices, les fluides hydrauliques et les détachants de moquettes. Les concentrations dans l'environnement et, par conséquent, les niveaux d'exposition potentiels pourraient être plus élevés dans les régions proches des installations utilisant de grandes quantités d'APFO et à proximité des lieux où des incendies ont été éteints, si des mousses extinctrices à base d'APFO ont été utilisées.

Ce document technique passe en revue et évalue tous les risques connus pour la santé qui sont associés à la présence d'APFO dans l'eau potable. Il tient compte des nouvelles études et approches, ainsi que des limites des méthodes d'analyse et des techniques de traitement. D'après cet examen, la recommandation proposée pour l'APFO dans l'eau potable est une CMA de 0,0002 mg/L (0,2 µg/L) pour la population générale.

Puisqu'on détecte de plus en plus d'APFO et d'autres substances perfluoroalkylées (SPFA) dans l'environnement, d'autres études scientifiques examinant leurs effets sur la santé sont en cours, au Canada et ailleurs dans le monde. Santé Canada continue de surveiller les nouvelles études scientifiques et collaborera avec les provinces et les territoires à la mise à jour des recommandations ou à l'élaboration de nouvelles recommandations ou d'autres documents de soutien technique afin de tenir compte, le cas échéant, de modifications importantes au poids de la preuve.

2.1 Effets sur la santé

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'APFO et ses sels parmi les substances de groupe 2B, c'est-à-dire susceptibles d'être cancérogènes pour l'être humain, d'après des preuves épidémiologiques limitées établissant des liens entre l'APFO et les cancers du testicule et du rein, et compte tenu de preuves limitées chez les animaux de laboratoire. Les effets non cancérogènes qui surviennent au plus faible niveau d'exposition à l'APFO chez les animaux comprennent des effets sur le foie, la reproduction et le développement, ainsi que des changements dans les taux sériques de lipides.

Les effets cancérogènes et non cancérogènes ont tous deux été pris en considération dans l'établissement de la CMA pour l'APFO dans l'eau potable. L'approche des effets non cancérogènes, fondée sur les effets sur le foie des rats, a servi à calculer une CMA qui protège la

santé humaine à la fois des effets cancérigènes et non cancérigènes. Puisque l'APFO reste plus longtemps dans le corps chez l'humain que chez le rat, l'approche utilisée pour calculer la CMA de l'APFO dans l'eau potable tient compte de cette différence.

2.2 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés à l'APFO dans les aliments, les produits de consommation, la poussière et l'eau potable. L'exposition découle principalement des aliments et des produits de consommation, mais la proportion provenant de l'eau potable peut être plus élevée pour les individus résidant dans des régions où l'eau potable est contaminée. On trouve souvent de l'APFO avec d'autres SPFA, dont le SPFO. Bien que la présence d'APFO ne soit pas régulièrement surveillée dans les usines de traitement de l'eau au Canada, une analyse a été effectuée à quelques endroits. Lorsque l'APFO est détecté dans l'eau potable, sa concentration est généralement inférieure à 0,003 µg/L.

2.3 Analyse et traitement

À ce jour, l'United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) n'a approuvé aucune méthode pour l'analyse de l'APFO dans l'eau potable. Il existe certaines méthodes permettant de mesurer les niveaux d'APFO présents dans l'eau potable à des niveaux bien inférieurs à la CMA.

Le choix et l'efficacité d'une stratégie de traitement pour l'élimination de l'APFO sont déterminés par plusieurs facteurs, tels que la composition chimique de l'eau brute, la concentration d'APFO et/ou d'autres SPFA ainsi que les procédés de traitement déjà en place. Le traitement conventionnel n'est pas efficace pour éliminer l'APFO. D'autres méthodes de traitement semblent prometteuses, mais les études à pleine échelle sont limitées. La méthode d'adsorption sur charbon actif peut permettre d'obtenir des concentrations d'APFO inférieures à la CMA. Cependant, le système doit être exploité adéquatement pour que le rendement du charbon actif en grains (CAG) ne soit pas entravé par la présence de matière organique naturelle (MON) dans l'eau brute. Les techniques de filtration sur membrane (osmose inverse et nanofiltration) et d'échange d'anions pourraient aussi s'avérer efficaces. Bien qu'il n'existe aucun dispositif de traitement résidentiel certifié pour éliminer l'APFO, les mêmes techniques de traitement devraient être efficaces à l'échelle résidentielle.

2.4 Additivité

Les effets sur la santé de l'APFO et du SPFO sont similaires et bien documentés. Les données scientifiques récentes montrent que l'APFO et le SPFO agissent de façon similaire sur un même organe. Par conséquent, lorsque ces deux substances sont détectées ensemble dans l'eau potable, la meilleure façon de protéger la santé humaine est de les prendre toutes deux en considération au moment d'en comparer les concentrations aux valeurs de la recommandation. Pour ce faire, il faut additionner le rapport de la concentration observée d'APFO sur sa CMA et le rapport de la concentration observée de SPFO sur sa CMA; si le résultat de cette addition est égal ou inférieur à 1, l'eau est considérée comme sécuritaire aux fins de consommation. La science actuelle ne permet pas de justifier l'utilisation de cette approche avec d'autres SPFA.

2.5 Considérations internationales

L'U.S. EPA a établi, dans un avis sanitaire non réglementaire, une valeur à vie de 0,07 µg/L pour l'APFO, en tenant compte des effets sur le développement. L'agence a aussi précisé que lorsque l'APFO et le SPFO se trouvent simultanément et au même endroit dans une source d'eau potable, la somme des concentrations de SPFO et d'APFO doit être comparée à la

valeur indiquée dans l'avis sanitaire. Le ministère de la Santé de l'Australie a établi une valeur basée sur la santé (VBS) pour la qualité de l'eau potable de 0,56 µg/L en vue des enquêtes sur le terrain, également en fonction des effets sur la reproduction et le développement. L'Organisation mondiale de la Santé et l'Union européenne n'ont pas fixé de limite quant à la concentration d'APFO dans l'eau potable.

3.0 Application de la recommandation

Remarque : Des conseils spécifiques concernant l'application des recommandations pour l'eau potable devraient être obtenus auprès de l'autorité appropriée en matière d'eau potable dans le secteur de compétence concerné.

L'APFO et le SPFO sont généralement présents dans les eaux souterraines et de surface affectées par des mousses à formation de pellicule aqueuse (mousse AFFF, mousses extinctrices). Ils peuvent aussi être présents dans les eaux souterraines et de surface contaminées par des rejets provenant d'installations industrielles, les eaux traitées d'usines de traitement des eaux usées domestiques ou industrielles, du ruissellement des eaux pluviales, ou de l'épandage sur des terres agricoles de biosolides provenant d'usines municipales de traitement des eaux usées. Tout comme d'autres contaminants d'eau souterraine, l'APFO peut atteindre les puits d'eau potable par la migration d'un panache d'eau souterraine contaminée. Il peut aussi atteindre l'eau de surface par les émissions dans l'atmosphère provenant d'installations industrielles. Il est possible que des SPFA (dont l'APFO) volatiles liées à des particules soient emportées par le vent à partir de sites d'élimination et qu'elles se déposent ensuite sur le sol ou les eaux de surface, ce qui explique leur présence dans des lieux éloignés et dans des eaux non touchées par une source ponctuelle. L'APFO traverse le sol très lentement avant d'atteindre les eaux souterraines.

Des sels d'APFO sont utilisés comme adjuvants dans la production de polymères fluorés, lesquels sont utilisés dans des produits d'assemblage et de scellage qui peuvent donc contenir des traces d'APFO. Certains de ces produits pourraient être utilisés dans les réseaux de distribution. L'utilisation de composantes de réseau de distribution qui sont certifiées conformes à la norme NSF/ANSI 61 réduirait le relargage d'APFO dans l'eau potable.

Compte tenu des effets possibles de l'APFO et du SPFO sur la santé, et de l'information limitée concernant les risques et les incertitudes liés aux autres SPFA, une évaluation en profondeur pourrait s'avérer nécessaire en cas de déversement. Si d'autres SPFA sont décelées, les autorités d'un secteur de compétence peuvent choisir de communiquer avec Santé Canada pour obtenir plus d'information sur les risques pour la santé que ces substances pourraient poser.

Dans le cas d'approvisionnements en eau potable qui présentent des dépassements de courte durée de la CMA, il est conseillé d'élaborer et de mettre en œuvre un plan pour remédier à ces situations. Dans le cas de dépassements de longue durée qui ne peuvent être résolus par des traitements, il convient d'envisager d'utiliser une autre source d'eau potable.

3.1 Surveillance

Il est important de noter que l'analyse de l'APFO est extrêmement spécialisée et devrait être effectuée par un laboratoire qui est accrédité ou qui a mis en place un programme rigoureux d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité (AQ/CQ) pour assurer la qualité des données.

3.1.1 Caractérisation de la source

Les services publics devraient caractériser leur source d'eau pour évaluer les concentrations d'APFO et de SPFO, surtout si les eaux de la source risquent d'être contaminées par des aires d'entraînement à la lutte contre les incendies, des bases militaires, des aéroports, des

manufactures ou des sites d'enfouissement. Lorsqu'il y a détection d'une contamination, des échantillons doivent être prélevés sur une base semestrielle afin de confirmer que la somme des concentrations décelées d'APFO et de SPFO par rapport aux CMA correspondantes ne dépasse pas 1. Si un traitement est requis, il faut alors prélever des échantillons d'eau de la source en même temps que les échantillons de surveillance de conformité. Les services publics qui ont des données historiques démontrant l'absence d'APFO et de SPFO peuvent réduire la fréquence d'échantillonnage.

Si l'on soupçonne que la contamination provient principalement de l'utilisation d'une mousse AFFF, le service public pourrait envisager de surveiller la présence d'autres SPFA, y compris les composés à chaîne plus courte tels que l'acide perfluorobutanoïque et le sulfonate de perfluorobutane. Il est probable que ces autres SPFA soient aussi présentes sur des sites affectés par des mousses AFFF et sont généralement plus mobiles. Par conséquent, ces composés peuvent servir de signe avant-coureur d'une contamination de la source d'eau souterraine par l'APFO et le SPFO.

3.1.2 Surveillance opérationnelle

Les systèmes de traitement devraient être conçus, exploités et entretenus spécifiquement pour l'élimination de l'APFO et du SPFO. La fréquence de surveillance opérationnelle dépendra de la technique de traitement utilisée par le service public. La présence de MON dans la source d'eau pourrait amoindrir le rendement du CAG. Les services publics qui utilisent un système au CAG pour l'élimination de l'APFO et du SPFO pourraient exiger une surveillance trimestrielle de l'eau traitée afin de vérifier le rendement du système au CAG et de cibler le meilleur moment pour sa mise à niveau ou son remplacement. Les services publics devraient aussi savoir que l'utilisation d'ozone ou de procédés d'oxydation avancée pourrait oxyder les précurseurs polyfluorés présents dans la source d'eau, ce qui entraînerait une augmentation de la concentration d'APFO dans l'eau traitée.

3.1.3 Surveillance de conformité

Lorsqu'un traitement est utilisé pour l'élimination de l'APFO et du SPFO, une surveillance semestrielle de l'eau traitée est recommandée. Les échantillons devraient être prélevés après le traitement, mais avant la distribution, typiquement au point d'entrée du réseau de distribution. Il est préférable de prélever des échantillons d'eau de la source et d'eau traitée en même temps afin de confirmer l'efficacité du traitement. La somme des rapports entre les concentrations décelées d'APFO et de SPFO et les CMA correspondantes ne devrait pas être supérieure à 1.

Partie II. Science et considérations techniques

4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement

L'APFO est un composé anthropique avec une longueur de chaîne de huit atomes de carbone, dont sept sont perfluorés. Il appartient à la classe des acides perfluorocarboxyliques (APFC), eux-mêmes inclus dans la catégorie générale des SPFA (Environnement Canada et Santé Canada, 2012). Aux fins du présent rapport, l'appellation APFO peut désigner l'acide libre ($C_8HF_{15}O_2$; numéro CAS 335-67-1; 414,07 g/mol) ou sa base conjuguée ($C_8F_{15}O_2^-$; numéro CAS 45285-51-6). L'appellation de perfluorooctanoate d'ammonium (PFOA) désigne le sel d'ammonium ($C_8F_{15}O_2^- NH_4^+$; numéro de CAS 3825-26-1), son principal sel, tandis que K^+APFO désigne le sel de potassium (numéro CAS 2395-00-8). Les principaux synonymes de l'APFO sont l'acide pentadécafluorooctanoïque, le perfluorooctanoate, C8, FC-143, le pentadécafluoro-acide-1 octanoïque, l'acide pentadécafluoro-n-octanoïque, l'acide perfluorocaprylique, l'acide perfluorooctanoïque, l'acide perfluoroheptancarboxylique et l'acide octanoïque.

L'APFO est très soluble dans l'eau : les estimations varient de 3 500 mg/L en pH neutre ou alcalin à 9 500 mg/L dans de l'eau pure, et peuvent diminuer jusqu'à 0,7 mg/L en pH acide (Kauck et Diesslin, 1951; Barton et coll., 2007; Environnement Canada et Santé Canada, 2012). La solubilité dépend de la constante de dissociation acide (pKa) de la forme acide. Les valeurs obtenues pour le pKa vont de -0,5 à 4 (Kissa, 1994; Burns et coll., 2008; Goss, 2008; ATSDR, 2009; Goss et Arp, 2009; Environnement Canada et Santé Canada, 2012), et les études semblent indiquer qu'avec un pKa aussi faible, la distribution de l'APFO dans l'environnement se fera majoritairement sous la forme anionique (Goss, 2008).

Les différentes portions de la molécule d'APFO combinent des propriétés hydrophobes et hydrophiles (Environnement Canada et Santé Canada, 2012). En raison de cette particularité, on s'attend à ce que l'APFO se comporte différemment des substances chimiques hydrophobes traditionnelles. La présence des nombreuses couches octanol-eau empêche de déterminer directement le coefficient de partage octanol-eau (K_{oe}). De plus, il est impossible de calculer les paramètres estimés à partir du K_{oe} (tels que le K_{oc} et le facteur de bioconcentration) en utilisant cette méthode (ATSDR, 2009; Environnement Canada et Santé Canada, 2012). Les valeurs du log K_{oe} , estimées par modélisation, varient entre 3,62 et 6,30 (Arp et coll., 2006; Jasinski et coll., 2009; Environnement Canada et Santé Canada, 2012).

L'APFO est essentiellement non volatile, sa pression de vapeur étant de $2,24 \times 10^{-5}$ atm à 20 °C (Barton et coll., 2007; ATSDR, 2009; Environnement Canada et Santé Canada, 2012). La constante de la loi d'Henry calculée pour cette substance est estimée à $2,4 \times 10^{-5}$ atm·m³/mol (Barton et coll., 2007).

Les précurseurs de l'APFO (diesters de phosphate de polyfluoroalkyle, fluorotélomères et acides phosphoniques perfluorés) constituent une source indirecte d'APFO dans l'environnement (Ellis et coll., 2004; D'Eon et coll., 2009; Lee, 2010).

Les plus grands producteurs d'APFO se trouvent principalement aux États-Unis, en Europe et en Asie. Selon les renseignements obtenus auprès de l'industrie en 2004, il n'existerait aucun fabricant de substances perfluoroalkylées et fluoroalkylées au Canada. Néanmoins, le PFOA a été importé au pays dans des quantités variant entre 100 et 100 000 kg (Environnement Canada et Santé Canada, 2012). Le règlement établi en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* interdit de fabriquer, d'utiliser, de vendre, de mettre en vente ou d'importer l'APFO ou ses sels, à moins qu'ils soient destinés à des utilisations particulières (gouvernement du Canada, 2012). Le PFOA sert principalement d'adjuvant de polymérisation commerciale pour la production de polymères fluorés, qui sont utilisés dans la fabrication de revêtements hydrofuges et antitaches appliqués sur des tissus et tapis, des tuyaux,

des câbles et joints d'étanchéité, des revêtements antiadhésifs de batteries de cuisine ainsi que des produits de soins personnels. Le PFOA sert également d'ingrédient dans les dispersions aqueuses de polymères fluorés qui entrent dans la composition de peintures et d'additifs pour pellicules photographiques, et est utilisé dans l'industrie aérospatiale (p. ex., il peut entrer dans la fabrication des mousses AFFF utilisées pour combattre les incendies; Environnement Canada et Santé Canada, 2012). Les substances chimiques fluorées (précurseurs possibles de l'APFO) sont également utilisées dans le traitement de matériaux d'emballage alimentaire (Environnement Canada et Santé Canada, 2012), comme les sacs de maïs à éclater allant au four à micro-ondes (Dolman et Pelzing, 2011). Il ne faut pas confondre l'APFO avec les mélanges commerciaux contenant de l'APFO, car ceux-ci sont souvent mal caractérisés et pourraient comprendre n'importe quel produit qui contient ne serait-ce qu'une infime quantité d'APFO (Environnement Canada et Santé Canada, 2012).

4.1 Sources dans l'eau

Une des sources de SPFA dans l'eau est le rejet de mousses AFFF utilisées pour l'extinction des incendies. On a supposé que le rejet de ces mousses avait provoqué des concentrations accrues de SPFO dans l'eau à proximité de l'aéroport international de Toronto, d'après les tendances spatiales et temporelles de SPFA dans l'eau (Awad et coll., 2011). Même si l'étude portait essentiellement sur la contamination au SPFO, étant donné qu'il s'agissait de la principale SPFA présente dans la mousse AFFF utilisée à cet endroit, il est plausible que les mousses AFFF contenant de l'APFO soient similairement responsables de concentrations accrues d'APFO dans les cours d'eau avoisinant les sites de déversement. Les données à l'appui de la possibilité d'une contamination dans les environs des aires d'entraînement à la lutte contre les incendies comprennent des mesures de concentrations élevées d'APFO dans les eaux souterraines près d'une base aérienne du Michigan (Moody et coll., 2003), à un terrain d'entraînement à la lutte contre les incendies en Australie (Baduel et coll., 2015), et dans des puits d'eau potable privés situés près d'un site industriel à Cologne, en Allemagne (Weiß et coll., 2012).

Des concentrations élevées d'APFO mesurées dans l'eau de surface en aval des fabriques de composés fluorés ont également été utilisées comme des indications de la possibilité de sources industrielles d'APFO dans l'eau (Hansen et coll., 2002; Frisbee et coll., 2009).

Des études du bilan massique des SPFA à des usines de traitement des eaux usées rapportent couramment des concentrations semblables ou plus élevées d'APFO dans l'effluent par rapport aux affluents bruts, ce qui semble indiquer que la dégradation d'autres composés organiques fluorés (p. ex. les polymères fluorés) en APFO peut se produire durant le traitement des eaux usées (Clarke et Smith, 2011) et que les usines traditionnelles de traitement des eaux usées ne parviennent pas à bien éliminer les SPFA (Ahrens, 2011). L'APFO a été détecté dans les effluents d'usines de traitement des eaux usées à des concentrations allant de 0,007 à 0,055 µg/L au Canada (Environnement Canada et Santé Canada, 2012) et à des concentrations moyennes variant entre 0,080 et 0,12 µg/L dans les effluents de sept sites différents aux États-Unis (Quinones et Snyder, 2009).

Malgré que des mesures soient en place en Amérique du Nord et en Europe pour limiter la production ou l'utilisation de SPFA (cela concerne surtout le SPFO, mais aussi l'APFO dans une certaine mesure), ainsi que les risques d'exposition importante à cette substance, l'utilisation omniprésente des SPFA dans l'environnement bâti cause encore leur transfert aux biosolides (boues) (Clarke et Smith, 2011). L'utilisation de biosolides comme engrais peut donc représenter une source de contamination des sols et de l'eau par l'APFO (Clarke et Smith, 2011). Des concentrations élevées d'APFO ont été détectées dans les eaux de surface et dans l'eau de puits à Decatur, en Alabama, après que des biosolides provenant d'une usine municipale de traitement

des eaux usées (à laquelle des déchets d'installations locales de composés fluorés étaient reçus) ont été épandus sur les sols agricoles (Lindstrom et coll., 2011).

4.2 Devenir dans l'environnement

L'hydrosolubilité élevée de l'APFO et la volatilité négligeable de ses espèces ionisées laissent croire que les espèces chimiques d'APFO se logeront principalement dans le milieu aquatique (Environnement Canada et Santé Canada, 2012).

L'APFO peut se trouver dans l'air, dans les eaux de surface, dans les sédiments, dans les eaux souterraines et dans le sol partout sur la planète (y compris en Arctique). Deux voies de transport à grande distance pourraient expliquer cette omniprésence (Post et coll., 2012). La première voie a trait au transport atmosphérique des précurseurs volatiles (p.ex. l'alcool fluorotélomérique), leur oxydation en APFO (et autres SPFA) et, par la suite, leur dépôt à la surface du sol ou de l'eau. La deuxième voie fait intervenir le transport à grande distance en milieu aqueux de carboxylates perfluorés sous forme anionique, tels que l'APFO, qui se dégagent près d'installations industrielles par les courants de surface (Butt et coll., 2010; Post et coll., 2012).

Les valeurs expérimentales du log K_{oc} varient entre 1,2 et 4,5 (Dekleva, 2003; Higgins et Luthy, 2006; Prevedouros et coll., 2006; ATSDR, 2009; Environnement Canada et Santé Canada, 2012; Zareitalabad et coll., 2013). Les données semblent indiquer que la sorption de l'APFO peut raisonnablement être comparée à un processus de répartition assorti d'un log K_{oc} de 2,8 en moyenne (Zareitalabad et coll., 2013).

L'APFO peut s'accumuler dans les tissus d'organismes vivants aquatiques et terrestres. Les données de bioaccumulation recueillies chez différentes espèces des écosystèmes marin et terrestre indiquent que l'APFO présente un potentiel faible à modéré de s'accumuler dans l'organisme chez les espèces aquatiques (organisme entier) tend à s'accumuler en plus forte concentration dans certains organes ou tissus (p. ex. dans le foie et le sang) (Environnement Canada et Santé Canada, 2012). En résumé, le log des facteurs de bioaccumulation de l'APFO varie entre 0,02 et 0,63 chez la truite, et entre 9,6 et 19,4 chez l'huître creuse du Pacifique. Le log des facteurs de concentration biologique est évalué à 4 pour la truite arc-en-ciel (carcasse), varie entre 3,1 et 9,1 pour la carpe, est évalué à 1,8 pour le vairon à grosse tête (organisme entier) et varie entre 0,8 et 3,0 pour l'huître creuse du Pacifique. L'APFO peut aussi être bioamplifiée dans certains réseaux alimentaires (p. ex. chez l'ours polaire) (Environnement Canada et Santé Canada, 2012).

Dans certaines conditions environnementales, l'APFO ne subit pas d'hydrolyse, de photolyse ou de biodégradation, et est considéré comme extrêmement persistant dans l'environnement (OCDE, 2006; Environnement Canada et Santé Canada, 2012). L'APFO résiste aussi à la dégradation microbienne (Liou et coll., 2010). En outre, la biodégradation des composés précurseurs pourrait entraîner un accroissement des concentrations d'APFO dans l'environnement (Ahrens, 2011; Clarke et Smith, 2011). Compte tenu des propriétés empiriques et physicochimiques de l'APFO, il a été conclu que l'APFO et ses sels répondent aux critères de persistance dans l'eau, le sol, les sédiments et l'air (demi-vie ≥ 182 jours dans le sol et dans l'eau, ≥ 365 jours dans les sédiments et ≥ 2 jours dans l'air) (Environnement Canada et Santé Canada, 2012).

L'adsorption de SPFA sur des sédiments naturels dont la teneur en carbone organique et en oxyde de fer varie, ainsi que sur la kaolinite, l'alumine et la goethite, a été étudiée en solution aqueuse (Higgins et Luthy, 2006; Johnson et coll., 2007; Pan et Yu, 2010; Tang et coll., 2010; Wang et coll., 2011; Xiao et coll., 2011; 2015). Higgins et Luthy (2006) ainsi que Johnson et coll. (2007) ont indiqué que l'adsorption de SPFA sur des sédiments prélevés dans divers sites fluviaux

et lacustres dépendait de la teneur en carbone organique plutôt que de la teneur en minéraux du sédiment. D'autres études ont établi que l'adsorption d'APFO ou de SPFO sur des minéraux dépendait du pH, de la force ionique et du type de cations présents dans la solution aqueuse (Tang et coll., 2010; Wang et coll., 2011; Xiao et coll., 2011).

5.0 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés aux composés perfluorés présents dans les aliments, les produits de consommation, la poussière et l'eau potable. Les sources les plus importantes de composés perfluorés devraient être les aliments et les produits de consommation, y compris les tapis traités par solution et les vêtements traités (Tittlemier et coll., 2007); toutefois, la proportion de l'exposition provenant de l'eau potable peut être plus élevée chez les personnes vivant dans des régions où l'eau potable est contaminée.

D'après les rapports, l'apport quotidien total estimé pour les SPFA (estimations non fournies pour chacune des SPFA) chez les Canadiens était de 410 ng/jour pour la population générale du Canada (Tittlemier et coll., 2007). L'ingestion d'eau potable ne représentait qu'une petite quantité (estimée à 0,3 ng/jour) de l'exposition estimée globale. Les quelques données d'exposition disponibles sont insuffisantes pour justifier la modification du facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable de 20 %. Ce facteur d'attribution par défaut relatif à l'eau potable est utilisé comme valeur seuil lorsque l'eau potable n'est pas une source d'exposition importante (Krishnan et Carrier, 2013) ; par conséquent, cette valeur s'applique à l'APFO, même s'il est attendu que l'eau ne contribuera pas de manière significative à l'exposition à l'APFO pour la population générale.

5.1 Eau

L'APFO ne fait pas régulièrement l'objet de contrôle dans les usines de traitement de l'eau au Canada, mais l'analyse a été effectuée à quelques emplacements. L'APFO n'a pas été détecté (limite de détection de la méthode = 0,51 ng/L) dans l'eau brute ou traitée dans des échantillons obtenus en 2012 auprès de deux usines de traitement de l'eau à Calgary (Alberta Environment and Water, 2013). Au Québec, des échantillons d'eau brute ou traitée ont été obtenus mensuellement entre avril 2007 et mars 2008 à partir de sept sites (un total de 84 échantillons pour chaque type d'eau [eau brute et eau traitée]). L'APFO a été détecté dans 75 % des échantillons traités (limite de détection de la méthode de 0,3 à 0,6 ng/L), à une valeur médiane de 2,5 ng/L (valeur maximale de 98,0 ng/L). Le taux de détection et les concentrations médianes étaient plus élevés dans l'eau traitée que dans l'eau brute, pour laquelle le taux de détection et la valeur médiane étaient de 55 % et de 2 ng/L, respectivement (Berryman et coll., 2012). La concentration signalée dans cinq échantillons d'eau du robinet à Niagara-on-the-Lake, en Ontario, était de 2,1 ng/L (Mak et coll., 2009). Des concentrations plus faibles d'APFO (0,2 ng/L) ont été détectées dans des échantillons d'eau du robinet prélevés à Calgary et à Vancouver (Tanaka et coll., 2006).

Dans le cadre d'une enquête nationale menée par Santé Canada sur les nouveaux contaminants dans l'eau potable (y compris l'APFO), l'eau traitée et l'eau brute provenant de sources d'eaux souterraines et de surface (rivières et lacs) ont fait l'objet de surveillance pendant l'hiver et l'été à 35 endroits en 2009 et à 30 endroits en 2010. À l'été 2009, de l'APFO a été détecté (limite de détection de la méthode de 0,023 ng/L) dans 68 % des échantillons d'eau brute et dans 64 % des échantillons d'eau traitée, les moyennes se situant à 0,067 ng/L et 0,071 ng/L, respectivement (valeurs médianes de 0,050 ng/L et 0,060 ng/L, respectivement). Les concentrations d'APFO étaient légèrement plus faibles à l'hiver 2009, la moyenne étant de

0,057 ng/L dans les échantillons d'eau brute (59 % de détection) et de 0,056 ng/L dans les échantillons d'eau traitée (55 % de détection). Les taux de détection de l'APFO étaient plus faibles aux endroits ayant fait l'objet d'une surveillance en 2010. Durant l'été, ces taux étaient de 18 % dans l'eau brute (moyenne de 0,066 ng/L et médiane de 0,030 ng/L) et de 15 % dans l'eau traitée (moyenne de 0,046 ng/L; médiane de 0,025 ng/L) tandis qu'en hiver, les taux observés étaient de 33 % dans l'eau brute (moyenne de 0,055 ng/L; médiane de 0,040 ng/L) et de 27 % dans l'eau traitée (moyenne de 0,05 ng/L; médiane de 0,030 ng/L) (Santé Canada, 2013a). Des concentrations maximales de 0,220 ng/L et de 0,180 ng/L ont été décelées dans des échantillons d'eau brute et d'eau traitée, respectivement.

Les concentrations d'APFO dans le ruisseau Etobicoke (un affluent du lac Ontario), en Ontario, variaient de non détectées (limite de quantification : 9 ng/L) à 11,3 µg/L, après la défaillance d'un avertisseur d'incendie ayant libéré des produits ignifuges contenant des SPFA (Moody et coll., 2002). Il est intéressant de noter que de l'APFO a également été décelé en amont du site de déversement (0,02 µg/L).

5.1.1 Cooccurrence avec d'autres SPFA

Des données limitées montrent que l'APFO est codétecté avec d'autres substances à plusieurs endroits au Canada. Dans toutes ces études, le SPFO et l'APFO étaient les principales SPFA détectées. L'APFO a été codétecté avec les substances suivantes :

- SPFO, sulfonate de perfluorohexane, sulfonate de perfluoroéthane, perfluorooctanesulfonamide, acide perfluoroundécanoïque, acide perfluorodécanoïque, acide perfluorononanoïque, acide perfluoroheptanoïque, acide perfluorohexanoïque, acide perfluoro-n-pentanoïque et acide perfluorobutanoïque dans l'eau du robinet de Niagara-on-the-Lake, en Ontario (Mak et coll., 2009);
- SPFO, acide perfluorononanoïque et acide perfluoroundécanoïque dans l'eau traitée et l'eau brute du Québec (Berryman et coll., 2012);
- SPFO, acide perfluorobutanoïque, acide perfluoro-n-pentanoïque, acide perfluorohexanoïque, acide perfluoroheptanoïque, acide perfluorononanoïque, sulfonate de perfluorobutane et sulfonate de perfluorohexane dans les eaux souterraines d'aires anciennement utilisées pour l'entraînement à la lutte contre les incendies en Colombie-Britannique, en Alberta, en Nouvelle-Écosse et en Ontario (Paterson et coll., 2008; Environmental Sciences Group, 2015);
- SPFO et perfluorodécanoïque en Nouvelle-Écosse et en Ontario, et acide perfluoroundécanoïque, acide perfluoro-n-dodécanoïque et perfluorooctanesulfonamide en Nouvelle-Écosse (Environmental Sciences Group, 2015).

5.1.2 Relargage de produits liés à l'eau potable

Les polymères et les élastomères utilisés comme matériaux d'assemblage et d'étanchéité dans les réseaux de distribution d'eau peuvent contenir des traces d'APFO. En effet, des sels d'APFO sont utilisés comme adjuvants dans la production de polymères fluorés comme le polytétrafluoroéthylène (p. ex. le Téflon^{MD}) et dans les fluoroélastomères (p. ex. le Viton^{MD}). Pour réduire l'exposition à l'APFO, il est important de tenir compte du relargage de ces produits et de veiller à ce qu'ils soient conformes aux normes sanitaires. La norme NSF/ANSI 61 (Drinking Water System Components—Health Effects) établit une limite pour le relargage d'APFO dans l'eau potable. La norme permet de veiller à ce que les produits liés à l'eau potable répondent aux exigences sanitaires touchant le relargage et que leur utilisation ne présente aucun danger dans des applications servant à l'eau potable et fixe la concentration permise par produit individuel du contaminant. Dans le cas de l'APFO, cette concentration est actuellement fixée à 0,0003 mg/L

(NSF/ANSI, 2017a), mais NSF International est à revoir cette valeur afin de s'assurer qu'elle reflète toujours les données scientifiques les plus récentes. Le relargage des polymères et des élastomères utilisés comme matériaux d'assemblage et d'étanchéité dans les réseaux de distribution d'eau qui sont conformes à la norme NSF/ANSI 61 ne devrait amener que de très faibles concentrations d'APFO dans l'eau potable.

5.2 Aliments

Les aliments sont généralement considérés comme étant la source principale d'exposition à l'APFO pour la majorité de la population canadienne, mais l'exposition par les aliments est encore bien inférieure à ce qui est considéré comme étant dangereux pour les humains. On a mesuré l'APFO dans une sélection d'échantillons d'aliments composites canadiens (échantillons provenant de l'Étude canadienne sur l'alimentation totale (EAT) menée en 2004 et échantillons supplémentaires recueillis entre 1992 et 2001) pour estimer l'apport par l'alimentation. De l'APFO a été détecté dans 3 aliments composites sur 54 au total. Les concentrations d'APFO détectées (exprimées selon le rapport en poids) s'établissaient à 0,74 ng/g dans la pizza (l'échantillon dépassait la limite de détection, mais pas la limite de quantification), à 2,6 ng/g dans le rôti de bœuf et à 3,6 ng/g dans le maïs soufflé préparé au four à micro-ondes. Les valeurs ont été utilisées pour estimer l'exposition alimentaire quotidienne moyenne des Canadiens; il a été estimé que les aliments apportaient 250 ng/jour de composés perfluorés, dont environ 70 ng étaient attribués à l'APFO (Tittlemier et coll., 2007).

Des aliments courants, achetés en magasin ou consommés dans les restaurants par les Canadiens, ont été recueillis à Whitehorse (territoire du Yukon, au Canada), en 1998, à des fins d'analyse pour y détecter la présence de SPFA. L'APFO a été détecté dans plusieurs échantillons composites (de 0,36 ng/g à 0,77 ng/g dans les biscuits, le fromage fondu, les poivrons, les viandes préparées en conserve et la pizza), mais toutes les mesures se situaient sous les limites de quantification (les valeurs variaient de 0,65 ng/g à 1,52 ng/g) (Ostertag et coll., 2009a).

Les concentrations de SPFA dans les aliments traditionnels des Inuits dans le Nord du Canada ont été mesurées afin d'estimer leur exposition alimentaire. L'APFO a été occasionnellement détecté (dans 9 % des 68 échantillons) dans les aliments traditionnels recueillis à Chesterfield Inlet, à Igloodik, à Pond Inlet et à Qiqiktarjuak, au Nunavut, entre 1997 et 1999. L'APFO a été détecté notamment chez le phoque annelé (0,3 ng/g dans le foie et 0,1 ng/g dans le sang), chez l'eider du Nord (0,4 ng/g dans l'organisme entier), dans le foie de caribou (0,7 ng/g dans le foie cuit et 0,1 ng/g dans le foie cru) et dans la panse de caribou crue (0,8 ng/g), les autres concentrations étant inférieures aux limites de détection (valeurs inférieures à la fourchette de 0,1 à 0,6 ng/g) (Ostertag et coll., 2009b).

L'APFO est utilisé comme additif dans la fabrication du polytétrafluoroéthylène, qui entre dans la fabrication de nombreux articles, notamment les batteries de cuisine antiadhésives. Des résidus d'APFO ont été détectés dans les films et batteries de cuisine faits de polytétrafluoroéthylène (Begley et coll., 2005). Des études sur la migration dans des substances aqueuses et lipidiques simulant des aliments ont toutefois permis de démontrer que le transfert d'APFO provenant de ces produits était minime (Begley et coll., 2005; Powley et coll., 2005; Washburn et coll., 2005; Sinclair et coll., 2007). L'APFO a également été détecté dans des sacs de maïs soufflé allant au micro-ondes (Begley et coll., 2005; Sinclair et coll., 2007; Dolman et Pelzing, 2011), ainsi que dans des papiers pour contact alimentaire traités aux tensioactifs phosphates de polyfluoroalkyles (PAP) ou aux di-perfluoro-alkyloxy-amino-acides (PAA) (Xu et coll., 2013). Les taux de migration de l'APFO à partir des papiers pour contact alimentaire traités avec ces composés variaient entre 7 % à 92 % pour cinq substances simulant des aliments (Xu et coll., 2013).

5.3 Air

L'apport d'APFO par inhalation chez les Canadiens est négligeable en raison de la faible volatilité de la substance (Tittlemier et coll., 2007).

Les concentrations de SPFA dans l'air extérieur ont été déterminées dans une étude canadienne menée en 2007 à Vancouver (Shoeib et coll., 2011). Des échantillons d'APFO ont été prélevés au moyen d'échantillonneurs passifs installés dans des cours résidentielles pendant environ trois mois. De l'APFO a été détecté dans quatre échantillons sur six (moins de 0,47 pg/m³ à 9,2 pg/m³; moyenne de 1,4 pg/m³) (Shoeib et coll., 2011). Des concentrations semblables ont été mesurées dans l'Arctique canadien (baie Resolute, île Cornwallis, au Nunavut) en 2004, une concentration moyenne (phases gazeuse et particulaire de l'air atmosphérique) de 1,4 pg/m³ (Stock et coll., 2007).

Dans l'air intérieur, les concentrations d'APFO dépendent en grande partie des concentrations d'APFO dans les particules en suspension; elles sont donc liées aux concentrations d'APFO dans la poussière intérieure, et fonction du nombre, du type et de l'âge des sources possibles (p. ex. tapis, meubles et peinture) (Fraser et coll., 2012). Jusqu'à maintenant, les données sur les concentrations d'APFO dans l'air intérieur sont restreintes à celles déclarées dans l'étude résidentielle susmentionnée (Shoeib et coll., 2011). Les auteurs ont recueilli les échantillons d'APFO dans l'air intérieur au moyen d'échantillonneurs passifs mis en place pendant environ quatre semaines dans les chambres à coucher de 59 participants. La SPFA ionique dominante était l'APFO, dont la concentration géométrique moyenne était de 28 pg/m³ (moyenne arithmétique : 113 pg/m³; médiane : 21 pg/m³ et plage de 3,4 à 2 570 pg/m³).

5.4 Produits de consommation

En raison des modes d'utilisation de l'APFO, l'exposition humaine à l'APFO découlerait probablement du contact avec certains produits de consommation, ou de leur utilisation (Santé Canada, 2006). Les estimations de la contribution de tapis traités par solution et des vêtements traités aux apports quotidiens canadiens de composés perfluorés étaient de 120 ng/jour et de 12 ng/jour, respectivement (Tittlemier et coll., 2007). Puisqu'il n'existe pas de données canadiennes sur l'exposition à l'APFO inhérente aux produits de consommation, ce sont les données d'autres pays que nous avons résumées ci-après.

L'APFO a été mesuré dans divers produits de consommation, dont des agents imperméabilisants, des textiles traités au fluorotélomère, des vêtements et des tapis, des mousses AFFF, des batteries de cuisine antiadhésives, des cires à parquet industrielles et des décapants pour cire, des peintures au latex, des produits de nettoyage commerciaux et résidentiels, des soies et rubans dentaires recouverts de polytétrafluoroéthylène, ainsi que des films et rubans d'étanchéité enduits de polytétrafluoroéthylène (Begley et coll., 2005; Washburn et coll., 2005; Herzke et coll., 2012). L'APFO a également été mesuré dans les blocs de fartage de ski et les farts de glisse, de même que l'exposition professionnelle aux SPFA présentes dans l'air durant le fartage des skis (Freberg et coll., 2010).

5.5 Sol et poussières

La contribution estimée de la poussière aux apports quotidiens canadiens de composés perfluorés totaux était de 28 ng/jour (Tittlemier et coll., 2007). L'étude n'a pas estimé la contribution quotidienne totale du sol à l'exposition aux composés perfluorés.

D'après les renseignements disponibles, les concentrations d'APFO dans la poussière des demeures canadiennes varieraient entre 2,3 ng/g et 1 234 ng/g, la valeur médiane étant de 19,7 ng/g (soit une moyenne de 106 ng/g). On a constaté une forte corrélation entre l'âge de la

résidence et la partie recouverte du plancher et la concentration de SPFA dans la poussière – les maisons plus anciennes et celles où seulement une petite superficie du plancher était recouverte par du tapis étaient caractérisées par de plus faibles concentrations de SPFA (Kubwabo et coll., 2005).

Dans le cadre d'une autre étude canadienne menée à Vancouver, en Colombie-Britannique, on a détecté de l'APFO dans tous les échantillons de poussière domestique analysés pour ce composé (n = 132). Les concentrations d'APFO variaient de 1,9 ng/g à 1 390 ng/g (médiane = 30 ng/g et moyenne = 97 ng/g) (Shoeib et coll., 2011). Les concentrations d'APFO dans la poussière prélevée dans des demeures de Toronto (n=19), en Ontario, variaient de < 0,98 ng/g à 4 000 ng/g (médiane : 69 ng/g, moyenne : 270 ng/g) (Goosey et Harrad, 2011). Une autre étude canadienne portant sur les concentrations de SPFA dans la poussière domestique, menée dans une maison d'Edmonton, en Alberta, a révélé la présence d'APFO dans la poussière domestique (550,0 ng/g) et les tapis (de 16,0 à 153,0 ng/g) (Beesoon et coll., 2012). Les auteurs ont attribué les concentrations élevées de SPFO au traitement des tapis au moyen d'un protecteur de tapis Scotchgard.

Aucune étude rapportant des concentrations de fond d'APFO dans les sols n'a été recensée. Quelques données sont disponibles pour les sols à proximité d'installations industrielles de produits chimiques perfluorés (selon l'examen de l'ATSDR, 2009).

5.6 Données de biosurveillance des êtres humains

Des études montrent que l'âge et le sexe influencent les concentrations d'APFO dans le sang humain. Le premier cycle (de 2007 à 2009) de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) indique que les concentrations d'APFO dans le plasma des hommes adultes (moyenne géométrique [MG] : 2,9 ng/mL; IC à 95 % : de 2,7 à 3,2; 95^e centile : 6,0 ng/mL, n = 1376) sont plus élevées que celles des femmes adultes (MG : 2,2 ng/mL; IC à 95 % : 2,0 à 2,4, 95^e percentile : 5,0 ng/ml, n = 1504) (Santé Canada, 2010). Cet effet a persisté pendant le deuxième cycle (de 2009 à 2011) de l'enquête (hommes – MG : 2,6 ng/mL, IC à 95 % : de 2,4 à 2,9, 95^e percentile = 6, n = 511; femmes – MG : 2 ng/mL, IC à 95 % : de 1,8 à 2,2, 95^e percentile : 4,4 ng/mL, n = 506) (Santé Canada, 2013 b).

5.7 Exposition multi-voies par l'eau potable

Le processus d'évaluation de l'exposition par des voies multiples ne s'applique pas à l'APFO, en raison du poids moléculaire élevé et de la faible volatilité du composé (Krishnan et Carrier, 2008); par conséquent, les contributions relatives de l'exposition à l'APFO par inhalation et par voie cutanée pendant les douches et les bains n'ont pas été évaluées. D'après le poids moléculaire élevé de 414,07 g/mol et les propriétés ioniques de l'APFO à des niveaux de pH habituels dans l'eau potable, on s'attend à ce que la volatilité et la pénétration cutanée soient faibles. De plus, les coefficients de perméabilité dermique estimés dans les études in vitro laissent présager que la peau est imperméable à l'APFO dans des conditions normales (Fasano et coll., 2005; Franko et coll., 2012). Par conséquent, l'exposition à l'APFO par inhalation et par voie cutanée pendant les douches ou les bains devrait être négligeable.

6.0 Méthodes d'analyse

À ce jour, l'U.S. EPA n'a approuvé aucune méthode pour l'analyse de l'APFO dans l'eau potable. Il existe certaines méthodes permettant de mesurer les niveaux d'APFO présents dans

l'eau potable à des niveaux bien inférieurs à la CMA. Toutefois, ces méthodes exigent de bonnes procédures de contrôle de la qualité pour obtenir des résultats exacts.

6.1 Méthodes disponibles

La méthode 537, version 1.1, de l'U.S. EPA, la méthode 25101 de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) et la méthode ETS-8-154.3 de la 3M Company peuvent toutes être utilisées pour analyser l'APFO dans l'eau potable (3M Company, 2008; ISO, 2009; U.S. EPA, 2009a). Toutes les méthodes utilisent une technique d'extraction en phase solide (EPS), suivie par une chromatographie liquide (CL) associée à une spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) à ionisation par électronébulisation (ESI) exploitée en mode d'ionisation négative. Aux fins de l'analyse quantitative de l'APFO à l'état de traces dans l'eau potable, les conditions chromatographiques sont sélectionnées de sorte que tous les isomères (linéaires et ramifiés) soient co-élués ensemble.

Dans la méthode de l'U.S. EPA, un échantillon d'eau est enrichi au moyen d'étalons internes marqués et passé dans une cartouche d'extraction en phase solide pour extraire les analytes cibles en plus de leurs étalons internes correspondants. Les composés sont élués de la cartouche d'EPS, concentrés puis injectés dans un système CL-SM/SM. Les spectres de masse et les temps de rétention des analytes sont déterminés en comparaison aux normes internes. La limite de détection de la méthode pour l'APFO est de 1,7 ng/L (0,0017 µg/L) et la plus faible concentration du seuil minimal de niveau à rapporter est de 5,1 ng/L (0,0051 µg/L) (U.S. EPA, 2009a). L'APFO est assujéti à la troisième règle de surveillance des contaminants non réglementés (*Third Unregulated Contaminant Monitoring Rule*, UCMR3), qui prévoit que les services publics qui utilisent la méthode 537, version 1.1, de l'U.S. EPA sont tenus, durant la procédure de surveillance, d'obtenir et de déclarer un niveau minimal de 20 ng/L (0,02 µg/L) pour l'APFO (U.S. EPA, 2012b).

Les résultats d'un essai interlaboratoires (Taniyasu et coll., 2013) mené en 2006 ont été utilisés pour établir si la méthode 25101 de l'ISO était fiable pour l'analyse de l'APFO et du SPFO dans les échantillons d'eau prélevés dans l'environnement, y compris dans l'eau potable. Les précisions intralaboratoires et interlaboratoires se situaient entre 3 et 7 % et entre 15 et 22 %, respectivement, pour l'APFO dans les échantillons d'eaux naturelles analysés. La récupération des étalons internes pour l'APFO variait de 91 à 98. Ces résultats ont confirmé que cette méthode d'analyse est fiable et peut être utilisée pour l'analyse de l'APFO dans les échantillons d'eaux naturelles. La méthode utilise une technique d'EPS avec CL-SM/SM, et s'applique pour la quantification des isomères linéaires et ramifiés de l'APFO et du SPFO. Les isomères ramifiés peuvent être séparés des isomères linéaires au moyen d'une colonne chromatographique précise dans des conditions optimisées. La méthode 25101 ISO s'est avérée convenable pour déterminer les concentrations d'APFO dans les échantillons non filtrés d'eau potable, d'eau souterraine et d'eau de surface avec des concentrations entre 10 et 10 000 ng/L (entre 0,01 et 10 µg/L) (ISO, 2009).

La méthode (ETS-8-154.3) a été élaborée et validée par la 3M Company pour l'analyse de l'APFO dans les échantillons d'eau potable, d'eau souterraine et d'eau de surface. Les étapes d'analyse sont semblables à celle de la version 1.1 de la méthode 537 de l'U.S. EPA. La limite de quantification est de 25 ng/L (0,025 µg/L) pour l'APFO (3M Company, 2008).

6.2 Défis de l'analyse

En dépit du fait que des améliorations importantes ont été apportées aux méthodes d'analyse pour la détection de SPFA dans les échantillons d'eaux naturelles, il reste encore des défis, des incertitudes et des inconvénients. Les défis importants associés à la quantification de

SPFA à l'état de traces comprenaient les effets de matrice et une contamination de fonds dans les échantillons-témoins soumis aux analyses. Afin de produire des données exactes, des procédures de contrôle de la qualité (matrices enrichies, échantillons répétés, essais de récupération avec échantillons enrichis, vérifications de la récupération des analogues) sont essentielles. De plus, l'utilisation d'étalons internes marqués avec des isotopes est une pratique normalisée qui doit être utilisée pour l'analyse des SPFA. Par conséquent, les analyses de l'APFO devraient être effectuées par un laboratoire qui est accrédité ou qui a mis en place un programme rigoureux d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité (AQ/CQ) pour assurer la qualité des données.

6.2.1 Les effets de matrice

La méthode CL-SM/SM est une technique très sélective et précise, mais qui est sensible aux effets de matrice, ce qui constitue l'une des incertitudes importantes dans la quantification de l'APFO à l'état de traces dans les échantillons d'eau prélevés dans l'environnement (Martin et coll., 2004; Yamashita et coll., 2004; Taniyasu et coll., 2005; van Leeuwen et coll., 2006; Arsenault et coll., 2008). Les effets de matrice découlent des composantes coextraites de l'échantillon, qui influent sur l'intensité du signal de l'analyte cible et répriment ou augmentent le signal spectral. L'ampleur des interférences de matrice varie, selon la nature des échantillons. Bien que les interférences de matrice soient négligeables pour l'eau potable et l'eau souterraine (ISO, 2009), la quantification de l'APFO nécessite une extraction et des procédures de nettoyage efficaces. L'objectif de ces procédures est de séparer les composés dans l'échantillon selon leurs propriétés physiques et chimiques, de concentrer l'analyte cible et de purifier l'extrait avant la détermination instrumentale. La technique la plus souvent utilisée pour extraire les SPFA des échantillons d'eau potable comprend les cartouches d'extraction en phase solide avec différents matériaux de remplissage, comme une cartouche d'extraction en phase inversée (C18) (Loewen et coll., 2005; Wolf et Reagen, 2011; Zainuddin et coll., 2012), des cartouches hydrophobes/polaires mixtes (Oasis HLB) (Yamashita et coll., 2004; Taniyasu et coll., 2005; Villaverde-de-Saa et coll., 2015) et des cartouches à faible échange d'anions (WAX) (Taniyasu et coll., 2005; 2013). Plusieurs études ont eu recours à une technique d'extraction liquide-liquide (ELL) pour extraire et concentrer les SPFA dans différentes matrices aqueuses de l'environnement avant d'utiliser la méthode CL-SM/SM (Gonzales-Barreiro et coll., 2006; Szostek et coll., 2006; Backe et coll., 2013). Une étude en laboratoire (Gonzales-Barreiro et coll., 2006) a eu recours à l'ELL pour extraire des SPFA (de C6 à C12) de l'eau du robinet. La récupération des SPFA avec une chaîne carbonée supérieure à C8 se situait dans la fourchette de 80 à 93 %. Les auteurs ont indiqué que cette méthode était moins efficace que la technique d'EPS pour extraire les SPFA à chaîne courte (Gonzales-Barreiro et coll., 2006).

Les procédures de nettoyage comprenaient une étape de lavage après l'enrichissement de l'échantillon sur la cartouche d'EPS et une étape de filtration pour retirer les solides de l'extrait final (Yamashita et coll., 2004; Larsen et Kaiser, 2007; van Leeuwen et Boer, 2007). Il faut prendre soin d'éviter de contaminer l'extrait ou de perdre des SPFA durant la procédure de nettoyage. Avant l'EPS, un pré-traitement (filtration) de l'échantillon peut être nécessaire pour faciliter l'extraction ou retirer de la matrice un composant qui pourrait nuire aux analyses (van Leeuwen et Boer, 2007; Ding et coll., 2012).

L'approche qui convient le mieux pour aider à la quantification des SPFA consiste à utiliser les étalons internes marqués avec des isotopes (dilution isotopique). Il est important que les étalons internes marqués avec des isotopes appropriés soient utilisés pour la quantification du composé à l'état natif correspondant. Les étalons internes marqués avec des isotopes auront le même temps de rétention que les analytes cibles (à l'exception de la séparation isomérique) et la surveillance de leurs signaux déterminera si le signal des analytes est réprimé ou augmenté.

L'application des étalons analogues ou des étalons internes marqués avec des isotopes tôt dans les étapes d'échantillonnage ou de préparation des échantillons compensera les inefficacités ou les pertes dans l'étape d'extraction et les autres étapes de préparation d'échantillon (Martin et coll., 2004; Villagrassa et coll., 2006; Larsen et Kaiser, 2007). Wolf et Reagen (2011) ont indiqué que l'ajout d'étalons internes marqués avec des isotopes avant le prélèvement des échantillons simplifiait les procédures de préparation des échantillons. Cette méthode s'est révélée exacte à 105 % et précise à 12 % en ce qui concerne l'APFO, selon les échantillons d'eau Milli-Q analysés en laboratoire (Wolf et Reagen, 2012).

Si des étalons internes marqués avec des isotopes ne sont pas disponibles, la quantification d'additions connues, qui consiste entre autres à ajouter des quantités connues d'un étalon dans l'échantillon, est une solution de rechange qui peut être utilisée lorsque les effets de matrice sont inévitables (Weremiuk et coll., 2006; Furdui et coll., 2007; van Leeuwen et coll., 2009).

L'utilisation de la méthode SM/SM pour l'analyse de l'APFO permet la détection d'ions produits (éléments de filiation). Aux fins d'analyse quantitative de l'APFO, le passage d'un rapport masse/charge (rapport m/z) de 413 (ion parent $C_7H_{15}COO^-$) à un rapport m/z de 369 et de 169 (ions dérivés) est pris en compte (ISO, 2009; U.S. EPA, 2009a).

6.2.2 La contamination de fond des blancs analytiques

Une source connue de contamination de fonds est la présence de polymères fluorés, comme le polytétrafluoroéthylène et les composés de perfluoroalkoxy dans différents consommables de laboratoire. Le perfluorooctanoate d'ammonium et le perfluorononanoate d'ammonium sont utilisés comme adjuvants de fabrication des polymères fluorés et sont des composants communs dans les produits de laboratoire. Ces polymères fluorés peuvent mener à des concentrations de fond quantifiables dans les échantillons-témoins, surtout pendant la quantification des quantités traces dans les échantillons d'eau. Il faut éviter les contacts avec ces produits et ce matériel de laboratoire pendant l'analyse de l'APFO (Martin et coll., 2004; Yamashita et coll., 2004; ISO, 2009).

Yamashita et coll. (2004) ont étudié les sources de contamination de fonds à différentes étapes d'analyse, y compris le prélèvement d'échantillons, l'extraction et le nettoyage d'échantillons avant l'analyse instrumentale. Cette étude a permis de découvrir que les bouteilles de polypropylène utilisées pour la collecte et l'entreposage des échantillons de même que différents types de cartouches d'extraction en phase solide et d'eau purifiée contenant des agents réactifs, étaient des sources de contamination des blancs analytiques en ce qui concerne les SPFA. Taniyasu et coll. (2005) et Berger et coll. (2011) ont constaté que les contenants en polypropylène ne convenaient pas à la collecte et à l'entreposage d'échantillons d'eau qui seront utilisés aux fins d'analyse des APFC à chaîne longue, comme l'acide perfluoroundécanoïque et l'acide perfluoron-dodécanoïque, en raison de l'adsorption des composés sur la surface des contenants. Les auteurs ont recommandé l'utilisation de contenants en polyéthylène haute densité ou en verre. Toutefois, selon la méthode 25101 de l'ISO et la méthode 537 de l'U.S. EPA, il est recommandé de ne pas utiliser de verre pour l'échantillonnage en raison de l'adsorption possible d'APFO sur les parois (ISO, 2009; U.S. EPA, 2009a). Les étapes d'entreposage et de préservation de l'échantillon avant l'analyse instrumentale devraient prévenir les changements dans la composition de la matrice d'échantillons et la concentration de l'analyte (van Leeuwen et coll., 2007).

Les cartouches d'EPS peuvent également être une source de contamination et l'U.S. EPA (2009a) recommande que les dispositifs d'EPS soient vérifiés avant l'analyse afin de garantir qu'il n'y a pas contamination de l'échantillon. Différentes études ont été menées sur l'injection directe des échantillons d'eau dans l'appareil de chromatographie liquide. La méthode évite l'utilisation de matériel supplémentaire et les processus de préparation des échantillons, ce qui

peut limiter la contamination possible et les pertes du composé cible (Schultz et coll., 2006; Furdui et coll., 2008; Dickenson et Higgins, 2013).

Les tubes de chromatographie liquide à haute performance, les filtres en nylon, les bouchons des fioles d'échantillonnage automatique en polymère fluoré Teflon ou Viton, les sceaux des soupapes et les dégazeurs ont été reconnus comme des sources possibles de contamination des blancs analytiques en ce qui concerne l'APFO (Yamashita et coll., 2004; Taniyasu et coll., 2005; Schultz et coll., 2006; Larsen et Kaiser, 2007) et dans une moindre mesure, le SPFO (Yamashita et coll., 2004). La contamination de fond instrumentale peut être réduite en remplaçant ou en évitant les parties en polymère fluoré, comme un dégazeur (Arbuckle et coll., 2013) avec dégazage hors ligne des phases mobiles; en remplaçant les composants en polymère fluoré par des composants en acier inoxydable, et en utilisant des tubes en poly(étheréthercétone) (PEEK), en installant une colonne de protection en amont, en lavant de façon complète le système de CL, ou en réduisant la durée d'équilibration de la colonne CL (Martin et coll., 2004; Yamashita et coll., 2004; Villagrassa et coll., 2006; Larsen et Kaiser, 2007; Nakayama et coll., 2007; Shoemaker et coll., 2009; Arbuckle et coll., 2013).

6.3 Rendement analytique

Des améliorations ont été apportées aux analyses récemment grâce à la disponibilité et à l'utilisation d'étalons de grande qualité et des étalons internes marqués avec des isotopes stables pour compenser les effets de matrice et les inefficacités de la procédure d'extraction ou des autres étapes de préparation des échantillons (Yamashita et coll., 2004; Lowen et coll., 2005; Taniyasu et coll., 2005; Nakayama et coll., 2007; Zainuddin et coll., 2012; Villaverde-de-Saa et coll., 2015). Il y a actuellement plusieurs étalons de grande qualité analytique disponibles sur le marché, et la liste de ces étalons continue de s'allonger (van Leeuwen et coll., 2009, Berger et coll., 2011).

Au début des années 2000, la quantification des SPFA était biaisée par le manque d'étalons d'analyse, d'étalons analogues marqués avec des isotopes et de substances de référence appropriés, et par l'importante variabilité d'un laboratoire à l'autre. Deux études interlaboratoires ont été menées relativement à l'analyse des SPFA, y compris l'APFO et le SPFO, dans les échantillons d'eaux naturelles; ces études ont révélé divers degrés d'exactitude. Dans la première étude (van Leeuwen et coll., 2006), réalisée en 2004-2005, les facteurs qui ont mené à une faible concordance entre les laboratoires participants étaient les faibles concentrations d'APFO et de SPFO (inférieures à 20 ng/L) dans les échantillons d'eau, l'utilisation d'étalons ayant un faible degré de pureté, un effet de matrice élevé et une forte contamination de fond des blancs analytiques. L'écart-type relatif établi pour l'APFO dans l'étude était de 118 % pour l'APFO (van Leeuwen et coll., 2006). Dans la deuxième étude interlaboratoire, le rendement des laboratoires participants s'est amélioré en raison de la minimisation des effets de matrice, de l'utilisation d'étalons communs (fournis par une source unique) de plus grande qualité (pureté et composition isomérique), et de l'utilisation d'étalons internes marqués en fonction de la masse. La valeur de l'écart-type relatif déclaré dans cette étude était de 32 % pour l'APFO.

Les méthodes qui utilisent l'EPS et l'injection directe suivies par une analyse CL/ESI/SM/SM ont été présentées dans la documentation pour l'identification de SPFA, y compris le SPFO, dans les échantillons d'eau (Yamashita et coll., 2004; 2005; Taniyasu et coll., 2005; 2013; Furdui et coll., 2008; Hansen et coll., 2010; Berryman et coll., 2012; Zainuddin et coll., 2012; Villaverde-de-Saa et coll., 2015). Les détails concernant les procédures de préparation préliminaire des cartouches d'EPS, les éluants, les procédures de nettoyage, les paramètres de quantification par SM et les procédures de contrôle de la qualité propres à chaque méthode sont disponibles dans les références citées.

Une étude a signalé une limite de détection (rapport signal/bruit = 3:1) de 0,28 ng/L et une limite de quantification (rapport signal/bruit = 10:1) de 0,94 ng/L au moyen de l'EPS, et ensuite d'un système CL-SM/SM pour analyser l'APFO dans l'eau de surface. Un échantillon d'eau de 500 mL a été placé dans une cartouche Oasis Wax et une fraction cible a été éluée, puis séchée à l'azote gazeux. Les échantillons ont ensuite été filtrés avant l'analyse. La valeur de récupération de 115 ± 6 % pour l'APFO a été calculée par l'étalonnage au moyen d'étalons internes marqués avec des isotopes (Sun et coll., 2011; Li et coll., 2011).

Villaverde-de-Saa et coll. (2015), qui a eu recours à l'EPS et ensuite à un système CL-SM/SM, a développé une méthode pour la détermination de sept APFC (de C6 à C12) et de SPFO dans les échantillons d'eaux naturelles. Un échantillon d'eau de 1,0 litre, enrichi avec des étalons internes, a été placé dans une cartouche Oasis HLB. Une limite de détection de 0,03 ng/L et une limite de quantification de 0,11 ng/L pour l'APFO ont été déclarées pour cette méthode la limite de détection et la limite de quantification ont été calculées comme correspondant à trois fois et à dix fois l'écart-type, respectivement). La valeur de récupération de 89 ± 4 % pour l'APFO a été calculée par l'étalonnage au moyen d'étalons internes marqués avec des isotopes.

Furdui et coll. (2008) ont étudié la concentration de SPFA dans des échantillons d'eau prélevés dans les Grands Lacs. L'analyse de neuf contaminants cibles, dont l'APFO, a été effectuée en injectant directement les échantillons dans un système CL-SM/SM. La quantification a été effectuée au moyen de la correction des étalons internes et de la méthode des additions connues. Les résultats les plus exacts et précis sont obtenus grâce à une dilution isotopique. La méthode avait une limite de quantification (rapport signal/bruit = 10:1) de 0,5 ng/L pour l'APFO (Furdui et coll., 2008).

La province du Québec a publié les résultats de surveillance des SPFA dans 16 sites comportant, dont 7 usines de traitement de l'eau. Un total de 226 échantillons d'eau (84 échantillons d'eau brute, 84 échantillons d'eau traitée et 58 échantillons d'eau de surface) ont été analysés. Des échantillons d'eau brute et d'eau traitée ont été prélevés mensuellement pendant une période d'un an. L'échantillonnage de l'eau de surface était limité tout au long de l'année. Les échantillons ont été analysés au moyen de cartouches C18 et d'un système CL-SM/SM en mode d'ionisation positive. Les limites de détection signalées variaient de 0,5 à 1,0 ng/L et de 0,3 à 0,6 ng/L pour l'eau non traitée (analyse d'un échantillon de 250 mL) et l'eau traitée (échantillon de 500 mL), respectivement. Afin de compenser et de corriger les variations instrumentales et les effets de matrice, des étalons internes marqués avec des isotopes ont été ajoutés avant la chromatographie liquide (Berryman et coll., 2012). La technique de photo-ionisation est moins précise que celle d'ionisation par électronébulisation, mais elle est moins sensible aux effets de matrice (Martin et coll., 2004).

Berger et coll. (2004) ont comparé différentes techniques de spectrométrie de masse (SM haute résolution à temps de vol, de SM en tandem à triple quadripôle, et de SM avec piégeage ionique) associées à une chromatographie liquide à haute performance aux fins d'analyse des SPFA, y compris l'APFO. Les paramètres de l'instrument, par exemple la température du vaporisateur, l'énergie de collision, et la fragmentation liée à la tension du cône, ont été optimisés pour chaque technique de spectrométrie de masse. L'ionisation négative par électronébulisation a été sélectionnée comme mode d'ionisation pour tous les instruments. L'étude a démontré que la sensibilité était plus grande avec les techniques de SM haute résolution à temps de vol et de SM en tandem à triple quadripôle qu'avec la SM avec piégeage ionique pour l'ensemble des SPFA mises à l'essai. La SM avec piégeage ionique présente une limite de détection supérieure et une gamme linéaire plus étroite, mais elle donne les meilleurs résultats pour la détermination expérimentale de la structure et l'analyse qualitative des isomères ramifiés des SPFA (Berger et coll., 2004; Jahnke et Berger, 2009).

L'analyse des SPFA dans les échantillons d'eaux naturelles se fait principalement par une CL associée à un système SM ou SM/SM, mais d'autres techniques, comme la résonance magnétique nucléaire ^{19}F et la chromatographie gazeuse (CG) couplée à la SM, ont également été explorées. L'analyse par résonance magnétique nucléaire ^{19}F est une méthode moins sensible et moins précise en raison de la présence avérée des groupes caractéristiques CF_2 et CF_3 dans l'échantillon. La chromatographie gazeuse peut servir à déceler la présence de SPFA neutres et volatiles ainsi que la présence d'alcools fluorotélomères. Les SPFA sont dérivatisés afin de pouvoir faire l'objet de l'analyse par chromatographie gazeuse. Toutefois, l'utilisation des techniques de dérivatisation est limitée dans le cas de l'analyse du SPFO en raison de l'instabilité de ses dérivés (Moody et coll., 2001; Villagrassa et coll., 2006).

7.0 Techniques de traitement

Les données disponibles et les valeurs pKa calculées (2,8) indiquent que l'APFO est un acide fort qui se dissocie principalement en ions chargés négativement (anions) à des valeurs de pH pertinentes sur le plan environnemental (U.S. EPA, 2005; Lange et coll., 2006; Prevedouros et coll., 2006). En raison des propriétés physico-chimiques de la forme ionisée (pression de vapeur négligeable, solubilité élevée dans l'eau et sorption modérée aux solides), Prevedouros et coll. (2006) ont avancé que l'APFO aurait une propension à s'accumuler dans l'eau de surface. En raison de la nature hydrophobe et oléophobe de la chaîne alkyle fluorée et de la nature hydrophile du groupe sulfonique, les effets hydrophobes et électrostatiques influent probablement sur l'adsorption de l'APFO (Higgins et Luthy, 2006; Xiao et coll., 2011). La nature de la structure chimique l'APFO (p. ex. fortes liaisons carbone-fluor) fait en sorte que la substance est résistante à l'hydrolyse et à la biodégradation ainsi qu'à plusieurs procédés de traitement chimiques (Lange et coll., 2006; ATSDR, 2009).

7.1 Échelle municipale

Dickenson et Higgins (2013) ont évalué la capacité d'un large éventail de techniques de traitement complet pour éliminer les SPFA, y compris l'APFO et le SPFO, de l'eau brute et d'installations de réutilisation de l'eau potable. Les chaînes de traitement variaient, mais comprenaient généralement la coagulation, suivie par une séparation physique, l'aération, l'oxydation chimique, l'irradiation aux ultraviolets, et la désinfection. Peu importe la chaîne de traitement utilisée, la diminution des concentrations d'APFO et de SPFO était faible ou inexistante; les auteurs ont donc conclu que ces méthodes de traitement ne sont pas efficaces pour éliminer les SPFA.

Les techniques d'adsorption sur CAG et de filtration sur membrane semblent prometteuses pour éliminer l'APFO de l'eau potable, car elles permettent d'atteindre des concentrations inférieures à $0,2 \mu\text{g/L}$ dans l'eau traitée (Tang et coll., 2006; Lampert et coll., 2007; Wilhem et coll., 2008; Deng et coll., 2010; Takagi et coll., 2011; Appleman et coll., 2014). Afin d'atteindre une concentration d'APFO inférieure à $0,2 \mu\text{g/L}$, le système au CAG doit avoir été conçu spécialement à cette fin et être exploité convenablement pour l'élimination de l'APFO dans l'eau potable. La présence de MON dans la source d'eau peut nuire au rendement du CAG, en entraînant une concurrence directe pour les sites d'adsorption et en préchargeant (engorgeant) les lits de CAG. Par conséquent, l'efficacité du CAG pour éliminer l'APFO de l'eau potable semble dépendre de la fréquence de régénération ou de remplacement du charbon (Kolstad 2010; Takagi et coll., 2011; Appleman et coll., 2014). Les études concernant les techniques de filtration sur membrane, telles que l'osmose inverse (OI) et la nanofiltration (NF) à l'échelle de banc d'essai, ont démontré l'élimination efficace de toutes les SPFA à chaîne longue et courte, y compris

l'APFO, de l'eau potable. Bien que le procédé d'OI soit efficace, cette méthode de traitement a tendance à être coûteuse (Steinle-Darling et coll., 2008; Quinones et Snyder, 2009; Appleman et coll., 2013; Flores et coll., 2013). Les résines échangeuses d'anions peuvent également être efficaces pour éliminer l'APFO. Toutefois, cette technologie n'a pas été évaluée de façon complète précisément pour l'élimination de l'APFO dans l'eau potable.

La sélection et l'efficacité d'une stratégie de traitement reposent sur plusieurs facteurs, dont la composition chimique de la source d'eau, la concentration d'APFO ou d'autres SPFA ainsi que les procédés de traitement préexistants. Si des SPFA à chaîne longue sont détectés dans des sources d'eau potable, le service public pourrait envisager de mettre en œuvre des techniques de traitement comme un système au CAG. Les services publics qui ont des SPFA à chaîne courte dans leur source d'eau brute pourraient plutôt choisir de mettre en place un procédé d'OI ou de NF. Les techniques de traitement doivent être conçues spécialement pour éliminer les SPFA et doivent être utilisées convenablement pour atteindre les objectifs d'élimination des contaminants dans l'eau potable (Dickenson et Higgins, 2013).

Dickenson et Higgins (2013) ainsi que Rahman et coll. (2014) ont résumé la capacité de divers procédés et chaînes de traitement à éliminer le SPFO de l'eau potable.

L'annexe A résume le pourcentage d'APFO éliminé dans les usines pleine échelle de traitement où les concentrations dans l'eau brute et l'eau traitée ont été déclarées (Rahman et coll., 2014). Les données montrent que les techniques de traitement utilisées par ces usines (à l'exception du CAG, de l'OI et de la NF) n'ont pas permis d'éliminer une quantité notable d'APFO. Elles montrent également que dans certains cas, les concentrations dans l'eau traitée étaient plus élevées que dans l'eau brute, probablement en raison de l'APFO libéré par la décomposition de composés précurseurs pendant le traitement (Takagi et coll., 2008; Shivakoti et coll., 2010). Takagi et coll. (2011) ont également avancé que les concentrations plus élevées dans l'eau traitée pourraient découler de la désorption à partir des filtres de CAG utilisés pendant de longues périodes de temps sans réactivation et du relargage de ces composés à partir des produits de traitement recouverts de Téflon.

7.1.1 Traitement conventionnel

Les procédés de traitement conventionnel de l'eau potable comprennent habituellement la coagulation, la floculation, la sédimentation et la filtration, suivies par un processus de désinfection primaire et secondaire. Les coagulants courants utilisés dans l'eau potable comprennent le sulfate d'aluminium (alun), l'hydroxyde ferrique, le chlorure ferrique, le chlorure de polyaluminium et les polymères qui agissent comme agents coagulants. Les matériaux de filtration peuvent être composés de sable (couche unique); de sable et d'anthracite (couche double), ou de sable, d'anthracite et de grenat (filtration sur lit mélangé ou lits multicouches). Le CAG peut également être utilisé comme matériel filtrant.

Les techniques conventionnelles de traitement complet de l'eau potable se sont avérées inefficaces pour éliminer l'APFO des sources d'eau. Les échantillons prélevés auprès de plusieurs usines de traitement conventionnel à pleine échelle ont permis de déterminer qu'il n'y avait essentiellement aucune différence entre les concentrations d'APFO dans les influents des usines et celles dans l'eau après les étapes de coagulation, de sédimentation et de filtration sur sable (Loos et coll., 2007; Shivakoti et coll., 2009; Takagi et coll., 2011; Thompson et coll., 2011). De même, Eschauzier et coll. (2012) ont indiqué que les filtrations lentes et rapides sur sable n'étaient pas efficaces pour éliminer le SPFO et l'APFO. Le fait que les traitements de l'eau conventionnels ne réussissent pas à éliminer l'APFO et le SPFO pourrait s'expliquer par les concentrations extrêmement faibles de ces substances dans l'eau et par leur hydrophilicité, qui rend difficile leur élimination par les procédés de traitement conventionnel (Rahman et coll.,

2014). Ces résultats sont conformes à ceux d'études à l'échelle de banc d'essai menées récemment sur l'élimination de l'APFO dans l'eau (Deng et coll., 2011; Xiao et coll., 2013).

Des essais de floculation (Xiao et coll., 2013) ont permis d'obtenir un taux d'élimination d'environ 3 % dans une eau dont la concentration d'APFO était originellement de 0,083 µg/L (83 ng/L), avec une dose de sulfate d'aluminium de 30 mg/L et un pH de 7,9. Lorsque les doses de sulfate d'aluminium variaient entre 10 et 60 mg/L et que le pH se situait entre 6,5 et 8, le taux d'élimination était sous les 10 %. Dans des conditions de coagulation renforcée utilisant des doses de sulfate d'aluminium supérieures à 60 mg/L et un pH entre 4,5 et 6,5, les taux d'élimination observés étaient d'environ 25 %. En général, le taux d'élimination restait inférieur à 35 % dans les conditions de coagulation examinées (doses de sulfate d'aluminium allant de 3 à 110 mg/L et pH variant entre 4,5 et 8). La coagulation par chlorure de fer a donné des résultats semblables. Les auteurs ont indiqué que les taux d'élimination étaient plus élevés pour le SPFO que pour l'APFO dans les conditions de coagulation conventionnelles et renforcées, possiblement parce que l'APFO a une taille moléculaire moins élevée et un potentiel hydrophobe moins important.

Néanmoins, Deng et coll. (2011) ont démontré que l'ajout de charbon actif en poudre (CAP) avant le processus de coagulation permettait d'améliorer l'élimination de l'APFO de l'eau. Dans le cadre des expériences, l'ajout d'une dose de 10 mg/L de chlorure de polyaluminium a permis de ramener à 5,8 µg/L la concentration d'APFO, qui était initialement de 21,2 µg/L. À des concentrations initiales d'APFO variant de 0,5 à 3 mg/L, l'ajout de 10 mg/L de chlorure de polyaluminium et de doses de CAP pouvant atteindre 16 mg/L a permis de ramener la concentration dans l'eau traitée à des valeurs inférieures à 1 µg/L. L'étude a permis de constater que la concentration d'APFO dans l'eau traitée diminue lorsque la turbidité initiale et la dose de chlorure de polyaluminium sont élevées, et augmente lorsque le pH ou la température augmente.

7.1.2 Adsorption

Les adsorbants habituellement utilisés dans le traitement de l'eau potable comprennent le charbon actif, l'alumine activée, les zéolites, les argiles, les oxydes métalliques, les hydroxydes et les carbonates (AWWA, 2011; U.S. EPA, 2012). Le CAG est utilisé dans un lit fixe, alors que le CAP est habituellement ajouté directement à l'eau brute, ou mélangé à de l'eau pour former une boue liquide.

Plusieurs études en laboratoire portant sur la cinétique d'adsorption de l'APFO et du SPFO ont indiqué que le CAP atteint l'équilibre de sorption en quatre heures, comparativement à 168 heures pour le CAG (Yu et coll., 2009). Ces études ont également déterminé que les pourcentages d'élimination des SPFA étaient généralement plus élevés pour le CAP que le CAG (de 60 à 90 % contre 20 à 40 %, respectivement) pour un temps d'adsorption de 10 minutes (Hansen et coll., 2010). Ces résultats peuvent s'expliquer par la plus petite taille des particules du CAP, et une surface spécifique plus grande par volume de carbone par rapport au CAG (Yu et coll., 2009; Hansen et coll., 2010). Rahman et coll. (2014) ont émis l'idée que l'adsorption sur CAG pourrait être la méthode à privilégier pour éliminer les SPFA de l'eau brute tout au long de l'année, tandis que le CAP pourrait être plus indiqué pour la remédiation à court terme en réponse à un déversement.

7.1.2.1 Charbon actif en grains

Les résultats des évaluations à pleine échelle de l'efficacité de l'adsorption sur CAG pour l'élimination de l'APFO dans les sources d'eau potable sont variables. Plusieurs études à pleine échelle, conçues et menées précisément pour l'élimination des SPFA dans l'eau potable, ont permis d'observer l'élimination efficace l'APFO par CAG avec un long temps de contact en fût vide et un régime de régénération approprié (MDH, 2008a; Wilhem et coll., 2008; Rumsby et

coll., 2009; Little Hocking Water Association, 2010; Appleman et coll., 2014). D'autres usines de traitement de l'eau ont présenté des concentrations semblables d'APFO dans l'eau brute et l'eau traitée, ce qui semble indiquer que le traitement par CAG élimine seulement en partie ce contaminant, voire pas du tout. Ces usines de traitement n'étaient pas spécifiquement conçues pour l'élimination de SPFA dans l'eau potable. Comme le traitement par CAG était en place pendant une période de temps variable, il est probable que le préchargement de matière organique naturelle avait détérioré le rendement du CAG, ce qui s'est traduit par des concentrations semblables d'APFO dans l'influent et dans l'eau traitée (Shivakoti et coll., 2010; Takagi et coll., 2011; Eschauzier et coll., 2012, Flores et coll., 2013).

Un système de traitement à échelle réelle par CAG avec un débit de 1,5 m³/minute a été expressément conçu pour éliminer les SPFA dans l'eau souterraine. Le système a utilisé deux contacteurs au CAG en configuration principale/secondaire avec un temps de contact en fût vide de 13 minutes chacun. Le réservoir principal a fonctionné pendant environ 10 mois et a traité quelque 30 129 volumes de lit (VL) avant que la concentration d'APFO dépasse 0,05 µg/L. L'unité de CAG pouvait faire passer une concentration d'APFO variant de 0,45 à 0,83 µg/L dans l'influent à moins de 0,05 µg/L dans l'eau traitée à partir du réservoir secondaire, pour 72 775 VL (environ 22 mois). À ce stade, l'eau du réservoir principal a atteint une concentration de 0,25 µg/L d'APFO, le charbon du système a été remplacé par un matériel filtrant vierge et le réservoir a été placé à la position secondaire (Appleman et coll., 2014). Un autre système de traitement à échelle réelle de 400 gpm (1,5 m³/minute) sur CAG s'est avéré efficace pour éliminer l'APFO dans l'eau de surface; dans ce cas-là, la concentration de 0,9 µg/L observée dans l'eau d'alimentation a été ramenée sous la limite de détection de 0,01 µg/L dans l'eau traitée. Une hausse de la concentration d'APFO dans l'eau traitée a été observée après environ trois mois, les résultats étant alors meilleurs que l'objectif visé d'une concentration de 0,1 µg/L dans l'eau traitée après cinq mois de fonctionnement (Wilhelm et coll., 2008; Rumsby et coll., 2009).

Le comportement et le devenir des SPFA, y compris l'APFO et le SPFO, ont été évaluées en analysant l'influent et l'eau traitée de plusieurs usines de traitement de l'eau qui incluaient le CAG dans la chaîne de traitement. Ces usines n'étaient pas expressément conçues pour l'élimination de SPFA dans l'eau potable. Le temps de rétention hydraulique des étapes de traitement individuelles a été pris en considération pour l'évaluation de l'efficacité de chacune de ces étapes (Shivakoti et coll., 2010; Takagi et coll., 2011; Eschauzier et coll., 2012; Flores et coll., 2013). Les études ont révélé que seule l'étape du CAG permettait d'éliminer les SPFA de l'eau potable. Un taux d'élimination de l'APFO d'environ 50 % d'APFO a été rapporté lorsqu'un procédé de traitement par CAG était inclus dans la chaîne de traitement (Eschauzier et coll., 2012; Flores et coll., 2013). Les paragraphes ci-après fournissent plus de détails sur certaines de ces études.

Une usine de traitement pleine échelle de 5 millions de gallons par jour, conçue pour éliminer les quantités traces (ng/L) de contaminants organiques dans l'eau de surface, consistait en la filtration par les berges, l'adoucissement, UV/H₂O₂, la filtration au CAG bioactive et six contacteurs au CAG. Le système au CAG fonctionnait en mode parallèle avec un TCFV de 10,5 minutes. Les échantillons d'eau analysés avant et après le traitement par CAG démontraient une diminution de la concentration d'APFO dans l'influent de 9,7 ng/L à moins de 5 ng/L (Appleman et coll., 2014).

Eschauzier et coll. (2012) ont étudié les concentrations d'APFO et de SPFO dans une chaîne de traitement de l'eau potable qui comprenait les processus de coagulation, de filtration rapide sur sable, de passage dans les dunes (l'eau passait lentement dans les dunes de sable), d'adoucissement, d'ozonisation et de traitement par CAG. Seule l'étape du CAG était efficace pour l'élimination des SPFA. Le système a utilisé des contacteurs au CAG en deux étapes selon

une configuration principale/secondaire. Parmi les 40 filtres, 20 étaient utilisés en mode parallèle à la première étape, et les 20 autres étaient utilisés comme filtration de deuxième étape. Chaque filtre au CAG fonctionnait à un débit de 348 m³/heure et un TCFV de 20 minutes, ce qui donnait un TCFV total de 40 minutes. Chaque filtre au CAG vierge a été installé à titre de filtre de deuxième étape, et a été transféré à la première étape après 15 mois d'utilisation. Après 15 mois additionnels, le charbon était réactivé et remis en service à titre de filtre de deuxième étape. La première étape du système au CAG a permis de réduire d'environ 50 % la concentration d'APFO dans l'eau d'alimentation, dont la concentration moyenne était de 8,8 ng/L (Eschauzier et coll., 2012). Flores et coll. (2013) ont signalé une élimination d'APFO de 45 % dans une usine de traitement de l'eau, où 24 contacteurs au CAG étaient installés et régénérés environ une fois par année.

Takagi et coll. (2008, 2011) ont examiné le comportement, le devenir et l'efficacité d'élimination l'APFO et du SPFO dans les procédés de traitement de l'eau potable de différentes usines de traitement de l'eau qui incluaient le CAG dans la chaîne de traitement. L'efficacité d'élimination de l'APFO et du SPFO était inférieure à 50 % dans de nombreuses usines de traitement de l'eau. Un taux d'élimination négatif observé dans certaines usines pourrait possiblement s'expliquer par la désorption de filtres au CAG, utilisés pendant de longues périodes de temps sans réactivation. Les taux d'élimination négatifs pourraient aussi être attribuables à la formation d'APFO et de SPFO à la suite de la dégradation des composés précurseurs qui se trouvent dans l'eau brute (Takagi et coll., 2011). Toutefois, un taux d'élimination de l'APFO supérieur à 90 % a été observé pendant quatre mois dans une usine de traitement de l'eau de 1,5 million de litres par jour après le remplacement du charbon actif dans l'unité de CAG. La chaîne de traitement comprenait la coagulation/sédimentation, la filtration rapide sur sable et deux contacteurs au CAG (charbon actif fabriqué à partir de charbon et d'écorce de noix de coco) en mode parallèle. Les deux contacteurs au CAG pouvaient faire passer des concentrations d'APFO variant de 25 à 44 ng/L à une concentration inférieure à la limite de quantification de 0,7 ng/L pendant quatre mois. La concentration d'APFO dans l'eau filtrée au CAG a progressivement augmenté jusqu'à 13 ng/L au terme des huit mois de l'étude (Takagi et coll., 2011).

Les essais RSSCT (« Rapid Small-Scale Column Test ») sont couramment utilisés à l'échelle du laboratoire pour évaluer le CAG. Au moyen de l'essai RSSCT, Appleman et coll. (2013) ont comparé l'efficacité de trois types de CAG différents pour l'élimination de plusieurs SPFA, dont l'APFO et le SPFO. Les expériences en colonne ont été effectuées avec un TCFV de 0,38 minute au moyen d'eau désionisée et d'eau de surface (1,7 mg/L de carbone organique dissous [COD]), auxquelles on avait ajouté 1,0 µg/L de chaque SPFA. Les tests ont été réalisés pour un total de 125 000 VL (environ 33 jours). Le rendement du charbon variait selon le type de charbon et la composition chimique de l'eau; le CAG était plus efficace pour éliminer les SPFA dans l'eau désionisée. Parmi les trois carbones, le F300 a donné les meilleurs résultats. Dans les expériences menées avec de l'eau désionisée, la concentration d'APFO était supérieure à 0,02 µg/L (2 % de C₀ dans l'influent), après 30 000 VL environ (8 jours). La concentration dans l'eau filtrée a atteint 0,05 µg/L (5 % de C₀) après 56 000 VL. Toutefois, la concentration dans l'eau filtrée a atteint 0,2 µg/L (20 % de C₀) après 11 000 VL (3 jours) et a atteint un record (100 %) après 26 000 VL dans l'eau de surface enrichie. Les essais RSSCT ne conviennent pas à l'évaluation des effets du préchargement ou de l'engorgement des colonnes au CAG par le COD, mais la pénétration rapide observée dans l'eau naturelle enrichie a démontré que la présence de COD nuit au rendement du CAG en ce qui concerne l'élimination des SPFA, en entraînant une concurrence directe pour les sites d'adsorption (Appleman et coll., 2013).

L'efficacité de l'élimination de l'APFO par le CAG est entravée par la présence de MON dans la source d'eau, car celles-ci entrent en concurrence relativement au site d'adsorption sur charbon et sont adsorbées de manière irréversible, ce qui entraîne une diminution de la capacité d'adsorption du composé cible. Lorsque la capacité d'adsorption sur CAG est épuisée, le charbon doit être retiré du contacteur et remplacé par du nouveau charbon ou du charbon réactivé. Le CAG est utilisé dans un réacteur à lit fixe, pour remplacer le matériel filtrant existant (p. ex. du sable) dans un filtre conventionnel, comme l'un des constituants d'un filtre rapide multicouches, ou dans un contacteur distinct. Le réacteur peut être situé au début de la chaîne de traitement dans un mode de filtration sur couche double ou en remplacement du sable, ou plus loin dans la chaîne de traitement en tant que contacteur de deuxième étape. Le taux d'épuisement du CAG variera considérablement pour la même source d'eau selon la configuration de CAG utilisée. Un filtre à double couche (CAG et sable) est utilisé lorsque la réduction de la turbidité, ainsi que l'adsorption et l'élimination des contaminants sont regroupées dans un procédé faisant intervenir un seul appareil. Le filtre à double couche (habituellement situé après la sédimentation) sera probablement exposé à de plus fortes concentrations de COD, et ce filtre sera épuisé plus rapidement. Un contacteur au CAG situé à la fin d'une chaîne de traitement aura sans doute un préchargement ou un engorgement plus lent, car les étapes de traitement avant l'arrivée de l'eau au contacteur réduiront les concentrations de COD dans l'influent. Des contacteurs au CAG en configuration principale/secondaire permettent aussi d'atteindre une concentration d'APFO inférieure à 0,2 µg/L dans l'eau traitée (Appleman et coll., 2014; Little Hocking Water Association, 2010). Cette stratégie de traitement aidera à utiliser pleinement la capacité de traitement par CAG et réduira les coûts d'exploitation (p. ex. les coûts de remplacement du charbon) (Crittenden et coll., 2012).

Une surveillance étroite de la percée d'APFO (objectif du traitement) est nécessaire pour l'exploitation efficace de l'unité de CAG. Les études ont indiqué que l'APFO est éliminé efficacement de l'eau potable lorsque le CAG est régénéré ou remplacé fréquemment (tous les 3 à 6 mois) (Wilhelm et coll., 2008; Rumsby et coll., 2009; Takagi et coll., 2011). Takagi et coll. (2011) ont observé que l'APFO et le SPFO n'étaient pas éliminés efficacement lorsque le CAG était régénéré sur des périodes supérieures à un an, et ont suggéré de régénérer le charbon deux ou trois fois par année. Remplacer le CAG tous les trois mois environ était en effet nécessaire pour réduire la concentration d'APFO à une valeur inférieure à 0,004 µg/L dans un système où les concentrations de cette substance dans l'eau d'alimentation variaient entre 1,9 et 15 µg/L (Little Hocking Water Association, 2010). Une étude à une usine de traitement pleine échelle sur CAG à 2 500 gallons par minute, au moyen de deux contacteurs au CAG fonctionnant en série, a permis d'observer une percée d'APFO et de SPFO après 286 jours et 550 jours, respectivement. Avec le remplacement du CAG dès la percée d'APFO, le système a permis de traiter 1,9 million de gallons d'eau pendant 23 mois (MDH, 2008a; Kolstad, 2010).

Eschauzier et coll. (2012) ont observé que l'efficacité d'élimination des SPFA par le CAG augmente proportionnellement à la longueur de la chaîne carbonée, et que les composés sulfonates sont éliminés pendant une plus longue période que les composés carboxylates. Les SPFA à chaîne plus courte (surtout l'acide perfluorobutanoïque et le sulfonate de perfluorobutane) n'étaient pas éliminés par le CAG. Ces résultats concordaient avec ceux d'expériences en lots antérieures qui montraient que la sorption des SPFA sur du charbon actif diminuait lorsque la longueur de la chaîne de carbone diminuait, et que les perfluorosulfonates avaient une plus forte adsorption que les perfluorocarboxylates lorsque la longueur de la chaîne de carbone était la même (Ochoa-Herrera et Sierra-Alvarez, 2008; Hansen et coll., 2010; Dudley et coll., 2012; Appleman et coll., 2014). Il a été déterminé que les isomères ramifiés du SPFO et de l'APFO étaient moins adsorbés sur le CAG que les isomères ramifiés. La désorption de SPFA à chaîne

plus courte en raison de la concurrence pour les sites de sorption avec des SPFA à chaîne plus longue ou de la MON (p. ex. COD) peut se traduire par des concentrations plus élevées de SPFA à chaîne plus courte dans l'eau traitée (Eschauzier et coll. (2012).

7.1.2.2 Charbon actif en poudre

Aucune donnée d'étude à pleine échelle n'a été déclarée concernant l'élimination de l'APFO au moyen de CAP. La plupart des études publiées sur l'efficacité du CAP ont été menées à l'échelle de banc d'essai. Les concentrations d'APFO dans certaines de ces études menées à l'échelle de banc d'essai étaient d'un ordre de grandeur supérieur à la concentration observée dans les eaux naturelles. Toutefois, les tendances observées pour le CAP en ce qui concerne l'adsorption préférentielle (selon la longueur de la chaîne) et la réaction compétitive avec la MON étaient semblables à celles consignées pour le CAG (Hansen et coll., 2010; Dudley et coll., 2012).

Dudley et coll. (2012) ont évalué la capacité d'adsorption de dix SPFA ayant différentes longueurs de chaîne de carbone (de C4 à C10) sur différents types de CAP disponibles sur le marché (noix de coco, lignite, bois et charbon bitumineux) et du CAP superfin obtenu par le concassage humide du CAP acheté sur le marché. Les substances de type sulfonate se sont avérées plus adsorbables que les carboxylates, et la cinétique de la sorption était plus rapide avec le CAP superfin qu'avec le CAP régulier. L'efficacité d'élimination des SPFA augmentait proportionnellement à la longueur de la chaîne carbonée (p. ex. élimination négligeable des composés C4, mais élimination supérieure à 90 % des composés C7 à C10). On a déterminé que la présence de MON diminuait l'efficacité de l'élimination des SPFA par le CAP dans les études de lots. Les auteurs ont également conclu qu'il ne serait peut-être pas possible d'éliminer de façon importante les SPFA à chaîne plus courte à des doses pratiques de CAP (Dudley et coll., 2012).

Yu et coll. (2009) ont étudié la cinétique et les isothermes de sorption de l'APFO et du SPFO après traitement par CAP ou CAG, ou par résine échangeuse d'anions. La résine échangeuse d'anions avait la capacité de sorption la plus élevée pour l'APFO, alors que le CAP était l'adsorbant de choix pour le SPFO. Dans le cadre d'un autre essai en laboratoire, on a obtenu des taux d'élimination de 88 % et 25 % de l'APFO par CAP et CAG, respectivement, avec une concentration initiale de 1,4 µg/L dans l'eau souterraine. L'étude a également permis d'observer que la sorption du SPFO sur le CAP était plus rapide que sur le CAG, ce qui semble indiquer que la cinétique de la sorption dépend de la taille du charbon actif (Hansen et coll., 2010). Qu et coll. (2009) sont arrivés à la déduction que le CAP pourrait éliminer efficacement l'APFO de l'eau, car la capacité d'élimination a augmenté de 51,1 % à 99,9 % lorsqu'on augmentait les doses de CAP de 0,1 à 10 g/L (la concentration initiale d'APFO était de 20 mg/L).

7.1.3 Filtration sur membrane

Il y a quatre principaux types de procédés de filtration sur membrane en ce qui concerne le traitement de l'eau potable : microfiltration (MF), ultrafiltration (UF), nanofiltration (NF) et osmose inverse (OI). Les membranes à faible pression, comme la MF et l'UF, ne sont pas capables de rejeter les SPFA car la taille de leurs pores est plus grande que le diamètre effectif des molécules des SPFA (~1 nm) (Tsai et coll., 2010; Rahman et coll., 2014). Des études menées à l'échelle de banc d'essai ont déterminé que le seuil de rétention des molécules (SRM) des membranes de nanofiltration ou d'osmose inverse est probablement le facteur le plus important pour l'élimination des SPFA par ces technologies. En général, les membranes de nanofiltration ont un plus faible rejet (95 %) que l'osmose inverse (rejet supérieur à 99 %), ce qui concorde avec le fait que les membranes de nanofiltration ont des pores plus grands (Tang et coll., 2006, 2007; Steinle-Darling et Reinhard, 2008; Lipp et coll., 2010; Appleman et coll., 2013; Rahman et coll., 2014).

Les données scientifiques disponibles sur l'élimination de l'APFO et du SPFO des approvisionnements en eau potable par la filtration sur membrane sont limités à une seule usine de traitement pleine échelle par osmose inverse (Flores et coll., 2013) et à plusieurs installations de réutilisation indirecte de l'eau potable (Quinones et Snyder, 2009; Appleman et coll., 2014). En raison de l'emplacement physique de ces installations de réutilisation indirecte, elles ont été considérées comme d'importants contributeurs potentiels à l'eau brute des usines d'eau potable dans les études effectuées (Quinones et Snyder, 2009).

Un traitement conventionnel à échelle réelle s'est avéré inefficace pour l'élimination de l'APFO dans l'eau de surface, mais un taux d'élimination de 92 % a été obtenu pour cette substance lorsque l'osmose inverse a été mise en application après la chaîne de traitement conventionnel (Flores et coll., 2013). L'eau d'alimentation du système d'OI était filtrée par le procédé de traitement conventionnel et mélangée à des eaux souterraines non traitées. La concentration d'APFO dans l'eau d'alimentation variait de 15 à 26 ng/L (moyenne de 21 ng/L), et le système d'OI a réussi à réduire ces concentrations à une concentration moyenne de 2,1 ng/L (Flores et coll., 2013).

Deux installations de réutilisation indirecte de l'eau potable dotées d'unités d'OI dans leurs chaînes de traitement ont pu réduire la concentration d'APFO à une quantité inférieure à 55 ng/L dans l'eau traitée par OI. Les deux systèmes d'OI avaient un débit de 12 gallons par pied carré par jour (20 L/m²/h) et un taux de récupération de l'eau se situant entre 80 et 85 %. Les concentrations d'APFO dans l'eau d'alimentation des unités d'OI variaient de 9,5 à 200 ng/L (Dickenson et Higgins, 2013; Appleman et coll., 2014). Une enquête portant sur plusieurs services d'alimentation en eau potable et usines de réutilisation indirecte de l'eau potable indique que les concentrations d'APFO dans l'eau traitée étaient comparables, dans presque tous les cas, à celles obtenues dans les échantillons d'eau brute. Toutefois, l'élimination a seulement été observée dans une installation de réutilisation indirecte de l'eau potable prévue lorsqu'un traitement sur membrane intégré comprenant la MF et l'OI a été utilisé. Le système de membrane pouvait faire passer la concentration d'APFO de 15 ng/L dans l'eau d'alimentation à moins de 5 ng/L dans l'eau traitée (Quinones et Snyder, 2009).

Des expériences à l'échelle de banc d'essai ont évalué le comportement de rejet de membranes de NF encrassées et non encrassées pour l'élimination des SPFA, y compris l'APFO (Appleman et coll., 2013). L'étude a permis d'établir qu'une membrane plane composite de NF à couche mince en polyamide pouvait éliminer de 93 à 99 % de tous les composés évalués. Un taux d'élimination supérieur à 97 % pour une concentration moyenne d'APFO de 664 ng/L (limite de quantification = 20 ng/L) dans l'eau d'alimentation a été observé dans toutes les expériences où on a utilisé des membranes vierges et de l'eau désionisée enrichie, des membranes vierges et de l'eau souterraine enrichie, et des membranes encrassées et de l'eau souterraine enrichie. La couche d'encrassement de la membrane de NF n'a eu aucun effet négatif sur le rejet d'APFO (Appleman et coll., 2013). Une autre étude à l'échelle de banc d'essai a été menée sur une membrane d'OI (SRM de 100 Da) et trois membranes de NF (SRM de 200 à 360 Da) pour l'élimination de l'APFO dans l'eau. La membrane d'OI a atteint un taux d'élimination de 99,9 % d'APFO de la concentration dans l'eau d'alimentation (3 500 ng/L), avec une concentration d'APFO dans le perméat variant de 3 à 6 ng/L. Le système d'OI fonctionnait à un débit de 30 à 40 L/m²/h sous une pression de huit bars (116 psi). Toutes les membranes de NF mises à l'essai ont éliminé de 95,5 à 99,8 % d'une concentration moyenne d'APFO de 3000 ng/L dans l'eau d'alimentation, avec un débit allant jusqu'à 70 L/m²/h et une pression d'utilisation variant de 4 à 7 bar (de 58 à 101 psi) (Lipp et coll., 2010).

Bien qu'il y ait très peu de données sur un système d'OI à échelle réelle et seulement des renseignements à l'échelle de banc d'essai pour le traitement par NF, les deux technologies sont

jugées efficaces pour éliminer l'APFO de l'eau potable (Appleman et coll., 2014). Les résultats de l'étude sur la NF sont prometteurs, puisque la NF est un processus moins énergivore que l'OI. La mise à l'essai de la membrane de NF sélectionnée pour l'élimination de l'APFO à l'échelle pilote et à l'échelle réelle est une étape importante pour les installations lorsqu'elles envisagent ce procédé de traitement. Comme l'exclusion selon la taille est un mécanisme important pour le rejet des SPFA par les membranes de NF, il faut s'assurer de sélectionner des membranes avec un SRM plus petit que la taille de l'APFO.

Les points à considérer pour le traitement par OI comprennent l'élimination de l'eau de rejet ainsi que la possible augmentation de la corrosivité de l'eau traitée. L'osmose inverse rejette une portion considérable de l'eau d'alimentation sous forme de saumure riche en contaminants, et les rejets concentrés doivent être éliminés de manière adéquate. L'élimination des contaminants peut causer un déséquilibre des minéraux, lequel peut entraîner une augmentation de la corrosivité de l'eau traitée. Dans la plupart des cas, il faut recourir à des mesures de contrôle de la corrosion après le traitement.

7.1.4 Échange d'ions

L'APFO est à l'état anionique à des valeurs de pH d'eau ambiante; par conséquent, on s'attendrait à ce qu'ils se prêtent à l'élimination par des résines échangeuses d'anions (Senevirathna et coll., 2010). Deux principaux mécanismes, les interactions hydrophobes et électrostatiques, ont été proposés pour l'élimination de l'APFO par des résines échangeuses d'anions (Carter et coll., 2010; Deng et coll., 2010; Xiao et coll., 2012).

Appleman et coll. (2014) ont présenté les résultats de la seule application pleine échelle connue d'échange d'ions pour l'élimination de SPFA. Toutefois, ce système n'était pas expressément conçu pour l'élimination de SPFA de l'eau potable. Une usine pleine échelle de 350 gallons par minute ayant recours à l'échange d'ions a réussi à faire passer des concentrations d'APFO variant de 68 à 120 ng/L dans l'eau souterraine à une concentration moyenne de 24 ng/L. Une résine échangeuse d'anions fortement basique imprégnée d'oxyde de fer, servant à l'élimination de l'arsenic, a été évaluée pour l'élimination de l'APFO après une période d'utilisation de cinq et neuf mois. La résine échangeuse d'anions fortement basique très poreuse a éliminé plus de 75 % de l'APFO, a éliminé partiellement l'acide perfluoroheptanoïque (46 %), et a grandement éliminé le SPFO (>92 %) et le sulfonate de perfluorohexane (97 %). On n'a observé qu'une faible élimination, voire aucune, des composés à chaîne de carbone plus courte, comme l'acide perfluorobutanoïque et l'acide perfluorohexanoïque. Les résultats ont également révélé que la résine échangeuse d'anions a éliminé de manière préférentielle les acides perfluorosulfoniques par rapport aux acides perfluorocarboxyliques.

Les résines échangeuses démontrent une certaine sélectivité pour différents ions, selon la concentration d'ions dans la solution et le type de résine sélectionné. Des évaluations en laboratoire de différents types de résines (p. ex. résines échangeuses d'ions, résines non échangeuses d'ions) pour l'élimination de SPFA de l'eau ont été recensées dans les publications (Lampert et coll., 2007; Carter et coll., 2010; Deng et coll., 2010; Senevirathna et coll., 2011; Xiao et coll., 2012; Chularueangaksorn et coll., 2013). Des essais cinétiques de lots menés avec une concentration initiale élevée d'APFO (mg/L) ont démontré une élimination de plus de 99 % de l'APFO au cours d'une période de 25 heures de contact au moyen d'une résine échangeuse d'anions commerciale; toutefois, une autre résine échangeuse d'anions a seulement éliminé 37 % de la substance. L'étude a également révélé que les anions de SPFO étaient davantage éliminés que les anions d'APFO par le procédé d'échange ionique (Lampert et coll., 2007). Dans des essais en laboratoire, les résines échangeuses d'anions ont présenté une capacité d'élimination de SPFA plus grande que les résines non échangeuses d'anions (Chularueangaksorn et coll., 2013, 2014).

En laboratoire, des colonnes à lit fixe ont permis de comparer le rendement des résines échangeuse d'anions et non échangeuses d'ions. Les essais ont été réalisés pendant 120 jours avec une concentration d'APFO dans l'influent de 5 µg/L d'opération. L'objectif décisif de 0,5 µg/L a été atteint après des durées respectives de passage en colonne de 119 880 VL (111 jours) et de 68 040 VL (60 jours) par les résines échangeuses d'anions et non échangeuses d'ions (Chularueangaksorn et coll., 2013).

Si les résultats ont révélé que les résines anioniques avaient une plus grande capacité pour l'APFO que les résines non échangeuses d'ions (Deng et coll., 2010; Chularueangaksorn et coll., 2013, 2014), il a également été observé que les résines non ioniques modérément polaires donnaient de meilleurs résultats que les résines non ioniques non polaires en ce qui concerne l'élimination de l'APFO de l'eau (Xiao et coll., 2012).

Les études indiquent que le procédé d'échange d'ions est une technologie prometteuse (Dickenson et Higgins, 2013) pour éliminer les SPFA, dont l'APFO, de l'eau potable. Il est toutefois nécessaire de réaliser d'autres études sur la sélectivité des résines, les limites relatives à la cinétique, l'incidence du COD, les taux de régénération et la présence d'ions concurrents, comme le sulfate et le nitrate, relativement à l'efficacité d'élimination (Dickenson et Higgins, 2013; Rahman et coll., 2013).

7.1.5 Oxydation, irradiation aux rayons UV et procédés d'oxydation avancée

Des procédés d'oxydation avancée (POA) ont été élaborés pour l'élimination de contaminants qui résistent aux procédés de traitement par oxydation chimique plus courants. Ces procédés comprennent l'utilisation de combinaisons pertinentes de rayons ultraviolets (UV), d'oxydants chimiques et de catalyseurs (p. ex. ozone, peroxyde d'hydrogène, dioxyde de titane) pour produire des radicaux hautement réactifs, comme des radicaux hydroxyles, qui sont des oxydants puissants et qui réagissent rapidement et de façon non sélective avec les contaminants organiques.

Rahman et coll. (2014) ont résumé des études qui ont démontré que les SPFA, comme l'APFO, résisteront probablement à l'oxydation, même par l'ozone moléculaire et les radicaux hydroxyles. En raison de la faible réactivité de l'APFO avec l'ozone et d'autres procédés d'oxydation avancée, les procédés d'oxydation à base de chlore ne permettront probablement pas d'oxyder l'APFO dans des conditions normales d'eau potable. La résistance de l'APFO à l'oxydation s'explique par l'effet d'écran des atomes de fluor et la force des liaisons carbone-fluor (3M Company, 1999; ATSDR, 2009). Les conclusions ont été confirmées par les études sur des usines de traitement à échelle réelle (Quinones et Snyder, 2009; Shivakoti et coll., 2010; Takagi et coll., 2011; Eschauzier et coll., 2012; Flores et coll., 2013) qui sont décrites ci-après.

Dans le cadre d'une étude sur plusieurs réseaux de distribution d'eau potable, Quinones et Snyder (2009) ont observé que l'APFO résistait à la chloration, à la chloramination et à l'ozonisation, même en combinaison avec d'autres procédés de traitement comme la coagulation ou la floculation, la filtration à travers un lit épais et l'irradiation aux rayons UV. Dans des usines de traitement de l'eau potable au Japon, on a obtenu des concentrations semblables d'APFO dans les échantillons d'eau traités par un processus d'ozonisation et dans les échantillons d'eau brute (Shivakoti et coll., 2010; Takagi et coll., 2011). Avec des doses d'ozone de l'ordre de 0,37 à 0,85 mg/L et un temps de contact aussi long que 120 minutes, le procédé d'ozonisation était inefficace pour dégrader les concentrations l'APFO dans quatre usines (Takagi et coll., 2011). Thompson et coll. (2011) ont observé qu'une dose d'ozone de 5 mg/L et un temps de contact de 15 minutes dans l'eau recyclée n'étaient pas efficaces pour réduire les concentrations d'APFO de l'ordre de 7,1 à 12,4 ng/L.

Dans une usine de traitement de l'eau à échelle réelle employant deux réacteurs UV, dont chacun était en mesure de traiter 3 millions de gallons d'eau souterraine par jour avec l'application d'une dose de rayons UV de 80 mJ/cm² et une transmission de rayons UV de 95 %, il a été impossible de réduire une concentration d'APFO dans l'influent de l'ordre de 11 à 15 ng/L. Dans une autre usine de traitement de l'eau à échelle réelle de 5 millions de gallons par jour, qui a appliqué une dose de rayons UV de 500 mJ/cm² en combinaison avec 4 mg/L de H₂O₂, aucune dégradation de l'APFO présent dans l'eau de surface à une concentration de 19 ng/L (Appleman et coll., 2014). Les POA, l'oxydation et l'irradiation aux rayons UV semblent inefficaces pour éliminer l'APFO de l'eau potable. Toutefois, l'ozone ou d'autres procédés d'oxydation avancée pourraient oxyder les précurseurs chimiques polyfluorés qui se trouvent dans l'eau brute, ce qui pourrait accroître la concentration d'APFO et de SPFO dans l'eau traitée (Rahman et coll., 2014).

7.1.6 Aération/stripping à l'air

L'élimination des composés au moyen du stripping à l'air est basée sur le partage à l'équilibre des substances chimiques entre l'air et l'eau, qui est déterminé par la surface de contact entre l'air et l'eau, ainsi que la température, la pression de vapeur, la force ionique et le pH de l'eau.

Dickenson et Higgins (2013) ont évalué la présence de 23 SPFA (dont l'APFO et le SPFO) dans l'eau brute et l'eau potable traitée, et à différentes étapes de la chaîne de traitement. Ils ont constaté que l'aération était inefficace pour éliminer l'APFO et le SPFO (taux d'élimination de 10 %).

7.1.7 Filtration par les berges (traitement par l'aquifère du sol)

La filtration par les berges est une méthode de traitement de l'eau potable où l'eau de surface s'écoule à travers les couches souterraines de sable et de gravier des berges ou du lit d'une rivière vers des puits d'extraction; les contaminants sont éliminés par les processus de filtration, de sorption, de dilution et de biodégradation.

Une étude effectuée dans un réseau de distribution d'eau potable ayant recours à la filtration par les berges, avec un temps de séjour hydraulique d'environ 10 jours, a permis d'observer un taux d'élimination d'environ 30 % pour l'APFO, une élimination variable de certaines SPFA, et une augmentation des concentrations d'autres SPFA (Appleman et coll., 2014). Les auteurs ont avancé que cette variation s'expliquait possiblement par la variabilité des concentrations dans l'eau d'alimentation provenant des effluents d'eaux usées qui avaient une incidence sur les sources d'eau potable, ou par la décomposition des composés précurseurs dans les berges de la rivière. Dickenson et Higgins (2013) ont conclu qu'il était improbable que la filtration par les berges puisse éliminer considérablement les SPFA.

7.1.8 Nouvelles techniques

D'autres techniques de traitement possibles pour l'élimination de l'APFO et du SPFO sont prometteuses, mais font encore l'objet de recherches actives. Ces technologies n'ont pas toutes fait l'objet d'évaluations dans le cadre d'essais en laboratoire, d'essais pilotes, ou d'études à l'échelle réelle concernant l'eau potable, mais elles ont été mentionnées dans des revues d'études à petite échelle sur l'élimination de certaines SPFA de l'eau potable et des eaux usées (Vecitis et coll., 2009; Eschauzier et coll., 2012).

7.1.8.1 Nanomatériaux et nanotechnologies

Des nanomatériaux sont en cours d'élaboration à des fins de traitement de l'eau potable, y compris pour l'échange d'ions, les procédés de sorption et d'oxydation, et la réduction abiotique (p. ex. nanoparticules de fer zéro-valent) (Boyd et coll., 2013). Différents nanomatériaux et nanotechnologies sont prometteurs pour l'élimination du SPFO, y compris les nanotubes de carbone (NTC), les polymères à empreinte moléculaire (PEM) à base de chitosane, les membranes nanofibreuses électrofilées, et la photocatalyse au dioxyde de titane (TiO₂) (Yu et coll., 2008; Deng et coll., 2012; Dai et coll., 2013). Les nanotubes de carbone sont des molécules de carbone composées de réseaux de carbone qui peuvent prendre la forme de tubes. Le chitosane est un polysaccharide naturel issu des coquilles des crustacés. Il peut être préparé en tant que nanoparticule ou électrofilé en nanofibres (Sonia et Sharma, 2011; Zhao et coll., 2011a; Boyd et coll., 2013). Les empreintes moléculaires sont une technique par laquelle des sites destinés à des composés cibles sont construits sur un polymère, de sorte que des adsorbats précis soient reconnus pendant le processus de sorption. Les membranes nanofibreuses électrofilées sont préparées par l'électrofilage de nanofibres de polymère ou de matériaux composites polymères pour créer des membranes de fibres non tissées dont le diamètre varie de plusieurs centaines à quelques dizaines de nanomètres (Greiner et Wendorff, 2007; Dai et coll., 2013; Boyd et coll., 2013).

Deng et coll. (2012) ont démontré l'efficacité des nanotubes de carbone dans l'élimination des contaminants perfluorés, dont l'APFO et le SPFO, des milieux aquatiques, lorsque les interactions hydrophobes jouent un rôle dans la sorption des contaminants perfluorés aux nanotubes de carbone. La sorption des contaminants perfluorés a augmenté parallèlement à l'augmentation de la longueur de la chaîne carbone-fluor avec le même groupe fonctionnel.

7.1.8.2 Photolyse et dégradation photochimique

Un procédé de traitement aux rayons UV à échelle réelle serait-il inefficace pour éliminer l'APFO de l'eau potable, mais plusieurs évaluations en laboratoire d'échantillons d'eaux synthétiques, d'eaux usées et d'eaux industrielles ont néanmoins démontré que la lumière UV visible, les rayons UV en présence de persulfate, les rayons UV en présence de TiO₂ et le perchlorate, les rayons UV en présence d'iodure et l'irradiation aux rayons UV au moyen d'ions radicaux de carbonates seraient capables de dégrader des concentrations d'APFO (Hori et coll., 2004a, 2005; Chen et Zhang, 2006; Chen et coll., 2007; Fujii et coll., 2007; Giri et coll., 2011, 2012, 2013; Dillert et coll., 2007; Panchangam et coll., 2009; Qu et coll., 2010).

Dans une étude en laboratoire, un taux de dégradation et de défluoration de 87 % d'une concentration initiale d'APFO de 25 mg/L a été obtenu par l'exposition à une irradiation de 185 nm de rayons UV en présence de persulfate. La réaction photochimique entraînait une dégradation de l'APFO supérieure à la photolyse directe. L'étude a permis d'observer la formation d'APFC à chaîne courte (Chen et Zhang, 2006). Une autre étude en laboratoire a démontré l'efficacité de l'anion radical de sulfate (SO₄^{•-}) sur l'APFO décomposé par une réaction photochimique. Les auteurs ont indiqué que la concentration d'APFO de 1,35 mmol a été complètement décomposée par un procédé photochimique au moyen de SO₄^{•-} et de l'irradiation aux rayons UV visibles pendant quatre heures. L'étude a également démontré la formation progressive d'APFC à chaîne courte (Hori et coll., 2005). L'irradiation aux rayons UV visibles sous 0,48 MPa d'oxygène a entraîné la décomposition de 89,5 % d'APFO initialement à une concentration de 1,35 mmol ainsi que la formation de CO₂, de F⁻ et d'APFC à chaîne courte. Les auteurs ont également constaté que, en raison de leur grande stabilité, les hétéropolyacides sont des photocatalyseurs intéressants dans les réactions de dégradation d'APFC. Ils ont en effet observé une dégradation complète de 7,44 µmol d'APFO mis en présence d'hétéropolyacides

dans une solution aqueuse après 24 heures d'irradiation aux rayons UV. Le photocatalyseur a accentué la dégradation d'APFO et a empêché la formation d'APFC à chaîne courte (Hori et coll., 2004a). Tang et coll. (2012) ont étudié l'efficacité de la technique des rayons UV de Fenton pour éliminer l'APFO dans l'eau et ont observé une dégradation et une défluoration presque complètes de l'APFO en quelques heures, alors que l'APFO se dégradait difficilement avec un système conventionnel de Fenton.

7.2 Échelle résidentielle

Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser les dispositifs de traitement de l'eau potable pour un traitement additionnel des eaux déjà traitées par une municipalité. Dans les cas où l'eau potable d'une résidence provient d'un puits privé, un dispositif résidentiel privé de traitement de l'eau potable peut être une option pour diminuer les concentrations d'APFO dans l'eau potable.

À l'échelle résidentielle, même s'il n'existe aucun dispositif de traitement certifié pour réduire les concentrations d'APFO dans l'eau potable, les données disponibles semblent indiquer que les dispositifs résidentiels au charbon actif et d'osmose inverse peuvent permettre d'atteindre des concentrations d'APFO dans l'eau traitée de 0,2 µg/L et de moins de 0,05 µg/L. De plus, les dispositifs de traitement faisant appel à l'échange d'anions peuvent être efficaces pour réduire l'APFO.

Le ministère de la Santé du Minnesota (Minnesota Department of Health [MDH], 2008b) a mené une étude sur l'efficacité des dispositifs de traitement de l'eau au point d'utilisation pour éliminer l'APFO, le SPFO l'acide perfluorobutanoïque; cette étude a montré que l'OI et les filtres au charbon actif pouvaient réduire les concentrations d'APFO qu'on trouve habituellement dans l'eau potable. Des essais d'évaluation en laboratoire et des évaluations sur le terrain de dispositifs installés dans les réseaux municipaux d'alimentation en eau ont été effectués. Pour les essais en laboratoire, les eaux de départ avaient une concentration d'APFO de 3,0 µg/L; l'objectif de rendement visé était une diminution à 0,2 µg/L. Dans le cadre des essais sur le terrain, on a surveillé quatre dispositifs au charbon actif et sept dispositifs d'OI installés au point d'utilisation à deux puits municipaux, en plus de prélever des échantillons. Un des puits avait une concentration de 0,6 µg/L d'APFO, de 0,9 µg/L de SPFO, et de 1,4 µg/L d'acide perfluorobutanoïque, alors que le deuxième puits contenait seulement de l'acide perfluorobutanoïque (1,5 µg/L). Tous les dispositifs d'OI étaient munis d'un pré-filtre (avant la membrane d'OI) au charbon actif et un filtre de polissage au charbon actif (après la membrane d'OI). Les résultats ont indiqué que les dispositifs au charbon actif et d'OI étaient efficaces pour éliminer l'APFO à une quantité inférieure à la limite de quantification de 0,2 µg/L et inférieure à la limite de détection de 0,05 µg/L, respectivement. D'après ces résultats, on s'attend à ce que le charbon actif et l'OI soient efficaces pour diminuer les concentrations d'APFO dans l'eau potable à des concentrations inférieures à la CMA de 0,2 µg/L.

Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau potable, mais conseille vivement aux consommateurs de n'utiliser que les dispositifs certifiés par un organisme de certification accrédité comme étant conformes aux normes appropriées de la NSF International (NSF) et de l'American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à préserver la qualité de l'eau potable en aidant à assurer l'innocuité des matériaux et l'efficacité des produits qui entrent en contact avec elle. Les organismes de certification garantissent qu'un produit est conforme aux normes en vigueur et doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN). Au Canada, les organisations suivantes ont été accréditées par le CCN pour pouvoir certifier que les dispositifs et les matières respectent les normes NSF/ANSI (CCN, 2018) :

- Groupe CSA (www.csagroup.org);

- NSF International (www.nsf.org);
- Water Quality Association (<http://www.wqa.org>);
- UL LLC (www.ul.com);
- Bureau de normalisation du Québec (www.bnq.qc.ca);
- International Association of Plumbing and Mechanical Officials (www.iapmo.org); et
- Truesdail Laboratories Inc. (www.truesdail.com).

On peut obtenir une liste à jour des organismes de certification accrédités auprès du Conseil canadien des normes (www.scc.ca).

Les systèmes de filtration sur charbon actif peuvent être installés au robinet (point d'utilisation) ou à l'emplacement où l'eau entre dans la résidence (point d'entrée). Les systèmes d'OI sont conçus pour être installés au point d'utilisation, car de grandes quantités d'eau d'alimentation sont nécessaires pour obtenir le volume requis d'eau traitée, ce qui n'est pas pratique en général pour des systèmes de traitement résidentiels destinés au point d'entrée. Les systèmes d'OI doivent être installés au point d'utilisation seulement, car l'eau traitée peut être corrosive pour la plomberie. Il est possible que les consommateurs doivent prétraiter l'eau d'alimentation pour réduire l'encrassement de la membrane et en prolonger l'utilisation.

Des techniques d'échange d'ions au moyen de résines anioniques peuvent aussi être employées pour l'élimination résidentielle de l'APFO. Les dispositifs d'échange d'ions à usage résidentiel sont habituellement conçus et construits par des fournisseurs de systèmes de traitement de l'eau potable. Si on utilise un système d'échange d'ions, l'eau doit passer à travers un filtre au CAG pour être débarrassée du chlore et des chloramines qu'elle peut contenir (s'il y a connexion à une source d'eau traitée) avant d'atteindre la résine.

Santé Canada recommande vivement que les produits chimiques utilisés dans les systèmes de traitement soient certifiés conformes à la norme NSF/ANSI 60 – *Drinking Water Treatment Chemicals—Health Effects* (NSF/ANSI, 2017b), et que les matériaux et les composants soient certifiés conformes à la norme NSF/ANSI 61 – *Drinking Water System Components—Health Effects* (NSF/ANSI, 2017a) et à la norme NSF/ANSI 372 – *Drinking Water System Components—Lead Content* (NSF/ANSI, 2016). Ces normes garantissent que les matériaux respectent les exigences sanitaires en ce qui a trait au relargage et à la teneur en plomb et que leur utilisation ne présente aucun danger dans des applications servant à l'eau potable. Les filtres au charbon actif sont régis par la norme NSF/ANSI 53 : *Drinking Water Treatment Units—Health Effect* (NSF/ANSI, 2017c) et les systèmes d'osmose inverse sont régis par la norme NSF/ANSI 58 : *Reverse Osmosis Drinking Water Treatment Systems* (NSF/ANSI, 2017d).

Avant d'installer un dispositif de traitement, il est important de faire analyser l'eau pour en établir les propriétés chimiques et détecter la présence et la concentration d'APFO. Tant l'eau pénétrant dans le dispositif de traitement que l'eau traitée devraient faire l'objet d'analyses régulières par un laboratoire accrédité, pour vérifier l'efficacité du dispositif en question. La capacité d'élimination des dispositifs peut diminuer au fil de leur utilisation et du temps, et il faut les entretenir ou les remplacer au besoin.

8.0 Cinétique et métabolisme

L'APFO est considéré comme n'étant pas chimiquement réactif, et n'est pas métabolisé. L'absorption orale de l'APFO est rapide et complète (Kemper, 2003; Hundley et coll., 2006; Lau et coll., 2007). Une fois absorbé, l'APFO est principalement restreint au plasma et au fluide extracellulaire (Butenhoff et coll., 2004a; Han et coll., 2012), et est excrété dans l'urine.

8.1 Absorption

L'APFO est absorbé rapidement et presque complètement dans le tractus gastro-intestinal. Chez les rats, les études indiquent systématiquement que les taux d'absorption de l'APFO dépassent 93 % après l'administration d'une seule dose (de 0,1 à 25 mg/kg p.c.) par gavage oral (Johnson et Ober, 1979, 1999; Kemper, 2003; Cui et coll., 2010). Hundley et coll. (2006) ont obtenu des taux d'absorption similaires chez les souris, les rats, les hamsters et les lapins après l'administration d'un seul bolus oral d'APFO à une dose de 10 mg/kg p.c. Les taux d'absorption estimés étaient généralement plus élevés chez les mâles (rats : 89 %; souris : 82 %; hamsters : 92 %) que chez les femelles (rats : 76 %; souris : 61 %; hamsters : 75 %), sauf chez les lapins, pour qui le taux d'absorption était identique pour les deux sexes (88 %). Les concentrations plasmatiques d'APFO étaient environ de deux ou trois fois plus élevées chez les rats à jeun après l'administration d'un seul bolus oral de 10 mg/kg p.c. (Hinderliter et coll., 2006).

Aucune étude contrôlée n'a été menée chez les humains en ce qui concerne la disponibilité orale de l'APFO, mais les études menées auprès des résidents de régions où l'eau potable est contaminée semblent confirmer l'absorption orale de l'APFO (Emmett et coll., 2006a; Wilhelm et coll., 2008). Emmett et coll. (2006a) ont constaté une corrélation entre le nombre de verres d'eau du robinet bus par jour et les concentrations d'APFO dans le sang, ce qui indique qu'il s'agit de la voie d'exposition principale.

Quelques rares études par inhalation ou par voie cutanée ont fourni de données sur la cinétique de l'APFO; toutefois, les propriétés physicochimiques de ce composé permettent de croire que ces voies d'exposition ne sont pas importantes lorsqu'il y a de l'APFO dans l'eau potable (voir la section 5.7).

8.2 Distribution

L'APFO est surtout présent dans le sérum/plasma (Johnson et Ober, 1999; Kudo et coll., 2007). Le volume de distribution, qui est semblable chez toutes les espèces (environ 170 mL/kg p.c.), suggère une distribution extracellulaire (Butenhoff et coll., 2004a; Han et coll. 2012). L'APFO est étroitement lié à la protéine sérique, qui influence grandement la distribution dans le sang et les tissus (Han et coll., 2005). L'APFO se lie principalement à l'albumine sérique dans le sang, puisqu'on estime que plus de 90 % de l'APFO contenu dans le sérum se lie à l'albumine chez les rats et les humains (Han et coll., 2003). L'APFO peut également se lier dans une moindre mesure aux gammaglobulines, aux alpaglobulines, aux alpha-2-macroglobulines, aux transferrines et aux bêtalipoprotéines présentes dans le plasma (Kerstner-Wood et coll., 2003; Butenhoff et coll., 2012a). La liaison protéinique s'effectue également au niveau des organes et des tissus. Dans le cadre d'essais *in vitro*, Luebker et coll. (2002) ont découvert que l'APFO se liait aux protéines de liaison des acides gras du foie des rats. L'étude a également démontré que l'APFO se liait aux alpha-2 μ -globulines dans le foie et l'urine des rats; les constantes de dissociation étaient toutefois faibles comparativement aux autres ligands qui sont connus pour induire une néphropathie de gouttelettes hyalines (Han et coll., 2004). Les préparations d'isoformes d'APFO linéaires se lient plus fortement à l'albumine sérique humaine que les isoformes ramifiées, malgré des affinités de liaison semblables (même ordre de grandeur) (Beesoon et Martin, 2015).

Les cinétiques de l'APFO ne sont pas linéaires à des doses élevées, probablement en raison de la saturation des transporteurs d'anions organiques (TAO) qui sont responsables de la réabsorption rénale à des doses importantes (p. ex. : 20 mg/kg p.c. par jour administré sous forme de capsules), ce qui entraîne un taux d'excrétion plus élevé à des doses élevées qu'à de faibles doses (p. ex. : 0,1 mg/kg p.c. par jour) (Andersen et coll., 2006). Par ailleurs, dans certaines études, les augmentations des taux sériques n'étaient pas proportionnelles aux augmentations des

doses, sauf à des doses plus faibles, et l'état d'équilibre était atteint plus rapidement que prévu à des doses élevées et à des cinétiques normales (4 à 5 demi-vies). Les cinétiques sont toutefois cohérentes avec les processus linéaires de premier ordre et les taux sériques sont proportionnels aux doses administrées à des doses par gavage plus faibles et plus près des concentrations qui reflètent bien les expositions environnementales des humains (Loveless et coll., 2006; Lou et coll., 2009). Cette absence de linéarité peut avoir une incidence sur la distribution de l'APFO; par exemple, à la suite de l'administration d'une seule dose intraveineuse de 17 mg/kg p.c. à des rats mâles, une proportion plus faible de la dose a été distribuée vers le foie, soit 27 %, comparativement à 52 % à une concentration de 0,4 mg/kg p.c. (Kudo et coll., 2007).

Peu de données ont été recueillies sur les tissus humains dans lesquels l'APFO est normalement réparti. Cependant, la distribution tissulaire est bien documentée chez les animaux de laboratoire, notamment les singes, les rats et les souris. Chez les singes, la distribution de l'APFO dans le foie a été consignée à la suite de l'administration orale de capsules contenant de l'APFO (Butenhoff et coll., 2002; 2004a). Les concentrations d'APFO dans d'autres organes n'ont pas été étudiées. Chez les rats exposés par voie orale, l'organe dans lequel l'APFO a été détecté le plus souvent et à des concentrations plus élevées que dans les autres tissus est le foie (Ylinen et coll., 1990; Kemper, 2003; Martin et coll., 2007). Parmi les autres tissus où une distribution marquée a été observée, mentionnons les testicules, la rate, les poumons, les reins, le cerveau, la peau, les muscles, les os, le tractus gastro-intestinal et les tissus adipeux (Ylinen et coll., 1990; Kemper, 2003). Chez les souris exposées par voie orale, l'APFO a été décelé dans le foie, les reins et la bile (Lou et coll., 2009; Minata et coll., 2010).

Chez les humains, une concentration d'APFO a toutefois été détectée dans près de la moitié des échantillons de foies analysés (chez six hommes et six femmes de la Catalogne, en Espagne, âgés de 27 à 79 ans), et, alors que les concentrations étaient beaucoup plus élevées chez les hommes que chez les femmes (Kärrman et coll., 2010), elles étaient inférieures aux limites de quantification dans les foies prélevés sur des cadavres ayant subi une exposition environnementale (Olsen et coll., 2003a). Ni le liquide céphalo-rachidien (Harada et coll., 2007) ni la thyroïde (Pirali et coll., 2009) ne se sont avérés un lieu de cloisonnement pertinent pour l'APFO.

Chez les rats, les concentrations d'APFO étaient systématiquement plus élevées chez les mâles que chez les femelles à la suite d'expositions uniques ou répétées (Ylinen et coll., 1990; Kemper, 2003). On a attribué ces différences à une élimination plus rapide de l'APFO chez les femelles que chez les mâles. Chez les rats et les primates non humains, il ne semble pas y avoir de différences de concentrations d'APFO entre les sexes (Griffith et Long, 1980; Butenhoff et coll., 2004a; Lou et coll., 2009). Lou et coll. (2009) ont fait état de temps d'absorption de concentrations d'APFO similaires dans le sérum, le foie et les reins de souris CD-1 mâles et femelles après un seul gavage oral de 1 ou 10 mg/kg p.c.; toutefois, les intervalles de confiance à 95 % de la demi-vie moyenne ne se chevauchent pas, ce qui indique de possibles différences attribuables au sexe chez les souris. Des études de biosurveillance humaine ont également permis de noter des différences de concentrations d'APFO entre les sexes (voir la section 5.6). Comme la section 5.6 le décrit, l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) indique que les taux sériques d'APFO chez les humains semblent être influencés par l'âge et le sexe. On a également observé cette incidence dans des études américaines, telles que la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008 (Kato et coll. 2011), ainsi que chez d'autres populations de référence (Harada et coll., 2004; Hölzer et coll., 2008; Ingelido et coll. 2010). Il a été démontré que les concentrations d'APFO diminuaient avec l'âge chez les hommes et qu'elles augmentaient chez les femmes (Kato et coll. 2011). Ce phénomène peut s'expliquer par les saignements menstruels, particulièrement chez les femmes nullipares (Ingelido et coll.,

2010), la grossesse et la lactation. Cette hypothèse repose sur l'incidence de taux sériques plus élevés d'APFO chez les femmes primipares que chez les femmes multipares (Kim et coll., 2011), ainsi qu'une diminution importante des taux sériques d'APFO pendant la lactation (deux à sept semaines par rapport à trois à quatre mois après l'accouchement) (von Ehrenstein, 2009; Monroy et coll., 2008).

L'exposition à l'APFO peut se faire par voie transplacentaire et par l'allaitement. Le transfert transplacentaire de concentrations d'APFO au fœtus a été démontré chez les rats (Hinderliter et coll., 2005) et chez les souris (Fenton et coll., 2009). Chez les humains, les concentrations d'APFO retrouvées dans le sang du cordon ombilical des nouveau-nés sont similaires aux concentrations retrouvées dans le sang de la mère (Tittlemier et coll., 2004; Midasch et coll., 2007; Monroy et coll., 2008; Beesoon et coll., 2011; Needham et coll., 2011; Gützkow et coll., 2012). Une étude menée dans une région témoin (c.-à-d., non contaminée par l'APFO) (Hölzer et coll., 2008) et une région présentant des concentrations environnementales élevées d'APFO (Mondal et coll., 2012) a par ailleurs révélé que les concentrations sériques détectées chez les jeunes enfants étaient supérieures aux concentrations sériques détectées chez les mères; les concentrations sériques étaient toutefois similaires chez les enfants et les mères qui vivaient dans un secteur présentant des concentrations élevées d'APFO dans l'eau potable (Hölzer et coll., 2008). On a de plus mesuré le transfert de l'APFO par l'allaitement chez différentes espèces de mammifères, dont les humains, les rats, les souris et les moutons (Hinderliter et coll., 2005; Fenton et coll., 2009; Kim et coll., 2011; Needham et coll., 2011). Les concentrations d'APFO dans le lait maternel étaient constamment inférieures à celles du plasma maternel (Hinderliter et coll., 2005; Fenton et coll., 2009; Liu et coll., 2011); les concentrations d'APFO dans le lait étaient d'environ 10 % et 25 % du plasma maternel chez les rats et les souris, respectivement. Chez les humains, un examen des concentrations sériques chez la mère et dans le lait a démontré que les ratios sériques de lait maternel indiqués dans plusieurs études étaient d'environ 0,11-0,12 (Liu et coll., 2011). Les concentrations d'APFO dans le lait maternel diminuaient lorsque le nombre de bébés allaités par la mère augmentait (Thomsen et coll., 2010), (Tao et coll., 2008; Kadar et coll., 2011). Dans une collectivité où l'eau était contaminée par l'APFO, les nourrissons allaités pendant 12 mois ou plus présentaient des concentrations sériques d'APFO beaucoup plus élevées que les nourrissons qui n'étaient pas allaités (Mondal et coll., 2014); toutefois, les auteurs ont fait remarquer que les estimations pourraient être imprécises, puisqu'elles ne sont fondées que sur huit nourrissons (le groupe exposé sur une longue période). De plus, une étude sur des nourrissons des îles Féroé dont les concentrations sériques d'APFO ont été mesurées à la naissance ainsi qu'à 11, 18 et 60 mois a permis d'observer une augmentation des concentrations sériques d'APFO d'environ 28 % par mois durant la période d'allaitement exclusif et d'environ 4 % par mois durant les périodes d'allaitement partiel (Mogensen et coll., 2015a). Dans cette étude, les concentrations sériques d'APFO mesurées jusqu'à l'âge de cinq ans n'ont pas diminué au point d'atteindre les concentrations sériques d'APFO observées à la naissance, ce que les auteurs attribuent à une exposition alimentaire continue aux APFO (en particulier par la consommation de viande de globicéphale, un aliment traditionnel).

8.3 Métabolisme

Les données disponibles indiquent que l'APFO n'est pas métabolisé. Certaines études menées sur des rongeurs et des primates non humains ont révélé que le métabolisme de l'APFO est minime en termes quantitatifs et que l'APFO n'est pas métabolisé lorsqu'il est incubé avec des fractions microsomiales d'homogénats d'intestin, de rein ou de foie d'humain ou de rat (Kemper et Nabb, 2005; EFSA, 2008; ATSDR, 2009).

8.4 Excrétion

Des différences remarquables selon l'espèce ont été observées en ce qui concerne la demi-vie d'élimination; l'APFO demeure dans les corps humains pendant une période de temps beaucoup plus importante que dans les autres espèces, y compris les primates non humains, les rats et les souris (Post et coll., 2012). Les différences liées à l'espèce et au sexe sont principalement attribuées à la cinétique d'élimination : à des doses élevées, la cinétique de l'APFO chez les rongeurs et les primates ne suit pas un modèle à un compartiment ou un modèle de premier ordre simple (Andersen et coll., 2006). La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination sérique de l'APFO chez les humains est de 3,8 ans (fourchette de 1,5 à 9,1 ans; IC de 95 % = 3,1 à 4,4 ans) d'après des données obtenues auprès de travailleurs retraités d'une usine de la société 3M, en Alabama, aux États-Unis (Olsen et coll. 2007). La moyenne géométrique de la demi-vie fondée sur l'élimination quotidienne de l'APFO chez des travailleurs d'une usine de composés fluorés en Chine a été établie à 4,1 ans (fourchette de 0,44 à 3 663 ans; aucune IC à 95 % n'a été signalée) (Fu et coll., 2016). Chez les populations exposées dans leur milieu par la consommation d'eau potable contaminée par l'APFO, les valeurs de demi-vie pouvaient être estimées en analysant les déclins mesurés des concentrations sériques ou plasmatiques d'APFO à la suite de l'arrêt des expositions grâce à la filtration de l'eau potable. Alors que la demi-vie moyenne géométrique en Allemagne est de 3,26 ans (fourchette de 1,03 à 14,67; aucun signalement d'IC à 95 %; Brede et coll., 2010), la valeur moyenne de la Vallée du Mid-Ohio correspond à 2,3 ans (IC de 95 % = 2,1 à 2,4 ans; aucun intervalle n'a été fourni; Bartell et coll., 2010). Une autre étude transversale menée dans la Vallée du Mid-Ohio (fondée sur des concentrations sériques initiales estimées et non mesurées) a démontré des valeurs de demi-vies de 2,9 à 10,1 ans (les valeurs variaient selon les concentrations sériques moyennes dans la communauté et le temps écoulé depuis la fin des expositions) (Seals et coll., 2011). La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination a été estimée à 2,1 ans (IC à 95 % = 1,8 à 2,4 ans; fourchette de 0,19 à 5,2 ans) chez les jeunes femmes et à 2,6 ans (IC à 95 % = 2,2 à 3,0 ans; fourchette de 0,06 à 14 ans) chez les hommes et les femmes plus âgées parmi les adultes volontaires en bonne santé en Chine (Zhang et coll., 2013). Dans une étude sur des enfants des îles Féroé suivis de la naissance jusqu'à l'âge de cinq ans, la demi-vie biologique de la concentration sérique d'APFO a été estimée à 4,2 ans (Mogensen et coll., 2015a). Les auteurs mettent en garde contre la formulation de conclusions au sujet des différences entre la cinétique d'élimination des enfants et celle des adultes à la lumière de ces données, car la cohorte n'est pas représentative de la population générale, d'une part, et le calcul des demi-vies a été fait en assumant des expositions subséquentes négligeables après les niveaux d'exposition de pointe, d'autre part. Alors que la demi-vie de l'APFO chez les animaux varie selon les protocoles expérimentaux, elle se compte en jours et en semaines chez les rongeurs et les singes (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Estimations des demi-vies sériques chez les humains et les animaux de laboratoire

| Espèce | Schéma d'exposition | Demi-vie moyenne (jours) | Référence |
|--------|---|---|--------------|
| Rats | Dose orale unique de 0,1 mg/kg p.c.; suivi pendant 22 jours (M) ou 5 jours (F) | 8,41 ± 1,56 ^a (M) 0,13 ± 0,04 ^a (F) | Kemper, 2003 |
| | Dose orale unique de 0,1 mg/kg p.c.; suivi jusqu'à ce que l'APFO soit inférieur aux limites de quantification | 11,55 ± 2,36 ^a (M) 0,14 ± 0,05 ^a (F) | |
| | Dose orale unique de 1 mg/kg p.c.; suivi | 5,76 ± 1,33 ^a (M) | |

| | | | |
|---------|--|---|----------------------------|
| | pendant 22 jours (M) ou 5 jours (F) | 0,14 ± 0,05 ^a (F) | |
| | Dose orale unique de 5 mg/kg p.c.; suivi pendant 22 jours (M) ou 5 jours (F) | 7,26 ± 1,21 ^a (M) 0,19 ± 0,03 ^a (F) | |
| | Dose orale unique de 25 mg/kg p.c.; suivipendant 22 jours (M) ou 5jours (F) | 6,56 ± 1,60 ^a (M) 0,68 ± 0,41 ^a (F) | |
| | Dose intraveineuse unique de 1 mg/kg p.c.; suivi pendant 22 jours (M) ou 5 jours (F) | 7,73 ± 0,815 ^a (M) 0,12 ± 0,02 ^a (F) | |
| Souris | Dose orale unique de 1 ou 10 mg/kg p.c.; suivi pendant une période pouvant aller jusqu'à 80 jours | 21,7 (19,5–24,1) ^b (M) 15,6 (14,7–16,5) ^b (F) | Lou et coll., 2009 |
| Singes | Dose intraveineuse unique de 10 mg/kg p.c.; suivi pendant 123 jours | 20,9 ± 12,5 (M) 32,6 ± 8 (F) | Butenhoff et coll., 2004 b |
| | Dose orale quotidienne de 10 mg/kg p.c. pendant six mois; suivi pendant une période pouvant aller jusqu'à 147 jours après l'administration de la dose | 19,5 ^c (M) | |
| | Dose orale quotidienne de 20 mg/kg p.c. pendant six mois; suivi pendant une période pouvant aller jusqu'à 147 jours après l'administration de la dose | 20,8 ^c (M) | |
| Humains | 26 anciens travailleurs, avec une moyenne de 31 années de travail et de 2,6 années de retraite; données sur l'exposition externe non fournies | 1387 (1132–1606) ^b | Olsen et coll., 2007 |
| | 138 adultes et enfants, deux ans après la diminution des concentrations d'APFO dans l'eau potable; les doses ne sont pas fournies (Arnsberg, Allemagne) | 1190 ^c | Brede et coll., 2010 |
| | 200 adultes, environ un ou deux ans après la diminution des concentrations d'APFO dans l'eau potable; les doses ne sont pas fournies (Vallée du Mid-Ohio) | 840 (767–876) ^b | Bartell et coll., 2010 |
| | 86 adultes; données sur l'exposition externe non fournies | 767 (657-876) ^b (F) 949 (803-1 095) ^b (H et F) | Zhang et coll., 2013 |
| | 81 enfants; exposition prénatale évaluée à partir de la concentration sérique d'APFO de la mère à la 32 ^e semaine de grossesse; données sur l'exposition externe non fournies | 1 533 ^c (H et F) | Mogensen et coll., 2015a |
| | 302 travailleurs, avant et après la restriction visant le SPFO en 2009; nombre d'années de service non indiqué; données sur l'exposition externe non fournies | 1 497 ^d (H et F) 1 716 ^d (H) 1 132 ^d (F) | Fu et coll., 2016 |

^a ± Écart-type

^b Intervalle de confiance à 95 %

^c Les auteurs n'ont fourni aucun écart-type ou intervalle de confiance.

^d Moyenne géométrique, puisque les auteurs n'ont pas fourni la moyenne arithmétique.

L'excrétion par l'urine constitue la principale voie d'élimination de l'APFO chez les rats (particulièrement chez les femelles, dont les taux d'élimination par voie urinaire sont supérieurs à ceux des mâles) (Vanden Heuvel et coll., 1991; Kudo et coll., 2001) et chez les singes (Butenhoff et coll., 2002, 2004a). Le processus d'excrétion par l'urine comprend la filtration glomérulaire, la sécrétion dans le liquide tubulaire ainsi que la réabsorption à partir du liquide tubulaire. La filtration glomérulaire de l'APFO est limitée par le taux de liaison considérable de l'APFO aux protéines plasmatiques. On estime par ailleurs que la réabsorption rénale de l'APFO est stimulée par les protéines de TAO qui résident sur les membranes des cellules tubulaires proximales (Yang et coll., 2010; Han et coll., 2012), et qu'elle contribue aux différences entre les sexes en matière de clairance rénale (Yang et coll., 2009a). Contrairement au rat, il ne semble y avoir aucune différence entre les sexes en ce qui a trait à l'élimination de l'APFO par voie urinaire chez la souris (ATSDR 2009) ou chez le singe (Butenhoff et coll., 2004a). On a toutefois observé une tendance à la hausse (non linéaire) liée à la dose de l'excrétion urinaire de l'APFO chez les rats mâles après l'administration de capsules contenant de l'APFO (Butenhoff et coll., 2004b). Conformément aux observations chez les animaux auxquels on a administré de faibles doses, la relation entre une dose externe et une dose interne (taux sérique) est linéaire chez les humains qui sont exposés à l'APFO dans leur milieu (Clewell, 2009); une cinétique non linéaire – comme on le constate chez les animaux auxquels on a administré des doses plus élevées – pourrait toutefois survenir dans le cas d'expositions humaines plus importantes. On a toutefois remis en cause la pertinence de la clairance urinaire, car la clairance rénale de l'APFO était nettement inférieure que celle chez les animaux (Harada et coll., 2005). Il importe de souligner que le profil toxicocinétique non linéaire de l'APFO n'a été étudié chez les animaux de laboratoire qu'après l'administration par voie orale d'un bolus d'APFO; par conséquent, il n'est pas certain que les conclusions touchant le profil toxicocinétique non linéaire s'appliquent à d'autres modes d'administration.

L'excrétion biliaire et fécale contribue également à éliminer l'APFO, qui peut être assujéti à une recirculation entérohépatique importante (Vanden Heuvel et coll., 1991; Kudo et coll., 2001; Harada et coll., 2007; Kudo et coll., 2007). L'importance relative de l'excrétion fécale de l'APFO dépend de la clairance urinaire. L'excrétion fécale est moins importante que l'excrétion urinaire chez les rats (Harada et coll., 2007) et les singes (Butenhoff et coll., 2004a); les données sur les rats indiquent toutefois que la proportion d'excrétion par cette voie s'amplifie au fur et à mesure de l'augmentation des doses et des durées d'exposition (Cui et coll., 2010). La pertinence de cette voie d'excrétion chez les humains n'est pas claire. Harada et coll. (2007) ont démontré que le taux d'excrétion biliaire chez quatre humains était nettement plus élevé que le taux de clairance sérique par l'urine, et ont ainsi conclu que l'excrétion biliaire peut s'avérer une voie d'excrétion importante chez l'humain; ces données ne sont toutefois pas cohérentes avec le cas d'un homme dont les taux sériques d'APFO étaient élevés et chez qui on avait détecté de l'APFO dans l'urine, mais pas dans les excréments (Genius et coll., 2010).

Chez les femelles, la lactation peut constituer une voie d'excrétion importante comme le démontrent des études menées chez des souris (Abbott et coll. 2007) et des femmes (von Ehrenstein, 2009; Kim et coll., 2011; Mondal et coll., 2014; Mogensen et coll., 2015a). Les saignements menstruels peuvent s'avérer une voie d'excrétion importante chez les femmes

(Harada et Koizumi, 2009) et contribuer aux différences de taux sériques qui ont été mesurées entre les sexes chez les humains.

8.5 Modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK)

Plusieurs modèles plus ou moins complexes ont été élaborés pour décrire la cinétique de l'APFO chez les animaux de laboratoire et les humains (Andersen et coll., 2006; Tan et coll., 2008; Loccisano et coll., 2011, 2012a, 2012 b, 2013). En raison de la nature non linéaire de la pharmacocinétique de l'APFO – la clairance étant plus rapide à des doses élevées en bolus –, les modèles physiologiques peuvent fournir de meilleurs moyens d'évaluer les paramètres dosimétriques d'une espèce à l'autre et d'une voie à l'autre, aux fins de l'évaluation des risques.

Le premier modèle élaboré pour l'APFO était un modèle pharmacocinétique compartimental basé sur la biologie chez le singe, qui comprenait la réabsorption rénale saturable de l'APFO filtré (Andersen et coll., 2006). Des travaux subséquents pour améliorer le modèle comprenaient l'ajout d'un compartiment pour le foie et de fonctions dépendantes du temps pour la liaison aux protéines et le volume de distribution, afin que le modèle corresponde aux données sur la cinétique d'élimination plasmatique, urinaire et fécale après l'administration orale ou intraveineuse chez le rat et chez le singe à dose élevée (Tan et coll. 2008). Des modèles PBPK concernant l'APFO ont été développés pour les rats adultes (Loccisano et coll., 2012a), les singes (Loccisano et coll., 2011) et les humains (Loccisano et coll., 2011) à partir des modèles compartimentaux. D'autres modèles concernant la lactation et la gestation ont été élaborés pour les rats (Loccisano et coll., 2012b) et les humains (Loccisano et coll., 2013). Aucun modèle n'a été élaboré pour les souris, et aucun modèle de gestation et de lactation n'a été élaboré pour les singes. La structure de base du modèle PBPK était la même pour les trois espèces; toutefois, il comprenait en outre des modifications physiologiques dépendantes du temps pour décrire la gestation/grossesse et la lactation, ainsi que des facteurs temporels relatifs à la fixation tissulaire et au plasma. Les modèles comprenaient des compartiments tissulaires pour les intestins (exposition par voie orale et par les aliments), pour la peau (modèles pour les humains et les singes seulement; exposition cutanée), le foie, les tissus adipeux et les reins, et les autres tissus du corps regroupés (et non séparés en compartiments hautement et faiblement perfusés). L'excrétion biliaire et l'élimination fécale de la dose orale en bolus non absorbée ou l'exposition alimentaire ont été ajoutées au modèle chez le rat; de plus, la version relative au rat ne comprenait pas de compartiment adipeux (celui-ci a été regroupé avec le reste de l'organisme) ni de compartiment physiologique pour les intestins, qui ont été décrits en tant que compartiment non physiologique unique. Le modèle PBPK suppose que seule la fraction libre plasmatique d'APFO peut être excrétée, réabsorbée ou absorbée dans les tissus. L'élimination plasmatique correspond à la filtration glomérulaire de la fraction libre dans un compartiment de filtrat. L'APFO filtré peut soit être éliminé dans l'urine ou réabsorbé dans les reins, où il peut retourner à la circulation générale. Les modèles ont reproduit plutôt fidèlement les données d'exposition contrôlée chez les rats (exposition par l'alimentation, par gavage oral et par voie intraveineuse; Loccisano et coll., 2012a) et les singes (exposition par voie intraveineuse et par gavage oral; Loccisano et coll., 2011). Malgré l'absence de données d'exposition contrôlée pour les humains, les données de biosurveillance (généralement pour un seul intervalle) se situaient dans des fourchettes semblables à celles des simulations du modèle (selon les concentrations mesurées dans l'eau de la population visée par la biosurveillance, ainsi que les hypothèses sur les habitudes d'ingestion; Loccisano et coll., 2011).

Les modèles de Loccisano pour les humains (2011), les singes (2011) et les rats (2012a) ont été pris en considération aux fins d'utilisation dans la présente évaluation (voir la section 10). En outre, un modèle chez la souris (dérivé du modèle chez le rat, mais qui n'a pu être validé) a été

utilisé. Des détails supplémentaires sur les modèles utilisés dans cette évaluation, y compris les valeurs utilisées pour chacun des paramètres physiologiques et propres au composé chimique, sont décrits dans l'étude de Campbell et Clewell (2013). L'exposition a été décrite comme un apport constant d'APFO chez les humains (consommation de 1,5 L d'eau par jour), et le modèle a atteint l'état d'équilibre avant que la concentration prévue dans l'eau potable soit déterminée d'après la mesure de la dose interne. Par prudence, on a utilisé la demi-vie la plus longue signalée (3,8 ans) afin d'obtenir la concentration d'eau potable la plus faible. La simulation chez l'humain a été faite sur un adulte de 70 kg.

Le modèle pharmacocinétique d'Andersen et coll. (2006) a été modifié par Wambau et coll. (2013), qui ont ajouté un compartiment pour les intestins pour l'absorption orale et ont précisé une limite maximale de distribution dans les tissus. Les auteurs se sont servis du modèle pour transposer en mesures de dose interne (aire sous la courbe, moyenne et concentrations sériques maximales) les schémas de doses, les LOEL (doses minimales avec effet observé), les NOEL (doses sans effet observé) et les doses repère de neuf études *in vivo* sur l'APFO. Les données ont été modélisées pour les singes cynomolgus, les rats Sprague-Dawley mâles et femelles et les souris CD-1 et C57Bl/6. Une approche bayésienne a été utilisée pour modéliser les fourchettes dans lesquelles se situent différents paramètres physiologiques. Wambau et coll. (2013) ont noté une assez bonne concordance entre les concentrations sériques prévues et mesurées (à la fin de l'étude), à l'exception de quelques valeurs aberrantes. Ils ont également indiqué que les concentrations sériques moyennes et maximales étaient plus cohérentes parmi les effets nocifs. Les paramètres de dose correspondant aux points de départ (PDD) étaient généralement semblables, ce qui indique une uniformité entre les espèces et la plupart des effets nocifs. Cela dit, il n'a pas été possible de valider complètement ce modèle à partir des données pharmacocinétiques humaines existantes.

L'exposition par inhalation et par voie cutanée découlant du contact avec l'eau potable ne faisait pas partie des voies d'exposition potentielles dans cette étude, car sa contribution à l'exposition est considérée négligeable (voir la section 5.7).

8.6 Extrapolation des animaux aux humains

Les extrapolations de l'animal à l'humain sont habituellement traitées après la sélection de PDD potentiels. Toutefois, cette extrapolation a été prise en compte plus tôt dans l'évaluation de l'APFO, car la forte variabilité entre les espèces était susceptible d'avoir une incidence sur la sélection des PDD. Les grandes différences entre les humains et les autres espèces en ce qui concerne la clairance de l'APFO doivent être prises en considération lorsque des études chez l'animal servent à l'évaluation des risques pour la santé humaine. L'application d'approches par défaut pour l'extrapolation de l'animal à l'humain – comme l'utilisation d'un facteur d'incertitude interespèces de 10 ou de facteurs d'ajustement allométrique – pourrait ne pas être suffisante pour assurer la protection des humains, chez qui l'exposition interne des tissus cibles est plus longue. Pour cette raison, des approches propres au composé chimique qui peuvent tenir compte des différences pharmacocinétiques interespèces et du comportement non linéaire de l'APFO ont été prises en considération pour l'évaluation des risques. Ces approches comprennent l'application de facteurs d'ajustement propres aux substances chimiques et de modèles PBPK. Une discussion et l'application de chacune de ces approches sont présentées ci-après, et des renseignements supplémentaires peuvent être consultés dans un rapport préparé pour Santé Canada par Summit Technology (2015).

8.6.1 Calcul des FASC

Un grand avantage de l'application de facteurs d'ajustement propres aux substances chimiques par rapport à l'utilisation de facteurs d'incertitude ou d'ajustement allométrique par défaut est que cette approche intègre à la fois des données propres à l'espèce et des données propres au composé chimique. Malgré cette force, l'approche est fondée sur des valeurs uniques qui représentent la pharmacocinétique chez chacune des espèces, sans tenir compte nécessairement de la pharmacocinétique non linéaire.

Les recommandations du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) pour le calcul des facteurs d'ajustement propres aux substances chimiques (PISSC, 2005) ont été appliquées pour déterminer la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interespèces (CA_{FI}). Le PISSC recommande que le facteur d'incertitude interespèces par défaut de 10 soit divisé en valeurs de 4,0 ($10^{0,6}$) pour la composante toxicocinétique (CA_{FI}), et de 2,5 ($10^{0,4}$) pour la composante toxicodynamique (DA_{FI}). La CA_{FI} par défaut de 4,0 est remplacée par toute valeur de CA_{FI} calculée selon des données propres aux produits chimiques (PISSC, 2005). Comme aucune donnée n'était disponible pour évaluer de manière quantitative les différences toxicodynamiques entre les espèces, aucune valeur DA_{FI} n'a été calculée.

L'équation suivante a été utilisée pour calculer la valeur CA_{FI} (pour refléter les différences toxicocinétiques interespèces) :

$$CA_{FI} = \frac{CL_{\text{animaux}}}{CL_{\text{humains}}}$$

où :

- CA_{FI} est la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interespèces;
- CL est la clairance chez les animaux et les humains (p. ex. mL/kg p.c. par jour).

Chez les rats, une seule dose orale de 0,1 mg/kg p.c. par jour a été administrée aux rats Sprague-Dawley (4/sexe), qui ont été suivis pendant 22 jours (mâles) ou 5 jours (femelles) (Kemper et coll., 2003). À plusieurs reprises, on a relevé une clairance accrue et une diminution de la demi-vie chez les rats femelles par rapport aux rats mâles (voir la section 5); les femelles semblent excréter davantage l'APFO par voie urinaire que les mâles. La cause de ce phénomène n'est toutefois pas claire. C'est la raison pour laquelle les valeurs du CA_{FI} sont présentées de façon séparée pour chaque sexe. Les taux de clairance chez les rats mâles et femelles étaient respectivement de 23,1 et de 777.

Puisqu'on n'a pas fourni de données directes sur la clairance chez les singes, les souris ou les humains, celle-ci doit être calculée en fonction des valeurs de demi-vies propres aux espèces à l'aide de l'équation suivante :

$$CL = \frac{\text{Ln } 2 \times V_d}{T_{1/2}}$$

où :

- CL est la clairance chez les animaux et les humains (L/kg p.c. par jour);
- ln 2 est le log naturel de 2;
- V_d est le volume de distribution, qui correspond au volume théorique de sang dans lequel une quantité du produit chimique devrait être distribuée uniformément pour produire la concentration sanguine observée;

- $T_{1/2}$ est la demi-vie d'un composé.

On a obtenu une demi-vie de 20,15 jours chez les singes cynomolgues en calculant la moyenne des demi-vies de singes à qui l'on avait administré une dose orale quotidienne de 10 et de 20 mg/kg p.c. pendant six mois et qui avaient été suivis pendant 147 jours après l'administration des doses (Butenhoff et coll., 2004a). Bien qu'aucun volume de distribution ne soit fourni pour les singes dans l'étude sur l'exposition chronique, on a obtenu une valeur moyenne de 190 mL/kg p.c. à partir de l'étude sur les doses uniques qui a été présentée dans la même publication (Butenhoff et coll., 2004a). Les valeurs de demi-vies chez les souris proviennent d'une étude au cours de laquelle on a administré une dose orale unique de 1 ou 10 mg/kg p.c. par jour aux souris CD-1 (3/sexe/dose) qui ont été suivies pendant une période pouvant aller jusqu'à 80 jours (Lou et coll., 2009); la valeur moyenne était de 18,7 jours. Chez les humains, on a calculé une demi-vie de 1387 jours (3,8 ans) à partir des baisses de concentrations sériques de 26 travailleurs qui avaient été, par le passé, exposés à l'APFO dans le cadre de leurs activités professionnelles et qui comptaient en moyenne 31 années de travail et 2,6 années de retraite (Olsen et coll., 2007). Malgré la disponibilité des valeurs de demi-vies des populations générales, on a choisi la demi-vie découlant des activités professionnelles parce qu'il s'agissait d'une donnée conservatrice et qu'elle correspondait à la plus longue demi-vie parmi les valeurs estimées à partir des données longitudinales (voir la section 8.4). Les valeurs liées au volume de distribution de l'APFO sont généralement relativement cohérentes entre les espèces (Thompson et coll., 2010); puisqu'aucune valeur liée aux volumes de distribution n'a été fournie dans les études portant sur les humains et les souris, on a utilisé une valeur de 200 mL/kg p.c. pour représenter une substance chimique dont la distribution est surtout extracellulaire. D'après l'équation ci-dessus, les valeurs de clairance résultantes s'élevaient à 6,5 mL/kg p.c. par jour chez les singes; 7,4 mL/kg p.c. par jour chez les souris et 0,1 mL/kg p.c. par jour chez les humains. D'après les ratios des valeurs de clairance entre les humains et les animaux qui ont été décrits ci-dessus, les valeurs moyennes du CA_{FI} d'APFO qui ont été calculées pour les singes, les souris et les rats mâles et femelles étaient respectivement de 65, 74, 231 et 7774.

On a retenu la clairance comme paramètre de dose à utiliser pour le calcul des valeurs du CA_{FI} parce que les données de ce paramètre étaient facilement accessibles chez la plupart des espèces et qu'elles pouvaient être calculées à partir des données des demi-vies chez les humains. En outre, l'utilisation de la clairance comme paramètre de dose constitue une hypothèse raisonnable pour les substances chimiques dotées d'une longue demi-vie (c. à d. qui dure des jours, voire des années). Selon les analyses préliminaires, les concentrations maximales pourraient permettre de mieux prévoir la toxicité de l'APFO en ce qui a trait à certains effets nocifs (Haber et coll., 2013); l'APFO n'a pas fait l'objet d'un examen dans le cadre de ces analyses. Bien que nous n'ayons pas exploré davantage cette hypothèse dans le cadre de la présente analyse, nous considérons qu'il est plus prudent d'utiliser la clairance comme alternative à l'utilisation de concentrations maximales en tant que paramètres de doses pour calculer la valeur de CA_{FI} . Enfin, les ratios des niveaux de clairance sont habituellement considérés comme étant une base appropriée au calcul de la valeur de FI_{CA} seulement si l'on suppose que les cinétiques de premier ordre s'appliquent; toutefois, comme la clairance urinaire de l'APFO est complexe, cette hypothèse pourrait s'avérer inappropriée.

8.6.2 Modélisation PBPK

Une approche courante en modélisation PBPK consiste à calculer des PDD pertinents pour les humains en appliquant un modèle PBPK humain aux paramètres de doses internes qui ont été calculés ou mesurés chez les animaux (p. ex. concentrations de SPFO dans le plasma). Lorsque

les modèles ont été suffisamment validés, cette approche est considérée comme étant la plus fiable pour effectuer des extrapolations de l'animal à l'humain. Toutefois, seule une confiance moyenne est accordée aux modèles pour les humains, les singes et les rats, car différents codes de modèle ont été utilisés pour les différentes espèces, et l'ajustement du modèle à certains ensembles de données n'était pas optimal. De plus, la compréhension limitée des raisons pour lesquelles la clairance varie selon le sexe chez les rats signifie qu'il y a des faiblesses quant à la façon dont cette situation pourrait être prise en compte dans le modèle. Enfin, un inconvénient important de la modélisation PBPK habituelle est que les modèles humains n'ont pas été entièrement vérifiés. Les seules données humaines disponibles pour la vérification proviennent d'études de biosurveillance qui ne permettent qu'une estimation approximative des scénarios d'exposition, et lors desquelles les mesures des concentrations sériques n'étaient habituellement effectuées qu'une fois (les mesures ont été effectuées deux fois dans quelques populations). Loccisano et coll. n'ont pas élaboré de modèles PBPK pour les souris, mais les démarches de modélisation de Santé Canada ont permis d'adapter les modèles chez le rat au moyen des données d'études sur les souris. Les données toxicocinétiques sont insuffisantes pour vérifier si le modèle chez la souris est approprié, d'où une faible confiance envers ce modèle. En raison de cette confiance insuffisante, les résultats précis issus du modèle PBPK ne peuvent servir de PDD pour l'évaluation des risques de l'APFO.

Comme solution de rechange à l'utilisation du modèle PBPK pour le calcul des PDD, les rapports des paramètres de doses prévus par le modèle PBPK ont été utilisés pour calculer les valeurs CA_{FI} correspondant aux doses pertinentes. Cette approche devrait donner des estimations plus fiables des valeurs CA_{FI} que les calculs habituels décrits à la section 8.6.1, puisqu'elle peut tenir compte de la cinétique non linéaire de l'APFO et indiquer les différentes valeurs à l'état stable pour différentes doses orales. En comparaison, les valeurs CA_{FI} calculées ci-dessus dépendent des doses précises et des régimes de doses utilisés dans les études pharmacocinétiques; les valeurs tirées de ces études comportent des incertitudes, étant donné que les animaux reçoivent seulement des doses uniques et que les données humaines ne proviennent pas d'études à doses contrôlées. De plus, les valeurs CA_{FI} basées sur la clairance sont des rapports entre de faibles doses chez les humains et des doses élevées chez les animaux. Par conséquent, les expositions ne sont pas du même ordre d'une espèce à l'autre; utiliser le modèle PBPK pour calculer les valeurs CA_{FI} permet une comparaison plus appropriée de doses du même ordre de grandeur.

à l'état d'équilibre était le paramètre de dose choisi en ce qui concerne les valeurs CA_{FI} calculées à l'aide du modèle PBPK. La concentration à l'équilibre a été sélectionnée parce qu'elle est habituellement pertinente pour les produits chimiques ayant de longues demi-vies, et qu'il s'agit d'une hypothèse prudente. Alors que d'autres paramètres de dose – y compris les concentrations de pointe (Haber et coll., 2013) – pourraient prédire plus efficacement la toxicité de l'APFO pour certains paramètres effets nocifs, des travaux supplémentaires n'ont pas été effectués pour déterminer le paramètre de dose le plus approprié. Le plasma a été sélectionné en tant que tissu adéquat pour les concentrations à l'équilibre, car ce paramètre permet une approximation pertinente pour plusieurs organes différents, dans lesquels le sang circule. Les concentrations à l'équilibre dans le foie ont également été intégrées à l'évaluation aux fins de comparaison avec les valeurs CA_{FI} basées sur le plasma, parce que les études pharmacocinétiques ont montré que l'APFO se distribue principalement dans le foie, et parce qu'il s'agit d'un organe cible potentiel pour la toxicité. Toutefois, les valeurs basées sur le foie semblent moins fiables que celles basées sur le plasma, car très peu de données pharmacocinétiques permettraient une vérification du modèle PBPK relativement aux concentrations hépatiques. Les concentrations hépatiques ne pouvaient être vérifiées chez les humains, les souris et les singes. Une vérification minimale pouvait être effectuée pour les rats, mais comme il y avait seulement des données pour

un ou deux intervalles de temps dans chaque étude, les comparaisons ne sont pas fiables. De plus, l'utilisation des concentrations plasmatiques comme mesure approximative pour différents organes simplifie l'application des valeurs CA_{FI} dans l'évaluation, qui est déjà complexe en raison de l'utilisation de valeurs CA_{FI} qui sont propres à la dose et à l'espèce.

Au moyen des modèles PBPK de Loccisano décrits dans la section 8.5, les concentrations à l'équilibre dans le plasma et le foie ont été calculées pour différentes doses chez chacune des espèces. Les mêmes doses ont été utilisées chez les différentes espèces. Pour chaque dose entrée dans le modèle PBPK, les valeurs CA_{FI} propres à la dose et à l'espèce ont été déterminées en calculant le rapport entre les concentrations d'APFO à l'équilibre chez les humains et chez l'autre espèce (Summit Toxicology, 2015). Les concentrations à l'équilibre et les valeurs CA_{FI} sont présentées dans le tableau 2 pour le plasma et le foie à des doses potentiellement pertinentes.

Afin de sélectionner une valeur de CA_{FI} pour chaque PDD, celui-ci est arrondi à la valeur inférieure la plus près dans la colonne des doses orales (c.-à-d., les valeurs de même ordre de grandeur sont utilisées). Tel qu'il est mentionné plus haut, nous avons peu confiance dans le modèle PBPK utilisant des souris. On recommande par ailleurs d'utiliser les valeurs de CA_{FI} liées aux rats jusqu'à ce qu'un modèle PBPK soit élaboré en fonction des données disponibles sur les souris (Summit Toxicology, 2015).

Tableau 2 : Paramètres de doses du modèle PBPK et valeurs CA_{FI} calculées à partir du modèle PBPK à des doses pertinentes

| Paramètre | Espèce | Dose orale (mg/kg p.c. par jour) | | | |
|--|---------------------|----------------------------------|------|------|------|
| | | 0,001 | 0,01 | 0,1 | 1 |
| Prévisions des concentrations plasmatiques d'APFO à l'équilibre ($\mu\text{g/mL}$) | Humains | 8,74 | 86,1 | 706 | 1493 |
| | Singes | 0,17 | 1,61 | 11,5 | 38,9 |
| | Souris | 0,05 ^a | 0,47 | 4,74 | 47,4 |
| | Rats | 0,09 | 0,9 | 8,96 | 89,5 |
| Prévisions des concentrations hépatiques d'APFO à l'équilibre ($\mu\text{g/mL}$) | Humains | 19,2 | 189 | 1555 | 3289 |
| | Singes | 0,37 | 3,58 | 25,5 | 88,3 |
| | Souris | NC | NC | NC | NC |
| | Rats | 0,32 | 3,16 | 31,6 | 316 |
| Valeurs CA_{FI} calculées à l'aide concentrations plasmatiques prévues | Singes | 52 | 53 | 62 | 38 |
| | Souris ^b | 184 | 182 | 149 | 31 |
| | Rats | 97 | 96 | 79 | 17 |
| Valeurs CA_{FI} calculées à l'aide concentrations hépatiques prévues | Singes | 52 | 53 | 61 | 37 |
| | Souris ^b | NC | NC | NC | NC |
| | Rats | 61 | 60 | 49 | 10 |

^aNC = Cette valeur n'a pu être calculée en raison des limites du modèle PBPK.

^b CA_{FI} = Des valeurs CA_{FI} par défaut seront appliquées pour les rats en raison du manque de fiabilité du modèle PBPK.

8.6.3 Approche recommandée pour l'extrapolation interespèces

L'approche recommandée pour l'extrapolation interespèces est l'utilisation d'un modèle PBPK pour le calcul de la composante CA_{FI} des facteurs d'ajustement propres aux substances chimiques, en prenant les concentrations plasmatiques à l'équilibre comme paramètre de dose.

L'utilisation de concentrations plasmatiques garantit la pertinence du paramètre de dose relativement aux effets néfastes qui surviennent dans différents organes. Les paramètres de dose propres à l'organe, lorsqu'ils sont disponibles, sont normalement préférés aux valeurs basées sur le sang; toutefois, l'emploi des paramètres mesurés dans le plasma dans cette évaluation permet l'application uniforme des valeurs CA_{FI} par rapport à une grande variété de paramètres d'effets néfastes. Les valeurs CA_{FI} ont été calculées pour les paramètres du foie aux fins de comparaison avec les valeurs plasmatiques; le comportement de l'APFO était semblable dans le foie et le plasma, et les valeurs CA_{FI} estimées étaient du même ordre dans les deux compartiments. Ces résultats montrent que les valeurs plasmatiques sont des indicateurs appropriés en ce qui a trait aux effets hépatiques néfastes. Les valeurs basées sur le foie chez les rats étaient légèrement plus faibles que les valeurs basées sur le plasma; toutefois, une plus grande confiance est accordée aux valeurs basées sur le plasma, car il y avait plus de données disponibles pour vérifier ce compartiment du modèle PBPK. Les valeurs CA_{FI} propres à la dose et à l'espèce (pour les concentrations plasmatiques à l'équilibre) qui figurent dans le tableau 2 sont appliquées dans les sections 10.1 et 10.2.

L'approche recommandée pour cette évaluation fait appel aux valeurs CA_{FI} calculées à l'aide du modèle PBPK, mais plusieurs faiblesses ont été relevées. Tel qu'il est décrit ci-dessus, les valeurs CA_{FI} sont basées sur les concentrations plasmatiques au lieu d'être propres à un organe. Les concentrations à l'équilibre ont également été sélectionnées à titre de paramètres de dose, ce qui représente une hypothèse conservatrice correspondant à la nature du composé; des travaux approfondis n'ont pas été effectués pour déterminer si d'autres paramètres de doses (p. ex. les concentrations de pointe) seraient plus appropriés pour les différents paramètres d'effets nocifs. En outre, l'état d'équilibre n'a pas été atteint dans le modèle humain aux doses inférieures à 0,1 mg/kg p.c. par jour. De plus, aucun modèle PBPK n'a été élaboré précisément pour les souris; les modèles ont plutôt été dérivés de ceux développés pour les rats, sans que des données pharmacocinétiques chez la souris soient disponibles aux fins de vérification. Ainsi, comme il n'y a pas de données solides pour l'espèce, il est recommandé d'appliquer aux souris les valeurs CA_{FI} établies pour les rats. Ces valeurs CA_{FI} ont été calculées en fonction des rats mâles, chez qui la clairance de l'APFO est plus lente que chez les rats femelles, afin de réduire au minimum les différences interspèces.

En dépit de ces faiblesses, le modèle PBPK semblait au moins aussi fiable que les autres approches potentielles d'extrapolation interspèces pour le calcul de la valeur CA_{FI} . L'approche sélectionnée intègre de manière quantitative les différences pharmacocinétiques entre les espèces, d'une manière qui tient compte de la cinétique non linéaire de l'APFO, ce qui ne peut être effectué au moyen de l'approche d'établissement des valeurs CA_{FI} par défaut. De plus, les valeurs CA_{FI} calculées au moyen du modèle PBPK ne dépendent pas d'études pharmacocinétiques distinctes, qui sont souvent des études à doses uniques et ne permettent pas une comparaison aisée entre les espèces. Une approche idéale pour tenir compte des différences entre les espèces serait d'utiliser les concentrations d'APFO dans le sang – soit en utilisant des modèles pharmacocinétiques pour estimer ces concentrations, comme l'ont fait Wambaugh et coll. (2013), soit en utilisant les valeurs précises mesurées dans des études individuelles – comme PDD pour l'évaluation. Toutefois, les modèles PBPK humains qui seraient utilisés pour l'extrapolation à partir de cette concentration sérique ne peuvent être entièrement vérifiés au moyen des données pharmacocinétiques humaines existantes, ce qui diminue le niveau d'assurance envers l'utilisation d'une telle approche pour définir des PDD précis. L'approche recommandée permet de quantifier les différences interspèces tout en tenant compte de la cinétique non linéaire de l'APFO, sans que les PDD soient estimés précisément au moyen du modèle PBPK.

9.0 Effets sur la santé

Le résumé des publications relatives aux effets de l'APFO sur la santé repose en grande partie sur un examen exhaustif mené par un expert-conseil (Sanexen Environmental Services Inc., 2013) et ne comprend que les études ayant un rapport direct avec l'établissement de la valeur basée sur la santé. Plus précisément, ce résumé englobe des rapports, des examens et des publications originales sur l'APFO qui traitent de la toxicité de cette substance pour les humains qui y sont exposés par l'intermédiaire de l'eau potable.

Il convient de souligner que l'APFO peut se trouver mélangé à d'autres SPFA. Néanmoins, la grande majorité des études toxicologiques disponibles sur l'APFO traitent des composés individuellement. De façon générale, on observe des lacunes dans les données toxicologiques sur les mélanges. Toutefois, la valeur des données toxicologiques qui proviendraient d'études sur les mélanges se limiterait aux mélanges dont la composition change peu, ce qui n'est pas le cas des mélanges environnementaux de SPFA.

9.1 Effets chez les humains

9.1.1 Toxicité aiguë

Aucune donnée épidémiologique concernant la toxicité aiguë ou à court terme n'a été recensée.

9.1.2 Toxicité subchronique et chronique

De nombreuses études épidémiologiques de qualité ont été effectuées. De grandes cohortes de travailleurs et de populations exposées à la substance dans l'environnement ont fait l'objet de suivis; on a observé des corrélations importantes entre l'exposition à l'APFO et les divers effets sur la santé, comme les biomarqueurs hématologiques et cliniques (le cholestérol, l'acide urique, les enzymes hépatiques dans le sérum), le cancer (des testicules, du rein), la prééclampsie, les fonctions immunologiques, endocrines (thyroïde) et rénales et les effets sur la fécondité (qualité du sperme, poids à la naissance). Bien que toutes ces études comportent certaines limites, notamment en ce qui a trait au modèle d'étude, aux biais et aux facteurs de confusion, le poids de la preuve en ce qui concerne les humains fournit un argument solide à l'appui des effets nocifs du composé sur la santé. Cette information devrait motiver le choix d'un critère d'effet lié à la santé; toutefois, on peut difficilement établir une dose d'exposition sécuritaire au moyen des études chez les humains, car les études actuelles ne permettent pas de définir une relation dose-réponse. Leur utilisation dans la présente évaluation est importante, car elle permet de vérifier la pertinence de l'extrapolation de l'animal à l'humain. En outre, la surveillance des études à venir contribuera à déterminer l'exactitude des associations observées.

La plupart des études environnementales auprès de populations exposées aux SPFA ont été menées dans la Mid-Ohio River Valley, dans le cadre de l'initiative C8 Health Project. Le C8 Science Panel a été mis en place à la suite du règlement d'un recours collectif contre DuPont, et est composé d'épidémiologistes indépendants choisis conjointement par les avocats de la communauté et de DuPont. Le C8 Health Project est la plus grande étude d'une population exposée aux SPFA dans l'eau potable, et comprend les résidents des communautés d'Ohio et de la Virginie-Occidentale à proximité de l'établissement Washington Works de l'entreprise DuPont. L'enquête sur la santé a été menée en 2005-2006 auprès d'environ 69 000 individus, y compris des enfants et des adultes. La concentration sérique moyenne d'APFO chez cette population était de 28,2 ng/mL, comparativement à une moyenne de 4,2 ng/mL dans la population américaine

générale au cours de la même période (Frisbee et coll., 2009). Quelques études longitudinales et prospectives ont également été menées auprès de cette population à la suite d'une période de suivi. Certaines données récentes du projet qui n'ont pas encore été publiées dans des publications évaluées par les pairs – ainsi que des conclusions du groupe d'experts et des renseignements supplémentaires sur les membres du groupe – sont disponibles sur le site Web du C8 Science Panel (www.c8sciencepanel.org/panel.html).

9.1.2.1 Effets sur le foie

Une certaine association a été observée entre l'exposition à l'APFO et une modification des enzymes hépatiques, mais aucune tendance claire n'a été définie. Une association négative entre l'APFO et la bilirubine et une association positive entre l'APFO et l'aspartate aminotransférase (AST) et la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ont été relevées chez des travailleurs (Sakr et coll., 2007a, 2007b). L'importance clinique des résultats obtenus au sein de la population exposée à l'APFO dans le cadre des activités professionnelles n'est pas claire, car les écarts étaient minimes et inconstants (Steenland et coll., 2010a). En outre, le nombre élevé des effets analysés augmente également la probabilité des résultats liés au hasard. Des augmentations anormales des enzymes hépatiques (GPT et GGT) ont été signalées dans une étude transversale qui a été menée auprès d'adultes âgés de 18 ans et plus dans l'ensemble de la population américaine, particulièrement chez des personnes obèses ou des sujets qui avaient développé une résistance à l'insuline ou un syndrome métabolique (Lin et coll., 2010). Une association entre les concentrations sériques d'APFO et d'acide urique, de GPT et de GGT ainsi que la bilirubine totale a été observée lors d'une enquête transversale de la population générale des États Unis menée dans le cadre de l'étude NHANES (Gleason et coll., 2015). L'interprétation causale des résultats issus de la population générale est limitée par le modèle d'étude, et l'analyse excluait plusieurs covariables.

9.1.2.2 Lipidémie

Plusieurs études ont associé une exposition accrue à l'APFO aux augmentations des taux sériques de cholestérol. Une étude récente menée auprès d'importantes cohortes de travailleurs et de résidents exposés à l'APFO dans leur milieu a révélé que le risque de développer une hypercholestérolémie aggravée par une grande exposition à l'APFO comparativement à une exposition plus faible (Winquist et Steenland, 2014). Une petite étude longitudinale menée auprès de travailleurs en Italie a démontré une association positive entre l'APFO et le taux de cholestérol total (Costa et coll., 2009). Une étude transversale et une étude longitudinale ont été menées auprès des employés affectés à la production de l'entreprise DuPont. Dans le cadre de l'étude transversale, on a observé des associations positives entre l'APFO et le taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol VLDL (Sakr et coll., 2007a). Dans le cadre de l'étude longitudinale, on a observé une association négative avec la bilirubine et on a relevé des associations positives entre les concentrations sériques d'APFO et le taux de cholestérol total après l'ajustement des facteurs de confusion (Sakr et coll., 2007b).

Les études sur les travailleurs affectés à la production de substances fluorées dans les usines américaines et européennes de 3M Company (Olsen et Zobel, 2007) ont révélé des résultats incohérents en ce qui a trait à l'association entre l'APFO, le cholestérol et les lipoprotéines. Aucune association entre les concentrations sériques d'APFO et les lipides plasmatiques (mesurés sous forme de triglycérides, de HDL, de LDL et de cholestérol total) n'a été observée dans un sous-échantillon de Canadiens dans le cadre de l'ECMS (cycle 1, 2007-2009) (Fisher et coll., 2013). Une étude sur l'exposition professionnelle (Olsen et coll., 2012) a permis d'observer une hausse du taux de cholestérol HDL et une diminution du rapport

entre le cholestérol total et le cholestérol HDL, et n'a démontré aucun changement dans les taux de cholestérol total et de cholestérol non HDL. Dans le cadre du C8 Health Project, on a constaté des associations entre les concentrations sériques d'APFO et différents composants sanguins, comme une augmentation des taux de cholestérol, chez des enfants et des adultes (Steenland et coll., 2009, Frisbee et coll., 2010, Kerger et coll., 2011). On a également observé des associations avec les lipoprotéines (LDL, HDL), bien que celles-ci soient incohérentes entre les études. On a par ailleurs constaté une association positive avec le cholestérol dans la population américaine générale (Nelson et coll., 2010), alors qu'une autre étude transversale réalisée dans la vallée du Mid-Ohio n'a pas permis de découvrir une telle association (Emmett et coll., 2006b). Une étude longitudinale menée auprès de 560 adultes (de 2005 à 2006, avec un suivi en 2010) a indiqué que le taux de cholestérol LDL diminuait avec la diminution des concentrations sériques d'APFO. On a constaté une tendance similaire (mais qui n'est pas statistiquement significative) pour le taux de cholestérol total; aucun changement n'a toutefois été dénoté pour le cholestérol HDL ou les triglycérides (Fitz-Simon et coll., 2013).

Dans l'ensemble, malgré une incohérence sur le plan de l'exposition et des effets observés, les données d'études transversales et longitudinales examinées dans le paragraphe précédent indiquent un certain niveau d'association entre les concentrations sériques d'APFO et le taux de cholestérol total ou de cholestérol LDL observé chez différentes populations. L'association était généralement plus forte dans la population générale que chez les travailleurs. Cet écart pourrait tenir à l'absence de concentrations sériques d'APFO inférieures dans les populations exposées au travail comparativement à la population générale, dont l'exposition à l'APFO est plus variable (de faible à élevée). En tenant compte du poids de la preuve, le C8 Science Panel (2012a) a conclu qu'il y avait probablement un lien entre une cholestérolémie élevée et l'APFO. L'importance clinique est toutefois incertaine, compte tenu des incohérences des résultats, du mécanisme d'action inconnu, des limites inhérentes au modèle d'étude et de la faible ampleur des changements. Plus précisément, les conclusions et les associations qui ont été constatées dans les études de cohortes sont limitées par le risque d'erreurs de sélection et de mauvaise classification ainsi que les variables incontrôlées, puisqu'on a perdu certaines associations lors de la stratification par endroit des participants (Costa et coll., 2009; Winquist et Steenland, 2014).

9.1.2.3 Perturbations thyroïdiennes

Des effets non uniformes sur les concentrations d'hormones thyroïdiennes ont été observés dans les populations exposées à l'APFO. Une étude sur l'exposition professionnelle réalisée auprès de 552 employés de trois usines différentes a révélé qu'il y avait une association négative entre l'APFO et la thyroxine libre, ainsi qu'une association positive entre l'APFO et la triiodothyronine après l'ajustement des facteurs confusionnels (Olsen et Zobel, 2007). Aucun changement n'a toutefois été apporté pour le SPFO, et les auteurs ont indiqué qu'ils n'avaient établi aucun lien entre l'APFO et les hormones thyroïdiennes, car les résultats étaient inconsistants et se situaient dans les valeurs normales. Par ailleurs, deux autres études sur l'exposition professionnelle (Olsen et coll., 1998, 2003 b) n'ont révélé aucun lien important entre l'APFO et les taux de T3, de T4 ou de TSH. Plusieurs études transversales (le C8 Health Project et l'enquête NHANES) ont évalué la relation entre l'exposition environnementale à l'APFO et les fonctions thyroïdiennes. Ces études ont démontré des altérations dans les taux de thyroxine, le transfert de la T3, la sérum-albumine, l'hypothyroïdie chez les enfants et la maladie thyroïdienne chez les femmes (Chan et coll., 2011; Knox et coll., 2011b; Lopez-Espinosa et coll., 2012). La temporalité ne peut toutefois pas être établie avec le modèle d'étude et il est impossible de connaître les concentrations sériques de l'APFO avant le développement de la maladie

thyroïdienne. Une étude menée en Corée du Sud (Kim et coll., 2011) a établi une corrélation positive entre les concentrations sériques d'APFO chez la mère et les taux de TSH chez le fœtus (mais pas des taux de T3 ou de T4) après l'ajustement des covariables.

9.1.2.4 Hypertension et effets cardiovasculaires

Des études transversales et de cohorte (Sakr et coll., 2007a; Costa et coll., 2009; Steenland et coll., 2010b) n'ont établi aucun lien constant entre les troubles cardiovasculaires et l'APFO. Par ailleurs, une étude de cohorte occupationnelle (Lundin et coll., 2009) a permis d'associer les longues expositions à l'APFO à un risque accru de maladie cérébrovasculaire, alors que des études transversales de la population américaine générale (Shankar et coll., 2012; Min et coll., 2013) les associaient à un risque de maladie cardiovasculaire, de maladie artérielle périphérique, de tension artérielle systolique et de marqueur d'inflammation. Ces résultats équivoques n'ont pas été confirmés dans d'autres études transversales (Leonard et coll., 2008; Sakr et coll., 2009; Steenland et Woskie, 2012) ni dans une autre étude transversale menée auprès de la population générale (Melzer et coll., 2010). Le C8 Science Panel a conclu qu'il n'y avait probablement aucun lien entre l'exposition à l'APFO et un diagnostic d'hypertension artérielle et d'une maladie coronarienne (y compris un infarctus du myocarde, une angine et un pontage coronarien) (C8 Science Panel, 2012a).

9.1.2.5 Effets sur les reins

Bien qu'on ait observé un lien entre les effets nocifs sur les reins et l'APFO, plusieurs facteurs limitent la généralisation des résultats à la population générale. Une étude de cohorte sur la mortalité menée auprès de 5 791 employés d'une usine de DuPont Chemical (Steenland et Woskie, 2012) a démontré un risque accru de développer une maladie rénale. Ce niveau de preuves ne permet pas de faire un lien de causalité entre une réduction de la fonction rénale et l'exposition à l'APFO, notamment parce qu'une altération de la fonction rénale pourrait entraîner une hausse des concentrations sériques de l'APFO. De même, si l'APFO induit des effets nocifs sur les reins, les concentrations élevées d'APFO sont susceptibles de modifier la fonction rénale. En outre, l'étude sur l'exposition professionnelle n'a permis d'observer qu'un petit nombre de cas (tel que l'attestait la grande marge d'erreur), et plusieurs travailleurs ont été perdus de vue pendant le suivi, augmentant ainsi le risque de biais de sélection. L'étude n'a pas pu par ailleurs s'appuyer sur les résultats d'une autre étude de cohorte non publiée menée dans la même région (C8 Science Panel, 2012a).

9.1.2.6 Diabète

Le lien possible entre l'APFO et le diabète a fait l'objet d'un examen dans certaines études sur la mortalité menées auprès de travailleurs qui étaient exposés à l'APFO dans le cadre de leurs activités professionnelles (Leonard et coll., 2008, Lundin et coll., 2009, Steenland et Woskie, 2012), ainsi que dans deux études environnementales sur la prévalence du diabète menées dans le cadre du C8 Health Project (MacNeil et coll., 2009, Groupe d'experts scientifiques du projet C8, 2012b). Les résultats des études sur l'exposition professionnelle des employés d'une usine de l'entreprise 3M Company située à Cottage Grove, au Minnesota, et de l'usine de polyfluorimère de DuPont, étaient incohérents. Étant donné que le diabète n'est généralement pas une maladie mortelle (et que celle-ci n'est pas nécessairement indiquée sur les certificats de décès) et que la mortalité n'est peut-être pas la meilleure façon d'étudier le diabète (C8 Science Panel, 2012b), les résultats fondés sur la prévalence du diabète dans les populations résidentielles exposées à l'APFO ne sont peut-être pas fiables. Les données disponibles provenant des études environnementales transversales menées dans le cadre du C8 Health Project (MacNeil et coll.,

2009, C8 Science Panel, 2012b) suggèrent qu'il n'existe aucun lien entre l'APFO et le diabète de type II. De plus, aucun lien entre les concentrations sériques d'APFO et la fonction métabolique (calculées à l'aide des taux de glucose à jeun et d'insuline) n'a été observé dans un sous-échantillon de Canadiens lors du cycle 1 de l'ECMS (Fisher et coll., 2013).

9.1.2.7 Immunodépression

Les études auprès de populations exposées à la substance dans l'environnement ont révélé des liens entre les concentrations d'APFO et la diminution des anticorps contre différentes maladies, mais l'influence de l'exposition à l'APFO sur l'immunodépression clinique (c.-à-d. l'incidence de maladies) semble plus incertaine. Une étude menée auprès d'enfants a permis d'établir une relation inverse entre la réponse immunitaire et l'exposition aux SPFA (Grandjean et coll., 2012; Grandjean et Budtz-Jørgensen, 2013), et d'observer une corrélation négative entre l'exposition prénatale à l'APFO et les concentrations d'anticorps antidiphtériques. On a associé la concentration deux fois plus élevée d'APFO chez les enfants de cette population aux probabilités accrues de ne pas atteindre des taux normaux d'anticorps protecteurs pour le tétanos et la diphtérie à la suite de vaccination à l'âge de 7 ans (Grandjean et coll., 2012; Mogensen et coll., 2015b) et de 13 ans (Grandjean et coll., 2017), bien que les niveaux d'anticorps aient augmenté à l'âge de 13 ans comparativement à 7 ans. La nature prospective de l'étude, la taille de l'échantillon, le faible risque de biais de sélection des participants et les objectifs définis permettent d'obtenir des résultats pertinents pour la population étudiée; l'application à d'autres populations est toutefois discutable, puisque l'exposition accrue à d'autres agents immunosuppresseurs pouvant se trouver dans cette région (îles Féroé) n'a pas été prise en considération dans l'étude. De plus, une partie de la cohorte des jeunes de 13 ans avait reçu des vaccins de rappel pendant les consultations en salle d'urgence, ce qui peut accroître la variance associée à la méthodologie (Grandjean et coll., 2017). Une exposition accrue à l'APFO a également été associée à une diminution des anticorps contre la rubéole chez les enfants d'une cohorte de naissance prospective en Norvège (2007-2008; Granum et coll., 2013) et la grippe (pour le virus de type A/H3N2 seulement). On a également observé un risque plus élevé de ne pas atteindre le seuil reconnu de la grippe A/H3N2 (Looker et coll., 2014). Une étude de cohorte prospective de femmes enceintes menée entre 2002 et 2005 au Japon (Okada et coll., 2012) a révélé que la quantité d'IgE dans le sang du cordon ombilical diminue avec l'exposition de la mère à l'APFO chez les nourrissons de sexe féminin.

Une cohorte danoise (1996–2002) (Fei et coll., 2010a) n'a pas associé des hospitalisations pour des infections à l'exposition prénatale aux SPFA; on a toutefois observé des associations positives entre l'exposition de la mère à l'APFO et le taux d'incidence de rhumes et de gastroentérites dans la cohorte de naissances norvégienne (Granum et coll., 2013).

Les différentes études présentent un certain niveau de cohérence, puisqu'elles ont généralement permis d'observer un lien entre l'exposition environnementale à l'APFO et les effets immunomodulateurs chez les enfants de différentes ethnies. La diversité des contextes de l'étude et la nature prospective des modèles d'étude par observation diminuent les risques d'associations erronées et permettent de mieux généraliser les résultats. La taille de l'ensemble des données demeure toutefois relativement petite avec seulement cinq études, qui ont toutes été menées par observation. De plus, le risque de confusion résiduelle, de biais et de résultats liés au hasard ne peut être écarté. Bien que les études examinaient les effets sur le système immunitaire, les résultats n'étaient pas précis (différents effets mesurés), aucune relation claire entre les doses et la réponse n'a été établie et la plupart des associations étaient faibles. Les données comportaient souvent des résultats conflictuels et des variations entre les sexes, les immunoglobulines microbiennes spécifiques, les SPFA, les infections, l'exposition de la mère par

rapport à celle de l'enfant et le niveau de scolarité des enfants et d'autres caractéristiques. Ces failles empêchent la conclusion d'un mécanisme de facteurs de cause. De plus, la nature de l'association demeure imprécise. De même, dans un examen systématique et critique des données épidémiologiques sur le lien entre divers résultats cliniques liés au système immunitaire et l'exposition à l'APFO et au SPFO, Chang et coll. (2016) ont conclu que les données épidémiologiques disponibles ne suffisent pas à tirer une conclusion au sujet d'un lien de causalité. Les auteurs ont recommandé qu'on mène d'autres études pour confirmer ces associations potentielles, notamment de grandes études prospectives assorties d'une évaluation de l'exposition répétée dans des populations indépendantes. Par ailleurs, le National Toxicology Program des États-Unis a procédé à un examen systématique de la documentation relative à l'immunotoxicité induite par l'APFO et a conclu que l'APFO est présumé constituer un danger pour le système immunitaire de l'humain. Cette conclusion repose, d'une part, sur la valeur probante modérée des données chez l'humain et, d'autre part, sur la valeur probante élevée de données indiquant une immunodépression causée par l'APFO chez les animaux de laboratoire (voir la section 9.2.2.3), le tout envisagé sous l'angle de la plausibilité biologique (NTP, 2016).

9.1.2.8 Maladie auto-immune

Le C8 Science Panel (étude non publiée) a découvert qu'une exposition cumulative accrue à l'APFO augmentait le risque de développer une maladie intestinale inflammatoire, une constatation qui a été alimentée par l'établissement d'associations avec la colite ulcéreuse. Le C8 Science Panel a conclu qu'il y avait probablement un lien entre l'APFO et la colite ulcéreuse (C8 Science Panel, 2012c). Il n'y a toutefois pas de risque de biais de sélection, car le groupe d'experts a été en mesure de n'inclure qu'une seule partie de l'échantillon de la population, puisqu'il ne comptait que les participants dont les dossiers médicaux étaient accessibles et pour lesquels il était possible de calculer des estimations d'exposition. Ces résultats sont préoccupants et devraient être corroborés par de futures études.

9.1.3 Cancérogénicité

Plusieurs études de cohorte sur l'exposition professionnelle et environnementale à l'APFO ont été menées. Les études américaines sont considérées comme étant les études de plus haute qualité, car elles sont fondées sur des registres comportant tous les résidents d'une zone d'étude; elles ont été réalisées dans les districts présentant de grands contrastes mesurés de concentrations d'APFO dans l'eau; elles étaient liées aux données des registres du cancer; elles comportaient un vaste échantillon de population; et elles ont été ajustées afin de tenir compte des facteurs confusionnels.

Une étude de cas a été menée auprès des résidents du Mid-Ohio vivant près de l'usine de fabrication de Teflon de l'entreprise DuPont afin d'examiner le lien entre le cancer et l'exposition à l'APFO par l'absorption d'eau potable. L'étude a révélé que les concentrations élevées d'APFO étaient associées aux cancers des testicules à certains endroits (Vieira et coll., 2013). Parmi les effets cancérogènes, la probabilité de développer un cancer des testicules était uniquement élevée dans l'une des deux régions présentant une concentration élevée d'APFO dans l'eau potable. L'étude n'a mis en lumière aucune hausse statistiquement significative de la probabilité de développer un cancer chez le nombre total de résidents exposés, dans les autres districts ou dans toute catégorie de niveau de dose (sauf en ce qui concerne la catégorie de dose maximale). L'incidence du cancer du rein a augmenté de façon importante dans l'un des districts et dans les deux niveaux plus élevés d'exposition individuelle. Aucune association importante n'a été signalée pour les cancers du sein, de la prostate et des ovaires ainsi que pour le lymphome non hodgkinien. Bien que cette étude démontre certains liens entre le cancer et l'exposition à l'APFO,

la signification des résultats reliés aux cancers demeure incertaine, car aucune relation dose-réponse n'a été observée, la variabilité des estimations du risque était élevée, le nombre de cas était peu élevé, plusieurs effets avaient été calculés selon deux approches de modélisation (géographique et individuelle) et il y avait un risque de biais de classification de l'exposition (le manque de renseignements sur les antécédents résidentiels à tenir compte en ce qui a trait à la durée d'exposition, à la latence, à la migration et à d'autres enjeux concernant le moment d'exposition par rapport au cancer). L'analyse géographique (les résultats de l'incidence du cancer testiculaire dans l'étude menée au Mid-Ohio) portait sur les biais et le risque de confusion inhérents aux études écologiques.

On a associé l'exposition cumulative à l'APFO (estimations rétrospectives de concentrations sériques logarithmiques) au risque accru de déclaration de cancers des testicules, du rein et de la thyroïde chez une vaste cohorte (n = 32 254) de participants du C8 Health Project et d'employés de l'usine de fabrication de Teflon de l'entreprise DuPont âgés de 20 ans et plus (moyenne de 53 ans) après la stratification selon l'âge et l'ajustement des facteurs liés au tabagisme, à la consommation d'alcool, au sexe et à l'éducation (Barry et coll., 2013). Certains cas faisaient également partie des études de Barry et coll. (2013) et de Vieira et coll. (2013). Les associations qui étaient vraisemblablement moins attribuables au hasard uniquement (les valeurs p inférieures) étaient celles entre la concentration sérique logarithmique cumulative d'APFO et les risques de développer un cancer des testicules (selon les approches géographiques et individuelles à l'égard de l'étude de l'eau du district) et un cancer du rein (selon l'analyse résidentielle et l'approche individuelle). On a considéré que les associations avec le cancer de la thyroïde et le mélanome étaient liées au hasard en raison du manque de statistiques. Les associations étaient toutefois incohérentes entre les quartiles et les scénarios d'exposition (p. ex., résidentielle et géographique) après une période de suivi (avec très peu ou pas de cas de cancer des testicules depuis 2005, alors que les taux historiques indiquaient la prévision d'une incidence de cinq cas) et de perte en ce qui concerne les risques de cancer des testicules, du rein et de la thyroïde, comparativement avec les taux de la population américaine générale. En outre, l'IC à 95 % des ratios de hasard était importante, les tendances des risques de cancer des testicules, du rein et de la thyroïde ont été vraisemblablement attribuées au hasard dans au moins un scénario d'exposition, Barry et coll. (2013) ont mentionné la vraisemblance de l'exposition et des erreurs de classification des résultats, et les tendances signalées pour les cancers des testicules reposaient sur seulement six cas dans le groupe exposé à une dose élevée (C8 Science Panel, 2012 b; Barry et coll., 2013).

Une autre étude sur l'exposition professionnelle réalisée auprès de travailleurs du Minnesota a permis d'observer un risque accru de mortalité liée au cancer de la prostate; l'incertitude persiste toutefois en raison du nombre peu élevé de cas, ce qui entraîne un manque de précision dans les estimations des risques (Lundin et coll., 2009). Aucun excès statistiquement significatif de décès liés au cancer du rein, du foie, du pancréas, des testicules, de la thyroïde ou du sein n'a été signalé au cours d'une autre étude sur l'exposition professionnelle menée en Virginie-Occidentale (Leonard et coll., 2008) ou au cours de la période de suivi de six ans de cette cohorte, à l'exception d'un taux de mortalité excessif lié au cancer du rein (Steenland et Woskie, 2012). Il faut interpréter ces résultats avec prudence, car ceux-ci étaient reliés à un nombre peu élevé de cas, et le risque de biais de sélection était considérable.

Une étude de cohorte prospective réalisée auprès de la population générale du Danemark n'a permis de déceler aucune hausse de l'incidence du cancer de la prostate, de la vessie, du pancréas ou du foie, alors que les concentrations plasmatiques d'APFO (concentration plasmatique chez des hommes atteints du cancer : 6,8 ng/mL [5 à 95 % percentiles : 3,1 à 14,0]; des femmes atteintes du cancer : 6,0 ng/mL [5 à 95 % percentiles : 2,6 à 11,0]) étaient

généralement inférieures à celles des cohortes américaines (moyenne de 76,5 ng/mL (SD = 208) en ce qui concerne la concentration sérique chez les hommes et de 42,3 ng/mL (écart-type = 118) chez les femmes d'une population d'une communauté exposée selon Frisbee et coll. [2009]; et aussi élevé qu'une moyenne de 2,210 ng/mL (écart-type = 6,4) dans le sérum des employés de fabrication d'APFO tel que le rapportent Olsen et Zobel [2007]) (Eriksen et coll., 2009). De plus, une petite étude de cas-témoins réalisée chez les Inuits du Groenland (Bonefeld-Jorgensen et coll., 2011) n'a fourni aucune preuve d'une relation entre l'APFO et le cancer du sein.

Le C8 Science Panel (2012b) a évalué le lien probable entre l'exposition à l'APFO et le cancer. Le « lien probable » défini par le groupe d'experts scientifiques signifie « qu'il est plus probable qu'improbable qu'il existe un lien entre l'exposition à l'APFO et une maladie humaine donnée parmi les membres d'un groupe compte tenu des données scientifiques disponibles ». Les cancers du rein et des testicules constituaient les types de cancers particuliers sur lesquels l'association était fondée. Il est toutefois impossible de déterminer la relation causale, puisque l'ensemble des données comportait des incohérences et que les risques de cancer étaient équivoques dans les études (manque de cohérence). En outre, l'interprétation du risque accru observé de formation de cancers du rein et des testicules est limitée par le risque de confusion résiduelle (parce que le modèle ne comprenait pas toutes les covariables et les autres expositions aux autres contaminants), les nombres peu élevés de cas, les incertitudes quant à la caractérisation de l'exposition (laquelle était estimée approximativement en fonction de la résidence dans une certaine zone) et le nombre élevé de résultats compris dans les modèles, augmentant ainsi la vraisemblance de résultats liés au hasard. De même, les auteurs d'un examen critique et systématique des études épidémiologiques sur le lien entre le risque de cancer chez l'humain et l'exposition à l'APFO et au SPFO jugent que les données épidémiologiques ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien causal entre le cancer chez l'humain et l'exposition à ces deux substances (Chang et coll., 2014). Compte tenu de ces facteurs, il serait prématuré de fonder une recommandation sur le risque de cancer dans les études épidémiologiques sans avoir mieux compris la causalité possible entre l'APFO et les cancers observés. On propose de continuer la surveillance des preuves épidémiologiques afin de mieux comprendre la relation entre l'APFO et le risque de cancer.

9.1.4 Toxicité pour le développement et la reproduction

9.1.4.1 Toxicité pour le développement

Selon les données disponibles sur l'âge gestationnel, le poids et la grandeur à la naissance, la circonférence de la tête et de l'abdomen ou de la poitrine, les stades de développement, les fausses couches et les anomalies congénitales, les examens antérieurs des études épidémiologiques sur le développement ont permis de conclure que l'APFO ne devrait pas induire des effets sur le développement des humains (Olsen et coll., 2009). Bien qu'on observe des augmentations du risque de certains de ces résultats dans les études individuelles, il y avait un manque de cohérence entre les études. De nouvelles études environnementales ont démontré une association positive entre l'exposition prénatale à l'APFO et l'obésité chez la progéniture de sexe féminin à l'âge de 20 ans (Halldorsson et coll., 2012), ainsi qu'une association négative entre les concentrations sériques d'APFO chez la mère et le poids à la naissance et les paramètres anthropométriques connexes à la naissance (Apelberg et coll., 2007; Fei et coll., 2007; 2008 b; Andersen et coll., 2010; Maisonet et coll., 2012; Whitworth et coll., 2012a).

Les propriétés obésogènes de l'APFO et d'autres SPFA ont fait l'objet d'une enquête dans le cadre d'une étude de cohorte prospective et d'un suivi à long terme (20 ans) menés auprès de femmes enceintes recrutées dans la cohorte nationale de naissances du Danemark (1988–1989) et

de leur progéniture (Halldorsson et coll., 2012). À l'âge de 20 ans, la progéniture de sexe féminin des mères chez qui l'on avait observé des concentrations sériques élevées d'APFO était plus susceptible d'avoir un excès de poids et d'avoir une circonférence de taille élevée après l'ajustement des facteurs liés à l'éducation de la mère, à l'indice de masse corporelle (IMC), au tabagisme, à l'âge et au poids à la naissance du nourrisson. Cette grande étude longitudinale a également démontré une altération des biomarqueurs sériques se traduisant par une augmentation des concentrations d'APFO chez les mères (une augmentation du taux sérique d'insuline et de leptine et une baisse du taux d'adiponectine sérique chez la progéniture de sexe féminin), ce qui suggère une plausibilité biologique. L'analyse ne comprenait toutefois pas de facteurs confusionnels importants, comme l'activité physique et un régime alimentaire, ce qui est susceptible de donner lieu à des associations erronées. Les auteurs ont également indiqué que le suivi impossible constituait la principale limite de l'étude. Dans le cadre d'une étude de cohorte pancanadienne, les données sur 1 705 couples mère-enfant recrutés dans le cadre de l'Étude mère-enfant sur les composés chimiques de l'environnement (*Maternal Infant Research on Environmental Chemicals*, ou MIREC) n'ont pas permis d'établir un lien entre les concentrations d'APFO dans le plasma maternel durant le premier trimestre et les concentrations de leptine et d'adiponectine dans le sang du cordon ombilical (Ashley-Martin et coll., 2017). Toutefois, les auteurs de l'étude mettent en garde contre l'application des conclusions de l'étude à d'autres populations canadiennes, car la participante moyenne à l'étude était plus âgée, plus instruite, touchait un revenu plus élevé et était moins susceptible de fumer que d'autres femmes qui accouchaient au Canada. D'autres études comportant de meilleurs ajustements et suivis auprès de différentes populations seraient nécessaires afin de confirmer les associations observées.

Les données qui sont actuellement disponibles concernant le lien entre l'APFO et un faible poids à la naissance ne sont pas cohérentes. Certaines études ont signalé des associations positives au sein de la population générale, alors que d'autres études n'ont rapporté aucune association dans la population générale et les communautés qui sont grandement exposées à l'APFO via l'eau potable. Des études longitudinales réalisées auprès de l'ensemble des populations danoise et britannique ont démontré des associations inverses entre les concentrations plasmatiques d'APFO et le poids à la naissance (Fei et coll., 2007; Andersen et coll., 2010; Maisonet et coll., 2012). De même, l'exposition à l'APFO (mesurée sous forme de concentration d'APFO dans le plasma maternel) était inversement associée au poids à la naissance dans l'étude MIREC (Ashley-Martin et coll., 2017). Une petite étude non publiée menée à partir des actes de naissance des participants des cohortes des communautés du C8 Health Project faisant l'objet de suivis a démontré un certain lien entre les concentrations sériques d'APFO et le faible poids à la naissance d'un bébé à terme; les résultats étaient toutefois incohérents et le degré d'importance n'a pas été fourni pour tous les résultats. Ces études représentent des constatations préoccupantes; la validité des résultats doit toutefois encore être confirmée, car ces études présentaient un risque de biais de sélection, de biais de rappel, de résultats liés au hasard, de covariables non contrôlées et d'absence d'une tendance de relation dose-réponse. En outre, aucune association importante entre les concentrations sériques d'APFO ou les concentrations d'APFO dans l'eau et un faible poids à la naissance n'a été décelée dans des études transversales ou dans des communautés grandement exposées (Nolan et coll., 2009; Stein et coll., 2009; Savitz et coll., 2012a; 2012b). Le C8 Science panel a conclu qu'il n'y avait probablement aucun lien entre l'APFO et un faible poids à la naissance (C8 Science Panel, 2011). De même, Bach et coll. (2015) ont conclu, à l'issue d'un examen systématique des données épidémiologiques, que les données existantes sont insuffisantes et ne permettent ni de confirmer ni de nier l'existence d'un lien entre l'exposition aux SPFA et la croissance du fœtus. Toutefois, les chercheurs qui ont appliqué une nouvelle méthode d'examen systématique (appelée méthode du guide de navigation) pour déterminer si l'exposition de

l'APFO pendant le développement a une incidence sur la croissance du fœtus chez l'humain ont conclu qu'il existe suffisamment de preuves que l'exposition mine effectivement la croissance du fœtus (Johnson et coll., 2014). De plus, étant donné qu'on a trouvé que l'APFO était obésogène chez les souris (Hines et coll., 2009) et les humains (Halldorsson et coll., 2012), et qu'on sait que l'exposition *in utero* à de faibles doses d'obésogènes réduit le poids à la naissance (et favorise plus tard l'obésité; Holtcamp, 2012), le lien entre l'APFO et un poids faible à la naissance ne peut être exclu. On recommande donc de surveiller de près les nouvelles études en ce qui a trait à cet effet.

Une enquête sur les différents indicateurs de croissance fœtale en association avec l'exposition à l'APFO a donné des résultats équivoques. Les concentrations d'APFO dans le sang des mères de la cohorte de naissances nationale danoise (1996–2002) ont démontré des associations négatives avec la circonférence abdominale (avec une relation dose-réponse) et la grandeur à la naissance, après l'ajustement de plusieurs facteurs confusionnels pertinents (Fei et coll., 2008b). Comme ces associations ont été obtenues à partir d'importantes bases de données, il y a une possibilité d'erreurs de mesure et de codification des expositions et des résultats. Il y a également un risque de confusion résiduelle, comme les auteurs l'ont indiqué. Une étude transversale de la population générale (n = 293 accouchements simples) du Maryland (Apelberg et coll., 2007) a permis d'observer de faibles associations négatives avec la circonférence de la tête, l'indice pondéral et le poids à la naissance. Ces associations doivent être examinées avec prudence en raison des limites inhérentes au modèle d'étude. De plus, les autres études sur la population générale du Canada (Hamm et coll., 2010) ou du Japon (Washino et coll., 2009) n'ont permis d'établir aucune association entre les concentrations sériques d'APFO chez les mères et le poids à la naissance.

Les résultats des études transversales réalisées auprès de la population générale exposée à l'APFO dans le cadre du C8 Health Project (Fei et coll., 2008a; Hoffman et coll., 2010; Fei et Olsen, 2011; Stein et Savitz, 2011) n'ont pas permis de trouver de preuves concluantes de troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), de troubles d'apprentissage, de troubles du développement moteur ou de problèmes de comportement ou de coordination motrice.

9.1.4.2 Perturbations liées à la puberté et aux hormones sexuelles

Les concentrations sériques d'APFO ont été associées à un retard de puberté chez les jeunes filles (les probabilités sont réduites pour les 2^e, 3^e et 4^e quartiles par rapport au quartile inférieur : retard de 142, 163 et 130 jours en ce qui concerne les premières règles, et retard de 155, de 158 ou de 183 jours en ce qui concerne un taux élevé d'œstradiol ou les premières règles) dans une étude transversale menée dans le cadre du C8 Health Project (Lopez-Espinosa et coll., 2011). De plus, les concentrations sériques d'APFO étaient inversement associées à la testostérone chez les garçons âgés de six à neuf ans de la même étude transversale, mais elles n'étaient associées à aucune hormone sexuelle chez les filles du même groupe d'âge (Lopez-Espinosa et coll., 2016). D'autres examens s'imposent afin d'établir la nature de cette relation et de déterminer les mécanismes qui sont à la base de ces associations. Aucun lien n'a été établi entre l'APFO et les taux sériques d'œstradiol chez les groupes de femmes périménopausées et ménopausées (n = 25 957) du C8 Health Project (Knox et coll., 2011a).

9.1.4.3 Toxicité pour la reproduction

Aucune tendance évidente d'hypertension liée à la grossesse n'a été observée dans les études de cohorte menées auprès des résidentes de la Vallée du Mid-Ohio dans le cadre du C8Health Project et d'une étude transversale réalisée sur le comté de Washington (Savitz et coll., 2012 b; Nolan et coll., 2010; C8 Science Panel, 2011). Inversement, une étude prospective non

publiée présentée par le C8 Science Panel (2011) a examiné des grossesses chez les participantes du C8 Health Project. Les quatre quintiles supérieurs présentaient de plus fortes probabilités d'hypertension liée à la grossesse; il n'y avait toutefois aucun modèle clair de relation dose-réponse. D'après cet ensemble de données, il serait prématuré de conclure qu'il y a un lien entre l'APFO et l'hypertension liée à la grossesse.

Dans l'ensemble, aucun lien défini n'a été établi entre l'APFO et la prééclampsie. Une étude menée auprès de résidentes de la Vallée du Mid-Ohio (des femmes enceintes entre 2000 et 2006) qui étaient exposées à l'eau potable contaminée par l'APFO (Stein et coll., 2009) n'a révélé aucune incidence accrue de prééclampsie. Une seconde étude a toutefois permis d'examiner le risque de prééclampsie parmi les participantes du C8 Health Project de 1990 à 2005 (Savitz et coll., 2012a). On a établi un faible lien entre les cas de prééclampsie signalés par les participantes et les concentrations sériques estimées d'APFO au moment de la grossesse, mais aucune tendance d'une relation dose-réponse n'a été observée. L'association a été renforcée lorsque l'étude a été restreinte aux grossesses survenues après 1999.

Un lien entre l'exposition à l'APFO et une diminution de la fécondité a été observé; les études n'étaient toutefois pas assez étoffées et les résultats n'étaient pas concluants. On a découvert que la diminution de la fertilité (une augmentation du temps d'attente avant une grossesse et des périodes de menstruation irrégulières) était associée aux concentrations plasmatiques d'APFO chez 1 240 femmes paires/nullipares; l'analyse ne comprenait toutefois pas de données liées à plusieurs facteurs de confusion (p. ex., la qualité du sperme, les incidences de fausses couches; Fei et coll., 2009). Une étude de cas-témoin sur des femmes paires qui participaient à l'Étude norvégienne de cohortes d'enfants et de mères a signalé des probabilités accrues d'hypofertilité (un temps d'attente supérieur à 12 mois avant une grossesse), alors qu'il n'y avait pas de risque accru d'hypofertilité chez les femmes nullipares (Whitworth et coll., 2012 b). Une étude de cohorte longitudinale réalisée au Danemark (Vestergaard et coll., 2012) n'a pas associé le temps d'attente avant une grossesse et la fécondité aux concentrations sériques d'APFO chez les femmes nullipares. Le manque d'ajustement des facteurs confusionnels et de cohérence des résultats remet en question le lien entre l'APFO et une baisse de fécondité.

Trois études épidémiologiques ont fait état d'associations entre l'APFO dans le sérum maternel et une diminution de la durée de l'allaitement. Une étude de cohorte prospective a recruté 1 400 femmes enceintes (choisies au hasard parmi 43 045 femmes) au sein de la Cohorte de naissances nationale du Danemark (CNND, 1988–1989) afin de mesurer la concentration d'APFO dans leur plasma (Fei et coll., 2010b). Selon les entrevues téléphoniques, la période d'allaitement durait entre six et 18 mois après la naissance. Le risque d'une période plus courte d'allaitement augmentait avec l'accroissement de la concentration plasmatique d'APFO. Par exemple, le risque (indice de risque ajusté) associé à une période d'allaitement plus courte (en semaines) chez les femmes dont la concentration plasmatique d'APFO de > 7,0 ng/mL était de 1,4 (IC à 95 % : 1,2–1,7) fois plus élevée que chez les femmes présentant une concentration plasmatique d'APFO de < 3,9 ng/mL, après l'ajustement de l'âge de la mère à l'accouchement, l'IMC avant la grossesse, le statut socioéconomique de la mère, la consommation d'alcool et le tabagisme (la tendance d'une augmentation du risque avec l'accroissement de la comparaison au quatrième quartile était également significative). En outre, les probabilités (indice de risque ajusté) de sevrage avant l'âge de six mois étaient 1,23 fois plus élevées (IC de 95 % : 1,1 à 1,3) pour chaque hausse de 1 ng/mL de la concentration plasmatique d'APFO lorsque le modèle était restreint aux femmes multipares (la hausse n'était pas importante chez les femmes primipares), après les ajustements statistiques. On a observé une association similaire en ce qui a trait au sevrage avant l'âge de trois mois. Il serait toutefois nécessaire de mener d'autres études afin d'appuyer ces résultats, puisque la concentration plasmatique d'APFO n'a été mesurée qu'une

seule fois, que seules 18 % des femmes admissibles ont participé à l'étude de CNND, qu'il y a un risque d'erreur de rappel des résultats (les mères pouvaient ne pas avoir déclaré de façon précise la date de sevrage) et que les auteurs n'ont pas exclu la possibilité qu'une causalité inverse puisse expliquer l'association (d'autant plus que cette association n'a pas été observée chez des femmes primipares et que les femmes ayant allaité plus longtemps leur bébé sont plus susceptibles de répéter l'expérience avec leurs prochains nourrissons, et que l'APFO est excrété dans le lait maternel, diminuant ainsi la concentration plasmatique). Dans une étude de cohorte longitudinale portant sur 468 femmes enceintes, recrutées dans le cadre de la cohorte prospective de la grossesse et de la naissance appelée Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) dans la région de Cincinnati, en Ohio, Romano et coll. (2016) ont mesuré les concentrations sériques d'APFO, de SPFO, d'acide perfluorononanoïque et de sulfonate de perfluorohexane. L'information sur la durée de l'allaitement a été obtenue lors d'entrevues téléphoniques tenues tous les trois mois, jusqu'à ce que l'allaitement soit interrompu. On a observé un lien entre une concentration sérique d'APFO plus élevée chez la mère et une durée plus courte de tout allaitement (peu importe qu'il y ait eu supplémentation sous forme de préparation lactée pour nourrisson, de liquides ou d'aliments solides), même après contrôle de l'allaitement antérieur. Les femmes de la cohorte présentaient des concentrations sériques moyennes d'APFO supérieures à celles des femmes enceintes prenant part à l'étude NHANES. On notera qu'aucun lien n'a été observé entre l'exposition à l'APFO et l'allaitement maternel exclusif; les auteurs ont laissé entendre que les faibles taux d'allaitement maternel exclusif dans cette cohorte tiennent probablement à d'autres facteurs. Dans une étude plus vaste portant sur 1 130 dyades mère-enfant issues de deux cohortes de naissance recrutées aux îles Féroé, Timmermann et coll. (2016) ont mesuré les concentrations sériques maternelles d'APFO, de SPFO, de sulfonate de perfluorohexane, d'acide perfluorononanoïque et d'acide perfluorodécanoïque. La durée de l'allaitement maternel, définie comme la somme de l'allaitement maternel exclusif et conjugué, était signalée au moment d'une entrevue tenue lorsque l'enfant atteint l'âge de cinq ans ou après 18 mois. Un lien a été observé entre l'APFO dans le sérum maternel et la durée de l'allaitement total et exclusif; toutefois, même si les auteurs ont tenu compte de l'influence d'autres produits chimiques environnementaux (p,p'-DDE et biphényles polychlorés), ils n'ont pas recueilli suffisamment d'information pour contrôler l'allaitement maternel antérieur. Aucune des études n'a mesuré l'APFO dans l'eau potable.

Les études sur les liens entre l'exposition à l'APFO et la qualité du sperme ou les taux d'hormone sont rares, incohérentes et doivent être corroborées par des études de plus grande envergure afin d'être en mesure de mieux déterminer s'il y a bel et bien une relation. Une étude transversale réalisée auprès de 256 hommes de Durham, en Caroline du Nord, a révélé une corrélation positive entre les concentrations plasmatiques d'APFO et les taux sériques d'hormone lutéinisante. Il a toutefois été impossible de trouver un lien entre l'APFO et les mesures de qualité du sperme (Raymer et coll., 2012). On a été en mesure d'établir un lien positif entre l'APFO et la motilité du sperme chez un groupe d'hommes d'un pays, mais pas dans les deux autres pays étudiés (Groenland, Pologne et Ukraine). L'auteur a indiqué que le résultat positif pourrait être attribuable aux résultats liés au hasard (Toft et coll., 2012). Une étude prospective a suggéré que l'exposition *in utero* aux SPFA pourrait avoir une incidence sur la qualité du sperme et les concentrations des hormones liées à la reproduction des hommes adultes; le mode de sélection des participants soulève par ailleurs des préoccupations (Vested et coll., 2013).

Compte tenu du poids de la preuve, il est impossible d'exclure l'existence d'effets nocifs possibles de l'APFO sur le développement et la reproduction. D'importantes études de cohortes d'enfants de mères présentant des concentrations sériques élevées d'APFO ont signalé un risque accru d'une circonférence abdominale et d'une grandeur et d'un poids moins élevés à la

naissance, ainsi qu'un surpoids et un large tour de taille 20 ans après la naissance. Ces résultats s'appuient sur les effets sur les biomarqueurs sériques (l'insuline, la leptine et l'adiponectine). En outre, des études ont permis d'observer une toxicité pour la reproduction, quoique dans une moindre mesure. Des études longitudinales ont associé le niveau supérieur d'exposition à l'APFO à un risque accru d'hypertension liée à la grossesse, de prééclampsie, de période plus courte d'allaitement, de qualité altérée de sperme et de fécondité réduite. Cependant, l'ensemble des données liées à chaque résultat individuel demeure relativement restreint, et les conclusions définitives sur la relation entre les résultats pour la reproduction et le développement et l'exposition à l'APFO sont principalement limitées par un manque de cohérence dans les résultats et une possibilité de confusion. Ces limites ne permettent pas de déterminer la nature de l'association pour le moment.

9.2 Effets chez les animaux de laboratoire

La grande majorité des études chez les animaux ont indiqué que l'exposition à l'APFO a été effectuée avec son sel d'ammonium (PFOA). On présume que les études qui n'ont pas identifié le sel utilisé dans le cadre de leur examen ont employé le sel d'ammonium étant donné qu'il s'agit du seul composé qui a été utilisé dans les études faisant mention du sel de l'APFO. Aucune étude n'a indiqué si la dose administrée renvoyait au composé de l'APFO ou particulièrement à l'ion de l'APFO, qui se distingue du sel d'ammonium. Les résumés décrits ci-après utilisent les concentrations et les doses indiquées par les auteurs. Cette approche est également utilisée dans le cadre des évaluations quantitatives; toutefois, comme l'ion de l'APFO compose 96 % du poids molaire de l'APFO et qu'il est libéré du composé à l'exposition, l'utilisation de doses de PFOA et d'APFO de manière interchangeable n'engendrait que des différences quantitatives mineures.

9.2.1 Toxicité aiguë

Les études sur la toxicité aiguë du PFOA et de l'APFO indiquent des valeurs de DL₅₀ orale de >500 et 680 mg/kg p.c. respectivement chez les rats mâles CD et Sprague-Dawley (Glaza, 1997), 250–500 mg/kg p.c. et 430 mg/kg p.c. respectivement chez les rats femelles CD et Sprague-Dawley (Dean et Jessup, 1978; Glaza, 1997) et <1 000 mg/kg chez les rats Sherman-Wistar des deux sexes (Gabriel, 1976).

Aucune mortalité n'a été rapportée chez les rats Sprague-Dawley des deux sexes à la suite de l'exposition par inhalation à l'APFO à une dose de 18 600 mg/m³ pendant une heure (Rusch, 1979).

Les valeurs de DL₅₀ cutanée chez les lapins correspondaient à >2 000 mg/kg p.c. ou 4 300 mg/kg p.c. (Glaza, 1995; Kennedy, 1985). Des valeurs plus élevées ont été obtenues chez les rats avec l'administration d'une DL₅₀ de 7 000 mg/kg p.c. chez les mâles et de 7 500 mg/kg p.c. chez les femelles (Kennedy, 1985).

La section 9.2.5.5 analyse les études sur les troubles aigus de développement neurologique.

9.2.2 Exposition à court terme

Les études qui traitent de la toxicité de l'APFO après une exposition orale à court terme ont permis de déterminer trois principales cibles, soit les effets sur la reproduction et le développement (résumés à la section 9.2.5), les effets hépatiques et les effets sur les lipides sériques. Le retard du développement des glandes mammaires semble être la cible la plus sensible avec une dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) de 0,001 mg/kg p.c. par jour (concentration sérique d'APFO : 74,8 ng/mL; aucune dose sans effet nocif observé [NOAEL])

chez les souris (White et coll., 2011) (voir la section 9.2.5.1). Les LOAEL les plus faibles pour l'évaluation des effets hépatiques étaient de 0,15 mg/kg p.c. par jour chez les souris adultes (Kennedy, 1987; NOAEL de 0,05 mg/kg p.c. par jour). Des effets sur les lipides sériques ont été observés à $\geq 0,3$ mg/kg p.c. chez les rats (Loveless et coll., 2006, 2008). La présente section abordera en grande partie ces principaux effets observés aux doses minimales et ne traitera que brièvement des autres types de changements observés chez les animaux.

9.2.2.1 Effets hépatiques

L'hypertrophie hépatocellulaire chez les rats et les souris mâles (Perkins et coll., 2004; Loveless et coll., 2008) et une augmentation du poids du foie chez les rats (Kennedy, 1987) et les souris (Loveless et coll., 2006) constituaient les effets hépatiques observés aux doses minimales dans le cadre d'études à court terme. La présente section exposera plus en détail ces études et ne traitera que brièvement des autres effets hépatiques observés à des doses plus élevées.

La LOAEL la plus faible liée au poids du foie a été administrée chez les rats exposés *in utero* à 0,1 mg/kg p.c. par jour pendant les jours de gestation (JG) de 1 à 17; la section 9.2.5.4 comprend de plus amples détails sur cette étude. Chez les adultes, les études qui ont observé des augmentations de poids du foie aux doses les plus faibles sont les études de Loveless et coll. (2006; avec une LOAEL de 0,3 mg/kg p.c. par jour) et de Kennedy (1987; avec une LOAEL de 0,15 mg/kg p.c. par jour et une NOAEL de 0,05 mg/kg p.c. par jour). Ces études sont présentées ci-dessous.

Une LOAEL de 0,3 mg/kg p.c. par jour (sans NOAEL) a été déterminée chez les souris CD-1 mâles ($n = 10$ /dose) à la suite d'une exposition orale à l'APFO (0, 0,3, 1, 3, 10 ou 30 mg/kg p.c. par jour) pendant 14 jours (Loveless et coll., 2006). Différentes préparations d'APFO ont été utilisées (PFOA de type ramifié, linéaire ou ramifié et linéaire). La LOAEL renvoie à un poids du foie relativement accru chez les souris exposées à du PFOA ramifié (la plupart des études exposent les animaux à un mélange de PFOA principalement linéaire). Le poids du foie était également plus élevé chez les rats, mais seulement à une dose administrée à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour. Le poids absolu du foie était considérablement plus élevé dans au moins une forme de PFOA à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour chez les deux espèces. Chez les rats et les souris, les réponses du poids du foie aux formes linéaires et ramifiées de PFOA étaient similaires. Les mêmes chercheurs ont réalisé une étude de 29 jours en utilisant du PFOA linéaire et n'ont constaté aucune augmentation de poids du foie à une dose de 0,3 mg/kg p.c. par jour – le poids absolu du foie augmentait chez les deux espèces à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour et le poids relatif du poids augmentait à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour chez les souris et à ≥ 10 mg/kg p.c. par jour chez les rats (Loveless et coll., 2008). Cette dernière étude comprenait un groupe de récupération (avec une fin d'exposition au 23^e jour de test chez les rats, et au 24^e jour de test chez les souris) qui était exposé à une dose élevée (c.-à-d., 30 mg/kg p.c. par jour). On a encore noté des augmentations de poids du foie à la fin de l'étude chez les deux espèces.

Dans le cadre de l'étude utilisant la LOAEL la plus faible établie pour cet effet (Kennedy, 1987), les rats CD mâles et femelles ont été exposés à l'APFO à des doses de 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 et 30 ppm dans leur nourriture (avec les hypothèses par défaut de Santé Canada de 1 ppm dans la nourriture = 0,05 mg/kg p.c. par jour chez les rats [Santé Canada, 1994], les doses approximatives étaient de 0,0005, 0,0015, 0,005, 0,015, 0,05, 0,15, 0,5 et de 1,5 mg/kg p.c. par jour) pendant 21 jours. Une augmentation du poids absolu et relatif du foie a été observée à $\geq 0,15$ mg/kg par jour chez les rats mâles et femelles, avec une NOAEL de 0,05 mg/kg p.c. par jour. Dans le cadre de la même étude, on a également exposé les rats à l'APFO pendant 14 semaines et observé des augmentations à la plus haute dose (30 ppm dans la nourriture, ce qui équivaut à 1,5 mg/kg p.c. par jour).

Un grand nombre d'études à court terme a permis d'observer des augmentations de poids du foie chez les animaux adultes à des doses plus élevées. Ces effets ont été observés chez les rats (Metrick et Marias, 1977; Goldenthal et coll., 1978a; Staples et coll., 1984; Kennedy et coll., 1986; Biegel et coll., 2001; Perkins et coll., 2004; Cui et coll., 2009), chez les souris (Metrick et Marias, 1977; Liu et coll., 1996; Yang et coll., 2001, 2002; Lau et coll., 2006; Abbott et coll., 2007; Wolf et coll., 2007; DeWitt et coll., 2008; Son et coll., 2008; Qazi et coll., 2010; Yahia et coll., 2010) et chez les singes (Thomford, 2001a; Butenhoff et coll., 2002). Les augmentations de poids du foie semblent généralement réversibles, puisqu'on ne les observait plus après la période d'exposition dans la plupart des études comportant une période de récupération (Palazzolo, 1993; Thomford, 2001a; Butenhoff et coll., 2002; Perkins et coll., 2004). Par contre, dans le cadre d'une étude sur des souris exposées à l'APFO pendant 10 jours, l'effet était toujours observé 10 jours après la fin de l'exposition (Yang et coll., 2001). Des augmentations de poids du foie ont également été observées chez des souris exposées à l'APFO *in utero* ou à l'âge péripubertaire; ces résultats sont présentés à la section 9.2.5.4.

L'étude qui a révélé la formation d'une hypertrophie hépatocellulaire à des doses minimales a exposé des rats Sprague-Dawley mâles (n=10 par groupe) et des souris CD-1 mâles (n=19–20 par groupe) à des doses d'APFO de 0, de 0,3, de 1, de 10 ou de 30 mg/kg p.c. par jour pendant 29 jours (Loveless et coll., 2008). L'incidence et la gravité de l'hypertrophie augmentaient avec la dose, et les effets étaient plus graves chez les souris. Dans le groupe de récupération exposé à des doses élevées, l'hypertrophie a perduré au-delà de la fin de l'étude, malgré la fin de l'exposition à la 23^e (rat) ou à la 24^e (souris) journée de l'étude.

L'étude la plus fiable révélant une NOAEL pour ce qui est du poids du foie et de l'hypertrophie hépatocellulaire a exposé des rats Crl:CD mâles (n = 5 par dose) à des doses de 0, 0,06, 0,64, 1,94 et 6,5 mg/kg p.c. par jour dans la nourriture (Perkins et coll., 2004). L'étude comprenait deux groupes témoins; un groupe témoin nourri en parallèle à des doses élevées et un groupe ayant accès à de la nourriture à volonté. Les rats ont été répartis en groupes sacrifiés exposés pendant quatre, sept ou 13 semaines (n = 15 par dose par durée) et chaque dose (et pour les groupes témoins d'alimentation à volonté) était associée à un groupe de récupération qui était observé pendant huit autres semaines suivant la fin de l'exposition à la treizième semaine (n = 10 par dose). Des augmentations liées à la dose significatives de l'incidence et de la gravité de l'hypertrophie ont été observées (tableau 3). La plupart des rats exposés à $\geq 0,64$ mg/kg p.c. par jour présentaient une hypertrophie jugée minime à légère, dont la gravité était supérieure dans le groupe exposé à des doses élevées pendant 13 semaines; les effets n'ont pas persisté dans les groupes de récupération. L'hypertrophie n'a pas été accompagnée par des lésions dégénératives du foie. Le poids relatif du foie a augmenté à $\geq 0,64$ mg/kg p.c. par jour dans le groupe exposé à l'APFO pendant quatre semaines, et à $\geq 1,94$ mg/kg p.c. par jour à de plus longues durées d'exposition; les effets n'ont pas persisté dans les groupes de récupération. Par conséquent, une NOAEL de 0,006 mg/kg p.c. par jour est dérivée, en fonction de l'absence d'hypertrophie hépatocellulaire.

Tableau 3 : Incidence et gravité de l'hypertrophie cellulaire dans Perkins et coll. (2004)

| Dose (mg/kg p.c. par jour) | Durée d'exposition (semaine) | Degré de gravité de l'hypertrophie | | | |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------|--------|--------|
| | | Aucun | Minimale | Légère | Modéré |
| Groupe témoin nourri à volonté | 4 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| | 13 | 15 | 0 | 0 | 0 |

L'acide perfluorooctanoïque (décembre 2018)

| | | | | | |
|-------------------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 13 (récupération) | 10 | 0 | 0 | 0 |
| Groupe témoin nourri ensemble | 4 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| | 13 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| | 13 (récupération) | S. O. | S. O. | S. O. | S. O. |
| 0,06 | 4 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| | 13 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| | 13 (récupération) | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 0,64 | 4 | 3 | 12 | 0 | 0 |
| | 7 | 3 | 12 | 0 | 0 |
| | 13 | 2 | 13 | 0 | 0 |
| | 13 (récupération) | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 1,94 | 4 | 0 | 7 | 8 | 0 |
| | 7 | 0 | 14 | 1 | 0 |
| | 13 | 1 | 12 | 2 | 0 |
| | 13 (récupération) | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 6,5 | 4 | 0 | 5 | 9 | 0 |
| | 7 | 0 | 6 | 9 | 0 |
| | 13 | 0 | 3 | 12 | 0 |
| | 13 (récupération) | 10 | 0 | 0 | 0 |

Des études à doses plus élevées ont également révélé l'incidence d'une hypertrophie hépatocellulaire chez les souris (Yahia et coll., 2010) et les rats (Metrick et Marias, 1977; Goldenthal et coll., 1978a; Cui et coll., 2009).

Des études à court terme ont permis d'observer d'autres effets histologiques sur le foie à des doses plus élevées, dont une nécrose monocellulaire et focale chez les souris (Loveless et coll., 2008; Yahia et coll., 2010) et les rats (Metrick et Marias, 1977; Goldenthal et coll., 1978a; Loveless et coll., 2008; Cui et coll., 2009); une augmentation de la mitose chez les souris (Yahia et coll., 2010); une calcification légère chez les souris (Yahia et coll., 2010); un gonflement cytoplasmique des hépatocytes chez les rats (Metrick et Marias, 1977); et une vacuolisation cytoplasmique chez les rats (Cui et coll., 2009). Des effets histologiques ont également été observés sur les foies de rats exposés à l'APFO pendant deux ans, lesquels sont présentés à la section 9.2.3.

Des changements dans les taux sériques des marqueurs de lésions au foie ont été observés chez les souris exposées à des doses plus élevées que les LOAEL liées au poids du foie et à l'hypertrophie hépatocellulaire. Ces effets comprenaient une hausse des taux d'ALT (Son et coll., 2008; Yahia et coll., 2010), d'AST (Son et coll., 2008; Yahia et coll., 2010), de GGT (Yahia et coll., 2010) et d'ALP (Yahia et coll., 2010; Qazi et coll., 2010). On a également observé une hausse des taux d'ALP chez les rats (Kennedy et coll., 1986).

Il a été avancé qu'une alimentation riche en graisses contribue à un risque accru d'hépatotoxicité induite par l'APFO (Tan et coll., 2013). On a administré une dose de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg p.c. par jour d'APFO pendant 40 jours à des souris Balb/c mâles soumises à un régime ordinaire ou riche en graisses. Le régime riche en graisses seul n'a causé aucune lésion au foie; cependant, un régime riche en graisses a exagéré l'hépatotoxicité induite par l'APFO, y compris l'augmentation des concentrations plasmatiques d'AST et d'ALT, l'aggravation de l'hypertrophie hépatocellulaire, l'accumulation et la nécrose de gouttelettes lipidiques et l'inflammation des

cellules inflammatoires. Ces résultats ont été confirmés par une analyse de l'expression génétique et une analyse métabolomique qui ont montré qu'une alimentation riche en graisses combinée à l'APFO perturbait considérablement le métabolisme hépatique en suscitant l'activation des PPAR α et l'inflammation hépatique.

9.2.2.2 Effets sur les lipides sériques

Des altérations des paramètres des lipides sériques figurent parmi les effets observés aux doses d'exposition d'APFO les plus faibles chez des animaux adultes dans des études à court terme. Les effets comprennent les changements du taux de cholestérol HDL, de cholestérol total et de triglycérides. Bien que le taux de cholestérol total et de cholestérol HDL ait diminué dans la plupart des études menées sur les souris (Loveless et coll., 2006, 2008; Qazi et coll., 2010) et les rats (Loveless et coll., 2006, 2008), le taux de cholestérol total (ainsi que celui des phospholipides et des acides gras libres) a augmenté dans une étude à dose élevée menée sur des souris (Yahia et coll., 2010). Bien que certaines études (Loveless et coll., 2006; Yahia et coll., 2010) aient permis d'observer des augmentations des taux de triglycérides chez des souris, une autre étude a constaté des diminutions (Loveless et coll., 2008). Les taux de triglycérides ont diminué dans les deux études menées sur les rats (Loveless et coll., 2006, 2008).

Présentées de façon plus détaillée dans la section 9.2.2.1, les études qui ont permis d'observer des changements dans les lipides sériques aux doses les plus faibles ont toutes les deux été réalisées par Loveless et coll. (2006, 2008). Des LOAEL ont été administrées aux rats à des valeurs de 0,3 mg/kg p.c. par jour en ce qui a trait aux baisses des taux de cholestérol et de triglycérides (Loveless et coll., 2006, 2008), et de 0,3 mg/kg p.c. par jour en ce qui a trait aux baisses des taux de cholestérol HDL (Loveless et coll., 2008; dans l'étude de 2006 par Loveless et coll., la LOAEL était de 3 mg/kg p.c. par jour). La plupart des effets ont seulement été observés à des concentrations plus élevées chez les souris – dans l'étude de Loveless et coll. (2008), les LOAEL s'élevaient à 1 mg/kg p.c. par jour en ce qui concerne le cholestérol HDL, et 10 mg/kg p.c. par jour en ce qui concerne la baisse du taux de cholestérol total et de triglycérides, et la plupart des LOAEL s'élevaient à 3 mg/kg p.c. par jour dans l'étude de Loveless et coll. (2006). Faisaient exception les augmentations des taux de triglycérides, particulièrement chez les souris exposées à l'APFO linéaire et ramifiée, puisque les effets ont été observés à des doses de $\geq 0,3$ mg/kg p.c. par jour.

Les effets sur le cholestérol et le cholestérol HDL ne semblent pas perdurer au-delà de la fin de l'exposition; les taux de cholestérol total et de cholestérol HDL revenaient à des taux proches de ceux des groupes témoins à la fin de l'exposition à une dose de 30 mg/kg p.c. par jour au 23^e jour (rat) ou au 24^e jour (souris) de l'étude de 29 jours (Loveless et coll., 2008). Les taux de triglycérides chez les souris continuaient d'augmenter après la fin de la période d'exposition, alors que chez les rats ces niveaux ne changeaient pas une fois l'exposition terminée comparativement aux rats ayant une exposition continue; dans le cas des deux espèces, les niveaux de triglycérine après la fin de l'exposition étaient significativement plus faibles que chez les témoins.

Loveless et coll. (2006) ont examiné différentes formes d'APFO (ramifié, linéaire ou ramifié et linéaire). La forme linéaire (la forme qui est la plus souvent présentée dans les mélanges d'APFO utilisés dans les études) semblait être associée aux LOAEL chez les rats en ce qui concerne tous les effets lipidiques. Chez les souris, alors que la forme d'APFO n'a pas semblé avoir d'effet sur le cholestérol HDL ou le cholestérol, le mélange linéaire/ramifié semblait être la seule forme n'ayant aucun effet sur les triglycérides.

D'autres études ont permis d'observer des augmentations des taux de triglycérides, de cholestérol total et d'acides gras libres à une dose de 10 mg/kg p.c. par jour chez les souris mères

ICR (Yahia et coll., 2010) ainsi qu'une diminution du taux de cholestérol sérique total chez les souris C57BL/6 mâles (Qazi et coll., 2010).

Il a été avancé qu'une alimentation riche en graisses contribue aux différences observées dans les effets de l'APFO sur les lipides sériques chez les rongeurs par rapport aux humains (Tan et coll., 2013; Rebholz et coll., 2016). Conformément aux études mentionnées ci-dessus, Tan et coll. (2013) ont signalé des diminutions du taux de cholestérol sérique et de triglycérides proportionnelles à la dose chez les souris soumises à un régime alimentaire équilibré, alors que le cholestérol sérique et les triglycérides n'étaient pas touchés par l'APFO chez les souris soumises à un régime riche en graisses. De plus, les souris C57BL/6 mâles et femelles ainsi que les souris BALB/c mâles soumises à un régime riche en graisses contenant 3,5 ppm d'APFO (équivalant à 0,56 mg/kg p.c. par jour) présentaient une augmentation importante du cholestérol plasmatique (Rebholz et coll., 2016). La réaction était plus exagérée chez les souris C57BL/6 que chez les souris BALB/c, phénomène que les auteurs imputent à des effets propres à la souche.

9.2.2.3 Autres effets

D'autres effets que les effets hépatiques et sur les lipides sériques ont été observés dans des études à court terme menées sur des animaux adultes exposés à l'APFO à des doses de ≥ 1 mg/kg p.c. par jour. Les études sont décrites brièvement ci-dessous.

Plusieurs études sur les souris (Yahia et coll., 2010) et les rats (Goldenthal et coll., 1978; Butenhoff et coll., 2004 b; Cui et coll., 2009) ont permis d'observer une augmentation du poids des reins à une dose de ≥ 1 mg/kg p.c. par jour. De nombreuses études ont démontré que les augmentations concernaient seulement le poids relatif, et non le poids absolu, des reins. Les effets étaient également souvent accompagnés par des effets histologiques (Butenhoff et coll., 2004 b; Cui et coll., 2009; Yahia et coll., 2010).

Des changements associés au poids des organes ayant des effets neurologiques sont survenus à des doses de ≥ 3 mg/kg p.c. par jour chez les singes. Ces observations correspondaient à l'augmentation du poids moyen de la glande pituitaire et à une diminution du poids absolu du cerveau (Goldenthal et coll., 1978). Les seuls effets neurologiques observés chez les animaux adultes exposés pendant une courte durée à l'APFO étaient l'activité réduite et la léthargie chez les rats (Cui et coll., 2009).

Des signes d'immunodépression sont survenus à $\geq 0,49$ mg/kg p.c. par jour chez les souris. Plus précisément, Son et coll. (2009) ont signalé une diminution des populations de lymphocytes de la rate (CD4- CD8+, CD4+ CD8+) chez des souris ICR ayant reçu une dose d'au moins 0,49 mg/kg p.c. par jour d'APFO dans l'eau potable pendant 21 jours. Aucune DSENO n'a été relevée. De plus, il a été démontré que l'exposition à l'APFO occasionne la diminution des taux d'immunoglobulines, des changements de la cellularité et des sous-types de cellules immunitaires ainsi que des variations de l'expression de la cytokine (Yang et coll., 2001, 2002; DeWitt et coll., 2008; Loveless et coll., 2008; Son et coll., 2008, 2009; Qazi et coll., 2009, 2010). Une atrophie du thymus et de la rate a également été observée chez les souris (Yang et coll., 2001, 2002; Loveless et coll., 2008; Qazi et coll., 2009; Son et coll., 2009) et des changements histologiques ont été observés dans les organes des rats (Cui et coll., 2009; Qazi et coll., 2009; Son et coll., 2009). Des études menées sur les souris ont également indiqué une possibilité d'hypersensibilité causée par des expositions à l'APFO, une augmentation liée à la dose des teneurs sériques en histamine à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour (Singh et coll., 2012) et un taux élevé d'IgE après la provocation à l'ovalbumine chez les souris exposées par voie cutanée à $\geq 18,75$ mg/kg p.c. d'APFO par jour (Fairley et coll., 2007). Les conclusions qui ressortent du NTP des États-Unis (2016), fondées sur la suppression soutenue de la réponse immunitaire primaire chez la souris, donnent fortement à penser que l'exposition à l'APFO est associée à une immunodépression chez les animaux.

On a observé des effets sur d'autres organes à des doses de ≥ 10 mg/kg de p.c. par jour. Ces effets comprenaient l'hypertrophie et la vacuolisation de la zone glomérulée de la glande surrénale des rats (Butenhoff et coll., 2004b); la congestion pulmonaire, l'épaississement des parois épithéliales, l'infiltration et la vasodilatation des cellules chez les rats (Cui et coll., 2009); l'œdème pulmonaire chez les rats (Kennedy et coll., 1986); et la diminution du poids du cœur chez les singes (Goldenthal et coll., 1978).

Deux études ont rapporté des changements liés aux taux des hormones thyroïdiennes. Butenhoff et coll. (2002) a démontré une diminution des taux de T3 et T4 libres et totaux chez les singes exposés à l'APFO pendant six mois. On a observé des diminutions de concentrations de T4 libre et total à des intervalles réguliers, notamment à la fin de l'exposition des singes à des taux de 10 ou 20 à 30 mg/kg p.c. par jour; à la fin de l'exposition (et non à des intervalles plus précoces), une diminution importante a également été observée pour le T4 total (mais non libre) à une dose de 3 mg/kg par jour. Une diminution de la concentration de T3 libre et total a également été observée à des intervalles réguliers (dont à la fin de l'exposition) chez les singes exposés à une dose se situant entre 20 et 30 mg/kg p.c. par jour; une diminution des concentrations de T3 total (mais pas libre) a également été observée à deux moments au milieu de l'étude, mais non à la fin de l'exposition chez les singes ayant été exposés à des faibles doses. Les effets étaient accompagnés d'augmentations importantes des concentrations de TSH à la fin de l'étude menée chez les singes exposés à 3 ou 10 mg/kg p.c. par jour (aucun effet à une dose élevée). L'étude de détermination des doses de quatre semaines menée sur les singes de Butenhoff (Thomford, 2001b) n'a relevé aucun effet sur les concentrations de TSH ou de T3 ou de T4 total ou libre. Martin et coll. (2007) ont mesuré les concentrations d'hormones thyroïdiennes (T4 totale et libre et T3 totale) chez des rats Sprague-Dawley mâles un jour après l'administration quotidienne de 20 mg/kg p.c. d'APFO ou d'excipient par gavage oral pendant un, trois ou cinq jours. Les niveaux de T4 libre et totale et de T3 totale affichaient tous une baisse considérable aux trois points temporels, mais l'ampleur des diminutions était plus modeste pour la T3 que pour la T4.

De nombreuses études différentes ont démontré des pertes ou des gains de poids. Ces effets ont été observés à des LOAEL de 3 mg/kg p.c. par jour chez les rats (Metrick et Marias, 1977; Goldenthal et coll., 1978; Staples et coll. 1984; Kennedy et coll., 1986; Butenhoff et coll., 2004b; Cui et coll., 2010), de 3 mg/kg p.c. par jour chez les souris (Christopher et Marias, 1977; Lau et coll., 2006; Wolf et coll., 2007; Asakawa et coll., 2008; Son et coll., 2008; White et coll., 2009; Yahia et coll., 2010; Suh et coll., 2011) et de 30 mg/kg p.c. par jour chez les singes (Goldenthal et coll., 1978). Cet effet était accompagné d'une diminution de la consommation de nourriture à une dose de ≥ 5 mg/kg p.c. par jour chez les rats (Metrick et Marias, 1977; Butenhoff et coll., 2004 b; Cui et coll., 2009) et de 20,7 mg/kg p.c. par jour chez les souris (Asakawa et coll., 2008).

Des signes cliniques observés dans des études comprenaient des selles molles, de la diarrhée et des vomissements mousseux chez les singes (Goldenthal et coll., 1978), ainsi que des poils rudes, une faiblesse musculaire et une cyanose chez les souris (Christopher et Marias, 1977).

Peu d'études indiquaient une diminution de la mortalité chez les animaux. On a observé cet effet à des doses élevées dans des études sur les rats (Metrick et Marias, 1977; Staples et coll., 1984; Butenhoff et coll., 2004b), les souris (Christopher et Marias, 1977) et les singes (Goldenthal et coll., 1978b; Thomford, 2001a; Butenhoff et coll., 2002).

9.2.3 Exposition à long terme et cancérogénicité

En ce qui concerne la voie orale, nous avons ciblé deux études sur la toxicité chronique menées sur des animaux de laboratoire. Nous n'avons trouvé aucune étude portant sur l'exposition par inhalation ou par voie cutanée. Comme on l'a constaté dans certaines études sur

la cancérogénicité à long terme, le poids constituait l'organe cible le plus sensible dans les études sur la chronicité (LOAEL = 1,3 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles en ce qui concerne l'augmentation des paramètres hépatiques sériques) (3M, 1983; Sibinski, 1987; Butenhoff et coll., 2012 b). D'autres effets observés chez les rats après l'exposition chronique à l'APFO comprennent une incidence accrue d'hyperplasie et de tumeurs dans divers tissus (les glandes mammaires chez les femelles, les cellules de Leydig, le pancréas et le foie chez les mâles) et une altération des concentrations sériques des hormones (3M, 1983; Sibinski, 1987; Biegel et coll., 2001).

La seule étude comprenant plus d'une dose a été menée par la société 3M, et les résultats ont été présentés dans des rapports de laboratoire (3M, 1983; Sibinski, 1987) et dans une publication évaluée par les pairs (Butenhoff et coll., 2012b). On a déterminé une LOAEL de 1,3 mg/kg p.c. par jour (aucune NOAEL) pour la toxicité hépatique chez les rats mâles. Une dose de 0, 30 ou 300 ppm d'APFO (0, 1,3 ou 14,2 mg/kg p.c. par jour pour les mâles; et 0, 1,6 ou 16,1 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) a été administrée pendant deux ans dans l'alimentation de rats Sprague-Dawley (50/sexe/groupe). La LOAEL de 30 ppm était fondée sur des hausses importantes des paramètres hépatiques sériques chez les mâles (l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, la phosphatase alcaline et l'albumine à plusieurs intervalles, dont les taux étaient encore élevés, quoique de façon non significative à une dose faible à la fin de l'exposition) et une augmentation liée à la dose de sialadénite chronique de la glande salivaire des mâles. Le taux d'incidence de l'hypertrophie hépatocellulaire était également élevé chez les deux groupes de traitement composés de mâles, dont la signification a seulement été atteinte à une dose maximale (l'incidence était de 0 % chez les groupes témoins, 12 % à une faible dose et 80 % à une dose élevée). D'autres effets chez les mâles comprennent une incidence accrue liée à la dose d'adénomes de cellules de Leydig qui est devenue statistiquement significative à 300 ppm (14,2 mg/kg p.c. par jour). Chez les rats femelles, la première analyse de données a indiqué une augmentation liée à la dose de fibroadénomes mammaires qui est devenue statistiquement significative à ≥ 30 ppm; une plus récente analyse a toutefois été réalisée par un groupe de travail sur les pathologies qui a utilisé les critères actuels de diagnostic, laquelle a permis de conclure que le traitement de l'APFO n'a pas donné lieu à des lésions prolifératives dans les tissus mammaires (Hardisty et coll., 2010; Butenhoff et coll., 2012b). Des transformations non néoplasiques dans le foie (hypertrophie hépatocellulaire, infiltration de cellules mononucléaires des espaces portes ou dégénérescence cystoïde à une dose élevée) et dans les poumons (macrophages et hémorragies alvéolaires à une dose élevée) ont été observées et des lésions de cellules acineuses prolifératives ont été observées dans le pancréas des rats femelles à une dose élevée. L'APFO n'a pas augmenté l'incidence de lésions néoplasiques ou non néoplasiques dans d'autres organes (la thyroïde, la glande pituitaire, la glande surrénale, les reins, l'utérus).

Une étude de suivi a été réalisée chez des rats CD mâles auxquels on avait administré de l'APFO dans leur nourriture (0 ou 300 ppm) pendant deux ans (dose quotidienne moyenne de 13,6 mg/kg p.c. par jour) (Biegel et coll., 2001). Deux groupes témoins ont été utilisés; le premier était un groupe nourri à volonté et le second était un groupe nourri en parallèle chez qui la ration alimentaire était contrôlée afin de correspondre à la ration alimentaire du groupe exposé à l'APFO. Les rats faisaient l'objet d'une évaluation au premier et au troisième mois et tous les trois mois par la suite afin de vérifier le statut hormonal, la prolifération de cellules dans le foie, les testicules et le pancréas et la prolifération de peroxyosomes hépatiques. Le traitement avec l'APFO a augmenté le poids relatif du foie à toutes les étapes de l'étude (sauf au 24^e mois) comparativement aux deux groupes témoins. L'activité de la bêta oxydation hépatique a augmenté de façon importante à toutes les étapes de l'étude, mais la prolifération de cellules n'a pas augmenté dans le foie. La prolifération de cellules acineuses pancréatiques a augmenté au 15^e, au

18^e et au 21^e mois. La concentration sérique d'œstradiol a augmenté au cours de la première année de l'étude, soit au 6^e et au 18^e mois pour le taux sérique de LH, et au 6^e mois pour le taux sérique de SFH; aucune tendance constante n'a été démontrée dans les changements de taux de testostérone sérique. Il y a eu une augmentation importante de tumeurs chez les animaux traités comparativement à l'un des groupes témoins ou aux deux groupes témoins en ce qui a trait à des adénomes des cellules de Leydig, des adénomes hépatiques, des adénomes des cellules acineuses et des adénomes et carcinomes combinés dans le pancréas. On a également observé une incidence accrue d'hyperplasie des cellules de Leydig et des cellules acineuses (Biegel et coll., 2001).

Bien que la LOAEL sur les effets hépatiques soit plus élevée dans les études sur la chronicité que dans les études à court terme, il est difficile d'établir des comparaisons, puisque la dose minimale utilisée dans l'étude sur la chronicité (1,3 mg/kg p.c. par jour) est plus élevée que les LOAEL utilisées dans les études à plus court terme sur les effets hépatiques (c.-à-d., 0,1 à 0,3 mg/kg p.c. par jour). Certains effets observés à ces faibles doses dans les études de plus courte durée, plus particulièrement sur l'hypertrophie hépatocellulaire chez les rats mâles (Loveless et coll., 2008), n'ont toutefois pas été observés aux doses minimales utilisées dans les études sur la chronicité (c.-à-d., la NOAEL chronique pour cet effet correspond à 1,3 mg/kg p.c. par jour).

9.2.4 Génotoxicité

La base de données sur la génotoxicité indique que les composés d'APFO ne sont pas mutagènes et qu'ils ne sont généralement pas génotoxiques (U.S. EPA, 2005; UK HPA, 2009; Environnement Canada et Santé Canada, 2012).

9.2.4.1 Résultats *in vitro*

Les tests réalisés sur l'APFO (ou l'utilisation de ses sels d'ammonium ou de sodium) n'ont démontré aucun signe d'activité génotoxique lors de nombreux tests d'Ames sur la mutation bactérienne et sur trois tests d'aberration chromosomique *in vitro* (deux sur des cellules de hamster et un sur des cellules humaines) (Environnement Canada et Santé Canada, 2012). Plus récemment, l'APFO (testé jusqu'à 1 000 µM) n'a révélé aucune activité mutagène lors du test *umu* (Oda et coll., 2007) et du test d'Ames, avec ou sans activation métabolique S9 (Fernandez Freire et coll., 2008). L'APFO n'a pas augmenté les lésions oxydatives d'ADN (tel que mesuré lors d'un essai de Comet) des cellules testiculaires des rats exposés à 100 et 300 µM pendant 24 heures (Lindeman et coll., 2012). Chez les cellules d'hépatome humain HepG2, l'APFO (jusqu'à 400 µM pendant 24 h) n'a pas induit de génération d'espèces oxygénées réactives (EOR), de dommages aux brins uniques d'ADN ou de micronoyaux (Florentin et coll., 2011). Dans le cadre d'une autre étude sur l'utilisation de cellules humaines HepG2, l'APFO a induit une légère génération d'EOR (0,4-2 000 µM) sans générer de dommages détectables à l'ADN (200 µM) (Eriksen et coll., 2010).

Par ailleurs, des résultats positifs ont été obtenus lors d'un test sur des lésions chromosomiques de cellules de hamster et d'un test du micronoyau *in vitro* sur des cellules humaines, et l'APFO a causé des lésions oxydatives à l'ADN dans des cellules d'hépatome humain en culture (Environnement Canada et Santé Canada, 2012). L'APFO (200 µM) a induit une mutagénicité des cellules hybrides (A_L) humaines-hamsters, et des EOR dépendantes de mitochondries ont démontré qu'elles jouaient un rôle important dans ce processus (Zhao et coll., 2011b).

9.2.4.2 Résultats *in vivo*

Trois tests du micronoyau *in vivo* sur la moelle osseuse de la souris (jusqu'à 5 000 mg/kg p.c. par jour) ont été réalisés afin d'examiner le potentiel de génotoxicité de l'APFO (ainsi que de

ses sels d'ammonium ou de sodium), mais n'ont fourni aucune preuve d'une telle activité. L'APFO a causé des lésions oxydatives à l'ADN dans le foie de rats traités par voie orale (200 ppm dans l'alimentation pendant deux semaines) ou par voie intrapéritonéale (100 mg/kg p.c., un dose) (Environnement Canada et Santé Canada, 2012).

9.2.5 Toxicité pour 'la reproduction et le développement

La base de données sur les effets de l'APFO sur la reproduction et le développement est étoffée. Deux études portant sur plusieurs générations de rats ont été effectuées (Butenhoff et coll., 2004b/York et coll., 2010; White et coll., 2011), et des paramètres de reproduction et de développement ont été examinés dans de nombreuses études portant sur une génération de rats, de souris et de singes. On a également exposé des souris à l'APFO en début de vie ou à l'âge péripubertaire (Johansson et coll., 2008, 2009; Yang et coll., 2009 b; Zhao et coll., 2010; Dixon et coll., 2012).

Les effets les plus sensibles qui ont été relevés sont un retard du développement des glandes mammaires chez les petits des souris (Macon et coll., 2011; White et coll., 2011), de l'obésité chez la progéniture femelle des souris à l'âge adulte (Hines et coll., 2009), des effets utérins chez les souris femelles immatures (Dixon et coll., 2012), des variations de poids du foie chez les ratons (Abbott et coll., 2007; Macon et coll., 2011; Onishchenko et coll., 2011) et un comportement neurologique altéré (Johansson et coll., 2008, 2009; Onishchenko et coll., 2011). Ces effets ont tous été observés à des niveaux d'exposition de $\leq 0,3$ mg/kg p.c. par jour et seront examinés en détail plus bas. D'autres effets sur la reproduction et le développement ont été relevés à des doses plus élevées et seront décrits brièvement dans la présente section.

9.2.5.1 Effets sur les glandes mammaires

Les changements dans le développement des glandes mammaires (DGM) ont fait l'objet d'une seule étude chez les souris. Des études portant sur une génération (White et coll., 2007, 2009; Wolf et coll., 2007; Macon et coll., 2011), deux générations (White et coll., 2011) et l'âge péripubertaire (Yang et coll., 2009; Zhao et coll., 2010) ont démontré des retards du DGM. Les particularités du retard du DGM étaient par ailleurs très différentes de celles des groupes témoins à toutes les doses étudiées ($\geq 0,001$ mg/kg p.c. par jour) chez les générations F1 et maternelles (chez les petits et les mères). Les études ont principalement révélé un retard du DGM (une période aussi longue que 10 jours dans une étude qui a exposé des souris à 5 mg/kg p.c. par jour [White et coll., 2007]) et de moins bons résultats de DGM¹ à de nombreux intervalles différents. Les structures précises de glandes mammaires qui ont été affectées comprenaient les canaux (retard et diminution de l'élongation et des embranchements des canaux), des canaux terminaux (CT) (diminution du nombre de CT stimulés), des bourgeons terminaux (BT) (retard dans le délai d'apparition, excès et diminution du nombre de BT) et de l'épithélium longitudinal (croissance réduite et tardive). Une étude a également révélé des densités plus élevées de foyers de teinte foncée, ainsi que d'autres changements histologiques à 18 mois (White et coll., 2009).

Trois études ont examiné le DGM à une dose de ≤ 1 mg/kg p.c. par jour (Macon et coll., 2011; White et coll., 2011; Tucker et coll., 2015) et seront décrites de façon plus détaillée ci-

¹ La DGM est notée sur une échelle de développement subjective adaptée à l'âge de 1 à 4 en fonction du nombre des canaux primaires et des grands canaux secondaires, des embranchements latéraux, de l'apparition d'un bourgeonnement à l'extrémité de l'arbre canalaire et d'une excroissance longitudinale de l'épithélium. Chez les rejetons femelles, une note de 4 renvoie à l'excellence du développement et de la structure, et une note de 1 renvoie à la faiblesse du développement et de la structure. Chez les mères, une valeur de 4 représente des tissus de lactation fonctionnels et bien différenciés qui sont caractérisés par une étendue considérable d'épithélium, une diminution de l'adiposité et la présence d'alvéoles sécrétoires, lesquels sont cohérents avec le pic de lactation (10° JPN). Une valeur de 1 représente une présence faible ou décroissante d'alvéoles lobulaires et d'une involution et d'une régression considérables de tissus caractérisés par des corps apoptotiques, une augmentation de l'adiposité et une régression des alvéoles, ce qui est prévu au sevrage (22° JPN).

après, car les LOAEL de ces études sont les plus faibles parmi tous les effets, y compris ceux observés dans les études d'exposition subchronique et chronique. Les autres études observant ces effets feront l'objet d'un résumé plus concis.

Une étude portant sur deux générations (White et coll., 2011) a indiqué que l'exposition des souris à de faibles doses d'APFO dans l'eau potable (5 µg/L) a retardé le développement des glandes mammaires chez les mères P0 et F1 et les petits F1 et F2, un effet qui a persisté jusqu'à l'âge adulte (au moins 63^e JPNJPN). Des souris CD-1 femelles parentales (P0) (n = 7 à 12 par groupe) ont été placées dans différents groupes de traitement et ont reçu :

- des doses quotidiennes d'APFO par gavage (0, 1 ou 5 mg/kg p.c. par jour : groupes témoin G1 et G5, respectivement) du 1^{er} au 17^e jour de gestation (JG);
- des concentrations d'APFO dans l'eau potable seulement (5 µg/L, groupe DW) du 7^e au 17^e JG;
- des doses d'APFO par gavage (1 mg/kg p.c. par jour du 1^{er} au 17^e JG) et dans l'eau potable (5 µg/L du 1^{er} au 17^e JG) (groupes G1+DW).

Le premier jour suivant la naissance des portées du groupe F1, celles-ci ont été regroupées et redistribuées à des mères de leur groupe respectif (n=12 à 13 nouveau-nés par portée). Les rejets femelles F1 des groupes G1 et G5 n'ont pas été exposés après la naissance, alors que les rejets femelles F1 des groupes DW et G1+DW ont été exposés à l'APFO par l'eau potable tout au long du reste de l'étude (n=2 à 10 mères F1 par groupe). Les rejets femelles F1 ont été accouplés avec des mâles non exposés à l'APFO afin de produire la génération F2. Les rejets femelles F2 des groupes DW et G1+DW ont été exposés à l'APFO par l'eau potable jusqu'à la fin de l'étude. On a réalisé des autopsies sur les femelles F1 et F2 au 42^e JPN et au 63^e JPN, ainsi que sur les mères F1 et les rejets femelles F2 au 10^e JPN et au 22^e JPN (White et coll., 2011).

Dans le groupe P0 (c.-à-d., les mères exposées directement), on a observé une hausse importante de la note de l'échelle de DGM dans tous les groupes traités le 22^e JPN, et ce, même à une dose minimale (5 µg/L dans l'eau potable du 7^e au 17^e JG). Ces résultats élevés tiennent compte du retard dans l'involution mammaire normale pendant le sevrage (au 22^e JPN, la structure des glandes mammaires des animaux du groupe P0 était similaire à la structure normalement observée au pic de lactation au 10^e JPN). Les auteurs n'ont fourni que des renseignements sur la quantité d'ingestion quotidienne d'APFO chez les mères P0 qui consommaient 5 µg/L d'eau potable (environ 0,05 µg par jour lors de la période de gestation, et 0,1 µg par jour lors de la période de lactation [1^{er} au 22^e JPN]). On estime que les doses quotidiennes moyennes étaient d'environ 0,001 mg/kg p.c. par jour lors de la période de gestation et de 0,004 mg/kg p.c. par jour lors de la période de lactation (selon les poids moyens approximatifs de 62 g lors de la période de gestation et de 25 g lors de la période de lactation; le gain pondéral moyen de la mère était de 25 g. Les auteurs n'ont pas indiqué le poids corporel initial des mères, mais on suppose qu'il était d'environ 25 g pour cette souche de souris). Nous avons, par conséquent, déduit que la LOAEL était de 0,001 mg/kg p.c. par jour.

Les rats F1 de tous les groupes de traitement ont montré des résultats réduits de DGM (réduction de l'élongation et l'embranchement des canaux, retard dans le délai d'apparition des BT) jusqu'à neuf semaines (63^e JPN, c.-à-d., le dernier intervalle). Chez les mères F1 (c.-à-d., les rats F1), tous les groupes traités à l'APFO ont démontré des résultats réduits de DGM au 10^e JPN; l'attribution de faibles résultats a persisté au 22 JPN dans le groupe G1+DW, alors que la note du groupe G5 était supérieure à celle du groupe témoin au 22^e JPN (c.-à-d., un retard de l'involution normale). Chez les femelles F2, les résultats de DGM au 10^e JPN et au 22^e JPN différaient très peu de celles du groupe témoin; ce résultat peut être biaisé par les résultats

inhabituellement faibles qui ont été attribués dans le groupe témoin. Des résultats réduits de façon importante ont été plus tard obtenus dans tous les groupes traités (42^e JPN pour le groupe DW, G1+DW et G5 et 63^e JPN pour le groupe G1), lesquelles ont été caractérisées par un excès de BT (White et coll., 2011).

En résumé, White et coll. (2011) ont démontré que l'ingestion de l'APFO modifie le développement des glandes mammaires chez les mères et les rejetons des souris CD-1 à la suite d'une exposition à des doses minimales pertinentes pour l'humain d'APFO (aussi faibles que 5 µg/L dans l'eau potable), ce qui induit des concentrations sériques d'APFO pertinentes pour l'humain chez les petits et les mères (plage d'environ 20 à 90 ng/mL). On a estimé que la dose correspondante (LOAEL) à une exposition maternelle était d'environ 0,001 et 0,004 mg/kg p.c. par jour lors de la période de gestation et de lactation, respectivement. Dans cette étude, les effets sont survenus indépendamment des variations de poids corporel, et les seuls effets nocifs qui ont été observés pour les mères étaient les changements liés aux glandes mammaires.

Macon et coll. (2011) ont réalisé deux études sur le DGM des souris CD-1, soit une étude menée en dernière phase de la gestation et une étude menée tout au long de la gestation. Dans l'étude menée en dernière phase de la gestation, on a exposé les mères (n = 13 par groupe) à l'APFO (0, 0,01, 0,1 et 1,0 mg/kg p.c. par jour) par gavage oral du 10^e au 17^e JG. Dans l'étude menée tout au long de la période de gestation, on a exposé les mères (n=13 par groupe) à des doses par gavage d'APFO de 0, 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg p.c. par jour du 1^{er} au 17^e JG.

Les résultats de l'étude menée en dernière phase de la gestation indiquent une diminution considérable des résultats de DGM (chez tous les groupes traités, avec une relation proportionnelle à la dose) au 21^e JPN. D'autres effets observés sur les glandes mammaires au 14^e JPN (à 0,1 et 1,0 mg/kg p.c. par jour, respectivement) comprenaient une diminution de la croissance épithéliale longitudinale de 14,4 % et de 37,3 % par rapport au groupe témoin (diminution de 27,4 % et de 56,5 % comparativement au 1^{er} JPN) et une diminution statistiquement significative des BT. Dans l'étude menée tout au long de la période de gestation, les effets observés à toutes les doses étaient proportionnels à la dose et comprenaient une diminution des résultats de DGM chez les rejetons femelles jusqu'à l'âge adulte (84^e JPN). Les LOAEL utilisées dans les études menées en dernière phase de la gestation et tout au long de la gestation étaient de 0,01 et 0,3 mg/kg p.c. par jour, respectivement. Comme ces études n'ont révélé aucune diminution du poids corporel chez les petits, on ne peut affirmer que les retards de DGM étaient attribuables à la diminution du poids corporel.

Tucker et coll. (2015) ont étudié le DGM chez les jeunes femelles CD-1 et C57Bl/6 qui ont été exposées *in utero* à l'APFO. On a exposé les mères à des doses d'APFO administrées par gavage de 0, 0,01, 0,1, 0,3 et 1 mg/kg p.c. par jour du 1^{er} au 17^e JG. On a observé des tendances significatives liées à la dose en ce qui a trait aux diminutions des résultats de DGM chez les petits des deux souches. Chez les souris CD-1, les diminutions étaient importantes lorsqu'elles ont été mesurées au 21^e JPN à une dose de $\geq 0,1$ mg/kg p.c. par jour, laquelle a diminué à $\geq 0,01$ mg/kg p.c. par jour au 35^e JPN et au 56^e JPN. La LOAEL qui a été administrée aux souris C57Bl/6 était légèrement supérieure avant de baisser de façon importante à $\geq 0,3$ mg/kg p.c. par jour au 21^e JPN et au 61^e JPN. Les auteurs ont également noté des concentrations sériques moyennes d'APFO moins élevées chez les souris C57Bl/6 que chez les souris CD-1.

Bien que la LOAEL administrée pour calculer les résultats de DGM fût moins élevée chez les souris CD-1 que chez les souris C57Bl/6, les résultats de cette étude ne sont pas suffisants pour conclure que la souche était sensible à l'effet. Moins de souriceaux sont nés dans l'ensemble des groupes C57Bl/6, ce qui a diminué la taille d'échantillon de la souche. Cette situation était particulièrement marquante dans les groupes auxquels on avait administré 0,01 et 0,1 mg/kg p.c. par jour, qui comptaient entre huit et 22 souris CD-1, mais seulement entre deux et cinq souris

C57Bl/6. Comme les résultats de DGM étaient similaires entre les souches à toutes les doses, la taille d'échantillon la plus faible pourrait avoir empêché d'atteindre un effet statistiquement significatif à des doses plus faibles administrées aux souris C57Bl/6. En outre, la période d'attribution de résultats de DGM était différente pour les souches qui ont été évaluées à des moments ultérieurs (les souris CD-1 ont été examinées au 21^e, 35^e et 56^e JPN, alors que les souris C57Bl/6 ont seulement été examinées au 21^e et au 61^e JPN), ce qui pourrait également avoir une incidence sur les résultats; les résultats de DGM chez les souris du groupe témoin C57Bl/6 au 61^e JPN étaient inférieures à celles des souris du groupe témoin CD-1 au 35^e et 56^e JPN.

Tucker et coll. (2015) ont également examiné d'autres effets sur la maturité sexuelle, mais n'ont observé aucun effet lié au traitement sur les taux d'œstradiol et de progestérone ou au moment de l'ouverture vaginale ou du premier cycle œstral dans l'une ou l'autre des deux souches.

De nombreuses autres études menées à des doses plus élevées ont permis de noter des retards du DGM à différents moments chez les souris femelles CD-1 (incluant les mères et les petits) exposées à des doses par gavage de ≥ 3 mg/kg p.c. par jour (White et coll., 2007, 2009; Wolf et coll., 2007). Ces retards du DGM sont étayés par des données indiquant un taux réduit d'expressions de l'ARNm des gènes de la famille de prolactines (à ≥ 2 mg/kg p.c. par jour; Suh et coll., 2011), et un retard dans l'expression de la lactotransferrine à une dose de 5 mg/kg p.c. par jour (White et coll., 2007).

Une étude sur des souris péripubertaires (début de l'administration des doses à 21 jours) a relevé des différences entre les souches, dont des retards importants dans le DGM à une dose de ≥ 5 mg/kg p.c. par jour chez les souris Balb/c, mais seulement à 10 mg/kg p.c. par jour chez les souris C57Bl/6 (aucune inhibition dans l'une ou l'autre des souches à 1 mg/kg p.c. par jour; on a plutôt observé une stimulation à cette dose chez les souris C57Bl/6) (Yang et coll., 2009 b). Une autre étude sur les souris péripubertaires (Zhao et coll., 2010) a relevé des effets à la seule dose utilisée dans le cadre de l'étude, soit 5 mg/kg p.c. par jour.

Bien que les retards dans le développement des glandes mammaires puissent parfois être associés à une perte de poids, deux études ont précisément indiqué avoir observé ces effets en l'absence de disparités de poids corporel (White et coll., 2007, 2009). Une étude a également relevé que l'effet n'était pas entièrement attribuable au sous-développement des petits et à une stimulation insuffisante par la tétée, puisque la différenciation des glandes mammaires fonctionnelles a été altérée avant la parturition et la lactation (c.-à-d., avant la stimulation de la glande par les petits) (White et coll., 2007; 5 mg/kg p.c. par jour).

La puberté accélérée (≥ 1 mg/kg p.c. par jour chez les souris M et 20 mg/kg p.c. par jour chez les souris F; Lau et coll., 2006), un retard dans la maturation sexuelle (séparation du prépuce et perméabilité vaginale chez les rats; uniquement à 30 mg/kg p.c. par jour; Butenhoff et coll., 2004b) et l'ouverture vaginale à un âge plus avancé (à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour chez les souris C57BL/6, mais pas chez les souris Balb/c; Yang et coll., 2009 b) sont d'autres effets liés à la maturité sexuelle qui peuvent être observés.

9.2.5.2 Effets sur l'utérus

On a observé des changements histologiques dans l'utérus de souris CD-1 exposées à de faibles doses d'APFO (Dixon et coll., 2012). Des effets tels qu'un œdème endométrial, une hyperplasie de la muqueuse et des glandes endométriales, un œdème ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie du myomètre se sont manifestés chez des souris immatures exposées du 18^e au 20^e JPN à une dose d'APFO par gavage de 0,01 mg/kg p.c. par jour. Aucun effet histologique aux deux doses maximales utilisées dans l'étude (0,1 et 1 mg/kg p.c. par jour) n'a été observé. L'étude

a par ailleurs relevé une augmentation liée à la dose de la mucification (significative uniquement à la dose maximale) dans le col utérin et le vagin.

On a observé des effets différentiels sur le poids de l'utérus de souris. L'étude de Dixon et coll. (2012) n'a observé des augmentations de poids de l'utérus qu'au groupe auquel on avait administré la dose minimale (0,01 mg/kg p.c. par jour). La seule autre étude à avoir signalé des changements de poids de l'utérus était une étude de gavage étendue sur quatre semaines et au cours de laquelle on avait exposé des souris péripubertaires Balb/c et C57BL/6 à une dose de 0, 1, 5 ou 10 mg/kg p.c. par jour (Yang et coll., 2009 b). Chez les souris Balb/c, le poids de l'utérus a diminué à toutes les doses (≥ 1 mg/kg p.c. par jour), alors que chez les souris C57BL/6, le poids de l'utérus a augmenté à une dose de 1 mg/kg p.c. par jour et a diminué proportionnellement à des doses plus élevées, ce qui est devenu significatif seulement à une dose de 10 mg/kg p.c. par jour.

9.2.5.3 Obésité à l'âge adulte

Une obésité à l'âge adulte se manifestant selon une relation dose-réponse non monotone a été constatée chez les souris dans la seule étude qui portait sur cet effet (Hines et coll., 2009). On a par ailleurs observé des effets liés à la dose sur le poids corporel, le contrôle de l'appétit (augmentation de la concentration de leptine et d'insuline dans le sang) et la répartition de la graisse chez les souris femelles CD-1 adultes exposées à l'APFO *in utero*. Les souris en gestation ($n = 7$ à 22 par groupe de dose) ont été exposées quotidiennement à l'APFO par gavage aux jours de gestation (JG) 1 à 17 (à des doses d'APFO de 0, 0,01, 0,1, 0,3, 1, 3 et/ou 5 mg/kg p.c. par jour); on a sevré les petits à trois semaines, puis on a sélectionné de jeunes femelles qui ont reçu une alimentation normale pour le reste de l'étude.

Aux doses faibles (0,01, 0,1 et 0,3 mg/kg p.c. par jour), les données indiquaient un gain de poids excessif chez les souris âgées entre 20 et 29 semaines, qui coïncidait avec une augmentation (d'environ 2,5 fois) des taux de leptine et d'insuline dans le sang entre 21 et 33 semaines (Hines et coll. 2009). Chez les souris exposées à des doses plus élevées, les poids tissulaires à 18 mois ont révélé une diminution du poids relatif du gras blanc abdominal aux doses de 1 et 5 mg/kg p.c. par jour (aucune donnée pour la dose de 3 mg/kg p.c. par jour) et une augmentation du poids relatif du tissu adipeux brun interscapulaire aux doses de 1 et 3 mg/kg p.c. par jour (aucun effet observé à 5 mg/kg p.c. par jour). Le poids corporel général diminuait à la dose maximale d'essai (5 mg/kg p. c. par jour). Aucun effet sur le poids corporel n'a été relevé aux doses de 1 et 3 mg/kg p.c. par jour.

Des expériences similaires réalisées sur des souris ovariectomisées de la même portée exposée (l'ovariectomie a été réalisée aux JPN 21 et 22) n'ont indiqué aucun effet sur le poids corporel et le poids de la graisse abdominale, mais ont révélé une augmentation du poids relatif du tissu adipeux brun interscapulaire à une dose de 1 mg/kg p.c. par jour (aucun effet observé à 5 mg/kg par jour). Bien que ces dernières données fussent difficiles à interpréter, les auteurs ont conclu que les ovaires semblaient jouer un rôle important dans l'effet de surpoids en milieu de vie et ont proposé qu'un dérèglement possible des récepteurs PPAR et de son signal par les hormones ovariennes puisse être responsable des effets observés aux doses faibles (Hines et coll., 2009). Il convient toutefois de noter que l'exposition de souris âgées de huit semaines aux mêmes doses pendant la même période (17 jours) n'a entraîné aucun effet sur les mêmes paramètres (voir la section 9.2.2.1), ce qui semble indiquer que le moment de l'administration de la dose a une incidence importante sur les effets différés (Hines et coll., 2009).

9.2.5.4 Effets sur le développement du foie

Comme il est indiqué à la section 9.2.2.1, les effets non liés au développement les plus sensibles résultant de l'exposition à court terme à l'APFO sont les effets sur le foie. Une

augmentation du poids du foie a été observée après l'exposition *in utero* ou péripubertaire à l'APFO.

La dose d'exposition maternelle la plus faible à laquelle une augmentation du poids du foie a été observée chez les petits exposés à l'APFO avant la naissance était de 0,1 mg/kg p.c. par jour (Abbott et coll., 2007). Dans cette étude, des souris 129S1/SvImJ (n = 5 à 22 mères/dose) ont été exposées par gavage à des doses de 0, 0,1, 0,3, 0,6, 1, 3, 5, 10 et 20 mg/kg p.c. par jour, du JG 1 au JG 17. Une augmentation du poids du foie a été constatée chez les petits à toutes les doses, et cet effet était plus marqué aux doses les plus fortes. Dans une autre étude, Quist et coll. (2015) ont fait état d'augmentations importantes du ratio poids du foie/poids corporel à 0,3 et 1,0 mg/kg p.c. par jour au JPN 21 chez les petits femelles de souris CD-1 gravides ayant reçu de l'APFO (0, 0,01, 0,1, 0,3 et 1 mg/kg p.c. par jour) par gavage oral aux JG 1 à 17. Il s'agissait toutefois d'un effet transitoire, puisqu'il avait disparu au JPN 91. Une autre étude a révélé des effets légers, mais importants à une dose inférieure à 1 mg/kg p.c. par jour. Cette étude ne comportait qu'un seul groupe, qui était exposé à 0,3 mg/kg p.c. par jour (Onishchenko et coll., 2011). Dans d'autres études menées avec des souris exposées *in utero* (Wolf et coll., 2007; White et coll., 2009, 2011; Macon et coll., 2011) ou à l'âge péripubertaire (Yang et coll., 2009b), l'effet a été observé à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour.

Filgo et coll. (2015) ont exposé des souris CD-1, des souris 129/SV et des souris déficientes en PPAR α (fond 129/SV) gestantes à l'APFO par gavage oral pendant toute la durée de leur gestation. Les doses administrées variaient selon la souche de souris, mais se situaient entre 0,01 et 5,0 mg/kg p.c. par jour. On a effectué un examen histologique du foie des petits femelles exposés *in utero* et pendant la lactation lorsque ceux-ci ont atteint l'âge de 18 mois. Chez les petits des souris CD-1, on a constaté une augmentation importante de la fréquence d'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et d'hypertrophie des cellules de Ito à 5 mg/kg p.c. par jour, et d'adénomes hépatocellulaires à 0,3 mg/kg p.c. par jour seulement. Quist et coll. (2015) ont également signalé une hypertrophie hépatocellulaire chez les nouveau-nés soumis à la même exposition le 91^e jour suivant la naissance, avec une augmentation de la gravité comparativement aux témoins à $\geq 0,01$ mg/kg p.c. par jour. La microscopie électronique par transmission des cellules hépatiques a révélé des lésions cellulaires et des changements dans la morphologie et la numération des mitochondries, phénomènes qui ne sont généralement pas associés aux effets médiés par le PPAR α . Filgo et coll. (2015) ont fait état d'une réduction importante de la fréquence de stéatose diffuse chez les petits de souris 129/SV à 1 mg/kg p.c. par jour, ainsi qu'une augmentation marquée de la fréquence d'hyperplasie du canal cholédoque à 3 mg/kg p.c. par jour et une diminution importante de la fréquence d'hypertrophie des cellules de Ito à 1 mg/kg p.c. par jour chez les petits de souris chez lesquelles le gène PPAR α a été inactivé. Quist et coll. (2015) n'ont observé aucun changement dans les taux sériques d'enzymes hépatiques aux JPN 21 et 91 chez les nouveau-nés dont la mère a été soumise au régime témoin ou à une alimentation riche en matières grasses tout au long de la lactation, mais ont signalé une diminution importante du cholestérol total à $\geq 0,3$ mg/kg p.c. par jour chez les nouveau-nés de mères dont l'alimentation était riche en matières grasses pendant la lactation.

9.2.5.5 Effets sur le développement neurologique

Deux études ont révélé des effets neurocomportementaux chez les souris exposées *in utero* ou peu après la naissance aux doses d'essai les plus faibles, soit 0,3 mg/kg p.c. par jour (Onishchenko et coll., 2011) et 0,58 mg/kg p.c. par jour (Johansson et coll., 2008). Les effets se sont manifestés par des changements dans les niveaux d'activité des souris.

On a constaté que l'exposition de souris C57BL/6/Bkl (n = 6 mères/groupe) à 0 ou 0,3 mg/kg (le seul groupe de traitement) d'APFO par le régime alimentaire du JG 1 jusqu'à la fin

de la gestation entraînait des changements liés au sexe dans le comportement exploratoire des petits (durant la première heure passée dans un nouvel environnement), notamment une augmentation de l'activité d'exploration chez les mâles et une diminution de l'activité d'exploration chez les femelles (Onishchenko et coll., 2011). L'exposition prénatale à l'APFO a également provoqué une diminution du nombre total de périodes d'inactivité pendant la phase de lumière du cycle circadien chez les mâles et les femelles, et pendant la phase d'obscurité chez les mâles. La coordination motrice était légèrement modifiée chez les femelles seulement. Aucun effet n'a été observé sur le plan de l'activité locomotrice, du comportement lié à l'anxiété (test du labyrinthe en croix surélevé), de l'immobilité lors du test de nage forcée ou de la force musculaire.

Une LOAEL de 0,58 mg/kg a été établie pour les effets sur le neurodéveloppement chez des souris mâles NMRI auxquelles on a administré une dose unique d'APFO (0,58 ou 8,70 mg/kg) par gavage 10 jours après leur naissance (Johansson et coll., 2008). On a examiné le comportement spontané et l'accoutumance des souris à l'âge de deux et quatre mois, et on a exploré la susceptibilité de leur système cholinergique dans le cadre d'un test de comportement spontané provoqué par la nicotine à quatre mois (Johansson et coll., 2008). Les données indiquent des effets sur le comportement liés à la dose et dépendant du temps (comportement spontané anormal, manque d'accoutumance et susceptibilité accrue du système cholinergique), qui reflètent la progression d'un processus de dysfonction cérébrale induit au moment de la poussée de croissance du cerveau chez les souris nouveau-nées. Une modification du comportement spontané et une diminution de la réponse à la nicotine ont été constatées aux deux doses chez les souris exposées à l'APFO. Les trois variables du test de comportement (la locomotion, le redressement et l'activité totale) étaient modifiées, indiquant une hypoactivité pendant les 20 premières minutes et une hyperactivité dans les 20 dernières minutes (40 à 60 minutes après le début du test), et les effets s'aggravaient avec l'âge. Ces effets étaient accompagnés d'une augmentation significative des taux des protéines qui jouent un rôle important dans le développement normal du cerveau (la CaMKII, la GAP-43 et la synaptophysine dans l'hippocampe, la synaptophysine et la protéine tau dans le cortex cérébral et la protéine tau dans l'hippocampe) chez les souris soumises aux mêmes conditions d'exposition après leur naissance (Johansson et coll., 2009).

9.2.5.6 Autres effets

D'autres effets sur la reproduction et le développement que ceux décrits plus haut dans cette section ont été observés à des doses plus élevées; la LOAEL liée au retard de l'ouverture des yeux (Abbott et coll., 2007) était établie à 0,6 mg/kg p.c. par jour, et tous les autres effets ont été observés à une dose de ≥ 1 mg/kg p.c. par jour.

Les autres effets sur la reproduction chez la souris comprenaient une diminution du nombre d'implantations (White et coll., 2011), une augmentation des résorptions, des morts fœtales, des pertes post-implantatoires ou des pertes prénatales (White et coll., 2007; Suh et coll., 2011; White et coll., 2011;), y compris des augmentations de résorptions ou de pertes de portées complètes (Lau et coll., 2006; Wolf et coll., 2007; White et coll., 2009), une diminution du poids du placenta (Suh et coll., 2011), un délai plus long avant la parturition (Lau et coll., 2006), une diminution du nombre de fœtus vivants (White et coll., 2011), une augmentation du nombre de petits mort-nés (Yahia et coll., 2010), une diminution de la survie des petits (Lau et coll., 2006; Wolf et coll., 2007; White et coll., 2009; 2011; Yahia et coll., 2010) et des changements histopathologiques dans le placenta des souris (Suh et coll., 2011).

Les autres effets sur le développement de la progéniture des souris comprenaient un retard de l'ouverture des yeux observé dans des études portant sur une génération (Lau et coll., 2006; Abbott et coll., 2007; Wolf et coll., 2007; White et coll., 2009), des effets sur le squelette

observés dans des études portant sur une génération (une altération de l'ossification a été relevée dans une étude [fontanelle élargie, ossification réduite des sternèbres et de la calotte crânienne; Lau et coll., 2006] et un retard dans l'ossification des phalanges, une augmentation de la fissure sternale et un retard dans la percée des incisives ont été relevés dans une autre étude [Yahia et coll., 2010]), une diminution du poids relatif de la rate sans relation dose-réponse claire (Hines et coll., 2009), une diminution du poids des fœtus ou des petits (Staples et coll., 1984; Lau et coll., 2006; Abbott et coll., 2007; White et coll., 2007; 2009; Wolf et coll., 2007; Yahia et coll., 2010; Suh et coll., 2011) et une augmentation du poids des fœtus (Yahia et coll., 2010).

Les seuls effets observés dans une étude portant sur deux générations chez le rat sont un retard de croissance (à ≥ 10 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et 30 mg/kg p.c. par jour chez les femelles) et une augmentation de la mortalité après le sevrage (à 30 mg/kg p.c. par jour, chez les femelles seulement), avec l'absence d'effets sur la génération F2 (Butenhoff et coll., 2004 b; York, 2002).

9.3 Mode d'action

Une analyse des modes d'action (MA) a été examinée pour les effets se manifestant aux concentrations d'APFO les plus faibles (c.-à-d., tumeurs des cellules de Leydig, hypertrophie hépatocellulaire et changements dans les lipides sériques chez les rats, et augmentation du poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, obésité, retards de développement et retards de développement des glandes mammaires chez les souris). Seule une évaluation préliminaire des données a pu être réalisée pour la plupart des MA; une analyse des MA fondée sur des documents d'orientation récents (Meek et coll., 2014) n'a pu être réalisée que pour les effets de la prolifération des peroxysomes sur les paramètres hépatiques associés. Au vu de l'analyse des MA, aucun effet n'est considéré comme étant non pertinent pour les humains, et les résultats semblent indiquer que l'approche de l'apport quotidien tolérable (AQT) constitue la méthode la plus appropriée pour évaluer le risque de cancer. Les résultats des évaluations des MA sont résumés dans la présente section.

9.3.1 Mutagénicité à action directe

La mutagénicité à action directe et la réactivité relative à l'ADN ont été considérées comme étant des MA potentiels pour le développement de tumeurs des cellules de Leydig. Comme il en est question à la section 9.2.4, les données probantes indiquent principalement que l'APFO n'est pas mutagène, avec ou sans activation métabolique. Les résultats de la génotoxicité de l'APFO étaient négatifs dans un large éventail d'essais *in vitro* et *in vivo*. Des résultats positifs ont été obtenus seulement dans un test visant à déceler les aberrations chromosomiques sur des cellules de hamsters et d'un test du micronoyau sur les cellules humaines. On a par ailleurs observé une mutagénicité des cellules hybrides (A_L) humaines-hamsters, mais il a été démontré que les EOR liées aux mitochondries jouaient un rôle important dans ce processus. Le modèle des tumeurs induites par l'APFO n'a également pas suivi celui des mutagènes typiques. Par exemple, les mutagènes causent habituellement des tumeurs dans de nombreux organes, mais l'APFO n'a affecté que les cellules testiculaires de Leydig, le foie et le pancréas (c.-à-d., les organes associés à la triade de tumeurs des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes alpha (PPAR α) dans une étude (Biegel et coll., 2011), et seulement les cellules de Leydig dans une autre étude qui utilisait des doses similaires (Butenhoff et coll., 2012 b). En outre, les mutagènes provoquent souvent une incidence élevée de tumeurs, qui surviennent tôt et à de faibles doses. Chez les animaux exposés à l'APFO, les tumeurs ont été observées seulement après une exposition d'une vie entière à des doses maximales, et à de faibles incidences (10 à 14 %), dans les études sur l'APFO.

L'hypothèse de l'activité non mutagène de l'APFO est appuyée par une autre étude selon laquelle l'APFO agirait comme promoteur de tumeurs. On y a observé des tumeurs du foie – principalement des hépatocarcinomes – chez des rats qui ont été soumis à des protocoles d'initiation (c.-à-d. exposés au diéthylnitrosamine mutagène) et qui ont été exposés à de la nourriture renfermant 0,015 % d'APFO (une dose équivalente à 7,5 mg/kg p.c. par jour d'après l'hypothèse de Santé Canada [1994] selon laquelle 1 ppm dans la nourriture équivaut à 0,05 mg/kg p.c. par jour chez les rats) de la 5^e à la 28^e semaine de l'étude (Abdellatif et coll., 1990). Des tumeurs hépatiques ont été observées chez 33 % des animaux (comparativement à 0 % chez les animaux témoins qui ont été soumis au protocole d'initiation, mais pas exposés aux promoteurs de tumeurs). Par conséquent, des effets ont été observés plus tôt (après six mois d'exposition à l'APFO et sept mois après l'initiation) et à un taux d'incidence supérieur à celui des études comportant des doses plus élevées et dans lesquelles les rats étaient exposés uniquement à l'APFO.

Le poids de la preuve appuyant des MA non mutagènes des tumeurs (comme il est mentionné plus loin dans cette section) est plus solide que celui appuyant la mutagénicité à action directe, ce qui donne à penser que l'extrapolation linéaire des doses faibles ne convient pas pour les tumeurs causées par l'APFO. Aucune autre analyse des MA n'est requise pour la mutagénicité à action directe, à moins que des données contradictoires ne soient publiées.

9.3.2 Prolifération des peroxysomes

La prolifération des peroxysomes a été considérée comme étant un MA potentiel pour l'hypertrophie hépatocellulaire chez les rats et les souris, les modifications des lipides sériques et les tumeurs hépatocellulaires chez les rats, et l'augmentation du poids et l'obésité chez les souris. Comme il existe des données sur l'activité hépatique des PPAR chez les rats et les souris, l'analyse a porté principalement sur ce point. Étant donné que peu d'études ont mesuré directement l'impact des PPAR sur les autres résultats, il a été impossible d'établir un bilan exhaustif; des études menées sur des souris chez lesquelles le gène PPAR a été inactivé indiquent toutefois une sensibilité décroissante aux effets sur la reproduction et le développement (notamment des pertes de portées, un retard de l'ouverture des yeux et une diminution du poids des petits [Abbott et coll., 2007]), mais pas de retard dans le développement des glandes mammaires (Zhao et coll., 2010). Les critères évolués de Bradford-Hill ont été utilisés afin d'évaluer le poids de la preuve du MA de prolifération des peroxysomes pour les effets hépatiques. Un résumé est présenté ci-dessous.

On estime que trois principaux événements du MA de prolifération des peroxysomes induisent des effets histologiques hépatiques et des tumeurs hépatocellulaires. Ces principaux événements sont 1) l'activation des récepteurs hépatiques PPAR α , engendrant 2) des voies de croissance cellulaire qui inhibent l'apoptose et/ou favorisent la réplication cellulaire, ce qui mène à 3) la prolifération des hépatocytes (Corton et coll., 2014).

9.3.2.1 Événement clé n° 1 – activation des PPAR α

On a observé une absence d'oxydation hépatique du palmitoyl-CoA chez les rats exposés à 0,3 mg/kg p.c. par jour d'APFO pendant 14 jours (Loveless et coll., 2006). La dose la plus faible à laquelle une oxydation hépatique a été observée chez les rats était de 0,64 mg/kg p.c. par jour, après quatre semaines d'exposition (Perkins et coll., 2004), et cet effet se manifestait régulièrement aux doses supérieures (à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour pendant 14 jours [Loveless et coll., 2006], à $\geq 1,94$ mg/kg p.c. par jour pendant ≥ 4 semaines [Perkins et coll., 2004], à ≥ 2 mg/kg p.c. par jour pendant 14 jours [Liu et coll., 1996], à 7,5 mg/kg p.c. par jour pendant 23 semaines [Abdellatif et coll., 1990], à 13,6 mg/kg p.c. par jour pendant ≥ 1 mois [Biegel et coll., 2011] et à

environ 20 mg/kg p.c. par jour pendant ≤ 28 jours [Elcombe et coll., 2010]). On a observé une oxydation hépatique du palmitoyl-CoA chez les souris à des doses d'APFO plus faibles que chez les rats. L'effet a été mesuré à $\geq 0,3$ mg/kg p.c. par jour après 14 jours d'exposition (Loveless et coll., 2006) et à des doses plus élevées dans d'autres études (Yang et coll., 2002; Minata et coll., 2010; Nakagawa et coll., 2012). De plus, une expression accrue des gènes liés aux PPAR a été observée chez les souris de type sauvage, mais non chez les souris humanisées avec ou sans activation des PPAR, qui ont été exposées pendant deux semaines à raison de $\geq 0,1$ mg/kg p.c. par jour (Nakamura et coll., 2009). Aucune augmentation de l'oxydation du palmitoyl-CoA dans les cellules de Leydig n'a été observée chez des rats exposés à l'APFO pendant deux ans à raison de 13,6 mg/kg p.c. par jour (Biegel et coll., 2011). Toutefois, dans cette étude, aucune augmentation de l'effet n'a été relevée dans un modèle de proliférateur de peroxysomes (Wyeth-14,643 [WY]).

9.3.2.2 Événement clé n° 2 – *croissance de cellules altérées*

Nous n'avons trouvé aucune étude sur les marqueurs des voies de croissance de cellules altérées.

9.3.2.3 Événement clé n° 3 – *prolifération des cellules*

Une absence de prolifération des hépatocytes a été relevée chez les rats exposés à 13,6 mg/kg p.c. par jour d'APFO pendant 1 à 24 mois alors qu'on observait la même chose chez des animaux témoins positifs (c.-à-d. des souris exposées au gène WY) aux mêmes périodes (Biegel et coll., 2001). L'effet a été observé chez les rats exposés à environ 20 mg/kg p.c. par jour pendant 2 à 29 jours (Elcombe et coll., 2010). On a observé une augmentation liée à la dose de l'indice de marquage chez des souris de type sauvage et des souris chez lesquelles le gène PPAR α a été inactivé, qui ont été exposées pendant 7 jours. Le niveau de signification a été atteint à 10 mg/kg p.c. par jour (mais non à 1 ou 3 mg/kg p.c. par jour) chez les deux souches (Wolf et coll., 2008).

On a mesuré la prolifération des cellules dans les cellules acineuses pancréatiques, mais pas dans les cellules de Leydig, chez des rats exposés à 13,6 mg/kg p.c. par jour pendant deux ans (Biegel et coll., 2011).

9.3.2.4 *Évaluation des critères de Bradford-Hill*

Concordance biologique — L'activation des PPAR menant à une augmentation de la réplication des hépatocytes et des tumeurs hépatiques est un MA bien connu. On a observé une augmentation du nombre de tumeurs testiculaires (cellules de Leydig), pancréatiques et hépatocellulaires chez les rats (Biegel et coll., 2011), lesquelles constituent la triade de tumeurs reconnue pour le MA de la prolifération des peroxysomes (Corton et coll., 2014). On a également observé une augmentation de la prolifération des cellules acineuses pancréatiques et de l'hyperplasie chez les rats (Biegel et coll., 2011). Il y a toutefois des incohérences en ce qui concerne cette observation, puisqu'on n'a pas observé de triade de tumeurs à une dose similaire dans une autre étude de deux ans chez le rat (Butenhoff et coll., 2012b). Des études sur la prolifération des peroxysomes et le développement de tumeurs dans ces cellules chez la souris (qui est plus sensible à la prolifération des peroxysomes que le rat) pourraient permettre d'obtenir plus de renseignements utiles pour l'analyse des MA.

Caractère essentiel de l'événement clé — Des études sur les souris chez lesquelles le gène PPAR a été inactivé (Yang et coll., 2002; Abbott et coll., 2007; Wolf et coll., 2008; Nakagawa et coll., 2012) ont fourni des renseignements pour l'évaluation de l'essentialité des événements clés pour ce qui touche les effets hépatiques; aucune étude d'exposition à l'APFO menée avec des rats chez lesquels le gène PPAR a été inactivé n'a été trouvée. Dans l'étude d'Abbott et coll. (2007),

on a observé une diminution de la sensibilité aux effets liés au poids du foie chez des souris dont le gène PPAR avait été inactivé, ce qui appuie d'une certaine manière le MA de cet effet nocif. Toutefois, les effets sur le poids du foie sont tout de même présents (bien qu'à des doses plus élevées) chez les souris dont le gène PPAR a été inactivé, et l'hépatomégalie est induite dans une même mesure chez ces dernières et chez les souris de type sauvage dans d'autres études (Yang et coll., 2002; Wolf et coll., 2008; Nakagawa et coll., 2012). De même, Filgo et coll. (2015) ont observé des augmentations marquées et des tendances significatives dans le développement de lésions hépatiques néoplasiques et non néoplasiques chez la progéniture femelle de souris chez lesquelles le gène PPAR α a été inactivé. L'augmentation de la prolifération des hépatocytes (telle qu'elle est mesurée par la hausse de l'indice de marquage) était également similaire entre les souris de type sauvage et les souris chez lesquelles le gène PPAR a été inactivé (Wolf et coll., 2008). En outre, malgré l'absence d'une expression accrue des gènes liés aux PPAR chez les souris dont le gène PPAR a été inactivé et les souris humanisées avec activation des PPAR, les augmentations du poids du foie étaient similaires chez les souris de ces souches et les souris de type sauvage (c.-à-d les souris chez lesquelles l'expression des PPAR est accrue) (Nakagawa et coll., 2012). Malgré ces similarités quantitatives entre les souches pour ce qui est des effets sur le foie autres que le cancer, des différences qualitatives ont été observées, notamment dans l'apparence microscopique et l'ultrastructure des cellules hépatiques (Wolf et coll., 2008; Minata et coll., 2010). D'autres études exposant des souris dont le gène PPAR a été inactivé à des doses plus faibles et examinant d'autres résultats nocifs, ainsi que des études sur des rats dont le gène PPAR a été inactivé, contribueraient à mieux évaluer le MA.

Correspondance temporelle et dose-réponse – On a observé une certaine corrélation dose-réponse du MA, comme l'activation des PPAR précède la prolifération des hépatocytes chez les rats; la prolifération des hépatocytes était toutefois absente à des doses pertinentes pour les tumeurs (Biegel et coll., 2001) et s'est produite seulement à des doses supérieures à celles induisant une hypertrophie hépatocellulaire et une augmentation du poids du foie (Elcombe et coll., 2010). La seule étude de prolifération des hépatocytes chez les souris indique son occurrence uniquement à des doses supérieures à celles auxquelles des augmentations de l'hypertrophie et du poids du foie ont été observées (Wolf et coll., 2008). En outre, l'absence de données sur les voies de croissance de cellules altérées empêche de déterminer si cet événement clé est déclenché par l'activation des PPAR et est un précurseur de la prolifération d'hépatocytes.

Le premier événement clé (activation des PPAR) ne semble pas précéder les résultats hépatiques néfastes chez les rats. On a relevé une augmentation du poids du foie et une hypertrophie hépatocellulaire à une dose égale ou inférieure à celles auxquelles une absence d'activation des PPAR a été observée.

Cohérence (à l'échelle des espèces, des souches, des organes et des systèmes d'essai) — L'activation des PPAR débute à des doses plus faibles chez la souris que chez le rat et le singe, comme il est prévu d'après les connaissances dont on dispose sur la biologie des PPAR (Corton et coll., 2014). Toutefois, chez le singe, l'activation des PPAR n'est pas cohérente, elle n'est pas accompagnée d'une prolifération de cellules et elle survient à des doses plus élevées que celles liées à des effets néfastes sur le foie.

Composés analogues — La triade de tumeurs observées chez les rats mâles ainsi qu'une augmentation du taux d'oestradiol sérique ont été observées de façon similaire avec l'APFO et un proliférateur de peroxyosomes modèle, WY. L'effet hépatique chez les rats exposés au SPFO semble toutefois se manifester en l'absence de prolifération des peroxyosomes, et la triade de tumeurs n'a pas été observée chez les rats exposés au SPFO.

Certaines données probantes sur les rats et les souris appuient la prolifération des peroxyosomes en tant que mode d'action pour l'hypertrophie hépatocellulaire. La triade de tumeurs

caractéristique des proliférateurs des peroxysomes (cancer des testicules, du pancréas et du foie) a été observée chez les rats, et les doses auxquelles les tumeurs hépatocellulaires sont observées sont supérieures à celles qui sont associées aux événements clés précédents du MA de la prolifération des peroxysomes. L'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie hépatocellulaire semblent toutefois se manifester à des doses plus faibles que celles qui avaient été administrées lors de l'activation des PPAR chez les rats. Par conséquent, bien qu'il y ait une activation des PPAR chez les rats, celle-ci ne semble pas être le seul facteur à l'origine de ces deux effets. Les études sur des souris dont le gène PPAR a été inactivé indiquent que la prolifération des peroxysomes pourrait jouer un rôle dans l'hypertrophie hépatocellulaire et l'augmentation du poids du foie, mais, malgré des différences qualitatives (c.-à-d. l'apparence) entre les souches, les similarités quantitatives entre les changements observés chez les souris dont le gène PPAR a été inactivé et ceux observés chez les souris de type sauvage indiquent que d'autres MA jouent un rôle important dans la manifestation de ces effets. Comme le MA de la prolifération des peroxysomes ne semble pas être le seul MA concerné, on ne peut exclure la signification pour l'humain des effets hépatiques non cancérogènes induits par l'APFO. En revanche, une analyse détaillée des MA a permis de conclure que les preuves appuyant le MA de la prolifération des peroxysomes en ce qui concerne les tumeurs au foie induites par l'APFO étaient solides. La pertinence de ces tumeurs pour les humains est limitée puisque l'activation des PPAR α par l'APFO est plus faible chez les humains que chez les rats. En outre, l'activation des PPAR α par différents composés ne semble pas engendrer une prolifération hépatocellulaire et des tumeurs (Corton et coll., 2012; Klaunig et coll., 2012).

9.3.3 Perturbation des hormones sexuelles

La perturbation des hormones sexuelles est un MA potentiel qui pourrait être envisagé pour les retards dans le développement des glandes mammaires chez les souris, l'obésité chez les souris exposées avant la naissance et les tumeurs des cellules de Leydig chez les rats. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de réaliser une analyse quantitative des perturbations des hormones sexuelles. Cependant, on a relevé quelques observations qui pourraient être pertinentes pour le MA lié aux hormones sexuelles, notamment une inhibition des effets utérins lorsque l'APFO était coadministré avec l'œstradiol (Dixon et coll., 2012), une amélioration des effets de l'œstradiol-17 β dans une variété d'essais *in vitro*, mais avec une absence d'activité œstrogénique directe (Sonthithai et coll., 2016), le renversement des retards dans le développement de glandes mammaires avec la supplémentation des taux physiologiques d'œstradiol ou de progestérone (Zhao et coll., 2012), une augmentation des concentrations sériques d'œstradiol chez des rats mâles exposés pendant 1 à 12 mois (Biegel et coll., 2001), des changements dans la genèse d'œstradiol (diminution aux doses plus faibles et augmentation aux doses plus élevées) dans un essai de stéroïdogénèse *in vitro* (Rosenmai et coll., 2013), une absence de liaison ou d'activation par l'APFO des récepteurs d'œstrogènes humains *in vitro* (Ishibashi et coll., 2007) et des diminutions des taux de cholestérol, qui peuvent perturber la synthèse de la testostérone (Li et coll., 2011). Si des études plus approfondies sur l'effet de l'APFO sur la perturbation des hormones sexuelles sont réalisées, ce MA potentiel pourrait faire l'objet d'un examen plus rigoureux.

9.3.4 Autres MA

Il n'existe pas suffisamment de données pour évaluer les autres MA potentiels examinés dans l'analyse des MA. Quelques données – particulièrement en ce qui a trait à l'activation des PPAR et la prolifération des peroxysomes – sont disponibles pour d'autres effets qui ne font pas

partie de l'analyse des MA (c.-à-d. des effets observés à des niveaux plus élevés d'exposition à l'APFO).

9.4 Additivité

L'application d'une approche additive pour les SPFA a été étudiée à l'aide du cadre d'évaluation des risques de l'exposition combinée à de multiples produits chimiques (Meek et coll., 2011) mis au point par l'Organisation mondiale de la Santé/le Programme international sur la sécurité des produits chimiques (OMS/PISSC) à l'égard des mélanges chimiques dans les sources d'eau et l'eau potable (OMS, 2017). La présente section porte sur l'évaluation du regroupement formé par le SPFO et l'APFO, principales SPFA détectées dans les échantillons d'eau prélevés au Canada, aux fins de la mise en œuvre d'une approche additive.

Les considérations pertinentes à l'analyse du regroupement s'inscrivent dans quatre volets clés (Meek et coll., 2011; OMS, 2017) :

1. Nature de l'exposition
2. Probabilité de coexposition selon le contexte
3. Probabilité de coexposition dans un certain laps de temps
4. Justification de l'examen des composés dans un groupe d'évaluation

De plus, les données probantes montrant les effets toxiques de l'exposition aux mélanges peuvent servir de renseignements à l'appui dans une analyse de regroupement (Meek et coll., 2011). À la lumière de l'analyse de ces considérations, l'application d'une approche additive d'évaluation du SPFO et de l'APFO dans l'eau potable représente la méthode la plus appropriée pour la protection de la santé humaine. Les résultats sont résumés ci-dessous.

La nature de l'exposition

Le SPFO et l'APFO sont des produits chimiques organiques synthétiques très fluorés qui se composent d'un squelette hydrocarboné à chaîne droite et d'une chaîne de huit carbones. Sur le plan structurel, ils ne diffèrent que par leur groupe fonctionnel terminal (c.-à-d. le SPFO comporte un groupe acide sulfonique, et l'APFO, un groupe carboxylate unique). On utilise cette catégorie de produits chimiques de nombreuses façons, y compris dans les revêtements résistant aux taches et à l'eau ainsi que dans les mousses extinctrices, ce qui est particulièrement préoccupant pour l'eau (voir la section 4.1). La forte hydrosolubilité de l'APFO et du SPFO et la volatilité négligeable de leurs espèces ionisées portent à croire qu'ils se répartiront principalement dans les milieux aquatiques, ce qui favoriserait leur présence dans l'eau. De plus, ce sont des composés persistants qui ne subissent pas de biodégradation et qui sont, par conséquent, stables dans l'eau. De nombreuses études ont confirmé la présence de SPFA dans les sources d'eau potable et dans l'eau du robinet (voir les sections 4.1, 5.1 et 5.1.1).

La probabilité de coexposition selon le contexte

Aucun programme de surveillance continue n'a été mis en place pour vérifier la présence de SPFO et d'APFO dans l'eau potable. Toutefois, des études existantes ont fait état d'une coexposition dans les sources d'eau potable et l'eau du robinet au Canada (voir la section 5.1.1). Comme il a été mentionné à la section 5.1.1, le SPFO et l'APFO représentent les principales SPFA détectées dans les échantillons d'eau prélevés au Canada.

La probabilité de coexposition dans un certain laps de temps

La coexposition au SPFO et à l'APFO est probable – par l'ingestion d'eau et d'aliments contaminés, l'inhalation de poussière et l'utilisation de produits de consommation. Comme ces deux composés persistants ne se biodégradent pas, il se produit une compartimentalisation dans

des milieux semblables, ce qui rend probables les aspects temporels de la coexposition externe. De plus, ils ne subissent pas de biotransformation, et leur demi-vie chez l'humain est relativement longue (c.-à-d. de 3,9 à 6,9 ans pour le SPFO et de 2,5 à 4,4 ans pour l'APFO [Olsen et coll., 2007; Brede et coll., 2010; Bartell et coll., 2010]), de sorte que leur profil toxicocinétique rend probable une coexposition interne. En outre, des données de biosurveillance tirées d'études canadiennes et internationales ont révélé la présence simultanée du SPFO et de l'APFO dans le sérum humain.

Justification de l'examen des composés dans un groupe d'évaluation

Le regroupement du SPFO et de l'APFO est justifié sur le plan de la structure, de l'application et de l'utilisation (décrites ci-dessus) ainsi que de la toxicologie. Les effets sur la santé humaine et les effets toxicologiques, de même que les modes ou mécanismes d'action induits par le SPFO et l'APFO, sont décrits ci-dessous.

Les effets sur la santé humaine et les effets toxicologiques sont similaires. L'information disponible sur le profil toxicocinétique du SPFO et de l'APFO indique un degré élevé de similitude (examiné à la section 8 des deux documents). Leur absorption orale entraîne une résorption rapide et presque complète (> 90 %) dans les 24 heures chez les rats mâles (Gibson et Johnson, 1979). Le SPFO et l'APFO sont faiblement lipophiles et très solubles dans l'eau, et ils se lient de préférence aux protéines, comme l'albumine sérique. Cependant, des différences dans la distribution tissulaire ont été signalées : l'APFO est surtout présent dans le sérum/plasma (Johnson et Ober, 1999; Han et coll., 2003; Kudo et coll., 2007), alors que le SPFO est principalement distribué dans le foie (Beskin et coll., 2009; De Silva et coll., 2009). Le SPFO et l'APFO sont tous deux très résistants à la biotransformation et ne sont pas métabolisés par les mammifères, ce qui explique leur demi-vie relativement longue. De plus, en raison de la résistance du SPFO et de l'APFO à la biotransformation, c'est la toxicité du composé d'origine, et non celle d'un métabolite, qui est préoccupante dans les deux cas.

Comme on le souligne à la section 9.1 du présent document et dans le document sur le SPFO, des études réalisées chez les humains (y compris dans la population générale et chez les travailleurs) ont révélé des similitudes dans les résultats cliniques associés à une concentration sérique élevée de SPFO et d'APFO, notamment des effets sur le foie, une immunodépression, une hyperlipidémie, des effets sur la thyroïde ou sur les reins, le cancer et une certaine toxicité pour la reproduction et le développement (c.-à-d. réduction de la fécondité, réduction du poids à la naissance et changements touchant le début de la puberté). Cependant, une concentration sérique élevée de SPFO est également associée à des retards dans le développement, des effets sur les taux d'hormones thyroïdiennes et des effets sur le système immunitaire touchant la progéniture, tandis qu'une concentration sérique élevée d'APFO est associée à une diminution de la durée de l'allaitement.

Des similitudes et des différences dans les résultats de santé chez les animaux de laboratoire ont également été relevées. Des études menées sur des animaux de laboratoire ont révélé que le traitement au SPFO et à l'APFO a des effets nocifs sur le foie (p. ex., augmentation du poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, changements dans les enzymes sériques), le système immunitaire, les lipides sériques et la thyroïde, en plus d'être associé à des effets de neurotoxicité, à une réduction du poids corporel, à la formation de tumeurs (c.-à-d. au foie) et à l'induction d'effets toxiques sur le plan de la reproduction et du développement (p. ex., effets neurocomportementaux, variations du poids du foie, effets histopathologiques, diminution de la survie et de la viabilité des petits, augmentation de la mortalité chez les petits). De plus, ni le SPFO ni l'APFO ne sont considérés comme des substances chimiques génotoxiques à action

directe. Toutefois, des résultats discordants sont observés dans certains cas après le traitement au SPFO et à l'APFO. Par exemple, l'administration à long terme d'APFO cause des adénomes hépatocellulaires et des adénomes à cellules de Leydig chez le rat; pourtant, bien qu'une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires soit observée à la suite de l'administration à long terme de SPFO, aucun changement significatif lié à la dose n'a été observé dans l'incidence des tumeurs des cellules de Leydig. En outre, les effets sur le développement les plus sensibles constatés après une exposition à l'APFO (c.-à-d. retard du développement des glandes mammaires chez la progéniture des souris, effets utérins chez les souris femelles immatures et obésité chez la progéniture femelle des souris à l'âge adulte) ne sont pas observés après une exposition au SPFO. Dans l'ensemble, bien que certains effets toxiques semblent être propres à un composé, on observe un degré élevé de concordance des effets toxicologiques nocifs du SPFO et de l'APFO chez les animaux de laboratoire.

Les modes d'action du SPFO et de l'APFO présentent des similarités, mais ces modes d'action ne sont pas entièrement compris, et il est probable que les effets toxiques de ces composés soient associés à de multiples voies d'exposition. La majeure partie des données probantes indiquent que l'activation dépendante du ligand des PPAR α par le SPFO et l'APFO est un événement déclencheur clé dans le développement des effets de toxicité hépatique (décrits à la section 9.3 de chaque document). Cependant, bien qu'une part de la toxicité du SPFO et de l'APFO soit attribuable à l'activation des PPAR α , on a également soulevé la possibilité que ce ne soit pas le cas. Par exemple, l'hypertrophie et la vacuolisation lipidique induites par le SPFO se sont produites en l'absence de prolifération des peroxysomes ou d'augmentation de l'activité de la palmitoyl-CoA oxydase chez les singes (Seacat et coll., 2002). En outre, la microscopie électronique à transmission de sections de foie montrant une hypertrophie hépatocellulaire et une inflammation hépatique chez les petits exposés à l'APFO *in utero* a révélé des lésions cellulaires et des anomalies mitochondriales, sans signes de prolifération des peroxysomes (Quist et coll., 2015). De plus, il a été montré que le SPFO et l'APFO modifient la métabolisation des acides gras, le transport des lipides, la synthèse du cholestérol, l'activation du protéasome et la protéolyse, la communication cellulaire et les processus inflammatoires chez les animaux de laboratoire. Par conséquent, bien que le mode d'action lié aux effets de toxicité induits par le SPFO et l'APFO n'ait pas encore été élucidé, la similitude des mécanismes activés par chaque composé est suffisante pour supposer des modes d'action similaires.

En plus des données sur l'additivité évaluées à l'aide du cadre de l'OMS/PISSC (Meek et coll., 2011), des données probantes indiquant les effets toxiques des expositions combinées ont fait l'objet d'une évaluation pour appuyer l'application d'une approche additive à l'égard du SPFO et de l'APFO. Nous n'avons trouvé qu'une seule étude *in vivo* sur des mammifères. Dans le cadre d'une conférence, Tatum et coll. (2010) ont signalé qu'un mélange binaire de SPFO et d'APFO (6 mg/kg p.c. par jour et 4 mg/kg p.c. par jour, respectivement) se comporte de façon additive par ajout de dose (aussi appelé ajout de concentration) du point de vue des effets de toxicité pour la reproduction et le développement (c.-à-d. gain de poids maternel, poids corporel des petits, poids du foie de la mère et des nouveau-nés) chez des souris CD-1 exposées au mélange ainsi qu'au SPFO et à l'APFO individuellement par gavage oral aux jours de gestation 1 à 17. De plus, les auteurs ont déclaré que le comportement du mélange était non additif pour ce qui est de la mortalité néonatale (c.-à-d. que le mélange de SPFO et d'APFO causait moins de mortalité néonatale que le SPFO ou l'APFO individuellement).

Cette constatation concorde en général avec les études *in vitro* sur l'action combinée du SPFO et de l'APFO (et d'autres SPFA). Dans des études portant sur des mélanges binaires de SPFO et d'APFO, on a observé une additivité pour ce qui est du potentiel apoptotique dans les cellules hépatiques HepG2 de souris (Hu et Hu, 2009), de la mortalité dans les embryons de

poisson zèbre (Ding et coll., 2013) et de l'activation du PPAR α dans les cellules COS-1 (Wolf et coll., 2014). Les effets additifs signalés par Wolf et coll. (2014) ainsi que par Ding et coll. (2013) ont été observés à de faibles concentrations d'exposition, mais des écarts par rapport à l'additivité ont été observés à des doses plus élevées. De même, des écarts par rapport à l'additivité révélant des effets non additifs (c.-à-d. que la réponse du mélange est inférieure aux résultats auxquels on s'attendrait dans des conditions d'additivité) ont été observés pour ce qui est de l'activation du PPAR α des cellules COS-1 (Carr et coll., 2013) et de la toxicité des cyanobactéries (Rodeo-Palomares et coll., 2012) dans des études sur des mélanges binaires de SPFO et d'APFO, ainsi que de la viabilité cellulaire des cellules HL-7702 du foie humain exposées à un mélange simple de 11 SPFA, y compris le SPFO et l'APFO. Des effets plus qu'additifs sur la viabilité cellulaire ont également été signalés pour les cellules hépatiques HL-7702 chez l'humain (Hu et coll., 2014) et de rares hépatocytes de vairons rares (Wei et coll., 2009) dans des études de mélanges binaires de SPFO et d'APFO, ainsi que pour les cellules osseuses d'ostéosarcome U2OS exposées à un mélange simple de cinq SPFA, comprenant le SPFO et l'APFO (Wilson et coll., 2016). Wilson et coll. (2016) ont également étudié la transactivation des récepteurs glucocorticoïdes, mais les réactions au mélange étaient trop faibles pour être déclarées, tout comme l'activité des récepteurs des œstrogènes et des récepteurs des androgènes dans les cellules humaines du cancer du sein MVLN et les cellules ovariennes CHO-K1 de hamster, respectivement, qui ont été exposées à un mélange de sept SPFA, dont le SPFO et l'APFO (Kjeldsen et Bonfeld-Jorgensen, 2013). Les changements dans l'expression des gènes mesurés à la suite d'une exposition au SPFO ou à l'APFO, seul ou dans un mélange binaire, ont démontré que les mécanismes activés à la suite d'une exposition à des mélanges ou à des produits chimiques seuls sont complexes et peuvent varier selon le traitement (Wei et coll., 2009). Les différences signalées entre les études sont en grande partie attribuables au modèle biologique, aux concentrations utilisées et à la composition ou complexité particulière des mélanges.

L'absence d'études *in vivo* sur l'additivité des SPFA constitue une lacune importante dans les données. Cependant, d'après l'analyse des expositions et des données toxicologiques pour le SPFO et l'APFO effectuée selon le cadre de l'OMS/PISSC pour l'évaluation des risques de l'exposition combinée (Meek et coll., 2011; OMS, 2017), l'approche additive pour le SPFO et l'APFO est celle qui convient le mieux pour protéger la santé humaine.

10.0 Classification et évaluation

L'APFO et ses sels ont été classés comme étant possiblement cancérigènes pour les humains (Groupe 2B) par le CIRC, qui s'est basé sur des données probantes épidémiologiques limitées qui démontraient des associations entre l'APFO et les cancers des testicules et du rein, ainsi que des données probantes limitées sur les animaux de laboratoire (Benbrahim-Tallaa et coll., 2014). Dans le cadre d'une évaluation en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, l'APFO, ses sels et ses précurseurs ont répondu aux critères relatifs à la persistance et aux effets nocifs à long terme ou immédiats sur l'environnement ou sa diversité biologique. Il a toutefois été jugé qu'ils n'étaient pas bioaccumulables et qu'ils ne pénétraient pas dans l'environnement dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger pour la vie ou la santé humaine au Canada (Environnement Canada et Santé Canada, 2012).

L'approche de la dose repère (BMD) a été utilisée lorsque c'était possible pour calculer des PDD potentiels, car il s'agit d'une méthode fondée sur des données liées à toute la courbe dose-réponse de l'effet critique plutôt que sur des données provenant du groupe ayant reçu la NOAEL comme dose (PISSC, 1994). On a suggéré une limite de confiance inférieure de la dose repère (BMDI) comme substitut approprié à la NOAEL (Crump, 1984). Plus précisément, une

BMDI appropriée est définie comme étant une estimation à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose correspondant à un niveau de risque de 1 à 10 % de plus que les niveaux de fond. La définition de la BMD comme limite de confiance inférieure tient compte de la puissance statistique et de la qualité des données (PISSC, 1994). On a calculé la dose repère représentant une hausse de 10 % des effets nocifs par rapport aux taux de fond (BMD₁₀) et leurs limites de confiance inférieures de 95 % (BMDI₁₀) au moyen du logiciel Benchmark Dose de U.S. EPA (BMDS Version 2.6.0.86; U.S. EPA, 2015).

Il existe d'importantes différences pharmacocinétiques entre les animaux et les humains, notamment une clairance plus faible (c.-à-d. valeurs de demi-vie plus élevées) chez les humains que chez les rats, les souris et les singes. Ces différences donnent lieu à des doses plus élevées dans les tissus cibles des humains lorsqu'ils sont exposés aux mêmes doses externes que les animaux. Par conséquent, les approches par défaut pour l'extrapolation interespèces (p. ex., utilisation d'un facteur d'incertitude interespèces de 10, ajustement allométrique) ne sont considérées comme protégeant suffisamment les humains. Tel qu'il est décrit à la section 8.6, on a calculé les valeurs CA_{FI} (c.-à-d. l'élément du FASC reflétant les différences toxicocinétiques interespèces) en ayant recours à un modèle PBPK pour tenir compte des différences pharmacocinétiques entre les animaux et les humains. Comme des valeurs CA_{FI} différentes ont été calculées pour diverses doses, ces valeurs permettent également de traiter la non-linéarité de la pharmacocinétique. L'approche comporte également des faiblesses, présentées en détails à la section 8.6, dont l'utilisation de l'état d'équilibre de la concentration plasmatique comme paramètre de doses, plutôt que la sélection de valeurs en fonction des organes ou l'exploration pour déterminer si d'autres paramètres de doses (p. ex., pics de concentrations) seraient plus appropriés. Malgré ses faiblesses, nous avons déterminé que cette approche était la meilleure des options offertes. Cette méthode a été privilégiée à celle de l'utilisation de concentrations sériques comme PDD, car les modèles humains PBPK n'étaient pas suffisamment solides pour permettre d'obtenir des estimations précises des niveaux d'exposition correspondants aux PDD fondés sur le sérum.

10.1 Évaluation du risque de cancer

Les données épidémiologiques ont révélé un lien entre l'exposition à l'APFO et le risque accru d'incidence de cancers des testicules et du rein (voir la section 9.1.3). Les associations ont été observées dans des études épidémiologiques de grande envergure qui ont été réalisées dans une communauté présentant des concentrations élevées d'APFO dans l'eau (C8 Project). La relation de causalité et le point de départ ne peuvent toutefois pas être déterminés à partir de ces études en raison d'un manque de cohérence entre celles-ci (aucun lien n'a été établi dans certaines études prospectives menées au Danemark et aux États-Unis). Nous avons également observé des limites dans les études relevant une association positive, notamment un risque de confusion résiduel (parce que le modèle ne tenait pas compte de toutes les covariables et les expositions à d'autres contaminants), des nombres peu élevés de cas, des incertitudes relatives à la caractérisation de l'exposition (estimations approximatives fondées sur la résidence dans une certaine région) et un nombre élevé de résultats compris dans le modèle, augmentant ainsi la probabilité d'observations liées au hasard.

Deux études d'exposition chronique ont fait état d'adénomes testiculaires à cellules de Leydig chez des rats mâles Crl:CD BR (CD) exposés à l'APFO pendant deux ans. Dans la première étude, ces adénomes ont été observés à 13,6 mg/kg p.c. par jour (la seule dose utilisée dans l'étude; Biegel et coll., 2001). L'autre étude a révélé une augmentation liée à la dose de l'incidence d'adénomes, dont la signification a été atteinte à la dose maximale (14,2 mg/kg p.c. par jour; 3M, 1983; Sibinski, 1987; Butenhoff et coll., 2012b). Les adénomes à cellules de Leydig

étaient accompagnés d'une hyperplasie des cellules de Leydig et une prolifération des cellules acineuses pancréatiques dans l'étude de Biegel et coll. (2001). Une augmentation dose-dépendante de l'incidence de fibroadénomes mammaires a été observée chez les rats femelles dans l'étude de Butenhoff et coll. (2012b), mais ces fibromes n'ont pas été considérés comme étant des lésions prolifératives selon les critères de diagnostic actuels.

Le mode d'action lié aux tumeurs induites par l'APFO n'a pas encore été élucidé, mais le poids de la preuve indique fortement que l'APFO serait un composé non mutagène (voir les sections 9.2.4 et 9.3). Pour cette raison, l'approche de l'AQT est la méthode la plus appropriée pour calculer une valeur basée sur la santé pour le cancer.

La principale étude qui a été choisie pour évaluer les risques de cancer est celle de Butenhoff et coll. (2012b), puisqu'il s'agit de la seule étude d'exposition chronique menée avec plus d'une dose. L'incidence de tumeurs des cellules de Leydig était respectivement de 0, 2 et 7 chez les rats exposés à 0, 1,3 et 14,2 mg/kg p.c. par jour. Puisqu'on a observé seulement un effet significatif à la dose maximale, la NOAEL et la LOAEL pour les tumeurs des cellules de Leydig dans cette étude étaient respectivement de 1,3 et 14,2 mg/kg p.c. par jour. L'utilisation d'une modélisation des doses repère n'est généralement pas recommandée pour les études comportant seulement deux groupes de doses (U.S. EPA, 2012b); cette approche a été utilisée aux fins de comparaison avec la NOAEL. Trois modèles (Log Logistic, Log Probit et Multistage) constituaient les meilleurs choix (ces trois modèles comportaient le critère d'information d'Akaike [CIA] le plus faible parmi tous les modèles examinés). Les BMDL₁₀ pour ces trois modèles variaient de 1,06 à 1,26 mg/kg p.c. par jour, et étaient par conséquent similaires à la NOAEL de 1,3 mg/kg p.c. par jour, qui est utilisée comme PDD dans l'analyse.

Afin de refléter les importantes différences interspèces sur le plan de la pharmacocinétique, le point de départ équivalent humain (PDD_{EQH}) peut être calculé en divisant la NOAEL par la valeur CA_{FI} comme suit :

$$\begin{aligned} \text{PDD}_{\text{EQH}} &= \frac{1,3 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{17} \\ &= 0,076 \text{ mg/kg p.c. par jour} \end{aligned}$$

où :

- 1,3 mg/kg p.c. par jour représente la NOAEL associée aux tumeurs des cellules de Leydig chez les rats mâles (Butenhoff et coll., 2012b);
- 17 représente la valeur CA_{FI} propre à la dose des rats d'environ 1 mg/kg p.c. par jour (comme il est expliqué la section 8.6.2).

L'AQT pour le risque de cancer à été calculé comme suit, à l'aide du PDD_{EQH} obtenu :

$$\begin{aligned} \text{AQT} &= \frac{0,076 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{25} \\ &= 0,003 \text{ mg/kg p.c. par jour} \end{aligned}$$

où :

- 0,076 mg/kg p.c. par jour représente le PDD_{EQH} associé à la NOAEL des tumeurs des cellules de Leydig chez les rats mâles (Butenhoff et coll., 2012b);

- 25 représente le facteur d'incertitude composite, tel que décrit ci-après.

Le facteur d'incertitude composite de 25 est le produit de deux éléments : le facteur d'incertitude interespèces ($\times 2,5$) et le facteur d'incertitude intraespèce ($\times 10$). La valeur de 2,5 est utilisée afin de refléter l'élément toxicodynamique du facteur d'incertitude interespèces par défaut, car les différences toxicocinétiques entre les rats et les humains ont déjà été prises en compte dans le calcul du PDD_{EQH} . Une valeur par défaut de 10 a été utilisée pour le facteur d'incertitude intraespèce. Nous avons présumé que la valeur par défaut était suffisante en l'absence de données sur les différences intraespèces. On sait qu'il existe de grandes différences entre les espèces sur le plan de la pharmacocinétique, mais on ne dispose pas de suffisamment de données sur le mécanisme d'excrétion de l'APFO pour déterminer si la variabilité pharmacocinétique serait également importante dans une population humaine. Les valeurs moyennes de demi-vie qui ont été calculées à partir des données longitudinales pour les différentes populations exposées précédemment à l'APFO étaient similaires (les moyennes de chaque population variaient entre 2,3 et 3,8 années; Olsen et coll., 2007; Bartell et coll., 2010; Brede et coll., 2010). Toutefois, d'après les études comportant des fourchettes de valeurs, les valeurs de demi-vies maximales estimées étaient environ dix fois plus élevées que les valeurs minimales. Si d'autres études sur l'APFO indiquent de façon constante une différence d'un facteur de dix dans la pharmacocinétique au sein d'une population, l'utilisation d'un facteur d'incertitude intraespèce plus élevé pourrait être justifié, afin que les différences relatives à la pharmacodynamique entre les humains soient aussi prises en compte de façon quantitative.

La VBS dans l'eau potable peut être calculée comme suit à l'aide de l'AQT :

$$\begin{aligned} \text{VBS} &= \frac{0,003 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{1,5 \text{ L/jour}} \\ &= 0,028 \text{ mg/L} \\ &= 0,03 \text{ mg/L (30 } \mu\text{g/L)} \end{aligned}$$

où :

- 0,003 mg/kg p.c. par jour est l'AQT calculé ci-dessus;
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,2 est le facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable qui a été utilisé comme valeur seuil, étant donné que l'eau potable n'est pas une source importante d'exposition et qu'il existe des preuves de la présence répandue du composé dans au moins un autre milieu (air, aliments, sol ou produits de consommation) (Krishnan et Carrier, 2013);
- 1,5 L/jour représente le volume quotidien d'eau consommé par un adulte; l'exposition par inhalation ou par voie cutanée lors d'un bain ou d'une douche n'est pas considérée comme étant une voie d'exposition significative (comme il est expliqué à la section 5.7).

10.2 Évaluation du risque d'effets autres que le cancer

Bien que les données épidémiologiques aient démontré un lien entre l'exposition à l'APFO et de nombreux effets sur la santé, tels que des dérèglements du système immunologique et des altérations du poids à la naissance et des taux de lipides (voir la section 9.1.3), il est

impossible de calculer un PDD à partir des études disponibles en raison de certaines limites liées à la conception de l'étude, aux biais et aux facteurs de confusion.

Les LOAEL les plus faibles de l'APFO étaient associées aux effets sur la reproduction et le développement chez les souris, des effets ayant été observés à des doses aussi faibles que 0,001 à 0,01 mg/kg p.c. par jour en ce qui concerne le retard du développement des glandes mammaires (Macon et coll., 2011; White et coll., 2011; Tucker et coll., 2015), 0,01 mg/kg p.c. par jour en ce qui concerne les effets œstrogéniques dans l'utérus (Dixon et coll., 2012) et les changements de poids chez les adultes femelles exposées avant la naissance (Hines et coll., 2009), et 0,6 mg/kg p.c. par jour en ce qui concerne le retard de l'ouverture des yeux (Abbott et coll., 2007). Ces effets n'ont pas constitué la base de l'évaluation des risques pour différentes raisons. Les effets œstrogéniques dans l'utérus (œdème endométrial, hyperplasie de la muqueuse endométriale et des glandes, hypertrophie et hyperplasie du myomètre et augmentation du poids durant l'essai utéro-trophique) ont été exclus de l'évaluation, car ils n'ont pas été associés à la dose – on a observé des augmentations importantes chez les souris exposées à seulement 0,01 mg/kg p.c. par jour, et non à des doses plus élevées (0,1 ou 1 mg/kg p.c. par jour; Dixon et coll., 2012). On a également observé une réponse non monotone en ce qui concerne les changements de poids corporel chez les souris femelles adultes exposées *in utero*, avec une augmentation du poids aux doses de 0,01 à 0,3 mg/kg p.c. par jour (et non à 1 mg/kg p.c. par jour), et les concentrations sériques de leptine et d'insuline à 0,01 et 0,1 mg/kg par jour (et non à 0,3 ou 1 mg/kg p.c. par jour; Hines et coll., 2009). En outre, des changements légers (bien que significatifs) dans le développement des glandes mammaires et le poids corporel montrent un lien entre les effets et le traitement, mais n'indiquent pas nécessairement une nocivité – aucun signe d'une consommation de lait insuffisante ou d'une incapacité de se développer n'a été relevé chez les petits des mères démontrant des changements dans le DGM, et les variations de poids étaient faibles (mesurées à < 10 %). Aucune autre étude n'a corroboré l'observation du retard dans l'ouverture des yeux à $\geq 0,6$ mg/kg p.c. par jour chez la souris (Abbott et coll., 2007), puisque l'effet a été associé à une LOAEL de 3 mg/kg p.c. par jour (NOAEL = 1 mg/kg p.c. par jour; Lau et coll., 2006) et qu'il n'a pas été observé à 3 mg/kg p.c. par jour dans une autre étude (Albrecht et coll., 2013). Les effets sur le développement des glandes mammaires pourraient également être affectés par la sensibilité des souches – la majeure partie des effets à faible dose n'ont été observés que chez des souris CD-1 exposées *in utero*, et les autres souches n'étaient généralement utilisées que dans des études comportant des doses plus élevées et menées chez des souris péripubertaires. Une récente étude *in utero* qui comparait les DGM chez des souris CD-1 et C57Bl/6 à des doses de 0,01 à 1 mg/kg p.c. par jour pourrait avoir fourni des éléments indiquant des effets à faible dose chez une deuxième souche de souris, mais à des doses légèrement supérieures (LOAEL = 0,01 par rapport à 0,3 mg/kg p.c. par jour chez les souris CD-1 et C57Bl/6, respectivement). Toutefois, la petite taille des échantillons pour les doses faibles chez les souris C57Bl/6 (aussi peu que deux petits) pourrait avoir empêché d'observer des changements significatifs à des doses similaires à celles administrées aux souris CD-1. Enfin, il se pourrait que la sensibilité de l'espèce joue un rôle dans l'apparition de ces effets, puisque des études chez le rat portant sur une et deux générations ont révélé des effets similaires uniquement à des doses beaucoup plus élevées, ou n'en ont pas révélé du tout. Les NOAEL associées aux changements de poids corporel et au retard de la maturité sexuelle chez les petits étaient d'environ 3 mg/kg p.c. par jour (Staples et coll., 1984; Butenhoff et coll., 2004b) et 10 mg/kg p.c. par jour (Butenhoff et coll., 2004b), respectivement, et on n'a observé aucun effet sur l'indice de lactation jusqu'à 30 mg/kg p.c. par jour (Butenhoff et coll., 2004b). D'autres données probantes appuyant l'hypothèse d'une sensibilité des espèces sont fournies dans des études menées avec des souris chez lesquelles le gène PPAR α a été inactivé et qui étaient moins sensibles aux changements de poids corporel et aux effets sur l'ouverture des

yeux (Abbott et coll., 2007), ainsi qu'aux retards du DGM (Zhao et coll., 2012). L'activation des PPAR est plus sensible chez les souris que chez les autres espèces, dont les rats et les humains (Corton et coll., 2014); il est toutefois à noter que cette étude porte spécifiquement sur le mode d'action relatif aux tumeurs hépatiques et que ses conclusions ne s'appliquent pas nécessairement à d'autres effets. Bien que les données des études susmentionnées indiquent certains effets sur la reproduction et le développement à des doses minimales, on ne considère pas actuellement que ces données constituent une base appropriée pour l'évaluation quantitative des risques. Cependant, si d'autres études démontrent une cohérence de ces effets chez d'autres espèces ou leur pertinence pour les humains, les résultats pourraient constituer une base plus appropriée pour l'évaluation de l'APFO.

Peu d'études épidémiologiques ont examiné les effets sur le développement décrits ci-haut, ce qui limite la capacité à tirer des conclusions sur la pertinence de ces effets pour les humains. Les observations chez les humains liées au gain de poids à l'âge adulte après des expositions développementales à l'APFO se limitaient à une probabilité accrue de surpoids chez les femmes et une augmentation des biomarqueurs d'adiposité à 20 ans à la suite d'une exposition *in utero* (avec des concentrations sériques de 5,8 ng/mL chez la mère, comparativement à des concentrations de 2,3 ng/mL) (Halldorsson et coll., 2012). Les observations liées à l'œstrogène étaient limitées à un retard de la puberté chez les filles et à une association faible entre la concentration d'APFO et une durée d'allaitement plus courte. Tel qu'il a été mentionné précédemment, il faut faire preuve de prudence avant de tirer des conclusions sur les effets sur la santé en se fondant sur ces études épidémiologiques. La nature des liens observés entre l'exposition à l'APFO et les effets sur le développement doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi, étant donné que les résultats ne sont pas cohérents entre les études, que les effets ne sont pas spécifiques, que le mécanisme d'action n'est pas entièrement compris, et que dans de nombreux cas les résultats sont à la limite du seuil de signification, ne sont pas suffisamment solides ou ne présentent pas une relation dose-réponse. De plus, ces études comportent diverses limites inhérentes à leur conception, telles que la possibilité de confusion résiduelle, de biais causés par des erreurs de mesure, et de résultats attribuables au hasard.

Bien que l'on ait observé des effets hépatiques à des doses légèrement supérieures que celles ayant provoqué des effets sur la reproduction, des changements ont tout de même été relevés à des doses d'APFO de $\leq 0,3$ mg/kg p.c. par jour. Une augmentation du poids relatif du foie a été observée à $\geq 0,1$ mg/kg p.c. par jour chez des petits de souris exposés avant la naissance (Abbott et coll., 2007; Macon et coll., 2011) et à $\geq 0,15$ mg/kg p.c. par jour chez des souris adultes (Kennedy, 1987; Loveless et coll., 2006, 2008). On a observé des augmentations liées à la dose de l'incidence et de la gravité de l'hypertrophie hépatocellulaire à $\geq 0,3$ mg/kg p.c. par jour chez des rats (Perkins et coll., 2004; Loveless et coll., 2008) et des souris (Loveless et coll., 2008) exposés de façon subchronique à l'APFO. Bien qu'on ait relevé des augmentations de l'hypertrophie hépatocellulaire et du poids du foie à des doses légèrement inférieures dans d'autres études, l'étude de Perkins et coll. (2004) a été choisie comme principale étude représentative de la base des données pour ces effets. L'étude de Perkins indique une hypertrophie hépatocellulaire chez les rats mâles à une dose de $\geq 0,64$ mg/kg p.c. par jour, ce qui représente un ordre de grandeur similaire à celui des études dont les LOAEL étaient de 0,1 à 0,3 mg/kg p.c. par jour. L'un des principaux avantages que présente l'étude de Perkins est qu'une NOAEL a pu être établie (0,06 mg/kg p.c. par jour), alors que les LOAEL indiquées dans la majorité des autres études à faibles doses correspondaient aux doses minimales administrées. Il est possible d'obtenir une NOAEL similaire de 0,05 mg/kg p.c. par jour dans l'étude de Kennedy et coll. (1987) lorsque les hypothèses de Santé Canada (1994) relatives à la consommation alimentaire et aux poids corporels des rats (Santé Canada, 1994) sont utilisées, mais les auteurs n'ont pas fourni de valeurs

réelles des doses mesurées. Un autre avantage de l'étude de Perkins par rapport aux autres études à faibles doses est sa durée plus longue et ses durées d'exposition allant jusqu'à 13 semaines. En plus de groupes témoins nourris à volonté, l'étude comportait des groupes témoins nourris en parallèle qui permettaient de s'assurer que les effets n'étaient pas attribuables à la quantité de nourriture consommée. Enfin, l'étude de Perkins a mesuré l'activité des PPAR α , laquelle n'a augmenté qu'à $\geq 1,94$ mg/kg p.c. par jour, ce qui semble indiquer que l'hypertrophie hépatocellulaire n'était pas causée par la prolifération de peroxyosomes. Pour cette raison, on ne peut exclure la pertinence de cet effet pour l'humain. La NOAEL de 0,06 mg/kg p.c. par jour est également appuyée par la NOAEL la plus conservatrice pour les effets biochimiques hépatiques, qui a été estimée à 0,055 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles présentant des taux accrus de phosphatase alcaline en plus d'une augmentation du poids du foie (Kennedy et coll., 1986), en utilisant les hypothèses par défaut liées au poids corporel et aux taux d'ingestion (Santé Canada, 1994) et une échelle linéaire de l'exposition périodique à l'exposition continue. De plus, la NOAEL est environ 10 fois plus faible que la NOAEL et 30 fois plus faible que la LOAEL qui ont été établies pour la nécrose hépatique (0,56 et 1,72 mg/kg p.c. par jour, respectivement) observée chez des rats exposés pendant 90 jours (Goldenthal et coll., 1978a).

Bien que l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie hépatocellulaire peuvent parfois être considérées comme étant des effets adaptatifs plutôt que nocifs en soi, des preuves d'autres effets histologiques dans le foie à des concentrations plus élevées indiquent leur progression sous une exposition continue (ECETOC, 2002; Hall et coll., 2012). On a observé un effet histologique nocif (infiltration portale de cellules mononucléaires) dans le foie de rats mâles à la même dose que celle ayant été associée à une augmentations importante d'hypertrophies hépatocellulaires (14,2 mg/kg p.c. par jour d'APFO pendant deux ans; Butenhoff et coll., 2012b). Bien que cette dose soit beaucoup plus élevée que les points de départ les plus faibles liés à l'augmentation du poids du foie et à l'hypertrophie hépatocellulaire qui ont été observées dans les études subchroniques, ces effets sont proposés comme effets critiques aux fins de la présente évaluation, puisqu'ils pourraient être des indicateurs sensibles de la possibilité d'une progression des effets histologiques nocifs. Les autres effets histologiques qui ont été observés chez les rats dans des études de plus courte durée étaient notamment une nécrose à $\geq 1,72$ mg/kg p.c. par jour (Goldenthal et coll., 1978a; Loveless et coll., 2008), une vacuolisation cytoplasmique à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour (Cui et coll., 2009), et une stéatose, une angiectasie, une congestion et des lésions acidophiles à 20 mg/kg p.c. par jour (Cui et coll., 2009). Par conséquent, l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie hépatocellulaire sont prises en compte dans l'évaluation de la relation dose-réponse – malgré la possibilité qu'il s'agisse d'effets adaptatifs plutôt que d'effets nocifs – afin de prévenir les effets histologiques les plus graves observés dans d'autres études ou à des doses plus élevées. L'utilisation de paramètres conservateurs pour les effets hépatiques est également appuyée d'une certaine façon par des études épidémiologiques dans lesquelles on a observé quelques liens entre l'exposition à l'APFO et une augmentation des enzymes hépatiques (dont l'AST, l'ALT et la GGT). Les liens entre les concentrations sériques d'APFO et les effets hépatiques ne peuvent toutefois pas être utilisés pour tirer des conclusions définitives chez les humains en raison de différentes limites, telles que le manque de cohérence et de spécificité des résultats, la faiblesse des effets et un plan d'étude présentant de nombreuses limites (p. ex., une étude qui ne permet pas de vérifier la temporalité). Les concentrations sériques auxquelles ces effets ont été observés chez les humains étaient de l'ordre de 1 000 ng/mL dans les études sur l'exposition professionnelle et de < 10 ng/mL dans les études sur l'exposition environnementale, ce qui était inférieur aux concentrations sériques associées à la NOAEL et la LOAEL de l'étude de 13 semaines de Perkins (7 100 et 41 000 ng/mL, respectivement).

On a également observé des changements dans les taux sériques de lipides à des doses similaires à celles auxquelles les effets hépatiques se manifestent. La dose la plus faible à laquelle on a observé des changements dans les taux sériques de lipides était de 0,3 mg/kg p.c. par jour chez les rats exposés pendant 14 jours (diminution du cholestérol total; Loveless et coll., 2006) ou 29 jours (diminution du cholestérol total et du cholestérol HDL; Loveless et coll., 2008). Les changements typiques observés étaient des diminutions du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides. Il importe de tenir compte de ces effets dans l'évaluation des risques liés à l'APFO, car les études épidémiologiques ont généralement démontré des liens positifs entre l'APFO et les taux sériques de cholestérol. On a en outre observé des incohérences dans les effets non seulement entre les deux bases de données, mais également dans les bases de données toxicologiques (voir la section 9.2.2.2) et épidémiologiques (voir la section 9.2.2.2). Dans l'ensemble, les études chez les animaux ne montraient pas de relations dose-réponse claires. Compte tenu de ces faiblesses, aucune évaluation quantitative n'a été réalisée pour les effets sur les lipides sériques. Toutefois, selon la base de données actuelle, un AQT fondé sur les effets hépatiques devrait assurer une protection suffisante à l'égard des changements lipidiques.

Des doses repère (BMD₁₀) et leur limite de confiance inférieure à 95 % (BMDI₁₀) ont été calculées pour l'hypertrophie hépatocellulaire chez les rats mâles (Perkins et coll., 2004). On a effectué l'analyse à l'aide du BMDS (version 2.6.0.1) de l'EPA des États-Unis et sélectionné les modèles de BMD en fonction d'un examen visuel de la courbe, de la valeur de qualité d'ajustement p supérieure ou égale à 0,1 et du ratio BMD/BMDI inférieur à 10. Huit modèles ont été choisis selon ces critères. Le modèle LogProbit offrait le meilleur ajustement (c.-à-d. le critère d'information d'Akaike le plus bas). Les valeurs estimées de la BMD étaient la BMD₁₀ de 0,13 mg/kg p.c. par jour et la BMDI₁₀ de 0,05 mg/kg p.c. par jour.

Afin de refléter les importantes différences interespèces sur le plan de la pharmacocinétique, un point de départ équivalent chez l'humain (PDD_{EQH}) a été calculé pour l'hypertrophie hépatocellulaire, comme suit :

$$\begin{aligned} \text{PDD}_{\text{EQH}} &= \frac{0,05 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{96} \\ &= 0,000521 \text{ mg/kg p.c. par jour} \end{aligned}$$

où :

- 0,05 mg/kg p.c. par jour représente la BMDI₁₀ pour l'hypertrophie hépatocellulaire chez les rats de l'étude de Perkins et coll. (2004), qui a été choisie pour représenter la base de données sur l'hypertrophie hépatocellulaire et l'augmentation du poids du foie;
- 96 représente la CA_{FI} liée à la dose pour les rats exposés à 0,01 mg/kg p.c. par jour (tel que le décrit la section 8.6.2).

L'AQT pour le risque d'effets autres que le cancer à été calculé comme suit, à l'aide du PDD_{EQH} obtenu :

$$\begin{aligned} \text{AQT} &= \frac{0,000521 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{25} \\ &= 0,000021 \text{ mg/kg p.c. par jour} \end{aligned}$$

où :

- 0,000521 mg/kg p.c. par jour représente le PDD_{EQH} calculé pour l'hypertrophie hépatocellulaire chez le rat, tel qu'il a été décrit ci-haut;
- 25 représente le facteur d'incertitude composite, tel qu'il est décrit ci-dessous.

Le facteur d'incertitude composite de 25 est le produit de deux éléments : le facteur d'incertitude interespèces ($\times 2,5$) et le facteur d'incertitude intraespèce ($\times 10$). La valeur de 2,5 est utilisée afin de refléter uniquement l'élément toxicodynamique du facteur d'incertitude interespèces par défaut, car les différences toxicocinétiques entre les rats et les humains ont déjà été prises en compte dans le calcul du PDD_{EQH}. Nous avons appliqué une valeur par défaut de 10 pour le facteur d'incertitude intraespèce. Nous avons présumé que la valeur par défaut était suffisante en l'absence de données sur les différences intraespèces. On sait qu'il existe de grandes différences entre les espèces sur le plan de la pharmacocinétique, mais on ne dispose pas de suffisamment de données sur le mécanisme d'excrétion de l'APFO pour déterminer si la variabilité pharmacocinétique serait également importante dans une population humaine. Les valeurs moyennes de demi-vie qui ont été calculées à partir des données longitudinales pour les différentes populations exposées précédemment à l'APFO étaient similaires (les moyennes de chaque population variaient entre 2,3 et 3,8 années; Olsen et coll., 2007; Bartell et coll., 2010; Brede et coll., 2010). Toutefois, d'après les études comportant des fourchettes de valeurs, les valeurs de demi-vies maximales estimées étaient environ dix fois plus élevées que les valeurs minimales. Si d'autres études sur l'APFO indiquent de façon constante une différence d'un facteur de dix dans la pharmacocinétique au sein d'une population, l'utilisation d'un facteur d'incertitude intraespèce plus élevé pourrait être justifié, afin que les différences relatives à la pharmacodynamique entre les humains soient aussi prises en compte de façon quantitative. Nous n'avons utilisé aucun facteur d'incertitude pour l'extrapolation de l'exposition subchronique à chronique, puisque les effets hépatiques ont fait l'objet d'un examen dans une étude sur l'exposition chronique (Butenhoff et coll., 2012b) et que l'augmentation de la durée d'exposition n'a pas semblé aggraver les effets dans la principale étude sur le sujet (Perkins et coll., 2004).

La VBS dans l'eau potable peut être calculée comme suit à l'aide de l'AQT :

$$\begin{aligned} \text{VBS} &= \frac{0,000021 \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{1,5 \text{ L/jour}} \\ &= 0,00019 \text{ mg/L} \\ &\approx 0,0002 \text{ mg/L (0,2 } \mu\text{g/L)} \end{aligned}$$

où :

- 0,000019 mg/kg p.c. par jour est l'AQT calculé ci-dessus;
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,2 est le facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable qui a été utilisé comme valeur seuil, étant donné que l'eau potable n'est pas une source importante d'exposition et qu'il existe des preuves de la présence répandue du composé dans au moins un autre milieu (air, aliments, sol ou produits de consommation) (Krishnan et Carrier, 2013);

- 1,5 L/jour représente le volume quotidien d'eau consommé par un adulte; l'exposition par inhalation ou par voie cutanée lors d'un bain ou d'une douche n'est pas considérée comme étant une voie d'exposition significative (comme il est indiqué à la section 5.7).

10.3 Comparaison des évaluations du risque de cancer et d'effets autres que le cancer

La VBS pour l'évaluation des effets non cancérogènes, qui était de 0,0002 mg/L pour l'hypertrophie hépatocellulaire chez les rats, est plus conservatrice que la VBS de 0,03 mg/L pour les tumeurs des cellules de Leydig. Nous considérons par conséquent que la VBS de 0,0002 mg/L qui a été calculée pour les effets non cancérogènes assure une protection suffisante contre les effets cancérogènes de l'APFO.

10.4 Application de l'approche additive

Conformément au principe de précaution, les données actuellement disponibles appuient la mise en œuvre d'une approche additive pour le SPFO et l'APFO dans l'évaluation des situations où ces substances sont présentes dans l'eau potable. Étant donné que le SPFO et l'APFO sont les principales SPFA détectées dans les échantillons d'eau canadiens et que l'on manque de données toxicologiques sur d'autres SPFA que ceux-ci, l'approche additive n'a pas été appliquée à d'autres SPFA. Parmi les approches additives d'évaluation des risques actuellement utilisées (c.-à-d. l'indice de danger, l'indice du point de départ, l'indice de la marge d'exposition combinée, la somme des unités toxiques ainsi que les facteurs de puissance relative et d'équivalence de toxicité; Meek et coll., 2011; SCHER, 2012; OMS, 2017), on estime que l'approche fondée sur l'indice de danger est le meilleur choix pour l'évaluation du SPFO et de l'APFO du point de vue de la protection de la santé. L'indice de danger représente la somme des quotients de danger (c.-à-d. le rapport entre l'exposition et la valeur de référence) pour chaque composante à évaluer (SCHER, 2012; OMS, 2017). Lorsque l'indice de danger est inférieur à 1, le risque combiné est jugé acceptable, tandis que des valeurs supérieures à 1 indiquent un risque potentiel pour la santé. Il s'agit de l'approche privilégiée à l'égard de produits chimiques pour lesquelles on possède des données toxicologiques de grande qualité (p. ex., données dose-réponse, information sur les dangers pour la santé); elle reflète les connaissances scientifiques et la toxicité associées à chaque produit chimique, et elle est transparente et facile à appliquer (Meek et coll., 2011; SCHER, 2012; OMS, 2017), mais elle est susceptible de donner lieu à une surestimation des risques (Boobis, 2009; Meek et coll., 2011). La valeur de cette approche a également été démontrée pour l'évaluation combinée des risques du SPFO et de l'APFO (Ludwicki et coll., 2015) et pour 17 substances perfluoroalkylées (Borg et coll., 2013). Borg et coll. (2013) ont indiqué que leur évaluation de 17 congénères perfluoroalkylés devrait être considérée comme conservatrice, en raison de la probabilité que l'utilisation de l'approche fondée sur l'indice de danger entraîne une surestimation du risque (Boobis, 2009; Meek et coll., 2011), et de l'absence de données toxicologiques pour la majorité des congénères, qui nécessite d'avoir recours à des extrapolations fondées sur une lecture croisée des données relatives aux plus proches congénères ayant une chaîne carbonée plus longue (en supposant que le potentiel toxique est proportionnel à la longueur de la chaîne carbonée). De même, Ludwicki et coll. (2015) ont décidé, vu l'absence de données toxicologiques sur d'autres congénères que le SPFO et l'APFO, de ne pas les inclure dans les évaluations des risques cumulatifs des substances perfluoroalkylées. Les différences entre le SPFO et l'APFO décrites ci-dessus (section 9.4), en particulier l'absence de données démontrant qu'un seul récepteur est nécessaire pour que le SPFO et l'APFO aient des effets toxiques ainsi que la capacité du SPFO et de l'APFO de provoquer une multitude d'effets toxiques, empêchent le recours à un système de mise à l'échelle semblable au système des facteurs d'équivalence de toxicité qui est utilisé pour les biphényles polychlorés et les

hydrocarbures aromatiques polycycliques (Scialli et coll., 2007; Peters et Gonzalez, 2011). Par conséquent, lors de l'utilisation de l'approche additive pour le SPFO et l'APFO, la somme des concentrations décelées de SPFO et d'APFO par rapport aux CMA correspondantes ne devrait pas dépasser 1. Cette approche peut être exprimée comme suit :

$$\frac{\text{Concentration d'APFO}}{\text{CMA}_{\text{APFO}}} + \frac{\text{Concentration de SPFO}}{\text{CMA}_{\text{SPFO}}} < 1$$

ou

$$\frac{\text{Concentration d'APFO en } \mu\text{g/L}}{0,2 \mu\text{g/L}} + \frac{\text{Concentration de SPFO en } \mu\text{g/L}}{0,6 \mu\text{g/L}} < 1$$

10.5 Considérations internationales

L'U.S. EPA (2016) a établi un avis sanitaire (appelé *lifetime health advisory*, ou LHA) de 0,07 µg/L (0,00007 mg/L) pour l'APFO. La valeur de ce LHA est fondée sur une LOAEL de 1,0 mg/kg p.c. par jour d'après la réduction de l'ossification et l'accélération de la puberté (des mâles) chez les nouveau-nés dont la mère a été exposée à l'APFO par gavage oral les jours de gestation 1 à 17 (Lau et coll., 2006). Une dose de référence de 0,00002 mg/kg p.c. par jour (0,02 µg/kg p.c. par jour) a été obtenue en appliquant la modélisation pharmacocinétique aux concentrations sériques d'APFO afin de calculer une dose équivalente pour l'humain (DEH) (équivalant à un facteur d'incertitude de 189 de la LOAEL à la DEH pour tenir compte des différences interspèces de la toxicocinétique). Un autre facteur d'incertitude de 300 (10 pour les différences intraespèce, 3 pour les différences toxicodynamiques interspèces et 10 pour l'utilisation de la LOAEL) a été appliqué à la DEH (U.S. EPA, 2016). À partir de la dose de référence, une valeur de 0,07 µg/L a été calculée aux fins du LHA en supposant un niveau d'exposition par l'eau potable de 0,054 L/kg p.c. par jour (le 90^e centile de la consommation d'eau potable pour les femmes allaitantes; un équivalent de 3,78 L/jour est calculé en supposant un poids corporel de 70 kg). De plus, lorsque l'APFO et le SPFO sont présents au même moment et au même endroit dans une source d'eau potable, l'U.S. EPA recommande de comparer la somme des concentrations de SPFO et d'APFO à la valeur du LHA (0,07 µg/L).

Le ministère de la Santé de l'Australie (2017) a établi une valeur de qualité sanitaire de l'eau potable de 0,56 µg/L (0,00056 mg/L) pour l'APFO en s'appuyant sur un AQT calculé par Food Standards Australia and New Zealand (FSANZ, 2017). Cette valeur de la qualité de l'eau potable a été calculée à partir d'une NOAEL de 1 mg/kg p.c. par jour pour une diminution du gain de poids corporel à des doses ≥ 3 mg/kg p.c. par jour chez les petits de souris exposées à l'APFO par gavage oral les jours de gestation 1 à 17 (Lau et coll., 2006). Un AQT de 0,00016 mg/kg p.c. par jour (1,6 µg/kg p.c. par jour) a été obtenu en appliquant la modélisation pharmacocinétique aux concentrations sériques d'APFO afin de calculer une DEH (équivalant à un facteur d'incertitude de 204 de la NOAEL à la DEH pour tenir compte des différences toxicocinétiques interspèces). Un autre facteur d'incertitude de 30 (10 pour les différences intraespèce et 3 pour les différences toxicodynamiques interspèces) a été appliqué à la DEH. À partir de l'AQT, une valeur de qualité de l'eau potable de 0,56 µg/L a été calculée pour un poids corporel de 70 kg, une consommation d'eau de 2 L/jour et un facteur d'attribution de 0,1.

La UK Health Protection Agency (UK HPA, 2007, 2009) a calculé une recommandation relative à l'eau potable de 10 µg/L (0,01 mg/L) en fonction de l'AQT de 3 000 ng/kg p.c par jour (3 µg/kg p.c par jour) qui avait auparavant été calculé par le UK Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (UK COT, 2006). Cet AQT était fondé sur un PDD de 0,3 mg/kg p.c par jour, ce qui correspondait à la plus faible BMDI₁₀ pour l'augmentation du poids du foie chez des rats exposés pendant 13 semaines (données tirées de l'étude de Palazzolo, 1993 et Perkins et coll., 2004); cette valeur était similaire à la BMDI₁₀ (0,31 mg/kg p.c par jour) calculée pour la nécrose hépatique chez les rats mâles F0 et F1 (données tirées de l'étude de Butenhoff et coll., 2004b). Un facteur d'incertitude de 100 (variation intraespèce et interespèces) a été appliqué. La recommandation relative à l'eau potable (10 µg/L) a été calculée à partir de l'AQT en utilisant un facteur d'attribution de 50 %, un poids corporel de 5 kg et un taux d'ingestion d'eau de 0,75 L par jour pour les bébés nourris à la bouteille (UK HPA, 2007).

Dans son document d'opinion scientifique sur les contaminants dans la chaîne alimentaire, le groupe scientifique sur les contaminants de la chaîne alimentaire (CONTAM) de l'Autorité européenne de sécurité des aliments a établi un AQT de 1 500 ng/kg p.c. par jour (1,5 µg/kg p.c. par jour) d'après une BMDI₁₀ de 0,3 mg/kg p.c. par jour chez les rats (EFSA, 2008). Cette valeur renvoie à la BMDI₁₀ minimale déterminée pour les effets sur le foie (Palazzolo, 1993; Butenhoff et coll., 2004b; Perkins et coll., 2004) parmi les doses (0,3 à 0,7 mg/kg p.c. par jour) calculées à partir d'un certain nombre d'études chez les souris (Lau et coll., 2006) et les rats mâles (Sibinski, 1987; Palazzolo, 1993; Butenhoff et coll., 2004b; Perkins et coll., 2004). La BMDI₁₀ a été divisée par un facteur d'incertitude de 200 (10 pour les différences interespèces, 10 pour les différences intraespèce, et 2 pour de tenir compte des incertitudes liées à la cinétique des doses internes).

11.0 Justification de la recommandation

L'APFO est un composé anthropogène utilisé dans la fabrication de revêtements résistant aux taches ou à l'eau pour divers produits de consommation. Les concentrations environnementales, et par conséquent les niveaux d'exposition potentiels, pourraient être plus importants près des installations qui utilisent des quantités élevées d'APFO et près de lieux où des incendies ont été éteints avec de la mousse extinctrice contenant de l'APFO. Les Canadiens peuvent être exposés à l'APFO dans les aliments, les produits de consommation, la poussière et l'eau potable. Bien que les principales sources d'APFO soient généralement les aliments et les produits de consommation, la proportion de l'exposition par l'eau potable peut augmenter chez les personnes vivant dans des régions dont l'eau potable est contaminée. Compte tenu des propriétés physico-chimiques de l'APFO, l'exposition à celui-ci par voie cutanée et par inhalation pendant la douche ou le bain devrait être négligeable.

L'exposition chronique à l'APFO a été associée à des effets cancérogènes et non cancérogènes chez les animaux et les humains. Une VBS a été calculée pour les deux effets, et une valeur plus faible et plus conservatrice a été obtenue pour les effets non cancérogènes.

Des études épidémiologiques ont révélé des associations entre l'exposition à l'APFO et plusieurs effets sur la santé autres que le cancer, tels que des perturbations du système immunologique et une altération du poids à la naissance et des taux de lipides. Ces études ne peuvent toutefois pas être utilisées pour calculer la VBS des effets non cancérogènes de l'APFO en raison des limites en ce qui a trait à la conception des études, leurs biais, les facteurs de confusion et les possibilités de résultats liés au hasard. Chez les animaux, les effets non cancérogènes observés aux plus faibles niveaux d'exposition comprennent des effets sur la

reproduction et le développement, des effets hépatiques et des changements dans les taux sériques de lipides. Pour diverses raisons décrites à la section 10.2, l'effet le plus approprié pour calculer une VBS pour l'APFO est l'hypertrophie hépatocellulaire (effets hépatiques) chez les rats, qui se manifeste aux mêmes concentrations que les changements dans les taux sériques de lipides. Une VBS de 0,0002 mg/L (0,2 µg/L) a été calculée en utilisant l'approche de l'AQT pour les effets non cancérigènes de l'APFO en fonction des effets hépatiques chez les rats. On considère que cette VBS assure une protection suffisante contre les effets cancérigènes et non cancérigènes de l'APFO.

Une CMA de 0,0002 mg/L (0,2 µg/L) est établie pour l'APFO dans l'eau potable. Cette CMA pour l'APFO peut être mesurée par les méthodes d'analyse existantes et peut être atteinte par les technologies de traitement municipales et résidentielles actuelles.

Toutefois, lorsque l'APFO est détecté dans l'eau potable, on le trouve souvent avec d'autres SPFA, y compris le SPFO. À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données scientifiques pour élaborer des recommandations sur des SPFA autres que le SPFO et l'APFO. Compte tenu de la similitude des effets sur la santé utilisés pour établir les concentrations maximales acceptables de SPFO et d'APFO, de l'abondance de données sur leur toxicité et leur profil toxicocinétique, et de l'information restreinte dont on dispose sur les risques et les incertitudes liés aux autres SPFA, les connaissances scientifiques actuelles appuient l'utilisation d'une approche additive à l'égard du SPFO et de l'APFO, mais ne permettent pas de justifier l'utilisation de cette approche pour d'autres SPFA. Ainsi, lorsque le SPFO et l'APFO se retrouvent ensemble dans l'eau potable, la meilleure façon de protéger la santé humaine est d'évaluer les deux substances chimiques ensemble, en veillant à ce que la somme des rapports concentration observée/concentration maximale acceptable pour l'APFO et le SPFO ne dépasse pas 1. Dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, Santé Canada continuera à suivre les nouvelles recherches à ce sujet, et recommandera au besoin toute modification jugée appropriée.

12.0 Références

3M Company (1983). Two year oral (diet) toxicity/carcinogenicity study of fluorochemical FC-143 in rats.

Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8E. OTS0204926-1. [Cité dans ATSDR (2009)].

3M Company (1999). The science of organic fluorochemistry. Letter of Frank D. Kover, Chief, Chemical Information and Testing Branch, Chemical Control Division, Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. EPA. Disponible à : www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/pfos.fr.final.docket.0006.pdf

3M Company (2008). Interim report #17-Analysis of Woodbury waste site water samples. Maplewood, Minnesota

Abbott, B.D., Wolf, C.J., Schmid, J.E., Das, K.P., Zehr, R.D., Helfant, L. et coll. (2007). Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicol. Sci.*, 98(2): 571–581.

Abdellatif, A.G., Pr at, V., Vamecq, J., Nilsson, R. et Roberfroid, M. (1990). Peroxisome proliferation and modulation of rat liver carcinogenesis by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid, perfluorooctanoic acid and nafenopin. *Carcinogenesis*, 11(11): 1899–1902.

Abe, T., Baba, H., Itoh, E. et Tanaka, K. (2001). Separation of perfluoroalkylsulfonic acids and perfluoroalkylsulfonic acids by ion-exclusion chromatography. *J. Chromatogr. A*, 920:173–180.

Ahrens, L. (2011). Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate. *J. Environ. Monit.*, 13(1): 20–31.

Alberta Environment and Water (2013). Communication personnelle de D. Reid.

Albrecht, P.P., Torsell, N.E., Krishnan, P., Ehresman, D.J., Frame, S.R., Chang, S.C., Butenhoff, J.L., Kennedy, G.L., Gonzalez, F.J. et Peters, J.M. (2013). A species difference in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha-dependent response to the developmental effects of perfluorooctanoic acid. *Toxicol. Sci.*, 131(2): 568–582.

Andersen, C.S., Fei, C., Gamborg, M., Nohr, E.A., Sørensen, T.I. et Olsen, J. (2010). Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometric measures in infancy. *Am. J. Epidemiol.*, 172(11): 1230–1237. Erratum in: *Am. J. Epidemiol.*, 173(12):1475.

Andersen, M.E., Clewell, H.J., 3rd, Tan, Y.M., Butenhoff, J.L. et Olsen, G.W. (2006). Pharmacokinetic modeling of saturable, renal resorption of perfluoroalkylacids in monkeys—probing the determinants of long plasma half-lives. *Toxicology*, 227(1–2): 156–164.

Apelberg, B.J., Witter, F.R., Herbstman, J.B., Calafat, A.M., Halden, R.U., Needham, L.L. et coll. (2007). Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ. Health Perspect.*, 115(11): 1670–1676.

Appleman, T.D., Dickenson, E.R.V., Bellona, C. et Higgins, C.P. (2013). Nanofiltration and granular activated carbon treatment of perfluoroalkyl acids. *J. Hazard. Mater.*, 260(15): 740-746.

Appleman, T.D., Higgins, C.P., Quiñones, O., Vanderford, B.J., Kolstad, C., Zeigler-Holady, J.C. et Dickenson, E.R.V. (2014). Treatment of poly- and perfluoroalkyl substances in U.S. full-scale water treatment systems. *Water Res.* 51:246–255.

Arbuckle, T., Kubwabo, C., Walker, M., Davis, K., Lalonde, K., Kosarac, I., Wen, S. et Arnold, D. (2013). Umbilical cord blood levels of perfluoroalkyl acids and polybrominated flame retardants. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 216:184–194.

Arp, H.P.H., Niederer, C. et Goss, K.-U. (2006). Predicting the partitioning behaviour of highly fluorinated compounds. *Environ. Sci. Technol.*, 40(23): 7298–7304.

Arsenault, G., Chittim, B., McAlees, A., McCrindle, R., Riddell, N. et Yeo, B. (2008). Some issue relating to the use of perfluorooctane sulfonate (PFOS) samples as reference standard. *Chemosphere*, 70:620-625.

Asakawa, A., Toyoshima, M., Harada, K.H., Fujimiya, M., Inoue, K. et Koizumi, A. (2008). The ubiquitous environmental pollutant perfluorooctanoic acid inhibits feeding behavior via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Int J Mol Med*, 21(4): 439–445.

Ashley-Martin, J., Dodds, L., Arbuckle, T.E., Bouchard, M.F., Fisher, M., Morriset, A.S., Monnier, P., Shapiro, G.D., Ettinger, A.S., Dallaire, R., Taback, S., Fraser, W. et Platt, R.W. (2017). Maternal concentrations of perfluoroalkyl substances and fetal markers of metabolic function and birth weight: The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Study. *Am. J. Epidemiol.*, doi: 10.1093/aje/kww213

Atkinson, C., Blake, S., Hall, T., Kanda, R. et Rumsby, P. (2008). Survey of the prevalence of perfluorooctane sulphonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and related compounds in drinking water and their sources. WRC Ref: DEFRA 7585, February. Disponible à : http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/DWI70_2_212PFOS.pdf.

ATSDR (2009). Toxicological profile for perfluoroalkyls, draft for public comment. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Disponible à : www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=1117&tid=237

Australian Department of Health (2017). Health based guidance values for PFAS. For use in site investigations in Australia. Australian Government Department of Health, Commonwealth of Australia.

Awad, E., Zhang, X., Bhavsar, S.P., Petro, S., Crozier, P.W., Reiner, E.J., Fletcher, R., Tittlemier, S.A. et Braekevelt, E. (2011). Long-term environmental fate of perfluorinated compounds after accidental release at Toronto airport. *Environ. Sci. Technol.*, 45(19): 8081–8089.

AWWA. (2011). Water quality and treatment, a handbook of community water supplies. Sixth Edition. James K. Edzwald, Editor. American Water Works Association and McGraw-Hill. Denver, Colorado.

- Bach, C.C., Bech, B.H., Brix, N., Nohr, E.A., Bonde, J.P.E. et Henriksen, T.B. (2015). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review. *Crit. Rev. Toxicol.* 45: 53–67.
- Backe, W, Thomas, J, Day, C et Field, J.A. (2013). Zwitterionic, cationic, and anionic fluorinated chemicals in aqueous film forming foam formulations and groundwater from U.S. military bases by non-aqueous large-volume injection HPLCMS/ MS. *Environ. Sci. Technol.*, 47 (10): 5226–5234.
- Baduel, C., Paxman, C.J. et Mueller J.F. (2015). Perfluoroalkyl substances in a firefighting training ground (FTG), distribution and potential future release. *J. Hazard. Mater.*, 296: 46–53.
- Barry, V., Winqvist, A. et Steenland, K. (2013). Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ. Health Perspect.*, 121(11–12): 1313–1318.
- Bartell, S.M., Calafat, A.M., Lyu, C., Kato, K., Ryan, P.B. et Steenland, K. (2010). Rate of decline in serum PFOA concentrations after granular activated carbon filtration at two public water systems in Ohio and West Virginia. *Environ. Health Perspect.*, 118(2): 222–228.
- Barton, C.A., Kaiser, M.A. et Russell, M.H. (2007). Partitioning and removal of perfluorooctanoate during rain events: the importance of physical-chemical properties. *J Environ Monit*, 9: 539–46. [Cité dans ATSDR (2009), Environnement Canada et Santé Canada (2012).]
- Beesoon, S., Webster, G.M., Shoeib, M., Harner, T., Benskin, J.P. et Martin, J.W. (2011). Isomer profiles of perfluorochemicals in matched maternal, cord, and house dust samples: manufacturing sources and transplacental transfer. *Environ. Health Perspect.*, 119(11): 1659–1664.
- Beesoon, S., Genuis, S.J., Benskin, J.P., et Martin, J.W. (2012). Exceptionally high serum concentrations of perfluorohexanesulfonate in a Canadian family are linked to home carpet treatment applications. *Environ. Sci. Technol.*, 46: 12960–12967.
- Beesoon, S. et Martin, J.W. (2015). Isomer-specific binding affinity of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) to serum proteins. *Environ. Sci. Technol.*, 49: 5722–5731.
- Begley, T.H., White, K., Honigfort, P., Twaroski, M.L., Neches, R. et Walker, R.A. (2005). Perfluorochemicals: potential sources of and migration from food packaging. *Food Addit Contam*, 22(10): 1023–1031. [Cité dans ATSDR (2009), Fromme (2009).]
- Benbrahim-Tallaa, L., Lauby-Secretan, B., Loomis, D., Guyton, K.Z., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Guha, N., Mattock, H., Straif, K. et International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. (2014). Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol.*, 15(9): 924–925.
- Benskin, J.P., De Silva, A.O. et Martin, J.W. (2010), Isomer profiling of perfluorinated substances as a tool for source tracking: a review of early findings and future application. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. P. de Voogt (ed.). Springer Science+Business Media, LLC.
- Berger, U., Kaiser, M., Karrman, A., Barber, J. et van Leeuwen, S. (2011). Recent developments in trace analysis of poly-and perfluoroalkyl substances. *Anal. Bional. Chem.*, 4000:1625–1635.
- Berger, U., Langlois, I., Oehme, M. et Kallenborn, R. (2004). Comparison of three types of mass spectrometer for high-performance liquid chromatography/mass spectrometry analysis of perfluoroalkylated substances and fluorotelomer alcohol. *Eur. J. Mass Spectrom.* 10:579–588.
- Berryman, D., Salhi, C., Bolduc, A., Deblois, C. et Tremblay, H. (2012). Les composés perfluorés dans les cours d'eau et l'eau potable du Québec méridional. Québec, Ministère du Développement durable, de l'Environnement, de la Faune et des Parcs, Direction du suivi de l'état de l'environnement.
- Biegel, L.B., Hurtt, M.E., Frame, S.R., O'Conner, J.C. et Cook, J.C. (2001). Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol. Sci.*, 60(1): 44–45.

- Bonefeld-Jorgensen, E., Long, M., Bossi, R., Ayotte, P., Asmund, G., Kruger, T., et coll. (2011). Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in greenlandic inuit: A case control study. *Environ. Health*, 10(1): 88. Disponible à : www.ehjournal.net/content/10/1/88.
- Boobis, A. (2009). Cumulative risk assessment: principles and concepts. Assessment of combined exposures to multiple chemicals: Report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. P. 38–41. Disponible à : www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/workshopreportdocument7.pdf
- Borg, D., Lund, B.O., Lindquist, N.G. et Hakansson, H. (2013). Cumulative risk assessment of 17 perfluoroalkylated and polyfluoroalkylated substances (PFASs) in the Swedish population. *Environ. Int.* 59: 112–123.
- Boyd, G., Tucillo, M.E., Sandvig, A., Pelaez, M., Han, C. et Dionysious, D.D. (2013). Nanomaterials: Removal processes and beneficial applications in treatment. *J. Am. Water Works Assoc.*, 105(12): 699–708.
- Brede, E., Wilhelm, M., Göen, T., Müller, J., Rauchfuss, K., Kraft, M. et Hölzer, J.. (2010). Two-year follow-up biomonitoring pilot study of residents' and controls' PFC plasma levels after PFOA reduction in public water system in Arnsberg, Germany. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 213(3): 217–223.
- Buck, R. C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J. M., Cousins, I. T., de Voogt, P., Jensen, A. A., Kannan, K., Mabury, S. A. et van Leeuwen, S. P. J. (2011). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 7(4), 513–541.
- Burns, D.C., Ellis, D.A., Li, H., McMurdo, C.J. et Webster, E. (2008). Experimental pKa determination for perfluorooctanoic acid (PFOA) and the potential impact of pKa concentration dependence on laboratory-measured partitioning phenomena and environmental modeling. *Environ. Sci. Technol.*, 42(24): 9283–9288.
- Butenhoff, J., Costa, G., Elcombe, C., Farrar, D., Hansen, K., Iwai, H. et coll. (2002). Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol. Sci.*, 69(1): 244–257.
- Butenhoff, J.L., Kennedy, G.L. et Hinderliter, P.M. (2004a). Pharmacokinetics of perfluorooctanoate in Cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.*, 82: 394–406.
- Butenhoff, J.L., Kennedy, G.L., Frame, S.R., O'Conner, J.C. et York, R.G. (2004b). The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology*, 196(1–2): 95–116.
- Butenhoff, J.L., Pieterman, E., Ehresman, D.J., Gorman, G.S., Olsen, G.W., Chang, S.C. et coll. (2012a). Distribution of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate into human plasma lipoprotein fractions. *Toxicol. Lett.*, 210(3): 360–365.
- Butenhoff, J.L., Kennedy, G.L., Jr., Chang, S.C. et Olsen, G.W. (2012 b). Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, 298(1–3): 1–13.
- Butt, C.M., Berger, U., Bossi, R. et Tomy, G.T. (2010). Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment. *Sci. Total Environ.*, 408(15): 2936–2965.
- C8 Science Panel (2011). C8 probable link reports (probable link evaluations for birth defects, pregnancy-induced hypertension and preeclampsia, miscarriage and stillbirths, preterm birth and low birth weight). Disponible à : www.c8sciencepanel.org/prob_link.html.
- C8 Science Panel. (2012a). C8 probable link reports (probable link evaluations for heart disease, kidney disease, liver disease, osteoarthritis and parkinson's disease). Disponible à : www.c8sciencepanel.org/prob_link.html.
- C8 Science Panel (2012b). C8 probable link reports (probable link evaluations for cancer and diabetes). Disponible à : www.c8sciencepanel.org/prob_link.html.
- C8 Science Panel (2012c). C8 probable link reports (probable link evaluations for autoimmune disease, infectious disease, neurodevelopmental disorders in children, respiratory disease, stroke, and thyroid disease). Disponible à : www.c8sciencepanel.org/prob_link.html.
- Campbell, J.L., Jr. et Clewell, H.J. III. (2013). Report on the perfluorooctanoic acid (PFOA) kinetic models and dosimetry. Final contract report to Health Canada.

- Cao, M.H., Wang, B.B., Yu, H.S., Wang, L.L., Yuan, S.H., et Chen, J. (2010). Photochemical decomposition of perfluorooctanoic acid in aqueous periodate with VUV and UV light irradiation. *J. Hazard. Mater.*, 179:1143–1146.
- Carr, C.K., Watkins, A.M., Wolf, C.J., Abbott, B.D., Lau, C. et Gennings, C. (2013). Testing for departures from additivity in mixtures of perfluoroalkyl acids (PFAAs). *Toxicol.*, 306: 169–175.
- Carter, K.E. et Farrell, J. (2010). Removal of perfluorooctane and perfluorobutane sulfonate from water via carbon adsorption and ion exchange. *Sep. Sci. Technol.*, 45:762-767.
- CCN (2015). Accredited certification bodies. Standards Council of Canada. Disponible à : www.scc.ca/en/programs/product_cert/accredited_clients.shtml
- Chan, E., Burstyn, I., Cherry, N., Bamforth, F. et Martin, J.W. (2011). Perfluorinated acids and hypothyroxinemia in pregnant women. *Environ. Res.*, 111: 559–564.
- Chang, E.T., Adami, H-O., Boffetta, P., Cole, P., Starr, T.B. et Mandel, J.S. (2014). A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and cancer risk in humans. *Crit. Rev. Toxicol.*, 44: 1–81.
- Chang, E.T., Adami, H-O., Boffetta, P., Wedner, H.J. et Mandel, J.S. (2016). A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and immunological health conditions in humans. *Crit. Rev. Toxicol.*, 46: 279–331.
- Chen, J. et Zhang, P. (2006). Photodegradation of perfluorooctanoic acid in water under irradiation of 254 nm and 185 nm light by use of persulfate. *Water Sci. Technol.*, 54(11–12):317–325.
- Chen, J., Zhang, P-Y. et Liu, J. (2007). Photodegradation of perfluorooctanoic acid by 185 nm vacuum ultraviolet light. *J. Environ. Sci.*, 19:387–390.
- Christopher, B. et Marias, A.J. (1977). 28-Day oral toxicity study with FC-143 in albino mice, Final Report, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. Study No. 8532-10655, 3M Reference No. T-1742CoC, Lot 269. [Cité dans OECD (2008).]
- Chularueangaksorn, P., Tanaka, S., Fujii, S. et Kunacheva, C. (2013). Adsorption of perfluorooctanoic acid (PFOA) onto anion exchange resin, non-ion exchange resin, and granular activated carbon by batch and column. *Desalination Water Treat.*, 52:6542–6548.
- Chularueangaksorn, P., Tanaka, S., Fujii, S. et Kunacheva, C. (2014). Batch and column adsorption of perfluorooctane sulfonate on anion exchange resins and granular activated carbon. *J. Appl. Polym. Sci.*, 131:39782–39788.
- Clarke, B.O. et Smith, S.R. (2011). Review of ‘emerging’ organic contaminants in biosolids and assessment of international research priorities for the agricultural use of biosolids. *Environ. Int.*, 37(1): 226–247.
- Clewell, H. (2009). Pharmacokinetic modeling of PFOA and PFOS, USEPA, Washington DC. PowerPoint Presentation to USEPA.
- Corton, J.C., Cunningham, M.L., Hummer, B.T., Lau, C., Meek, B., Peters, J.M., Popp, J.A., Rhomberg, L., Seed, J. et Klaunig, J.E. (2014). Mode of action framework analysis for receptor-mediated toxicity: the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) as a case study. *Crit. Rev. Toxicol.*, 44(1):1–49.
- Costa, G., Sartori, S. et Consonni, D. (2009). Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers. *J. Occup. Environ. Med.*, 51(3): 364–372. [Cité dans Health Canada (2012).]
- Crump, K.S. (1984). A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4: 854–871.
- Cui, L., Zhou, Q.F., Liao, C.Y., Fu, J.J. et Jiang, G.B. (2009). Studies on the toxicological effects of PFOA and PFOS on rats using histological observation and chemical analysis. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 56(2): 338–349.
- Cui, L., Liao, C.Y., Zhou, Q.F., Xia, T.M., Yun, Z.J. et Jiang, G.B. (2010). Excretion of PFOA and PFOS in male rats during a subchronic exposure. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 58(1): 205–13.

- Dai, Y., Niu, J., Yin, L., Xu, J. et Sun, K. (2013). Enhanced sorption of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on carbon nanotube-filled electrospun nanofibrous membranes. *Chemosphere*, 93(8):1593–1599.
- Dean, W.P. et Jessup, D.C. (1978). Acute oral toxicity (LD50) study in rats. International Research and Development Corporation, Study No. 137-091, May 5, 1978. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0419. [Cité dans OECD (2008).]
- Dekleva, L.A. (2003). Adsorption/desorption of ammonium perfluorooctanoate to soil (OECD 106). Prepared for E.I. du Pont de Nemours and Company. Sponsored by Association of Plastics Manufacturers in Europe (EMSER 17-03).
- Deng, S., Yu, Q., Huang, J. et Yu, G. (2010). Removal of perfluorooctane sulfonate from wastewater by anion exchange resins: Effects of resin properties and solution chemistry. *Water Res.* 44(18):5188–5195.
- Deng, S., Zhou, Q., Yu, G., Huang, J. et Fan, Q. (2011). Removal of perfluorooctanoate from surface water by polyaluminium chloride coagulation. *Water Res.*, 45:1774–1780.
- Deng, S., Zhang, Q., Nie, Y., Wei, H., Wang, B., Huang, J., Yu, G. et Xing, B. (2012). Sorption mechanisms of perfluorinated compounds on carbon nanotubes. *Environ. Pollut.* 168:138–144.
- D'Eon, J.C., Crozier, P.W., Furdui, V.I., Reiner, E.J., Libelo, E.L. et Mabury, S.A. (2009). Observation of a commercial fluorinated material, the polyfluoroalkyl phosphoric acid diesters, in human sera, wastewater treatment plant sludge, and paper fibers. *Environ. Sci. Technol.*, 43(12): 4589–4594. [Cité dans Kato (2011).]
- Dewitt, J.C., Copeland, C.B., Strynar, M.J. et Luebke, R.W. (2008). Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice. *Environ. Health Perspect.*, 116(5): 644–650.
- Dickenson, E.R.V. et Higgins, C. (2013). The removal of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances by North American water treatment practices. Water Research Foundation, Denver, Colorado. Draft Report. (Sous presse)
- Dillert, R., Bahnemann, D. et Hidaka, H. (2007). Light-induced degradation of perfluorocarboxylic acids in the presence of titanium dioxide. *Chemosphere*, 67:785–792.
- Ding, G., Zhang, J., Chen, Y., Wang, L., Wang, M., Xiong, D. et Sun, Y. (2013). Combined effects of PFOS and PFOA on zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 64: 668–675.
- Dixon, D., Reed, C.E., Moore, A.B., Gibbs-Flournoy, E.A., Hines, E.P., Wallace, E.A. et coll. (2012). Histopathologic changes in the uterus, cervix and vagina of immature CD-1 mice exposed to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a uterotrophic assay. *Reprod. Toxicol.*, 33(4): 506–512.
- Dolman, S. et Pelzing, M. (2011). An optimized method for the determination of perfluorooctanoic acid, perfluorooctane sulfonate and other perfluorochemicals in different matrices using liquid chromatography/ion-trap mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 879(22): 2043–2050.
- Dudley, L.-A., Lindstrom, A., Strynar, M., McMillan, L. et Knappe, D. (2012). Removal of perfluorinated compounds by powdered activated carbon: effects of adsorbent and background water characteristics. Presented at 2012 AWWA Annual Conference in Dallas, TX, June 10–14, 2012. 2012 Annual Conference Proceedings. American Water Works Association, Catalog No. ACE_0076609.
- ECETOC (2002). Recognition of, and differentiation between, adverse and non-adverse effects in toxicology studies. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels, Belgium (Technical Report No. 85). Disponible à : members.ecetoc.org/Documents/Document/TR%20085.pdf.
- EFSA (2008). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. European Food Safety Authority. *EFSA Journal*, 653:1–131. Disponible à : www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/653.htm.
- Elcombe, C.R., Elcombe, B.M., Foster, J.R., Farrar, D.G., Jung, R., Chang, S-C, Kennedy, G.L. et Butenhoff, J.L. (2010). Hepatocellular hypertrophy and cell proliferation in Sprague-Dawley rats following exposure to ammonium perfluorooctanoate occurs through increased activation of the xenosensor nuclear receptors PPAR α and CAR/PXR. *Arch. Toxicol.*, 84(10): 787–798.

- Ellis, D.A., Martin, J.W., De Silva, A.O., Mabury, S.A., Hurley, M.D., Sulbaek Andersen, M.P. et coll. (2004). Degradation of fluorotelomer alcohols: a likely atmospheric source of perfluorinated carboxylic acids. *Environ. Sci. Technol.*, 38(12): 3316–3321. [Tel que cité dans Kato (2011)]. Commentaire dans : *Environ. Sci. Technol.*, 38(12):215A–216A.
- Emmett, E.A., Shofer, F.S., Zhang, H., Freeman, D., Desai, C. et Shaw, L.M. (2006a). Community exposure to perfluorooctanoate: Relationships between serum concentrations and exposure sources. *J. Occup. Environ. Med.*, 48: 759–770.
- Emmett, E.A., Zhang, H., Shofer, F.S., Freeman, D., Rodway, N.V., Desai, C. et coll. (2006b). Community exposure to perfluorooctanoate: Relationships between serum levels and certain health parameters. *J. Occup. Environ. Med.*, 48(8): 771–779. [Cité dans Steenland (2010), Health Canada (2012).]
- Environnement Canada et Santé Canada (2012). Rapport d'évaluation préalable. Acide pentadécafluorooctanoïque, ses sels et ses précurseurs. Disponible à : www.ec.gc.ca/ese-ees/370AB133-3972-454F-A03A-F18890B58277/PFOA_FR.pdf.
- Environmental Sciences Group (2015). Investigation of environmental PFAS contamination: sampling and analysis. Préparé pour Santé Canada, Ministère de la Défense nationale et Environnement Canada. Environmental Sciences Group, Royal Military College, Kingston, Ontario RMC-CCE-ES-15-05.
- Eriksen, K.T., Sørensen, M., McLaughlin, J.K., Lipworth, L., Tjønneland, A., Overvad, K. et coll. (2009). Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101(8): 605–609.
- Eriksen, K.T., Raaschou-Nielsen, O., Sørensen, M., Roursgaard, M., Loft, S. et Møller, P. (2010). Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. *Mutat. Res.*, 700(1–2): 39–43.
- Eschauzier, C., Beerendonk, E., Scholte-Veenendaal, P. et De Voogt, P. (2012). Impact of treatment processes on the removal of perfluoroalkyl acids from the drinking water production chain. *Environ. Sci. Technol.*, 46 (3):1708–1715.
- Fairley, K.J., Purdy, R., Kearns, S., Anderson, S.E. et Meade, B. (2007). Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin. *Toxicol. Sci.*, 97(2): 375–383.
- Fasano, W.J., Kennedy, G.L., Szostek, B., Farrar, D.G., Ward, R.J., Haroun, L. et coll. (2005). Penetration of ammonium perfluorooctanoate through rat and human skin *in vitro*. *Drug. Chem. Toxicol* 28(1):79–90. [Cité dans ATSDR (2009).]
- Fei, C. et Olsen, J. (2011). Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years. *Environ. Health Perspect.*, 119(4): 573–578.
- Fei, C., McLaughlin, J.K., Tarone, R.E. et Olsen, J. (2007). Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.*, 115(11): 16777–16782.
- Fei, C., McLaughlin, J.K., Lipworth, L. et Olsen, J. (2008a). Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ. Health Perspect.*, 116(10): 1391–1395.
- Fei, C., McLaughlin, J.K., Tarone, R.E. et Olsen, J. (2008b). Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 168(1): 66–72.
- Fei, C., McLaughlin, J.K., Lipworth, L. et Olsen, J. (2009). Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum. Reprod.*, 24(5): 1200–1205.
- Fei, C., McLaughlin, J.K., Lipworth, L. et Olsen, J. (2010a). Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. *Environ. Res.*, 110: 773–777.

- Fei, C., McLaughlin, J.K., Lipworth, L. et Olsen, J. (2010b). Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scand. J. Work Environ. Health*, 36(5): 413–421.
- Fenton, S.E., Reiner, J.L., Nakayama, S.F., Delinsky, A.D., Stanko, J.P., Hines, E.P. et coll. (2009). Analysis of PFOA in dosed CD-1 mice. Part 2. Disposition of PFOA in tissues and fluids from pregnant and lactating mice and their pups. *Reprod. Toxicol.*, 27(3–4): 365–372.
- Fernandez Freire, P., Perez Martin, J.M., Herrero, O., Peropadre, A., de la Pena, E. et Hazen, M.J. (2008). *In vitro* assessment of the cytotoxic and mutagenic potential of perfluorooctanoic acid. *Toxicol. In Vitro*, 22(5): 1228–1233.
- Filgo, A.J., Quist, E.M., Hoenerhoff, M.J., Brix, A.E., Kissling, G.E. et Fenton, S.E. (2014). Perfluorooctanoic acid (PFOA)-induced liver lesions in two strains of mice following developmental exposures: PPAR α is not required. *Toxicol. Pathol.*, 43: 558–568.
- Fisher, M., Arbuckle, T.E., Wade, M. et Haines, D.A. (2013). Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids? – Analysis of the 2007-2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environ. Res.*, 121: 95–103.
- Fitz-Simon, N., Fletcher, T., Luster, M.I., Steenland, K., Calafat, A.M., Kato, K. et coll. (2013). Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Epidemiology*, 24(4): 569–576. Erratum in: *Epidemiology*, 24(6):941.
- Florentin, A., Deblonde, T., Diguio, N., Hautemaniere, A. et Hartemann, P. (2011). Impacts of two perfluorinated compounds (PFOS and PFOA) on human hepatoma cells: cytotoxicity but no genotoxicity? *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 214(6): 493–499.
- Flores, C., Ventura, F., Martin-Alonso, J. et Caixach, J. (2013). Occurrence of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in N.E. Spanish surface water and their removal in a drinking water treatment plant that combines conventional and advanced treatment in parallel lines. *Sci. Tot. Environ.* 461: 618–626.
- Franco, J., Meade, B.J., Frasn, H.F., Barbero, A.M. et Anderson, S.E. (2012). Dermal penetration potential of perfluorooctanoic acid (PFOA) in human and mouse skin. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 75(1): 50–62.
- Fraser, A.J., Webster, T.F., Watkins, D.J., Nelson, J.W., Stapleton, H.M., Calafat, A.M. et coll. (2012). Polyfluorinated compounds in serum linked to indoor air in office environments. *Environ. Sci. Technol.*, 46(2): 1209–1215.
- Freberg, B.I., Haug, L.S., Olsen, R., Daae, H.L., Hersson, M., Thomsen, C. et coll. (2010). Occupational exposure to airborne perfluorinated compounds during professional ski waxing. *Environ. Sci. Technol.*, 44(19): 7723–7728.
- Frisbee, S.J., Brooks, A.P., Jr., Maher, A., Flensburg, P., Arnold, S., Fletcher, T. et coll. (2009). The C8 health project: design, methods, and participants. *Environ. Health Perspect*, 117(12): 1873–1882.
- Frisbee, S.J., Shankar, A., Knox, S.S., Steenland, K., Savitz, D.A., Fletcher, T. et coll. (2010). Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 164(9): 860–869.
- Fromme, H., Tittlemier, S.A., Völkel, W., Wilhelm, M. et Twardella, D. (2009). Perfluorinated compounds—exposure assessment for the general population in Western countries. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 212(3): 239–270.
- FSANZ (2017). Hazard assessment report – perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS). Food Standards Australia and New Zealand, Department of Health, Commonwealth of Australia.
- Fu, J., Gao, Y., Cui, L., Wang, T., Liang, Y., Qu, G., Yuan, B., Wang, Y., Zhang, A. et Jiang, G. (2016). Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China. *Sci. Rep.*, 6: 38039.

- Fujii, S., Polprasert, C., Tanaka, S. et Lien, N.P.H. (2007). New POPs in the water environment: distribution, bioaccumulation and treatment of perfluorinated compounds - a review paper. *J. Water Supply Res. T.*, 56(5): 313–326.
- Furdui, V., Crozier, P., Reiner, E. et Mabury, S. (2008). Trace level determination of perfluorinated compounds in water by direct injection. *Chemosphere* 73:S24-S530.
- Gabriel, K. (1976). Acute oral toxicity—rats. Biosearch, Inc., September 16. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0425. [Cité dans OECD (2008)].
- Genuis, S. J., Birkholz, D., Ralitsch, M. et Thibault, N. (2010). Human detoxification of perfluorinated compounds. *Public Health*, 124(7): 367–375.
- Gibson, S.J. et Johnson, J.D. (1979). Absorption of FC-143-14C in rats after a single oral dose. Riker Laboratories, Inc., Subsidiary of 3M, St. Paul, MN. USEPA Public Docket AR-26-0455, Washington, D.C. [Tel que cité dans Stahl et coll., 2011].
- Giri, R.R., Ozaki, H., Morigaki, T., Taniguchi, S. et Takanami, R. (2011). UV photolysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) in dilute aqueous solution. *Water Sci. Technol.*, 63(2): 276–282.
- Giri, R.R., Ozaki, H., Okada, T., Taniguchi, S. et Takanami, R. (2012). Factors influencing UV photodecomposition of perfluorooctanoic acid in water. *Chem. Eng. J.*, 180: 197–203.
- Giri, R. R., Ozaki, H., Guo, X., Takanami, R. et Taniguchi, S. (2013). Oxidative–reductive photodecomposition of perfluorooctanoic acid in water. *Int. J. Environ. Sci. Te.*, DOI 10.1007/s13762-013-0312-2.
- Glaza, S. (1995). Acute dermal toxicity study of T-6342 in rabbits. Corning Hazelton, Inc. Madison, WI. Project ID: HWI 50800374. 3M Company. St. Paul, MN. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226–0427. [Cité dans OECD (2008)].
- Glaza, S.M. (1997). Acute oral toxicity study of T-6669 in rats. Corning Hazleton Inc. Study No. CHW 61001760, January 10, 1997. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0420. [Cité dans OECD (2008)].
- Gleason, J.A., Post, G.B. et Fagliano, J.A. (2015). Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007-2010. *Env. Res.*, 136: 8–14.
- Goldenthal, E.I. (1978). Ninety-day subacute rat toxicity study on Fluorad® Fluorochemical FC-143, International Research and Development Corporation, Study No. 137-089/090, U.S. Environmental Protection Agency Administrative Records 226-0441/0447. [Cité dans Kudo (2003); EFSA (2008); OECD (2008)].
- González-Barreiro, C., Elena Martínez-Carballo, E., Sitka, A., Scharf, S. et Gans, O. (2006). Method optimization for determination of selected perfluorinated alkylated substances in water samples. *Anal. Bioanal. Chem.*, 386:2123–2132.
- Goosey, E. et Harrad, S. (2011) Perfluoroalkyl compounds in dust from Asian, Australian, European, and North American homes and UK cars, classrooms, and offices. *Environ. Int.*, 37: 86–92.
- Goss, K.-U. (2008). The pKa values of PFOA and other highly fluorinated carboxylic acids. *Environ. Sci. Technol.*, 42(2): 456–458. [Cité dans Environnement Canada et Santé Canada (2012)].
- Goss, K.-U. et Arp, H.P.H. (2009). Comment on "Experimental pKa determination for perfluorooctanoic acid (PFOA) and the potential impact of pKa concentration dependence on laboratory-measured partitioning phenomena and environmental modeling." *Environ. Sci. Technol.*, 43(1): 5150–5151. [Addendum à Arp, H.P.H. et Goss, K.-U. (2009). Gas/particle partitioning behaviour of perfluorocarboxylic acids with terrestrial aerosols. *Environ. Sci. Technol.*, 43:8542–8547]
- Gouvernement du Canada (2012). Règlement sur certaines substances toxiques interdites (2012). SOR/2012-285. Disponible à : <http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2012-285/>

- Grandjean, P. et Budtz-Jørgensen, E. (2013). Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ. Health*, 12:35.
- Grandjean, P., Andersen, E.W., Budtz-Jørgensen, E., Nielsen, F., Mølbak, K., Weihe, P., et Heilmann, C. (2012). Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA*, 307(4): 391–397. Commentaire dans : *JAMA*, 307(18):1910; réponse de l'auteur 1910–1. Errata dans : *JAMA*, 307(11):1142.
- Grandjean, P., Heilmann, C., Weihe, P., Nielsen, F., Mogensen, U.B. et Budtz-Jørgensen, E. (2017). Serum vaccine antibody concentrations in adolescents exposed to perfluorinated compounds. *Environ. Health Perspect.*, advance publication. Doi: 10.1289/EHP275.
- Granum, B., Haug, L.S., Namork, E., Stølevik, S.B., Thomsen, C., Aaberge, I.S., van Loveren, H., Løvik, M. et Nygaard, U.C. (2013). Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J. Immunotoxicol.*, 10(4): 373–379.
- Greiner, A. et Wendorff, J. (2007). Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46: 5670–5703.
- Griffith, F. D. et Long, J. E. (1980). Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 41(8): 576–583.
- Gützkow, K.B., Haug, L.S., Thomsen, C., Sabaredzovic, A., Becher, G. et Brunborg, G. (2012). Placental transfer of perfluorinated compounds is selective—a Norwegian mother and child sub-cohort study. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215(2): 216–219.
- Haber, L.T., Dourson, M.L. et Mohapatra A. (2013). Development of chemical-specific adjustment factors for long-lived chemicals: PFOS as a model chemical. Poster presented at Society for Risk Analysis Annual Meeting, Baltimore, MD, December 8–11, 2013.
- Hall, A.P., Elcombe, C.R., Foster, J.R., Harada, T., Kaufmann, W., Knippel, A., Küttler, K., Malarkey, D.E., Maronpot, R.R., Nishikawa, A., Nolte, T., Schulte, A., Strauss, V. et York, M.J. (2012). Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes—conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. *Toxicol Pathol.*, 40(7): 971–994.
- Halldorsson, T.I., Rytter, D., Haug, L.S., Bech, B.H., Danielsen, I., Becher, G. et coll. (2012). Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ. Health Perspect.*, 120(5): 668–673.
- Hamm, M.P., Cherry, N.M., Chan, E., Martin, J.W. et Burstyn, I. (2010). Maternal exposure to perfluorinated acids and fetal growth. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 20(7): 589–597.
- Han, X., Snow, T.A., Kemper, R.A. et Jepson, G.W. (2003). Binding of perfluorooctanoic acid to rat and human plasma proteins. *Chem. Res. Toxicol.* 16: 775–781.
- Han, X., Hinderliter, P.M., Snow, T.A. et Jepson, G.W. (2004). Binding of perfluorooctanoic acid to rat liver-form and kidney-form α 2u-globulins. *Drug Chem. Toxicol.*, 27(4): 341–360.
- Han, X., Kemper, R.A. et Jepson, G.W. (2005). Subcellular distribution and protein binding of perfluorooctanoic acid in rat liver and kidney. *Drug Chem. Toxicol.*, 28(2): 197–209.
- Han, X., Nabb, D.L., Russell, M.H., Kennedy, G.L. et Rickard, R.W. (2012). Renal elimination of perfluorocarboxylates (PFCAs). *Chem. Res. Toxicol.*, 25(1): 35–46.
- Hansen, K.J., Johnson, H.O., Eldridge, J.S., Butenhoff, J.L. et Dick, L.A. (2002). Quantitative characterization of trace levels of PFOS and PFOA in the Tennessee River. *Environ. Sci. Technol.*, 36(8): 1681–1685.
- Hansen, M.C., Børresen, M.H., Schlabach, M. et Cornelissen, G. (2010). Sorption of perfluorinated compounds from contaminated water to activated carbon. *J. Soils Sediments*, 10: 179–185.

- Harada, K., Saito, N., Sasaki, K., Inoue, K. et Koizumi, A. (2003). Perfluorooctane sulfonate contamination of drinking water in the Tama river, Japan: Estimated effects on resident serum levels. *Environ. Contam. Toxicol.* 71:31–36.
- Harada, K., Saito, N., Inoue, K., Yoshinaga, T., Watanabe, T., Sasaki, S. et coll. (2004). The influence of time, sex and geographic factors on levels of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in human serum over the last 25 years. *J. Occup. Health*, 46(2): 141–147.
- Harada, K., Inoue, K., Morikawa, A., Yoshinaga, T. et Saito, N. (2005). Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Env. Res.* 99: 653–261.
- Harada, K.H., Hashida, S., Kaneko, T., Takenaka, K., Minata, M., Inoue, K. et coll. (2007). Biliary excretion and cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 24(2): 134–139.
- Harada, K.H. et Koizumi, A. (2009). Environmental and biological monitoring of persistent fluorinated compounds in Japan and their toxicities. *Environ. Health Prev. Med.*, 14(1): 7–19.
- Hardisty, J.F., Willson, G.A., Brown, W.R., McConnell, E.E., Frame, S.R., Gaylor, D.W. et coll. (2010). Pathology Working Group review and evaluation of proliferative lesions of mammary gland tissues in female rats fed ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the diet for 2 years. *Drug. Chem. Toxicol.*, 33(2): 131–137.
- Higgins, C.P. et Luthy, R.G. (2006). Sorption of perfluorinated surfactants on sediments. *Environ. Sci. Technol.* 40: 7251–7256.
- Hinderliter, P.M., Mylchreest, E., Gannon, S.A., Butenhoff, J.L. et Kennedy, G.L., Jr. (2005). Perfluorooctanoate: Placental and lactational transport pharmacokinetics in rats. *Toxicology*, 211(1–2): 139–48.
- Hinderliter, P.M., Han, X., Kennedy, G.L. et Butenhoff, J.L. (2006). Age effect on perfluorooctanoate (PFOA) plasma concentration in post-weaning rats following oral gavage with ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology*, 225: 195–203.
- Hines, E.P., White, S.S., Stanko, J.P., Gibbs-Flournoy, E.A., Lau, C. et Fenton, S.E. (2009). Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Mol. Cell. Endocrinol.* 304(1–2): 97–105.
- Hoffman, K., Webster, T.F., Weisskopf, M.G., Weinberg, J. et Vieira, V.M. (2010). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children 12–15 years of age. *Environ. Health Perspect.*, 118(12): 1762–1767.
- Holtcamp, W. (2012). Obesogens: an environmental link to obesity. *Environ. Health Perspect.*, 120(2): a62–68.
- Hölzer, J., Midasch, O., Rauchfuss, K., Kraft, M., Reupert, R., Angerer, J., Kleeschulte, P., Marschall, N. et Wilhelm, M. (2008). Biomonitoring of perfluorinated compounds in children and adults exposed to perfluorooctanoate-contaminated drinking water. *Environ. Health Perspect.*, 116(5): 651–657.
- Hori, H., Hayakawa, E., Einaga, H., Kutsuna, S., Koike, K., Ibusuki, T., Kiatagawa, H. et Arakawa, R. (2004a). Decomposition of environmentally persistent perfluorooctanoic acid in water by photochemical approaches. *Environ. Sci. Technol.*, 38: 6118–6124.
- Hori, H., Hayakawa, E., Yamashita, N., Taniyasu, S., Nacata, F. et Kobayashi, Y. (2004b). High performance liquid chromatography with conductimetric detection of perfluorocarboxylic acids and perfluorosulfonates. *Chemosphere* 57:273–282.
- Hori, H., Yamamoto, A., Hayakawa, E., Einaga, H., Taniyasu, S., Yamashita, N. et Kutsuna, S. (2005). Efficient decomposition of environmentally persistent perfluorocarboxylic acids by use of persulfate as a photochemical oxidant. *Environ. Sci. Technol.*, 39: 2383–2388.
- Hori, H., Yamamoto, A., Koike, K., Kutsuna, S., Osaka, I. et Arakawa, R. (2007). Photochemical decomposition of environmentally persistent short-chain perfluorocarboxylic acids in water mediated by iron(II)/(III) redox reactions. *Chemosphere*, 68: 572–578.

- Hu, X.Z. et Hu, D.C. (2009). Effects of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate exposure on hepatoma Hep G2 cells. *Arch. Toxicol.*, 83: 851–861.
- Hu, J., Li, J., Wang, J., Zhang, A. et Dai, J. (2014). Synergistic effects of perfluoroalkyl acids mixtures with J-shaped concentration-responses on viability of a human liver cell line. *Chemosphere.*, 96: 81–88.
- Hundley, S.G., Sarrif, A.M. et Kennedy, G.L. (2006). Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug Chem. Toxicol.*, 29(2): 137–145.
- Ingelido, A.M., Marra, V., Abballe, A., Valentini, S., Iacovella, N., Barbieri, P., Porpora, M.G., di Domenico, A. et De Felip, E. (2010). Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid exposures of the Italian general population. *Chemosphere*, 80(10): 1125–1130.
- ISO (2009). ISO 25101 Water quality – Determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) – Method for unfiltered water samples using solid phase extraction and liquid chromatography with mass spectrometry. Organisation internationale de normalisation.
- Ishibashi, H., Ishida, H., Matsuoka, M., Tominaga, N. et Arizono, K. (2007). Estrogenic effects of fluorotelomer alcohols for human estrogen receptor isoforms alpha and beta in vitro. *Biol. Pharm. Bull.*, 30(7): 1358–1359.
- Jahnke, A. et Berger, U. (2009). Trace analysis of per- and polyfluorinated alkyl substances in various matrices-How do current method perform? *J. Chromatogr. A* 1216:410–421.
- Japanese Industrial Standard (2011). JIS K 0450-70-10, Testing methods for perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in industrial water and wastewater.
- Jasinski, M., Ellis, D.A., Webster, E., McMurdo, C. et Burns, D. (2009). The development of a ¹⁹F NMR technique for the simultaneous determination of the K_{ow} and pK_a of perfluorooctanoic acid (PFOA). Poster presentation at the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) 30th Annual Meeting in North America, November 19–23, 2009, New Orleans, Louisiana.
- Johansson, N., Fredriksson, A. et Eriksson, P. (2008). Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology*, 29(1): 160–169.
- Johansson, N., Eriksson, P. et Viberg, H. (2009). Neonatal exposure to PFOS and PFOA in mice results in changes in proteins which are important for neuronal growth and synaptogenesis in the developing brain. *Toxicol. Sci.*, 108(2): 412–418.
- Johnson, J. D. et Ober, R. E. (1979). Absorption of FC-95-14C in rats after a single oral dose. 3M. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency's Administrative Record. AR226-0007. [Cité dans ATSDR (2009), EFSA (2008)].
- Johnson, J.D. et Ober, R.E. (1999). Absorption of FC-143-14C in rats after a single oral dose. In: Exploratory 28-day oral toxicity study with telomer alcohol, telomer acrylate, PFHS, and PFOS (POS control) by daily gavage in the rat, w/CVR LTR DTD, 051500 (Sanitized) 3M. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section FYI. OTS05001378S. [Cité dans ATSDR (2009)].
- Johnson, R.L., Anschutz, A.J., Smolen, J.M., Simcik, M.F. et Penn, R.L. (2007). The adsorption of perfluorooctane sulfonate onto sand, clay, and iron oxide surfaces. *J. Chem. Eng. Data*, 52(4): 1165-1170.
- Johnson, P.I., Sutton, P., Atchley, D.S., Koustas, E., Lam, J., Sen, S., Robinson, K.A., Axelrad, D.A. et Woodruff, T.J. (2014). The navigation guide – evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Env. Health Perspec.* 122: 1028–1039.
- Kadar, H., Veyrand, B., Barbarossa, A., Pagliuca, G., Legrand, A., Boshier, C. et coll. (2011). Development of an analytical strategy based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry for measuring perfluorinated compounds in human breast milk: application to the generation of preliminary data regarding perinatal exposure in France. *Chemosphere*, 85(3): 473–480.

- Kärman, A., Domingo, J.L., Llebaria, X., Nadal, M., Bigas, E., van Bavel, B. et Lindström G. (2010). Biomonitoring perfluorinated compounds in Catalonia, Spain: concentrations and trends in human liver and milk samples. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 17(3): 750–758.
- Kato, K., Wong, L.Y., Jia, L.T., Kuklenyik, Z. et Calafat, A.M. (2011). Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. Population: 1999–2008. *Environ. Sci. Technol.*, 45(19): 8037–8045.
- Kauck, E.A. et Diesslin, A.R. (1951). Some properties of perfluorocarboxylic acids. *Ind Eng Chem*, 43: 2332–2334.
- Kemper, R.A. (2003). Perfluorooctanoic acid: Toxicokinetics in the rat. Association of Plastics Manufactures of Europe. Project ID: DuPont 7473. U.S. EPA public docket, administrative record. AR226-1499.
- Kemper, R.A. et Nabb, D.L. (2005). *In vitro* studies in microsomes from rat and human liver, kidney, and intestine suggest that perfluorooctanoic acid is not a substrate for microsomal UDPglucuronosyltransferases. *Drug Chem. Toxicol.*, 28(3): 281–287.
- Kennedy, G.L. (1985). Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 81: 348–355. [Cité dans OECD (2008)].
- Kennedy, G.L., Jr. (1987). Increase in mouse liver weight following feeding of ammonium perfluorooctanoate and related fluorochemicals. *Toxicol. Lett.*, 39(2–3): 295–300.
- Kennedy, G.L.J., Hall, G.T., Brittelli, M.R., Barnes, J.R. et Chen, H.C. (1986). Inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Food Chem. Toxicol.*, 24(12): 1325–1329.
- Kerger, B.D., Copeland, T.L. et DeCaprio, A.P. (2011). Tenuous dose–response correlations for common disease states: case study of cholesterol and perfluorooctanoate/sulfonate (PFOA/PFOS) in the C8 Health Project. *Drug Chem. Toxicol.*, 34(4): 396–404.
- Kerstner-Wood, C., Coward, L. et Gorman, G. (2003). Protein binding of perfluorohexane sulfonate, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate to plasma (human, rat, and monkey), and various human-derived plasma protein fractions. Southern Research Institute. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency's Administrative Record. AR226-1354.
- Kim, S., Choi, K., Ji, K., Seo, J., Kho, Y., Park, J., Hwang, I., Jeon, J., Yang, H. et Giesy, J.P. (2011). Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environ. Sci. Technol.*, 45(17): 7465–7472.
- Kissa, E. (1994). Fluorinated surfactants: synthesis, properties, applications. Marcel Dekker, Inc., New York, New York.
- Kissa, E. (2001) Fluorinated surfactants and repellents (2nd edition revised and expanded). Marcel Dekker, Inc., New York, New York.
- Kjeldsen, L.S. et Bonefeld-Jorgensen, E.C. (2013). Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 20: 8031–8044.
- Klaunig, J.E., Hocevar, B.A. et Kamendulis, L.M. (2012). Mode of action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and human relevance. *Reprod. Toxicol.*, 33: 410–418.
- Knox, S.S., Jackson, T., Javins, B., Frisbee, S.J., Shankar, A. et Ducatman, A.M. (2011a). Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96(6): 1747–1753.
- Knox, S.S., Jackson, T., Frisbee, S.J., Javins, B. et Ducatman, A.M. (2011 b). Perfluorocarbon exposure, gender and thyroid function in the C8 Health Project. *J. Toxicol. Sci.*, 36(4): 403–410.
- Kolstad, C. (2010). GAC treatment for PFCs in Oakdale. *Breeze*, 143: 14-15.
- Krishnan, K. et Carrier, R. (2008). Approaches for evaluating the relevance of multiroute exposures in establishing guideline values for drinking water contaminants. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 26(3): 300–316.

- Krishnan, K. et Carrier, R. (2013). The use of exposure source allocation factor in the risk assessment of drinking-water contaminants. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.*, 16(1): 39–51.
- Kubwabo, C., Stewart, B., Zhu, J. et Marro, L. (2005). Occurrence of perfluorosulfonates and other perfluorochemicals in dust from selected homes in the city of Ottawa, Canada. *J. Environ. Monit.*, 7(11): 1074–1078. [Cité dans EFSA (2008); ATSDR (2009); Environnement Canada et Santé Canada (2012)].
- Kudo, N., Suzuki, E., Katakura, M., Ohmori, K., Noshiro, R. et Kawashima, Y. (2001). Comparison of the elimination between perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in rats. *Chem. Biol. Interact.*, 134(2): 203–216.
- Kudo, N., Sakai, A., Mitsumoto, A. e. a., Hibino, Y., Tsuda, T. et Kawashima, Y. (2007). Tissue distribution and hepatic subcellular distribution of perfluorooctanoic acid at low dose are different from those at high dose in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 30(8): 1535–1540.
- Lampert, D.J., Frisch, M.A. et Speitel, Jr, G.E. (2007). Removal of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate from wastewater by ion exchange. *Practice Periodical of Hazardous, Toxic, and Radioactive Waste Management*. 11: 60–68.
- Lange, F.T., Schmidt, C. et Brauch, H-J. (2006). Perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates, Rhine Water Works, The Netherlands, Association of River Waterworks - RIWA.
- Larsen, B.S. et Kaiser, M.A., 2007. Challenges in perfluorocarboxylic acid measurement. *Anal. Chem.*, 79: 3966–3973.
- Lau, C., Thibodeaux, J.R., Hanson, R.G., Narotsky, M.G., Rogers, J.M., Lindstrom, A.B. et coll. (2006). Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol. Sci.*, 90(2): 510–518.
- Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A. et Seed, J. (2007). Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol. Sci.*, 99: 366–394.
- Lee, H., D'eon, J. et Mabury, S. A. (2010). Biodegradation of polyfluoroalkyl phosphates as a source of perfluorinated acids to the environment. *Environ. Sci. Technol.*, 44: 3305–3310. [Cité dans Kato (2011)].
- Leonard, R.C., Kreckmann, K.H., Sakr, C.J. et Symons, J.M. (2008). Retrospective cohort mortality study of workers in a polymer production plant including a reference population of regional workers *Ann. Epidemiol.*, 18: 15–22. [Cité dans Steenland (2010) ; C8 Science Panel].
- Li, Y., Ramdhan, D.H., Naito, H., Yamagishi, N., Ito, Y., Hayashi, Y. et coll. (2011). Ammonium perfluorooctanoate may cause testosterone reduction by adversely affecting testis in relation to PPARalpha. *Toxicol. Lett.*, 205(3): 265–272.
- Lide, D.R. (2003). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press.
- Lin, C.Y., Lin, L.Y., Chiang, C.K., Wang, W.J., Su, Y.N., Hung, K.Y. et coll. (2010). Investigation of the associations between low-dose serum perfluorinated chemicals and liver enzymes in US adults. *Am. J. Gastroenterol.*, 105(6): 1354–1363.
- Lindeman, B., Maass, C., Duale, N., Gützkow, K.B., Brunborg, G. et Andreassen, A. (2012). Effects of per- and polyfluorinated compounds on adult rat testicular cells following in vitro exposure. *Reprod. Toxicol.*, 33(4): 531–537.
- Lindstrom, A.B., Strynar, M.J., Delinsky, A.D., Nakayama, S.F., McMillan, L., Libelo, E.L., Neill, M. et Thomas, L. (2011). Application of WWTP biosolids and resulting perfluorinated compound contamination of surface and well water in Decatur, Alabama, USA. *Environ. Sci. Technol.*, 45(19): 8015–8021.
- Liou, J.S., Szostek, B., DeRito, C.M. et Madsen, E.L. (2010). Investigating the biodegradability of perfluorooctanoic acid. *Chemosphere* 80(2): 176–183.
- Lipp, P., Sacher, F. et Baldauf, G. (2010). Removal of organic micro-pollutants during drinking water treatment by nanofiltration and reverse osmosis. *Desalination Water Treat.*, 13(13): 226–237.

Little Hocking Water Association (2010). GAC filter C-8 sampling result summary. Disponible à : <http://littlehockingwater.org/newsite/?cat=8>

Liu, R.C., Hurtt, M.E., Cook, J.C. et Biegel, L.B. (1996). Effect of the peroxisome proliferator, ammonium perfluorooctanoate (C8), on hepatic aromatase activity in adult male Crl:CD BR (CD) rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 30(2): 220–228. [Cité dans ATSDR (2009)].

Liu, J., Li, J., Liu, Y., Chan, H.M., Zhao, Y., Cai, Z. et Wu, Y. (2011). Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environ. Int.*, 37(7): 1206–1212.

Loccisano, A.E., Campbell, J.L., Jr., Andersen, M.E. et Clewell, H.J., 3rd. (2011). Evaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 59(1): 157–175.

Loccisano, A.E., Campbell, J.L., Jr., Butenhoff, J.L., Andersen, M.E. et Clewell, H.J., 3rd. (2012a). Comparison and evaluation of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the adult rat using a physiologically based pharmacokinetic model. *Reprod. Toxicol.*, 33(4): 452–467.

Loccisano, A.E., Campbell, J.L., Jr., Butenhoff, J.L., Andersen, M.E. et Clewell, H.J., 3rd. (2012b). Evaluation of placental and lactational pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the pregnant, lactating, fetal and neonatal rat using a physiologically based pharmacokinetic model. *Reprod. Toxicol.*, 33(4): 468–90.

Loccisano, A.E., Longnecker, M.P., Campbell, J.L., Jr., Andersen, M.E. et Clewell, H.J., 3rd. (2013). Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 76(1): 25–57.

Looker, C., Luster, M.I., Calafat, A.M., Johnson, V.J., Burleson, G.R., Burleson, F.G. et Fletcher, T. (2014). Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol. Sci.*, 138(1): 76–88.

Loos, R., Wollgast, J., Huber, T. et Hanke, G. (2007). Polar herbicides, pharmaceutical products, perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and nonylphenol and its carboxylates and ethoxylates in surface and tap waters around Lake Maggiore in Northern Italy. *Anal. Bioanal. Chem.*, 387:1469–1478.

Lopez-Espinosa, M.J., Fletcher, T., Armstrong, B., Genser, B., Dhatriya, K., Mondal, D. et coll. (2011). Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ. Sci. Technol.*, 45(19): 8160–8166.

Lopez-Espinosa, M.J., Mondal, D., Armstrong, B., Bloom, M.S. et Fletcher, T. (2012). Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environ. Health Perspect.*, 120(7): 1036–1041.

Lopez-Espinosa, M.J., Mondal, D., Armstrong, B.G., Eskenazi, B. et Fletcher, T. (2016). Perfluoroalkyl substances, sex hormones, and insulin-like growth factor-1 at 6-9 years of age: a cross-sectional analysis within the C8 health project. *Environ. Health Perspect.*, 124: 1269–1275.

Lou, I., Wambaugh, J.F., Lau, C., Hanson, R.G., Lindstrom, A.B., Strynar, M.J., Zehr, R.D., Setzer, R.W. et Barton, H.A. (2009). Modeling single and repeated dose pharmacokinetics of PFOA in mice. *Toxicol. Sci.*, 107(2): 331–341.

Loveless, S.E., Finlay, C., Everds, N.E., Frame, S.R., Gillies, P.J., O'Connor, J.C. et coll. (2006). Comparative responses of rats and mice exposed to linear/branched, linear, or branched ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology*, 220(2–3): 203–217.

Loveless, S.E., Hoban, D., Sykes, G., Frame, S.R. et Everds, N.E. (2008). Evaluation of the immune system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol. Sci.*, 105(1): 86–96.

Lowen, M., Halldorson, T., Wang, F et Tomy, G. (2005). Fluorotelomer carboxylic acids and PFOS in rainwater from urban center in Canada. *Environ. Sci. Technol.* 39: 2944–2951.

Ludwicki, J.K., Goralczyk, K., Strucinski, P., Wojtyniak, B., Rabczenko, D., Toft, G., Lindh, C.H., Jonsson, B.A.G., Lenters, V., Heederik, D., Czaja, K., Hernik, A., Pedersen, H.S., Zvezday, V. et Bonde, J.P. (2015). Hazard quotient

profiles used as a risk assessment tool for PFOS and PFOA serum levels in three distinctive European populations. *Environ. Int.* 74: 112–118.

Luebker, D.J., Hansen, K.J., Bass, N.M., Butenhoff, J.L. et Seacat, A.M. (2002). Interactions of fluorochemicals with rat liver fatty acid-binding protein. *Toxicology*, 176(3): 175–185.

Lundin, J.I., Alexander, B.H., Olsen, G.W. et Church, T.R. (2009). Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology*, 20(6): 921–928.

MacNeil, J., Steenland, N.K., Shankar, A. et Ducatman, A. (2009). A cross-sectional analysis of type II diabetes in a community with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ. Res.*, 109(8): 997–1003.

Macon, M.B., Villanueva, L.R., Tatum-Gibbs, K., Zehr, R.D., Strynar, M.J., Stanko, J.P. et coll. (2011). Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol. Sci.*, 122(11): 134–145.

Maisonet, M., Terrell, M.L., McGeehin, M.A., Christensen, K.Y., Holmes, A., Calafat, A.M. et Marcus, M. (2012). Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *Environ. Health Perspect.*, 120(10): 1432–1437.

Mak, Y.L., Taniyasu, S., Yeung, L.W.Y., Lu, G.H., Jin, L., Yang, Y.L., Lam, P.K.S., Kannan, K. et Yamashita, N. (2009). Perfluorinated compounds in tap water from China and several other countries. *Environ. Sci. Technol.* 43(13): 4824–4829.

Martin, J., Kannan, K., Berser, U., deVoogt, P., Field, J., Franklin, J., Giesy, J., Harner, T., Muir, D., Scott, B., Kaiser, M., Jarnberg, U., Jones, K., Mabury, S., Schroeder, H., Simcik, M., Sottani, C., Van Bavel, B., Karrmane, A., Lindstrom, G. et Van Leeuwen, S. (2004). Analytical challenges hamper perfluoroalkyl research. *Environ. Sci. Technol.*, 38(13): 248A–255A.

Martin, M.T., Brennan, R.J., Hu, W., Ayanoglu, E., Lau, C., Ren, H., Wood, C.R., Corton, J.C., Kavlock, R.J. et Dix, D.J. (2007). Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicol. Sci.*, 97(2): 595–613.

Martin, J W., Asher, B J., Beesoon, S., Benskin, J P. et Ross, M.S. (2010). PFOS or PreFOS? Are perfluorooctanesulfonate precursors (PreFOS) important determinants of human and environmental perfluorooctanesulfonate (PFOS) exposure? *J. Environ. Monitor.*, 12(11), 1979–2004.

MDH (2008a). Public 1071 health assessment: perfluorochemical 1072 contamination in Lake Elmo and Oakdale, Washington County, Minnesota. Minnesota Department of Health. Disponible à : www.health.state.mn.us/divs/eh/wells/waterquality/poudevicefinal.pdf

MDH (2008 b). Performance evaluation: Removal of perfluorochemicals (PFC's) with point-of-use (POU) water treatment devices. Final report, prepared for the state of Minnesota, Minnesota Department of Health by Philip C. Olsen and David J. Paulson, Water Science & Marketing, LLC. May. Disponible à : www.health.state.mn.us/divs/eh/wells/waterquality/poudevicefinal.pdf

MDH (2008c). Health risk limits for perfluorochemicals. Report to the Minnesota legislature. Final report. Minnesota Department of Health. January 15.

MDH (2008d). Health risk limits for groundwater 2008 rule revision. Perfluorooctanoic acid. Minnesota Department of Health.

Meek, M.E., Boobis, A.R., Crofton, K.M., Heinemeyer, G., Van Raaij, M. et Vickers, C. (2011). Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: a WHO/IPCS framework. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 60: S1–S14.

Meek, M.E., Palermo, C.M., Bachman, A.N., North, C.M. et Lewis, J.R. (2014). Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of weight of evidence. *J. Appl. Toxicol.*, 34(6): 595–606.

- Melzer, D., Rice, N., Depledge, M.H., Henley, W.E. et Galloway, T.S. (2010). Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ. Health Perspect.*, 118(5): 686–692.
- Metrick, M. et Marias, A.J. (1977). 28-day oral toxicity study with fc-143 in albino rats, Final Report, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. Study No. 8532-10654, 3M Reference No. T-1742CoC, Lot 269, September 29. [Cité dans OECD (2008)].
- Midasch, O., Drexler, H., Hart, N., Beckmann, M.W. et Angerer, J. (2007). Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 80(7): 643–648.
- Min, J.Y., Lee, K.J., Park, J.B. et Min, K.B. (2013). Perfluorooctanoic acid exposure is associated with elevated homocysteine and hypertension in US adults. *Occup. Environ. Med.*, 69(9): 658–662.
- Minata, M., Harada, K.H., Kärman, A., Hitomi, T., Hirosawa, M., Murata, M., Gonzalez, F.J. et Koizumi A. (2010). Role of peroxisome proliferator-activated receptor- α in hepatobiliary injury induced by ammonium perfluorooctanoate in mouse liver. *Ind. Health*, 48: 96–107.
- Mogensen, U.B., Grandjean, P., Nielsen, F., Weihe, P. et Budtz-Jorgensen, E. (2015a). Breastfeeding as an exposure pathways for perfluorinated alkylates. *Environ. Sci. Technol.*, 49: 10466–10473.
- Mogensen, U.B., Grandjean, P., Heilmann, C., Nielsen, F., Weihe, P. et Budtz-Jorgensen, E. (2015b). Structural equation modeling of immunotoxicity associated with exposure to perfluorinated alkylates. *Environ. Health*, 14 : 47–56.
- Mondal, D., Lopez-Espinosa, M.J., Armstrong, B., Stein, C.R. et Fletcher, T. (2012). Relationships of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate serum concentrations between mother–child pairs in a population with perfluorooctanoate exposure from drinking water. *Environ. Health Perspect.*, 120(5): 752–757.
- Mondal, D., Weldon, R.H., Armstrong, B.G., Gibson, L.J., Lopez-Espinosa, M.J., Shin, H.M. et Fletcher, T. (2014). Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. *Environ. Health Perspect.*, 122: 187–192.
- Monroy, R., Morrison, K., Teo, K., Atkinson, S., Kubwabo, C., Stewart, B. et Foster, W.G. (2008). Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ. Res.*, 108(1): 56–62.
- Moody, C.A., Kwan, W.C., Martin, J.W., Muir, D.C.G. et Mabury, S.A. (2001). Determination of perfluorinated surfactants in surface water samples by two independent analytical techniques: liquid chromatography/ tandem mass spectrometry and ^{19}F NMR. *Anal. Chem.*, 73: 2200-2206.
- Moody, C.A., Martin, J.W., Kwan, W.C., Muir, D.C.G. et Mabury, S.A. (2002). Monitoring perfluorinated surfactants in biota and surface water samples following an accidental release of fire-fighting foam into Etobicoke Creek. *Environ. Sci. Technol.*, 36: 545–551.
- Moody, C.A., Hebert, G.N., Strauss, S.H. et Field, J.A. (2003). Occurrence and persistence of perfluorooctanesulfonate and other perfluorinated surfactants in groundwater at a fire-training area at Wurtsmith Air Force Base, Michigan, USA. *J. Environ. Monit.*, 5(2): 341–345.
- Nakayama, S., Strynar, M., Helfant, L., Egeghy, P., Ye, X. et Lindstrom, A. (2007). Perfluorinated compounds in the Cape Fear Drainage basin in North Carolina. *Environ. Sci. Technol.*, 41:5271–5276.
- Nakamura, T., Ito, Y., Yanagiba, Y., Ramdhan, D.H., Kono, Y., Naito, H., Hayashi, Y., Li, Y., Aoyama, T., Gonzalez, F.J. et Nakajima, T. (2009). Microgram-order ammonium perfluorooctanoate may activate mouse peroxisome proliferator-activated receptor α , but not human PPAR α . *Toxicology*, 265: 27–33.
- Nakagawa, T., Ramdhan, D.H., Tanaka, N., Naito, H., Tamada, H., Ito, Y., Li, Y., Hayashi, Y., Yamagishi, N., Yanagiba, Y., Aoyama, T., Gonzalez, F.J. et Nakajima, T. (2012). Modulation of ammonium perfluorooctanoate-induced hepatic damage by genetically different PPAR α in mice. *Arch. Toxicol.*, 86: 63–74.

- Needham, L. L., Grandjean, P., Heinzow, B., Jørgensen, P.J., Nielsen, F., Patterson, D. G., Jr., Sjödin, A., Turner, W.E. et Weihe, P. 2011. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ. Sci. Technol.*, 45(3): 1121–1126.
- Nelson, J.W., Hatch, E.E. et Webster, T.F. (2010). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ. Health Perspect.*, 118(2): 197–202.
- Nolan, L.A., Nolan, J.M., Shofer, F.S., Rodway, N.V. et Emmett, E.A. (2009). The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reprod. Toxicol.*, 27(3–4): 231–238.
- Nolan, L.A., Nolan, J.M., Shofer, F.S., Rodway, N.V. et Emmett, E.A. (2010). Congenital anomalies, labor/delivery complications, maternal risk factors and their relationship with perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reprod. Toxicol.*, 29(2): 147–155.
- NSF/ANSI (2016). NSF International/American National Standards Institute Standard 372 – Drinking water system components lead content. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NSF/ANSI (2017a). NSF International/American National Standards Institute Standard 61: Drinking water system components—health effects. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NSF/ANSI (2017b). NSF International/American National Standards Institute Standard 60: Drinking water treatment chemical —health effects. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NSF/ANSI (2017c). NSF International/American National Standards Institute Standard 53: Drinking water treatment units—health effects. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NSF/ANSI (2017d). NSF International/American National Standards Institute Standard 58: Reverse osmosis drinking water treatment systems. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NTP (2016). NTP monograph on immunotoxicity associated with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS). National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. September 2016. Research Triangle Park, North Carolina.
- Ochoa-Herrera, V. et Sierra-Alvarez, R. (2008). Removal of perfluorinated surfactants by sorption onto granular activated carbon, zeolite and sludge. *Chemosphere*, 72: 1588–1593.
- Oda, Y., Nakayama, S., Harada, K.H. et Koizumi, A. (2007). Negative results of *in vivo* genotoxicity test of fluorotelomer alcohols and perfluorinated alkyl acids. *Environ. Health Prev. Med.*, 12(5): 217–219.
- OECD (2006). Perfluorooctanoic Acid (PFOA). SIDS Initial Assessment Report after SIAM 22 Paris, France, 18–21 April. Disponible à : www.oecd.org/ehs/pfc/
- Okada, E., Sasaki, S., Saijo, Y., Washino, N., Miyashita, C., Kobayashi, S. et coll. (2012). Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ. Res.*, 112: 118–125.
- Olsen, G.W. et Zobel, L.R. (2007). Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 81(2): 231–246.
- Olsen, G.W., Gilliland, F.D., Burlew, M.M., Burris, J.M., Mandel, J.S. et Mandel, J.H. (1998). An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *J. Occup. Environ. Med.*, 40(7): 614–622.
- Olsen, G.W., Hansen, K.J., Stevenson, L.A., Burris, J.M. et Mandel, J.H. (2003a). Human donor liver and serum concentrations of perfluorooctanesulfonate and other perfluorochemicals. *Environ. Sci. Technol.*, 37:888–891.
- Olsen, G.W., Burris, J.M., Burlew, M.M. et Mandel, J.H. (2003b). Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J. Occup. Environ. Med.*, 45(3): 260–270.

Olsen, G.W., Burris, J.M., Ehresman, D.J., Froehlich, J.W., Seacat, A.M., Butenhoff, J.L. et coll. (2007). Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ. Health Perspect.*, 115(9): 1298–1305.

Olsen, G.W., Butenhoff, J.L. et Zobel, L.R. (2009). Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development: an epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. *Reprod. Toxicol.*, 27(3–4): 212–230.

Olsen, G., Ehresman, D.J., Buehrer, B.D., Gibson, B.A., Butenhoff, J.L. et Zobel, L.R. (2012). Longitudinal assessment of lipid and hepatic clinical parameters in workers involved with the demolition of perfluoroalkyl manufacturing facilities. *J. Occup. Environ. Med.*, 54(8): 974–983.

OMS (2017). Chemical mixtures in source water and drinking-water. Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

Onishchenko, N., Fischer, C., Wan Ibrahim, W.N., Negri, S., Spulber, S., Cottica, D. et Ceccatelli, S. (2011). Prenatal exposure to PFOS or PFOA alters motor function in mice in a sex-related manner. *Neurotox. Res.*, 19(3): 452–461.

Ostertag, S.K., Tague, B.A., Humphries, M.M., Tittlemier, S.A. et Chan, H.M. (2009). Estimated dietary exposure to fluorinated compounds from traditional foods among Inuit in Nunavut, Canada. *Chemosphere*, 75(9): 1165–1172.

Palazzolo, M.J. (1993). Thirteen-week dietary toxicity study with T-5180, ammonium perfluorooctanoate (CAS No. 3825-26-1) in male rats. Final Report. Laboratory Project Identification HWI 6329-100. Hazleton Wisconsin, Inc. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0449. [Cité dans UK COT (2006); OECD (2008)].

Pan, G. et You, C (2010). Sediment–water distribution of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in Yangtze river estuary. *Environmental Pollution*, 158: 1363–1367.

Panchangam, S. C., Yu-Chen Lin, A., Shaik, K.L. et Lin, C-F. (2009). Decomposition of perfluorocarboxylic acids (PFCAs) by heterogeneous photocatalysis in acidic aqueous medium. *Chemosphere* 77: 242–248.

Paterson, L., Kennedy, T.S. et Sweeney, D. (2008). Remediation of perfluorinated alkyl chemicals at a former fire-fighting training area. Remediation Technologies Symposium. October 15-17, 2008. Banff, Alberta.

Perkins, R., Butenhoff, J., Kennedy, G. et Palazzolo, M. (2004). 13-Week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem. Toxicol.*, 27: 361–378.

Peter, J.M et Gonzalez, F.J. (2011). Why toxic equivalence factors are not suitable for perfluoroalkyl chemicals. *Chem. Res. Toxicol.*, 24: 1601–1609.

Pirali, B., Negri, S., Chytiris, S., Perissi, A., Villani, L., La Manna, L., Cottica, D., Ferrari, M., Imbriani, M., Rotondi, M. et Chiovato, L. (2009). Perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid in surgical thyroid specimens of patients with thyroid diseases. *Thyroid*, 19(12): 1407–1412.

PISSC (1994). Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. *Environmental Health Criteria* 170. Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

PISSC (2005). Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment. Harmonization Project Document No. 2. Programme

Post, G.B., Cohn, P.D. et Cooper, K.R. (2012). Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environ. Res.*, 116: 93–117.

Post, G., Louis, J., Lippincott, L. et Procopio, N. (2013). Occurrence of perfluorinated compounds in raw water from New Jersey public drinking water system. *Environ. Sci. Technol.* 47:13266–13275.

Powley, C.R., Michalczyk, M.J., Kaiser, M.A. et Buxton, L.W. (2005). Determination of perfluorooctanoic acid (PFOA) extractable from the surface of commercial cookware under simulated cooking conditions by LC/MS/MS. *Analyst.*, 130(9): 1299–1302. [Cité dans Fromme (2009)].

- Prevedouros, K., Cousins, I.T., Buck, R.C. et Korzeniowski, S.H. (2006). Sources, fate, and transport of perfluorocarboxylates. *Environ. Sci. Technol.*, 40(1): 32–44.
- Qazi, M.R., Bogdanska, J., Butenhoff, J.L., Nelson, B.D., DePierre, J.W. et Abedi-Valugerdi, M. (2009). High-dose, short-term exposure of mice to perfluorooctanesulfonate (PFOS) or perfluorooctanoate (PFOA) affects the number of circulating neutrophils differently, but enhances the inflammatory responses of macrophages to lipopolysaccharide (LPS) in a similar fashion. *Toxicology*, 262(3): 207–214.
- Qazi, M.R., Abedi, M.R., Nelson, B.D., DePierre, J.W. et Abedi-Valugerdi, M. (2010). Dietary exposure to perfluorooctanoate or perfluorooctane sulfonate induces hypertrophy in centrilobular hepatocytes and alters the hepatic immune status in mice. *Int. Immunopharmacol.*, 10(11): 1420–1427.
- Qu. Y., Zhang, C., Li, F., Bo, X., Liu, G. et Zhou, Q. (2009). Equilibrium and kinetics study on the adsorption of perfluorooctanoic acid from aqueous solution onto powdered activated carbon. *J. Hazard. Mater.*, 169: 146–152.
- Quinones, O. et Snyder, S.A. (2009). Occurrence of perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates in drinking water utilities and related waters from the United States. *Environ. Sci. Technol.*, 43(24): 9089–9095.
- Quist, E.M., Filgo, A.J., Cummings, C.A., Kissling, G.E., Hoenerhoff, M.J. et Fenton, S.E. (2015). Hepatic mitochondrial alteration in CD-1 mice associated with prenatal exposures to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Toxicol. Pathol.*, 43: 546–557.
- Rahman, M.F., Peldszus, S. et Anderson, W.B. (2014). Behaviour and fate of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking water treatment: A review. *Water Res.* 50:318–340.
- Raymer, J.H., Michael, L.C., Studabaker, W.B., Olsen, G.W., Sloan, C.S., Wilcosky, T. et coll. (2012). Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements. *Reprod. Toxicol.*, 33(4): 419–427.
- Rebholz, S.L., Jones, T., Herrick, R.L., Xie, C., Calafat, A.M., Pinney, S.M. et Woollett, L.A. (2016). Hypercholesterolemia with consumption of PFOA-laced Western diets is dependent on strain and sex of mice. *Toxicol. Reports.*, 3: 46–54.
- Ritter, L., Totman, C., Krishnan, K., Carrier, R., Vézina, A. et Morisset, V. (2007). Deriving uncertainty factors for threshold chemical contaminants in drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.*, 10(7): 527–557.
- Rodeo-Palomares, I., Leganes, F., Rosal, R. et Fernandez-Pinas, F. (2012). Toxicological interactions of perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) with selected pollutants. *J. Haz. Mat.*, 201–202: 209–218.
- Romano, M.E., Xu, Y., Calafat, A.M., Yolton, K., Chen, A., Webster, G.M., Eliot, M.N., Howard, C.R., Lanphear, B.P., et Braun, J.M. (2016). Maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and duration of breastfeeding. *Env. Res.*, 149: 239–246.
- Rosen, M.B., Abbott, B.D., Wolf, D.C., Corton, J.C., Wood, C.R., Schmid, J.E., Das, K.P., Zehr, R.D., Blair, E.T. et Lau, C. (2008). Gene profiling in the livers of wild-type and PPAR α -null mice exposed to perfluorooctanoic acid. *Toxicol. Pathol.*, 36: 592–607.
- Rosen, M.B., Das, K.P., Wood, C.R., Wolf, C.J., Abbott, B.D. et Lau, C. (2013). Evaluation of perfluoroalkyl acid activity using primary mouse and human hepatocytes. *Toxicology*, 308: 129–137.
- Rosenmai, A.K., Nielsen, F.K., Pedersen, M., Hadrup, N., Trier, X., Christensen, J.H. et coll. (2013). Fluorochemicals used in food packaging inhibit male sex hormone synthesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 266(1): 132–142.
- Rumsby, P., McLaughlin, C. et Hall, T. (2009). Perfluorooctane sulphonate and perfluorooctanoic acid in drinking and environmental waters. *Phil. Trans. Royal. Soc.* 367:4119–4136.
- Rusch, G. (1979). An acute inhalation study of T-2305 CoC in the rat. Bio/dynamics, Inc., Study No. 78-7184, May 3, 1979. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0417. [Cité dans OECD (2002); EFSA (2008)].

- Sakr, C.J., Kreckmann, K.H., Green, J.W., Gillies, P.J., Reynolds, J.L. et Leonard, R.C. (2007a). Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers. *J. Occup. Environ. Med.*, 49(10): 1086–1096.
- Sakr, C.J., Leonard, R.C., Kreckmann, K.H., Slade, M.D. et Cullen, M.R. (2007b). Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J. Occup. Environ. Med.*, 49(8): 872–879. Erratum dans : *J. Occup. Environ. Med.*, 49(11):1294.
- Sakr, C., Symons, J.M., Kreckmann, K.H. et Leonard, R.C. (2009). Ischaemic heart disease mortality study among workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *Occup. Environ. Med.*, 66(10): 699–703.
- Sanexen Environmental Services Inc. (2013). Review of toxicological information on perfluorooctanoic acid (PFOA) to be used in the technical document for drinking water guidelines. Rapport final du contrat envoyé à Santé Canada.
- Santé Canada. (1994). L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Santé Canada, Ottawa, Ontario. Disponible à : www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/approach/approach-fra.pdf
- Santé Canada (2006). Rapport sur l'état des connaissances scientifiques - Le sulfonate de perfluorooctane, ses sels et ses précurseurs contenant la fraction C₈F₁₇SO₂ ou C₈F₁₇SO₃. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/pfos-spfo/index-fra.php>
- Santé Canada (2010). Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada : Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Disponible à : www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms/index-fra.php
- Santé Canada. (2013a). Recherche de l'Enquête nationale APFO–SPFO 2009 et 2010. Chiffrier Excel. Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Santé Canada. (2013b). Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada: Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009 à 2011). Disponible de : www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms-cycle2/index-fra.php
- Savitz, D.A., Stein, C.R., Bartell, S.M., Elston, B., Gong, J., Shin, H.M. et coll. (2012a). Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiology*, 23(3): 386–392.
- Savitz, D.A., Stein, C.R., Elston, B., Wellenius, G.A., Bartell, S.M., Shin, H.M. et coll. (2012b). Relationship of perfluorooctanoic acid exposure to pregnancy outcome based on birth records in the Mid-Ohio Valley. *Environ. Health Perspect.*, 120(8): 1201–1207.
- SCHER, SCCS et SCENIHR. (2012). Toxicity and assessment of chemical mixtures. Scientific Committees on Health and Environmental Risks (SCHER), Consumer Safety (SCCS), and Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). European Commission, Brussels, Belgium. Doi:10.2772/21444
- Schultz, M., Barofsky, D. and Field, J. (2006). Quantitative determination of fluorinated alkyl substances by large-volume-injection liquid chromatography tandem mass spectrometry characterization of municipal wastewaters. *Environ. Sci. Technol.* 40:289–295.
- Scialli, A.R., Iannucci, A. et Turim, J. (2007). Combining perfluoroalkane acid exposure levels for risk assessment. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 49: 195–202.
- Seals, R., Bartell, S.M. et Steenland, K. (2011). Accumulation and clearance of perfluorooctanoic acid (PFOA) in current and former residents of an exposed community. *Environ. Health Perspect.*, 119(1): 119–124.
- Senevirathna, S.T.M.L.D., Tanaka, S., Fujii, S., Kunacheva, C., Harada, H., Shivakoti, B.R. et Okamoto, R. (2010). A comparative study of adsorption of perfluorooctanesulfonate (PFOS) onto granular activated carbon, ion-exchange polymers and non-ion-exchange polymers. *Chemosphere*, 80: 647–651.

- Senevirathna, S.T.M.L.D, Tanaka, S., Fujii, S., Kunacheva, C., Harada, H., Shivacoti, B., Dinh, H., Ariadas, T. (2011). Adsorption of four perfluorinated acids on non-ion exchange polymers sorbents. *Water Sci. Technol.*, 63(10): 2106.
- Shankar, A., Xiao, J. et Ducatman, A. (2012). Perfluorooctanoic acid and cardiovascular disease in US adults. *Arch. Intern. Med.*, 172(18): 1397–1403. Commentaire dans : *Arch. Intern. Med.* 172(18):1403–1405.
- Shivakoti, B.R., Fujii, S., Nozoe, M., Tanaka, S. et Kunacheva, C. (2010). Perfluorinated chemicals (PFCs) in water purification plants (WPPs) with advanced treatment processes. *Wa. Sci. Technol.*, 10(1): 87–95.
- Shoeib, M., Harner, T., G, M.W. et Lee, S.C. (2011). Indoor sources of poly- and perfluorinated compounds (PFCS) in Vancouver, Canada: implications for human exposure. *Environ. Sci. Technol.*, 45(19): 7999–8005.
- Shoemaker, J., Boutin, B. et Grimmett, P. (2009). Development of a U.S. EPA drinking water method for the analysis of selected perfluoroalkyl acids by solid-phase extraction and LC–MS–MS. *J. Chromatogr. Sci.*, 47(1):3–11.
- Sibinski, L.J. (1987). Two-year oral (diet) toxicity/carcinogenicity study of fluorochemical FC-143 in rats. (Riker Experiment No. 0281CR0012). Vol 1–4. Riker Laboratories Inc./3M Company. St. Paul, Minnesota. 8 EHQ-1087-0394. Final Report, October 16, 1987. [Cité dans U.S. EPA (2005); EFSA (2008); OECD (2008)]
- Sinclair, E., Kim, S.K., Akinleye, H.B. et Kannan, K. (2007). Quantitation of gas-phase perfluoroalkyl surfactants and fluorotelomer alcohols released from nonstick cookware and microwave popcorn bags. *Environ. Sci. Technol.*, 41: 1180–1185. [Cité dans ATSDR (2009)].
- Singh, T.S., Lee, S., Kim, H.H., Choi, J.K. et Kim, S.H. (2012). Perfluorooctanoic acid induces mast cell-mediated allergic inflammation by the release of histamine and inflammatory mediators. *Toxicol. Lett.*, 210(1): 64–70.
- Son, H.Y., Kim, S.H., Shin, H.I., Bae, H.I. et Yang, J.H. (2008). Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice. *Arch. Toxicol.*, 82(4): 239–246.
- Son, H.Y., Lee, S., Tak, E.N., Cho, H.S., Shin, H.I., Kim, S.H., et Yang, J.H. (2009). Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice. *Environ. Toxicol.*, 24: 580–588.
- Sonia, T.A. et Sharma, C.P. (2011). Chitosan and its derivatives for drug delivery perspective. *Adv. Polym. Sci.*, 243: 23–54.
- Sonthithai, P., Suriyo, T., Thiantanawat, A., Watcharasit, P., Ruchirawat, M. et Satayavivad, J. (2016). Perfluorinated chemicals, PFOS and PFOA, enhance the estrogenic effects of 17 β -estradiol in T47D human breast cancer cells. *J. Appl. Toxicol.* 36(6): 790–801.
- Stahl, T., Mattern, D. et Brunn, H. (2011). Toxicology of perfluorinated compounds. *Environ. Sci. Europe.* 23: 38–90.
- Staples, R.E., Burgess, B.A. et Kerns, W.D. (1984). The embryo-fetal toxicity and teratogenic potential of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4(3 Pt 1): 429–440.
- State of New Jersey (undated). Guidance for PFOA in drinking water at Pennsgrove Water Supply Company. Memorandum. From: Gloria Post, Ph.D., to: Barker Hamill.
- Steenland, K. et Woskie, S. (2012). Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol.* 176(10): 909–917.
- Steenland, K., Tinker, S., Frisbee, S., Ducatman, A. et Vaccarino, V. (2009). Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am. J. Epidemiol.*, 170(10): 1268–1278.
- Steenland, K., Fletcher, T. et Savitz, D.A. (2010a). Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ. Health Perspect.*, 118(8): 1100–1108.

- Steenland, K., Tinker, S., Shankar, A. et Ducatman, A. (2010b). Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) with uric acid among adults with elevated community exposure to PFOA. *Environ. Health Perspect.*, 118(2): 229–233.
- Stein, C.R. et Savitz, D.A. (2011). Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5–18 years of age. *Environ. Health Perspect.*, 119(10): 1466–1471.
- Stein, C.R., Savitz, D.A. et Dougan, M. (2009). Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am. J. Epidemiol.*, 170(7): 837–846. Commentaire dans : *Am. J. Epidemiol.*, 171(1):131–132; author reply 132–133.
- Steinle-Darling, E. et Reinhard, M. (2008). Nanofiltration for trace organic contaminant removal: structure, solution, and membrane fouling effects on the rejection of perfluorochemicals. *Environ. Sci. Technol.*, 42, 5292–5297.
- Stock, N.L., Furdui, V.I., Muir, D.C. et Mabury, S.A. (2007). Perfluoroalkyl contaminants in the Canadian Arctic: evidence of atmospheric transport and local contamination. *Environ. Sci. Technol.*, 41(10): 3529–3536. [Cité dans Fromme (2007); Butt (2010)].
- Suh, C.H., Cho, N.K., Lee, C.K., Lee, C.H., Kim, D.H., Kim, J.H. et coll. (2011). Perfluorooctanoic acid-induced inhibition of placental prolactin-family hormone and fetal growth retardation in mice. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 337(1–2): 7–15.
- Summit Toxicology (2015). Interspecies extrapolation for perfluorooctyl sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA). Summit Toxicology, L.L.P. Report submitted to Health Canada.
- Sun., H., Li, F., Zhang, T., Zhang, X., He., N., Song, Q., Zhao, L., Sun, L. et Sun, T. (2011). Perfluorinated compounds in surface waters and WWTPs in Shenyang, China: Mass flows and source analysis. *Water Res.*, 45:4483-4490.
- Szostek, B., Prickett, K.B. et Buck, R.C.(2006). Determination of fluorotelomer alcohol by liquid chromatography/tandem mass spectrometry in water. *Rapid Commun. Mass Spectrom* 20: 2837.
- Takagi, S., Adachi, F., Miyano, K., Koizumi, Y., Tanaka, H., Watanabe, I., Tanabe, S. et Kannan, K. (2011). Fate of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate in drinking water treatment processes. *Water Res.*, 45(13): 3925–3932.
- Takagi,S., Adachi, F., Miyano, K., Koizumi Ya, Tanaka, H., Mimura, M., Watanabe, I., Tanabe, S. et Kannan, K. (2008). Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate in raw and treated tap water from Osaka, Japan. *Chemosphere*, 72: 1409–1412.
- Tan, Y.M., Clewell, H.J., 3 rd et Andersen, M.E. (2008). Time dependencies in perfluorooctylacids disposition in rat and monkeys: a kinetic analysis. *Toxicol. Lett.*, 177(1): 38–47.
- Tan, X., Xie, G., Sun, X., Li, Q., Zhong, W., Qiao, P., Sun, X., Jia, W. et Zhou, Z. (2013). High fat diet feeding exaggerates perfluorooctanoic acid-induced liver injury in mice via modulating multiple metabolic pathways. *PlosOne.*, 8: e61409.
- Tanaka, S., Fujii, S., Lien, N.P.H., Nozoe, M. Fukagawa, H., Wirojanagud, W., Anton, A. et Lindstrom, G.A. (2006). Simple pretreatment procedure in PFOS and PFOA water analysis and its application in several countries. *International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, Oslo, Norway, August 21–25.*
- Tang, C.Y., Fu, Q.S., Robertson, A.P., Criddle, C.S. et Leckie, J.O. (2006). Use of reverse osmosis membranes to remove perfluorooctanesulfonate (PFOS) from semiconductor wastewater. *Environ. Sci. Technol.*, 40: 7343–7349.
- Tang, C.Y., Shiangfu, Q., Criddle, C.S. et Leckie, J.O. (2007). Effect of flux (transmembrane pressure) and membrane properties on fouling and rejection of reverse osmosis and nanofiltration membranes treating perfluorooctanesulfonate containing wastewater. *Environ. Sci. Technol.*, 41: 2008–2014.

- Tang, C., Kwon, Y-N. et Leckie, J. (2009a). Effect of membrane chemistry and coating layer on physiochemical properties of thin film composite polyamide RO and NF membranes I. FTIR and XPS characterization of polyamide and coating layer chemistry. *Desalination*, 242: 149–167.
- Tang, C., Kwon, Y-N. et Leckie, J. (2009b). Effect of membrane chemistry and coating layer on physiochemical properties of thin film composite polyamide RO and NF membranes II. Membrane physiochemical properties and their dependence on polyamide and coating layers. *Desalination*, 242: 168–182.
- Tang, C.Y., Shiang Fu, Q., Gao, D., Criddle, C.S. et Leckie, J.O. (2010). Effect of solution chemistry on the adsorption of perfluorooctane sulfonate onto mineral surfaces. *Water Res.*, 44(8): 2654–2662.
- Tang, H., Xiang, Q., Lei, M., Yan, J., Zhu, L. et Zou, J. (2012). Efficient degradation of perfluorooctanoic acid by UV–Fenton process. *Chem. Eng. J.*, 184: 156–162.
- Taniyasu, S., Kannan, K., So, M.K., Gulkowska, A., Sinclair, E., Okazawa, T. et Yamashita, N. (2005). Analysis of fluorotelomer alcohols, fluorotelomer acids, and short- and long-chain perfluorinated acids in water and biota. *J. Chromatogr. A*, 1093: 89–97.
- Taniyasu, S., Kannan, K., Wu, Q., Kwok, K.Y., Yeung, L.W.Y., Lam, P.K.S., Chittin, B., Kida, T., Takasagu, T., Tsuchiya, Y. et Yamashita, N. (2013). Inter-laboratory trials for analysis of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate in water samples: Performance and recommendations. *Anal. Chim. Acta*, 770: 111–120.
- Tao, L., Kannan, K., Wong, C.M., Arcaro, K.F. et Butenhoff, J.L. (2008). Perfluorinated compounds in human milk from Massachusetts, U.S.A. *Environ. Sci. Technol.*, 42(8): 3096–3101.
- Tatum, K.R., Das, K., Abbott, B.D. et Lau, C. (2010). Developmental toxicity of perfluoroalkyl acid mixtures in CD-1 mice. Presented at Society of Toxicology, Salt Lake City, Utah, March 07-11.
- Thomford, P.J. (2001a). 26-Week capsule toxicity study with ammonium perfluorooctanoate (APFO) in cynomolgus monkeys. Study performed by Covance Laboratories Inc., Madison Wisconsin 53704-2592 for APME Ad-hoc APFO Toxicology Working Group. Study No. Covance 6329-231, Completion Date December 18, 2001, 463 pp. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-1052a. [Cité dans OECD (2008); ATSDR (2009)].
- Thomford, P.J. (2001b). 4-Week capsule toxicity study with ammonium perfluorooctanoate (APFO) in cynomolgus monkeys. APME Ad-Hoc APFO toxicology working group. [Cité dans OECD (2008)].
- Thompson, J., Lorber, M., Toms, L.M., Kato, K., Calafat, A.M. et Mueller, J.F. (2010). Use of simple pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonic acid. *Environ Int.*, 36(4): 390–397. Erratum in: *Environ Int.* 36(6): 647–648.
- Thompson, J., Eaglesham, G., Reungoat, J., Poussade, Y., Bartkow, M., Lawrence, M., Mueller, J. F. (2011). Removal of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl acids at water reclamation plants in South East Queensland Australia. *Chemosphere* 82(1), 9–17.
- Thomsen, C., Haug, L.S., Stigum, H., Frøshaug, M., Broadwell, S.L. et Becher, G. (2010). Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated diphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation. *Environ. Sci. Technol.*, 44(24): 9550–9556. Erratum in: *Environ. Sci. Technol.*, 45(7):3192.
- Timmermann, C.A.G., Budtz-Jorgensen, E., Petersen, M.S., Weihe, P., Steuerwald, U., Nielsen, F., Jensen, T.K. et Grandjean, P. (2016). Shorter duration of breastfeeding at elevated exposures to perfluoroalkyl substances. *Repro. Tox.* Epub ahead of print. Doi: 10.1016/j.reprotox.2016.07-010.
- Tittlemier, S., Ryan, J.J. et VanOostdam, J. (2004). Presence of anionic perfluorinated organic compounds in serum collected from Northern Canadian populations. *Organohalogen Compd* 66: 4009–4014. [Cité dans Health Canada (2006, 2012)].
- Tittlemier, S.A., Pepper, K., Seymour, C., Moisey, J., Bronson, R., Cao, X.L. et coll. (2007). Dietary exposure of Canadians to perfluorinated carboxylates and perfluorooctane sulfonate via consumption of meat, fish, fast foods, and food items prepared in their packaging. *J. Agric. Food Chem.*, 55(8): 3203–3210.

Toft, G., Jönsson, B.A., Lindh, C.H., Giwercman, A., Spano, M., Heederik, D. et coll. (2012). Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in Arctic and European populations. *Hum. Reprod.*, 27(8): 2532–2540.

Tsai, Y., Yu-Chen Lin, A., Weng, Y. et Li, K. (2010). Treatment of perfluorinated chemicals by electro-microfiltration. *Environ. Sci. Technol.*, 44(20): 7914–7920.

Tucker, D.K., Macon, M.B., Strynar, M.J., Dagnino, S., Andersen, E. et Fenton, S.E. (2015). The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. *Reprod. Toxicol.*, 54: 26–36.

UK COT (2006). COT statement on the tolerable daily intake for perfluorooctanoic acid. UK Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Disponible à : www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/cotstatementpfoa200610.pdf

UK HPA (2007). Maximum acceptable concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in drinking water. Disponible à : www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947397222

UK HPA (2009). HPA Compendium of chemical hazards. PFOS + PFOA. Version 1.

U.S.EPA (2005). Draft risk assessment of the potential human health effects associated with exposure to perfluorooctanoic acid and its salts. Office of Pollution Prevention and Toxics Risk Assessment Division. Disponible à : www.epa.gov/oppt/pfoa/pubs/pfoarisk.html

U.S. EPA (2009a). EPA Method 537, Determination of selected perfluorinated alkyl acids in drinking water by solid phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). Version 1.1. September 2009. EPA/600/R-08/092.

U.S. EPA (2009b). Provisional health advisories for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS). 1–5. US EPA Office of Water.

U.S. EPA (2009c). The toxicity of perfluorooctanoic acid (PFOA) and of perfluorooctane sulfonate (PFOS). Memorandum. Office of Solid Waste and Emergency Response.

U.S. EPA (2012a). Drinking water treatability database. Disponible à : <http://iaspub.epa.gov/tdb/pages/general/home.do>

U.S. EPA (2012b). UCMR3 laboratory approval requirements and information document. Version 2. Technical support center. Standards and Risk Management Division. Office of Groundwater and Drinking Water. U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio 45268.

U.S. EPA (2015). Benchmark dose software (BMDS) Version 2.6.0.86 [Build: 2/4/2015]. National Center for Environmental Assessment. Disponible à : <http://bmds.epa.gov>

van Leeuwen, S. P. et de Boer, J. (2007). Extraction and clean-up strategies for the analysis of poly-and perfluoroalkyl substances in environmental and human matrices. *J. Chromatogr. A*, 1153(1–2):172–185.

van Leeuwen, S.P., Karrman, A., van Bevel, B., de Boer, J. et Lindstrom, G. (2006). Struggle of quality in determination of perfluorinated contaminants in environmental and human samples. *Environ. Sci. Technol.* 40:7854–7860.

van Leeuwen, S.P.J., Stewart, C.P., van der Veen, I., de Boer, J., (2009). Significant improvements in the analysis of perfluorinated compounds in water and fish: Results from an interlaboratory method evaluation study. *J. Chromatogr. A*, 1216: 401–409.

Vanden Heuvel, J.P., Kuslikis, B.I., Van Rafelghem, M.J. et Peterson, R.E. (1991). Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J. Biochem. Toxicol.*, 6(2): 83–92.

Vanden Heuvel, J.P., Thompson, J.T., Frame, S.R. et Gillies, P.J. (2006). Differential activation of nuclear receptors by perfluorinated fatty acid analogs and natural fatty acids: a comparison of human, mouse, and rat peroxisome

- proliferator-activated receptor- α , - β , and - γ , liver X receptor- β , and retinoid X receptor- α . *Toxicol. Sci.*, 92(2): 476–489.
- Vecitis, C.D., Park, H., Cheng, J., Mader, B.T. et Hoffmann, M.R. (2009). Treatment technologies for aqueous perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA). *Front. Environ. Sci. Engin. China*, 3(2): 129–151.
- Vested, A., Ramlau-Hansen, C.H., Olsen, S.F., Bonde, J.P., Kristensen, S.L., Halldorsson, T.I. et coll. (2013). Associations of *in utero* exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environ. Health Perspect.*, 121(4): 453–458.
- Vestergaard, S., Nielsen, F., Andersson, A.M., Hjøllund, N.H., Grandjean, P., Andersen, H.R. et coll. (2012). Association between perfluorinated compounds and time to pregnancy in a prospective cohort of Danish couples attempting to conceive. *Hum. Reprod.*, 27(3): 873–880.
- Vieira, V.M., Hoffman, K., Shin, H.M., Weinberg, J.M., Webster, T.F. et Fletcher, T. (2013). Perfluorooctanoic Acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ. Health Perspect.*, 121(3): 318–323.
- Villagrasa, M., deAlda, M.L. et Barcelo, D. (2006). Environmental analysis of fluorinated alkyl substances by liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry: a review. *Anal. Bioanal. Chem.*, 386: 953–972.
- Villaverde-de-Saa, E., Fernandez-Lopez, M., Rodil, R., Quintana, J., Racamonde, I. et Cela, R. (2015). Solid phase extraction of perfluoroalkylated compounds from sea water. *J. Sep. Sci.* 38:1942–1950.
- von Ehrenstein, O.S., Fenton, S.E., Kato, K., Kuklennyik, Z., Calafat, A.M. et Hines, E.P. (2009). Polyfluoroalkyl chemicals in the serum and milk of breastfeeding women. *Reprod. Toxicol.*, 27(3–4):239–245.
- Wambaugh, J.F., Setzer, R.W., Pitruzzello, A.M., Liu, J., Reif, D.M., Kleinstreuer, N.C., Wang, N.C., Sipes, N., Martin, M., Das, K., DeWitt, J.C., Strynar, M., Judson, R., Houck, K.A. et Lau C. (2013). Dosimetric anchoring of *in vivo* and *in vitro* studies for perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol. Sci.*, 136(2): 308–327.
- Wang, F. et Shih, K. (2011). Adsorption of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) on alumina: Influence of solution pH and cations. *Water Res.*, 45: 2925–2930.
- Washburn, S.T., Bingman, T.S., Braithwaite, S.K., Buck, R.C., Buxton, L.W., Clewell, H.J. et coll. (2005). Exposure assessment and risk characterization for perfluorooctanoate in selected consumer articles. *Environ. Sci. Technol.*, 39(11): 3904–3910. [Cité dans ATSDR (2009)].
- Washino, N., Saijo, Y., Sasaki, S., Kato, S., Ban, S., Konishi, K. et coll. (2009). Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ. Health Perspect.*, 117(4): 660–667.
- Wei, Y., Shi, X., Zhang, H., Wang, J., Zhou, B. et Dai, J. (2009). Combined effects of polyfluorinated and perfluorinated compounds on primary cultured hepatocytes from rare minnow (*Gobiocypris rarus*) using toxicogenomic analysis. *Aquat. Toxicol.*, 95: 27–36.
- Weiß, O., Wiesmüller, G.A., Bunte, A., Göen, T., Schmidt, C.K., Wilhelm, M. et coll. (2012). Perfluorinated compounds in the vicinity of a fire training area—human biomonitoring among 10 persons drinking water from contaminated private wells in Cologne, Germany. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215(2): 212–215.
- Weremiuk, A. M., Gerstmann, S. et Frank, H. (2006). Quantitative determination of perfluorinated surfactants in water by LC-MS/MS. *J. Sep. Sci.*, 29:2251–2255.
- White, S.S., Calafat, A.M., Kuklennyik, Z., Villanueva, L., Zehr, R.D., Helfant, L. et coll. (2007). Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicol. Sci.*, 96(1): 133–144.
- White, S.S., Kato, K., Jia, L.T., Basden, B.J., Calafat, A.M., Hines, E.P. et coll. (2009). Effects of perfluorooctanoic acid on mouse mammary gland development and differentiation resulting from cross-foster and restricted gestational exposures. *Reprod. Toxicol.*, 27(3–4): 289–298.

- White, S.S., Stanko, J.P., Kato, K., Calafat, A.M., Hines, E.P. et Fenton, S.E. (2011). Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environ. Health Perspect.*, 119(8): 1070–1076.
- Whitworth, K.W., Haug, L.S., Baird, D.D., Becher, G., Hoppin, J.A., Skjaerven, R. et coll. (2012a). Perfluorinated compounds in relation to birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.*, 175(12): 1209–1216.
- Whitworth, K.W., Haug, L.S., Baird, D.D., Becher, G., Hoppin, J.A., Skjaerven, R. et coll. (2012b). Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology*, 23(2): 257–263. Commentaire dans : *Epidemiology*, 23(2):264–266.
- Wilhelm, M., Kraft, M., Rauchfuss, K. et Holzer, J. (2008) Assessment and management of the first German case of a contamination with perfluorinated compounds (PFC) in the region Sauerland, North Rhine Westphalia. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 71(11–12): 725–733.
- Wilhelm, M., Kraft, M., Rauchfuss, K. et Hölzer, J. (2008). Assessment and management of the first German case of a contamination with perfluorinated compounds (PFC) in the Region Sauerland, North Rhine-Westphalia. *J Toxicol Environ Health A*, 71(11–12): 725–733.
- Wilson, J., Berntsen, H.F., Zimmer, K.E., Verhaegen, S., Frizzell, C., Ropstad, E. et Connolly, L. (2016). Do persistent organic pollutants interact with stress response? Individual compounds, and their mixtures, interaction with the glucocorticoid receptor. *Toxicol. Lett.*, 241: 121–132.
- Winqvist, A. et Steenland, K. (2014). Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts. *Environ. Health Perspect.*, 122(12): 1299–1305.
- Wolf, S. et Reagen, W. (2011). Method for the determination of perfluorinated compounds (PFCs) in water by solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *Anal. Methods*, 3:1485–1493.
- Wolf, C.J., Fenton, S.E., Schmid, J.E., Calafat, A.M., Kuklennyik, Z., Bryant, X.A. et coll. (2007). Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicol. Sci.*, 95(2): 462–473.
- Wolf, D.C., Moore, T., Abbott, B.D., Rosen, M.B., Das, K.P., Zehr, R.D., Lindstrom, A.B., Strynar, M.J. et Lau, C. (2008). Comparative hepatic effects of perfluorooctanoic acid and WY 14,643 in PPAR- α knockout and wild-type mice. *Toxicol. Pathol.*, 36: 632–639.
- Wolf, C.J., Rider, C.V., Lau, C. et Abbott, B.D. (2014). Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor- α activation. *Toxicol.* 316: 43–54.
- Xiao, F., Zhang, X., Penn, L., Gulliver, J.S. et Simcik, M.F. (2011). Effects of monovalent cations on the competitive adsorption of perfluoroalkyl acids by kaolinite: Experimental studies and modeling. *Environ. Sci. Technol.*, 45(23): 10028–10035.
- Xiao, F., Davidsavor, K.J., Park, S., Nakayama, M. et Phillips, B.R. (2012). Batch and column study: sorption of perfluorinated surfactants from water and co-solvent systems by Amberlite XAD resins. *J. Colloid Interface Sci.*, 368: 505–511.
- Xiao, F., Simcik, M.F. et Gulliver, J.S. (2013). Mechanisms for removal of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) from drinking water by conventional and enhanced coagulation. *Water Res.*, 47: 49–56.
- Xu, Y., Noonan, G.O. et Begley, T.H. (2013). Migration of perfluoroalkyl acids from food packaging to food simulants. *Food Addit. Contam Part A*, 30(5): 899–908.
- Yahia, D., El-Nasser, M.A., Abedel-Latif, M., Tsukuba, C., Yoshida, M., Sato, I. et coll. (2010). Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction. *JToxicol. Sci.*, 35(4): 527–533.
- Yamashita, N., Kannan, K., Taniyasu, S., Horii, Y., Okazawa, T., Petrick, C. et Gamo, T. (2004). Analysis of perfluorinated acids at parts per quadrillion levels in seawater using liquid chromatograph tandem mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.* 38: 5522–5528.

- Yang, Q., Xie, Y., Eriksson, A.M., Nelson, B.D. et DePierre, J.W. (2001). Further evidence for the involvement of inhibition of cell proliferation and development in thymic and splenic atrophy induced by the peroxisome proliferator perfluorooctanoic acid in mice. *Biochem. Pharmacol.*, 62(8): 1133–1140.
- Yang, Q., Xie, Y., Alexson, S.E.H., Dean Nelson, B. et DePierre, J.W. (2002). Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the immunomodulation caused by peroxisome proliferators in mice. *Biochem. Pharmacol.*, 63(10): 1893–1900.
- Yang, C.-H., Glover, K.P. et Han, X. (2009a). Organic anion transporting polypeptide (Oatp) 1a1-mediated perfluorooctanoate transport and evidence for a renal reabsorption mechanism of Oatp1a1 in renal elimination of perfluorocarboxylates in rats. *Toxicol. Lett.*, 190(2): 163–171.
- Yang, C., Tan, Y.S., Harkema, J.R. et Haslam, S.Z. (2009 b). Differential effects of peripubertal exposure to perfluorooctanoic acid on mammary gland development in C57Bl/6 and Balb/c mouse strains. *Reprod. Toxicol.*, 27(3–4):299–306.
- Yang, C.-H., Glover, K.P. et Han, X. (2010). Characterization of cellular uptake of perfluorooctanoate via organic anion-transporting polypeptide 1a2, organic anion transporter 4, and urate transporter 1 for their potential roles in mediating human renal reabsorption of perfluorocarboxylates. *Toxicol. Sci.*, 117(2): 294–302.
- Ylinen, M., Kojo, A., Hanhijarvi, H. et Peura, P. (1990). Disposition of perfluorooctanoic acid in the rat after single and subchronic administration. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 44(1): 46–53.
- York, R.G. (2002). Oral (gavage) two-generation (one litter per generation) reproduction study of ammonium perfluorooctanoic (APFO) in rats. Argus Research Laboratories, Inc. Protocol Number: 418-020, Sponsor Study Number: T-6889.6, March 26, 2002. U.S. EPA AR226-1092. [Cité dans U.S. EPA (2005)].
- York, R.G., Kennedy, G.L., Jr., Olsen, G.W. et Butenhoff, J.L. (2010). Male reproductive system parameters in a two-generation reproduction study of ammonium perfluorooctanoate in rats and human relevance. *Toxicology*, 271(1–2): 64–72.
- Yu, Q., Deng, S. et Yu, G. (2008). Selective removal of perfluorooctanesulfonate from aqueous solution using chitosan-based molecularly imprinted polymer adsorbents. *Water Res.*, 42(12): 3089–3097.
- Yu, Q., Zhang, R., Deng, S., Huanga, J. et Yu, G. (2009). Sorption of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate on activated carbons and resin: Kinetic and isotherm study. *Water Res.*, 43(4): 1150–1158.
- Zainuddin, K., Zakaria, M. P., Al-Odaini, N., Bakhtiari, A.R et Latif, P.A.,(2012). Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) in surface water from the Langat river, Peninsular Malaysia. *Environ. Forensic*, 13:82–92.
- Zareitalabad, P., Siemens, J., Hamer, M. et Amelung, W. (2013). Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) in surface waters, sediments, soils and wastewater – A review on concentrations and distribution coefficients. *Chemosphere*, 91(6): 725–732.
- Zhang, Y., Beesoon, S., Zhu, L. et Martin, J.W. (2013). Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environ. Sci. Technol.*, 47: 10619–10627.
- Zhao, Y., Tan, Y.S., Haslam, S.Z. et Yang, C. (2010). Perfluorooctanoic acid effects on steroid hormone and growth factor levels mediate stimulation of peripubertal mammary gland development in C57Bl/6 mice. *Toxicol. Sci.*, 115(1): 214–224.
- Zhao, L-M., Shi, L-E., Zhang, J-L., Chen, J-M., Shi, D-D., Yang, J. et Tang, Z-X. (2011a). Preparation and application of chitosan nanoparticles and nanofibers. *Braz. J. Chem. Eng.*, 28(3):353.
- Zhao, G., Wang, J., Wang, X., Chen, S., Zhao, Y., Gu, F. et coll. (2011b). Mutagenicity of PFOA in mammalian cells: role of mitochondria-dependent reactive oxygen species. *Environ. Sci. Technol.*, 45(4): 1638–1644.
- Zhao, Y., Tan, Y.S., Strynar, M.J., Perez, G., Haslam, S.Z. et Yang, C. (2012). Perfluorooctanoic acid effects on ovaries mediate its inhibition of peripubertal mammary gland development in Balb/c and C57Bl/6 mice. *Reprod. Toxicol.*, 33(4): 563–576.

Annexe A : Données déclarées sur l'élimination de l'APFO dans les usines de traitement de l'eau à l'échelle réelle

Tableau élaboré à partir du tableau 3 de l'étude de Rahman et coll. (2014)

| Source d'eau | Chaîne de traitement ¹ | Concentration dans l'influent ² (ng/L) | Concentration dans l'eau traitée ² (ng/L) | % d'élimination de l'APFO | Référence |
|--|---|---|--|---------------------------------|--------------------------|
| Eaux souterraines | FLP, UV, Cl ₂ | 10 | 9,4 | 6 | Quinones et Snyder, 2009 |
| Eaux de surface | O ₃ , COA/FLOC, FLP, Cl ₂ | 1,4 | 1,4 | 0 | Quinones et Snyder, 2009 |
| Eaux de surface | CAP, CHLM, FLP | 1,7 | 1,9 | -12 | Quinones et Snyder, 2009 |
| Eaux de surface | Cl ₂ , COA/FLOC, FLP, UV | 22 | 22 | 0 | Quinones et Snyder, 2009 |
| Installation de réutilisation indirecte de l'eau potable | MF/OI, UV/H ₂ O ₂ , BF | 41 | ND | 100 | Quinones et Snyder, 2009 |
| Installation de réutilisation indirecte de l'eau potable | Cl ₂ , DL, BF | 29 | 57 | -97 | Quinones et Snyder, 2009 |
| Eaux fluviales | FRS, O ₃ , CAG, Cl ₂ | 1,0 (été) | 0,93 (été) | 7 | Takagi et coll., 2008 |
| Eaux fluviales | FRS, O ₃ , CAG, Cl ₂ | 0,87 (été) 3,2 (hiver) | 2,8 (été) 1,6 (hiver) | -222 (été) 50 (hiver) | Takagi et coll., 2008 |
| Eaux fluviales | FRS, O ₃ , CAG, Cl ₂ | | | | Takagi et coll., 2008 |
| Eaux de lac | FRS, CAG, Cl ₂ | 4,6 (été) 4,5 (hiver) | 0,16 (été) < 0,1 (hiver) | 97 (été) > 98 (hiver) | Takagi et coll., 2008 |
| Eaux fluviales, de lac, souterraines (7 usines) | FRS, Cl ₂ | 0,56 – 22 (été) 0,54 – 4,2 (hiver) | 0,45 – 22 (été) 0,37 – 4,5 (hiver) | 20 – 0 (été) 31 à -7 (hiver) | Takagi et coll., 2008 |
| Eaux fluviales | Membranes, Cl ₂ | 0,37 (été) 0,26 (hiver) | 0,29 (été) 0,20 (hiver) | 22 (été) 23 (hiver) | Takagi et coll., 2008 |
| Eaux de lac | FLS, Cl ₂ | 2,7 (été) 1,8 (hiver) | 2,3 (été) 1,9 (hiver) | 15 (été) -6 (hiver) | Takagi et coll., 2008 |
| Eaux fluviales | COA/FLOC/SED, FS, O ₃ , CAG, Cl ₂ | 1,3 (été) 3,3 (hiver) | 3,7 (été) 1,3 (hiver) | -185 (été) 60 (hiver) | Takagi et coll., 2011 |
| Eaux fluviales | COA/FLOC/SED, FS, O ₃ , CAG, Cl ₂ | 1,6 (été) 3,3 (hiver) | 2,3 (été) 1,7 (hiver) | 44 (été) 48 (hiver) | Takagi et coll., 2011 |
| Eaux fluviales | COA/FLOC/SED, FS, O ₃ , CAG, Cl ₂ | 1,2 (été) 2,8 (hiver) | 1,6 (été) 1,9 (hiver) | -33 (été) 32 (hiver) | Takagi et coll., 2011 |
| Eaux fluviales | SED, O ₃ , CAG, Cl ₂ , FS | 1,4 (été) 3,3 (hiver) | 2,2 (été) 2,0 (hiver) | -57 (été) 39 (hiver) | Takagi et coll., 2011 |
| Eaux de lac | COA/FLOC/SED, FS, CAG (réactivé), Cl ₂ | 4,4 (été) 4,1 (hiver) | < 0,5 (été) < 0,5 (hiver) | > 89 (été) > 88 (hiver) | Takagi et coll., 2011 |
| Eaux souterraines | UF, Cl ₂ | 16 | 16 | 0 | Atkinson et coll., 2008 |
| Eaux souterraines | CAG (pas en activité), surchloration et déchloration | 135 | 130 | 3 | Atkinson et coll., 2008 |

| Source d'eau | Chaîne de traitement ¹ | Concentration dans l'influent ² (ng/L) | Concentration dans l'eau traitée ² (ng/L) | % d'élimination de l'APFO | Référence |
|---|--|---|--|--------------------------------------|---------------------------|
| Eaux souterraines | CAG (2 chaînes parallèles de traitement par CAG comportant chacune 6 fûts; les contacteurs sont matures et agissent comme des contacteurs biologiques; n'ont pas été régénérés pendant quelques années), Cl ₂ | 42 | 45 | -7 | Atkinson et coll., 2008 |
| Eaux souterraines et de surface (60:40) | FLS, O ₃ , CAG (6 fûts – aucune régénération pendant plusieurs années), Cl ₂ à l'aide de NaOCl | 20,6 | 25 | -21 | Atkinson et coll., 2008 |
| Eaux souterraines | Cl ₂ à l'aide de NaOCl | | | | Atkinson et coll., 2008 |
| Eaux fluviales | COA/FLOC/SED, O ₃ , CAG, FRS | 5,3 (août) 5,8 (oct.) | 9,4 (août) 6,4 (oct.) | -77 (août) -10 (oct.) | Shivakoti et coll., 2010 |
| Eaux fluviales | COA/FLOC/SED, O ₃ , CAG, FRS | 5,8 (août) 8,8 (oct.) | 3,9 (août) 4,2 (oct.) | 33 (août) 53 (oct.) | Shivakoti et coll., 2010 |
| Eaux usées traitées | Dénitification, pre-O ₃ , COA/FLOC/SED, FAD, O ₃ , CAG (agit comme un contacteur biologique), O ₃ | 2,2 (oct.) 3,7 (nov.) 3,6 (nov.) | < LDD (0,3) (oct.) 0,6 (nov.) 0,7 (nov.) | 100 (oct.) 84 (nov.) 81 (nov.) | Thompson et coll., 2011 b |
| Eaux fluviales | COA/FLOC/SED, FRS, Cl ₂ | 5,02 | 0,73 | 85 | Kunacheva et coll., 2010 |
| Eaux usées traitées | Clarificateur/décanteur lamellaire (FeCl ₃ & (NH ₄) ₂ SO ₄ , ajout de NaOCl), UF, OI, UV+H ₂ O ₂ , stabilisation/désinfection (ajout de chaux, CO ₂ , NaOCl) | 38 39 23 | < LDD (0,5) ND < LDD (0,2) | 100 100 100 | Thompson et coll., 2011 |
| Eaux fluviales | COA/FLOC, FRS, O ₃ , CAG, FLS | 8,2 | < 0,23 | < 97 | Eschauzer et coll., 2012 |
| Eaux fluviales | Cl ₂ , COA/FLOC, FRS, O ₃ , CAG | 116 | 33 | 69 | Flores et coll., 2013 |
| Eaux fluviales | Cl ₂ , COA/FLOC, FRS, O ₃ , CAG, UF, OI | 86 | 13 | 86 | Flores et coll., 2013 |

¹ BF = biofiltration; CAG = charbon actif en grains; CAP = charbon actif en poudre; CHLM = chloramines Cl₂ = chlore; COA/FLOC/SED = coagulation/floculation/sédimentation; DL = dilution; EI = échange ionique; FAD = flottation à l'air dissous; FLP = filtration à lit profond; FLS = filtration lente sur sable; FRS = filtration rapide sur sable; FS = filtration sur sable; MF = microfiltration; NaOCl = hypochlorite de sodium; O₃ = ozonisation; OI = osmose inverse; UF = ultrafiltration; UV/H₂O₂ = irradiation aux ultraviolets/peroxyde d'hydrogène

² LDD = limite de déclaration; ND = non détecté

Annexe B : Liste des acronymes

| | |
|--------------------|--|
| AFFF | mousse à formation de pellicule aqueuse |
| ALT | alanine aminotransférase |
| APFA | acides perfluoroalkyliques |
| APFC | acides perfluorocarboxyliques à longue chaîne |
| APFD | acide perfluorodecanoïque |
| APFN | acide perfluorononanoïque |
| APFO | acide perfluorooctanoïque |
| AQT | apport quotidien tolérable |
| BMD | dose repère |
| BMDI | limite de confiance inférieure de la dose de référence |
| BMDI ₁₀ | limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose de référence pour une réponse de 10 % |
| CAG | charbon actif en grains |
| CAP | charbon actif en poudre |
| CAS | Chemical Abstracts Service |
| CL | chromatographie liquide |
| CLHP | chromatographie liquide à haute performance |
| CMA | concentration maximale acceptable |
| DEH | dose équivalente chez l'humain |
| DGM | développement des glandes mammaires |
| EAF | échangeur d'anions faible |
| EAT | étude sur l'alimentation totale |
| ELL | extraction liquide-liquide |
| EPA | Environmental Protection Agency (É.-U.) |
| EPS | extraction en phase solide |
| FASC | facteur d'ajustement propre aux substances chimiques |
| FB | filtration par les berges |
| IC | intervalle de confiance |
| ID | injection directe |
| IE | ionisation par électronébulisation |
| ISO | Organisation internationale de normalisation |
| JG | jour de gestation |
| JPN | jour postnatal |
| LD | limite de détection |
| LDM | limite de détection de la méthode |
| LOAEL | dose minimale avec effet nocif observé |
| LQ | limite de quantification |
| MA | mode d'action |
| MG | moyenne géométrique |
| MG/J | millions de gallons par jour |
| MON | matières organiques naturelles |
| NF | nanofiltration |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey (É.-U.) |
| NOAEL | dose sans effet nocif observé |
| OI | osmose inverse |

| | |
|--------------------|---|
| PBPK | pharmacocinétique à base physiologique |
| PDD | point de départ |
| PDD _{EQH} | points de départ équivalents pour les humains |
| PEFT | polytétrafluoroéthylène |
| PFA | perfluoroalkyle |
| PFOA | perfluorooctanoate d'ammonium |
| PI | piège à ions |
| PTFE | polytétrafluoroéthylène |
| SM/SM | spectrométrie de masse en tandem |
| SMNR | seuil minimal de niveau à rapporter |
| SPFA | substances perfluoroalkylées |
| SPFH _x | sulfonate de perfluorohexane |
| SPFO | sulfonate de perfluorooctane |
| TCFV | temps de contact en fût vide |
| UCMR3 | Third Unregulated Contaminant Monitoring Rule (É.-U.) |
| VBS | valeur basée sur la santé |
| VL | volume de lit |