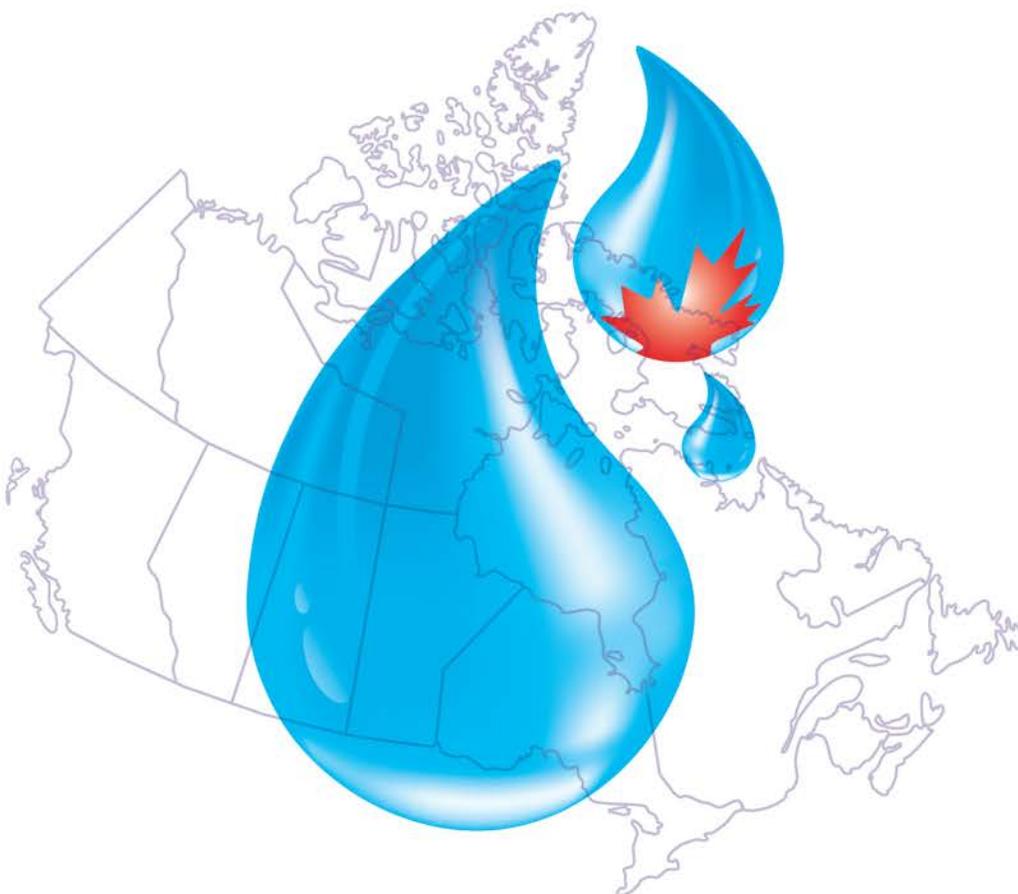




Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

**Le sulfonate de perfluorooctane
(SPFO)**



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 – Le sulfonate de perfluorooctane (SPFO)

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 – Perfluorooctane Sulfonate (PFOS)

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.: H144-13/9-2018F-PDF
ISBN: 978-0-660-27188-0
Pub.: 180132

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

Le sulfonate de perfluorooctane (SPFO)

**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 — Le sulfonate de perfluorooctane. 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). (H144-13/9-2018F-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 : HC.water-eau.SC@canada.ca

Vous trouverez d'autres documents techniques concernant les Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada sur la page Web suivante : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/qualite-eau.html>

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
3.0 Application de la recommandation	3
3.1 Surveillance.....	3
3.1.1 Caractérisation de la source	4
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	6
5.0 Exposition	7
5.1 Eau	8
5.1.1 Cooccurrence avec d'autres SPFA.....	8
5.2 Aliments	9
5.3 Air	10
5.4 Produits de consommation.....	10
5.5 Sol et poussières.....	10
5.6 Données de biosurveillance des êtres humains	11
5.7 Exposition multi-voies par l'eau potable	11
6.0 Méthodes d'analyse	12
6.1 Méthodes disponibles.....	12
6.2 Défis de l'analyse.....	13
6.2.1 Les effets de matrice	13
6.2.2 La contamination de fond des blancs analytiques	14
6.3 Performance analytique	15
7.0 Techniques de traitement	17
7.1 Échelle municipale.....	18
7.1.1 Traitement conventionnel	19
7.1.2 Adsorption.....	20
7.1.2.1 CAG	20
7.1.2.2 CAP	23

7.1.3	Filtration sur membrane	24
7.1.4	Échange d'ions.....	25
7.1.5	Oxydation, irradiation aux rayons UV et procédé d'oxydation avancée	27
7.1.6	Aération/strippage à l'air	28
7.1.7	Filtration par les berges (traitement sol-aquifère).....	28
7.1.8	Nouvelles techniques.....	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	34
8.5	Modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK).....	36
8.6	Extrapolation des animaux aux humains	38
8.6.1	Calcul des FASC.....	38
8.6.2	Modélisation PBPK	40
8.6.3	Approche recommandée pour l'extrapolation interspèce	42
9.0	Effets sur la santé	43
9.1	Effets chez les humains.....	44
9.1.1	Toxicité aiguë.....	44
9.1.2	Toxicité subchronique et chronique	44
9.1.2.1	Effets sur le foie	44
9.1.2.2	Immunodépression	45
9.1.2.3	Lipidémie	46
9.1.2.4	Perturbations thyroïdiennes.....	47
9.1.2.5	Effets sur les reins	48
9.1.3	Cancérogénicité.....	48
9.1.4	Toxicité pour le développement et la reproduction	49
9.1.4.1	Toxicité pour le développement.....	49
9.1.4.2	Toxicité pour la reproduction.....	50
9.2	Effets chez les animaux de laboratoire	52
9.2.1	Toxicité aiguë.....	53
9.2.2	Exposition de courte durée.....	53
9.2.2.1	Effets sur le système immunitaire	53
9.2.2.2	Effets hépatiques	57
9.2.2.3	Effets sur les lipides sériques	58
9.2.2.4	Effets sur la thyroïde	60
9.2.2.5	Autres effets à court terme	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
9.3	Mode d'action	70
9.3.1	Mutagénicité à action directe	70
9.3.2	Prolifération des peroxysomes	71

9.3.2.1	Événement clé n° 1 – activation des PPAR α	71
9.3.2.2	Événement clé n° 2 – altération de la croissance cellulaire.....	71
9.3.2.3	Événement clé n° 3 – prolifération des hépatocytes.....	71
9.3.2.4	Comparaison de la relation dose-réponse des événements clés et des résultats.....	72
9.3.3	Perturbation des hormones sexuelles.....	72
9.3.4	Effet immunosuppresseur.....	73
9.3.5	Autres modes d’action.....	73
9.4	Additivité.....	73
10.0	Classification et évaluation.....	77
10.1	Évaluation du risque de cancer.....	78
10.2	Évaluation du risque d’effets autres que le cancer.....	80
10.3	Comparaison des évaluations des risques de cancer et d’effets autres que le cancer.....	87
10.4	Application de l’approche additive.....	87
10.5	Considérations internationales.....	88
11.0	Justification.....	89
12.0	Références.....	90
Annexe A : Données déclarées sur l’élimination du SPFO dans les usines de traitement de l’eau ¹ à l’échelle réelle.....		117
Annexe B : Liste des acronymes.....		119

Sulfonate de perfluorooctane

Partie I : Vue d'ensemble et application

1.0 Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) pour le sulfonate de perfluorooctane (SPFO) dans l'eau potable est de 0,0006 mg/L (0,6 µg/L), en fonction de l'exposition au SPFO seulement.

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

2.0 Sommaire

Le SPFO est un composé artificiel qui ne se trouve pas naturellement dans l'environnement. Il n'est plus fabriqué, importé, vendu, offert à la vente ou utilisé au Canada, mais est encore présent dans l'environnement en raison de sa nature extrêmement persistante. Le SPFO était utilisé pour rendre des surfaces et des applications en papier – comme les moquettes et les tapis, les tissus et le rembourrage – hydrofuges, antisalissantes ou imperméables aux graisses. Il était également utilisé dans des applications chimiques spécialisées, notamment dans les mousses extinctrices, les fluides hydrauliques et les détachants pour tapis.

Ce document technique passe en revue et évalue tous les risques connus pour la santé qui sont associés à la présence de SPFO dans l'eau potable. Il tient compte des études et approches disponibles, ainsi que des limites des méthodes d'analyse et des techniques de traitement. D'après cet examen, la recommandation pour le SPFO dans l'eau potable est une CMA de 0,0006 mg/L (0,6 µg/L) pour la population générale.

Puisqu'on détecte de plus en plus de SPFO 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 de la recommandation 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

La cancérogénicité du SPFO n'a pas été évaluée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Des effets cancérogènes ont été observés chez des humains ayant été exposés au SPFO, mais aucun lien clair n'a pu être établi en raison de différentes limites des études. Des tumeurs ont été observées dans le foie, la thyroïde et les glandes mammaires de rats après une exposition à long terme au SPFO. Les effets non cancérogènes qui surviennent au plus faible niveau d'exposition au SPFO chez les animaux comprennent des effets sur le système immunitaire, sur le foie et sur la thyroïde, ainsi que des changements dans les taux sériques de lipides.

Les effets cancérigènes et non cancérigènes ont tous deux été pris en considération dans l'établissement de la CMA pour le SPFO dans l'eau potable. L'approche des effets non cancérigènes, 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 le SPFO reste plus longtemps dans le corps chez l'humain que chez le rat, l'approche utilisée pour calculer la CMA de SPFO dans l'eau potable tient compte de cette différence.

2.2 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés au SPFO 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. Bien que la présence de SPFO ne soit pas régulièrement surveillée dans les usines de traitement de l'eau au Canada, une analyse a été effectuée à quelques endroits. Lorsque le SPFO est détecté dans l'eau potable, sa concentration est habituellement inférieure à 0,001 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 du SPFO dans l'eau potable. Il existe certaines méthodes permettant de mesurer les niveaux de SPFO présents dans l'eau potable à des niveaux bien inférieurs à la CMA. Elles nécessitent cependant des procédures rigoureuses de contrôle de la qualité pour donner des résultats justes.

Le choix et l'efficacité d'une stratégie de traitement pour l'élimination du SPFO sont déterminés par plusieurs facteurs, tels que la composition chimique de l'eau brute, la concentration de SPFO et/ou d'autres SPFA ainsi que les procédés de traitement déjà en place. Le traitement conventionnel n'est pas efficace pour éliminer le SPFO. D'autres méthodes de traitement semblent prometteuses, mais les études à pleine échelle sont limitées. La méthode d'adsorption sur charbon actif en grains (CAG) peut permettre d'obtenir des concentrations de SPFO inférieures à la CMA. Cependant, le système doit être opéré adéquatement pour que le rendement du CAG ne soit pas entravé par la présence de matière organique naturelle 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 le SPFO, les mêmes techniques de traitement devraient être efficaces à l'échelle résidentielle.

2.4 Additivité

Les effets sur la santé du SPFO et de l'APFO sont similaires et bien documentés. Les données scientifiques récentes montrent que le SPFO et l'APFO 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 recommandées. Pour ce faire, il faut additionner le rapport de la concentration observée de SPFO sur sa CMA et le rapport de la concentration observée d'APFO sur sa CMA; si le résultat de cette addition est égal ou inférieur à 1, l'eau est considérée comme étant sécuritaire aux fins de consommation. Les connaissances scientifiques actuelles ne permettent 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 le SPFO, en tenant compte des effets sur la reproduction et le développement. L'agence a aussi précisé que lorsque l'APFO et le SPFO se trouvent simultanément 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 0,07 µg/L en vue des enquêtes sur le terrain, également en fonction des effets sur la reproduction et le développement. Lorsque le SPFO et le sulfonate de perfluorohexane (PFHxS) sont tous deux présents, le Ministère précise que la somme des concentrations de SPFO et de PFHxS doit être comparée à la valeur recommandée pour la qualité de l'eau potable. L'Organisation mondiale de la Santé et l'Union européenne n'ont pas fixé de limite quant à la concentration de SPFO 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 l'administration touchée.

Le SPFO et l'APFO 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 effluents 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, le SPFO 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 atmosphériques provenant d'installations industrielles. Il est possible que des SPFA (dont le SPFO) 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. Le SPFO traverse le sol très lentement avant d'atteindre les eaux souterraines.

Compte tenu des effets possibles du SPFO et de l'APFO 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 pour déterminer la nature des substances présentes. 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 du SPFO est extrêmement spécialisée et doit 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 de SPFO et d'APFO, 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 rapports des concentrations décelées de SPFO et d'APFO 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 conformité. Les services publics qui ont des données historiques démontrant l'absence de SPFO et d'APFO 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 le SPFO et l'APFO.

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 matière organique naturelle (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 devront peut-être effectuer une surveillance trimestrielle de l'eau traitée afin de vérifier le rendement du système au CAG et de cibler le meilleur moment pour sa régénération ou son remplacement. Les services publics doivent 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 doivent être prélevés après le traitement, mais avant la distribution, typiquement au point d'entrée du réseau de distribution. Il faudrait 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 des concentrations décelées d'APFO et de SPFO aux CMA correspondantes ne devrait pas être supérieure à 1.

Partie II. Science et considérations techniques

4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement

Le sulfonate de perfluorooctane (SPFO) est un composé anthropique avec une longueur de chaîne de huit carbones perfluorés. Le SPFO, ses sels et ses précurseurs font partie d'une plus grande classe chimique de composés fluorés habituellement appelés acides perfluoroalkylés (APFA). Le SPFO peut se présenter sous plusieurs formes, y compris l'acide ($C_8HF_{17}SO_3$; 500,03 g/mol; numéro de registre CAS 1763-23-1), le sel de potassium (K^+SPFO ; 538,23 g/mol; numéro de registre CAS 2795-39-3), le sel d'ammonium (NH_4^+SPFO ; numéro de registre CAS 29081-56-9), le sel de diéthanolamine ($C_8F_{17}SO_3NH$; numéro de registre CAS 70225-14-8), et le sel de lithium (Li^+SPFO ; 29457-72-5). Les synonymes principaux du SPFO sont acide 1-perfluorooctanesulfonique, acide heptadécafluoro-1-octanesulfonique, acide heptadécafluorooctane-1-sulfonique, sulfonate de perfluorooctane, acide perfluorooctylsulfonique et acide 1-octanesulfonique (ATSDR, 2009).

Le SPFO est soluble dans l'eau; on a signalé des valeurs de solubilité de 570 mg/L et de 519 mg/L (à 20 °C) dans l'eau pure (OCDE, 2002; Brooke et coll., 2004), et de 370 mg/L dans l'eau douce (OCDE, 2002). La solubilité diminue lorsque la teneur en sel dans l'eau augmente (OCDE, 2002). La solubilité est fonction de la constante de dissociation acide (pK_a) de la forme acide; la valeur pK_a du SPFO a été estimée à -3,27 (aucune mesure directe de pK_a n'a été relevée). On considère que le SPFO est un acide fort, ce qui laisse supposer que la distribution du SPFO dans l'environnement se fera majoritairement sous la forme anionique (Brooke et coll., 2004).

Le SPFO contient à la fois des groupes fonctionnels aux propriétés hydrophobes et hydrophiles; on s'attend donc à ce qu'il ait un comportement différent des produits chimiques hydrophobes classiques. En raison de ses propriétés tensioactives, le coefficient de partage octanol:eau ($\log K_{oc}$) ne peut être déterminé directement, car plusieurs couches se forment dans l'octanol/eau. De plus, les paramètres habituellement estimés à partir du K_{oc} (p. ex., K_{oc} , K_d , facteur de bioconcentration) ne peuvent être calculés au moyen de cette méthode (OCDE, 2002), ni au moyen de modèles de relations quantitatives structure-activité (RQSA) classiques (Beach et coll., 2006).

Le SPFO est essentiellement non volatil; sa pression de vapeur est de $3,27 \times 10^{-9}$ atm à 20 °C (OCDE, 2002; Brooke et coll., 2004; ATSDR, 2009). Sa constante de la loi d'Henry est estimée à environ $3,1 \times 10^{-9}$ atm-m³/mol. Les tentatives de mesure du coefficient de partage air-eau au moyen du sel de potassium ne révèlent aucune volatilisation mesurable; le coefficient de partage air-eau a donc été considéré comme étant inférieur à 2×10^{-6} , et comme étant essentiellement zéro (OCDE, 2002; Brooke et coll., 2004). Néanmoins, certaines des substances contenant du SPFO ont une pression de vapeur considérablement plus élevée et sont plus susceptibles d'être volatiles dans une certaine mesure. Cela peut permettre un transport plus large de précurseurs possibles du SPFO dans l'air qu'il serait possible pour le SPFO même (Brooke et coll., 2004).

Le SPFO était principalement utilisé pour rendre hydrofuges, antisalissantes ou imperméables aux graisses des surfaces et des applications en papier – comme les moquettes et les tapis, les tissus et le rembourrage. Le SPFO était également utilisé pour des applications chimiques spécialisées, notamment les mousses extinctrices, les fluides hydrauliques, les détachants pour tapis, les surfactants de l'exploitation minière et des puits de pétrole, et d'autres formulations chimiques spécialisées (OCDE, 2002; Santé Canada, 2006). Le SPFO a été produit

aux États-Unis jusqu'en 2002, lorsque la compagnie 3M a éliminé progressivement sa production (ATSDR, 2009). Malgré qu'il n'y ait pas de fabricants canadiens connus de SPFA, y compris le SPFO, presque 600 000 kg de SPFA ont été importés au Canada entre 1997 et 2000 (le SPFO représentait une très petite partie de ce total) (Santé Canada, 2006). 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 le SPFO et ses sels ou composés, à moins qu'ils soient destinés à des utilisations précises (Gouvernement du Canada, 2012).

4.1 Sources dans l'eau

Une des sources de SPFA dans l'eau est le rejet de mousses à formation de pellicule aqueuse (AFFF) 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). Toutefois, depuis 2013, la plupart des utilisations de mousses AFFF contenant du SPFO à des concentrations supérieures à 0,5 ppm ont été interdites (Gouvernement du Canada, 2008). 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 de SPFO 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 de SPFO 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 de SPFO dans l'eau (Hansen et coll., 2002).

Des études du bilan massique des SPFA à des usines de traitement des eaux usées rapportent couramment des concentrations semblables ou plus élevées de SPFO dans l'effluent par rapport aux affluents bruts, ce qui semble indiquer que la dégradation d'autres composés organiques fluorés (p. ex. polymères fluorés) en SPFO peut se produire pendant le traitement des eaux usées (Clarke et Smith, 2011). Cela indique également que les usines de traitement des eaux usées conventionnelles ne réussissent pas à éliminer efficacement les SPFA (Ahrens, 2011).

Malgré que des mesures soient en place en Amérique du Nord et en Europe pour limiter la production ou l'utilisation du SPFO, 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 le SPFO (Clarke et Smith, 2011). La contamination de l'eau potable a été signalée après l'utilisation répandue de conditionneur de sol mélangé à des déchets industriels contenant des SPFA (p. ex. 8 600 ng de SPFO/g p.s.) dans la ville d'Arnsberg, dans la région de la Rhénanie-du-Nord-Westphalie, en Allemagne (Hölzer et coll., 2008). On a également détecté du SPFO dans l'eau de surface et l'eau de puits à Decatur, en Alabama, après que des biosolides 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 du SPFO et la volatilité négligeable de ses espèces ionisées laissent croire que les espèces chimiques du SPFO se logeront principalement dans le milieu

aquatique. Le SPFO est un acide fort et il est plus que probable qu'il forme des liaisons solides dans le sol, les sédiments et les boues par un mécanisme de chimisorption (3M Company, 2001; Brooke et coll., 2004; Beach et coll., 2006), avec une plus grande adsorption dans des conditions anaérobies que dans des conditions aérobies (Beach et coll., 2006). Le SPFO ne se répartit pas dans les lipides, mais se lie plutôt à certaines protéines chez les animaux (Beach et coll., 2006). Le SPFO se bioaccumule dans les tissus des organismes vivants aquatiques et terrestres, y compris les humains. Les données pour le réseau trophique marin de l'est de l'Arctique canadien (de 1996 à 2002) indiquent que le SPFO subit une bioamplification dans l'ensemble du réseau trophique et a un facteur d'amplification trophique de 3,1 (Butt et coll., 2010).

Dans des conditions environnementales, le SPFO ne subit pas d'hydrolyse, de photolyse ou de biodégradation, et est considéré comme étant extrêmement persistant dans l'environnement (OCDE, 2002; Beach et coll., 2006; Environnement Canada et Santé Canada, 2012). Les demi-vies estimées pour le SPFO (sous forme du sel de potassium) sont de > 41 ans dans l'eau (ATSDR, 2009) et de 114 jours dans l'atmosphère (Brooke et coll., 2004); la demi-vie indirecte du SPFO a été estimée (au moyen d'un modèle de photo-initiateur d'oxyde de fer) à $\geq 3,7$ ans (OCDE, 2002; Beach et coll., 2006). Aucune étude n'a réussi à démontrer la biodégradation du SPFO dans des conditions aérobies ou anaérobies (Beach et coll., 2006), et le SPFO est considéré comme étant résistant à la dégradation microbienne (Santé Canada, 2006). De plus, la dégradation abiotique de certaines molécules précurseurs du SPFO peut générer du SPFO en tant que métabolite final (Martin et coll., 2010). Les taux d'hydrolyse (variant de quelques jours à quelques semaines) pour les précurseurs du SPFO sont fournis dans les études de la société 3M (Mendel, 1977; 3M Company, 1996; Hatfield, 1999).

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. Des données d'exposition sont disponibles, mais elles sont considérées comme étant insuffisantes pour justifier la modification du facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable de 20 %. Ce facteur d'attribution par défaut 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 au SPFO, même s'il est attendu que l'eau ne contribuera pas de manière significative à l'exposition au SPFO dans la population générale.

5.1 Eau

Le SPFO ne fait pas régulièrement l'objet de contrôles dans les usines de traitement de l'eau potable au Canada, mais l'analyse a été effectuée à quelques emplacements. Le SPFO n'a pas été détecté (limite de détection [LD] de la méthode = 0,85 ng/L) dans l'eau brute ou traitée dans des échantillons obtenus en 2012 auprès de deux usines de traitement de l'eau potable 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 chacun d'eau brute et d'eau traitée). Le SPFO a été détecté dans 52 % des échantillons traités (limite de détection de la méthode de 0,3 à 0,6 ng/L), à une valeur médiane de 1,0 ng/L (valeur maximale de 36,0 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 40 % et de < 1 ng/L, respectivement (Berryman et coll., 2012). La concentration de SPFO signalée dans cinq échantillons d'eau du robinet à Niagara-on-the-Lake, en Ontario, était de 3,3 ng/L (Mak et coll., 2009).

Dans le cadre d'une enquête nationale menée par Santé Canada sur les nouveaux contaminants dans l'eau potable (y compris le SPFO), 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. Pendant les quatre périodes d'échantillonnage, seul un échantillon contenait du SPFO à une concentration supérieure à la limite de détection de la méthode, fixée à 0,077 ng/L; la concentration de SPFO dans cet échantillon était de 0,082 ng/L, et l'échantillon a été obtenu à l'hiver 2009 (Santé Canada, 2013a). Les concentrations de SPFO dans le ruisseau Etobicoke (un affluent du lac Ontario), en Ontario, variaient de non détectées (limite de quantification : 17 ng/L) à 2 210 µg/L après la défaillance d'un avertisseur d'incendie ayant libéré des produits ignifuges contenant des SPFA (Moody et coll., 2002).

5.1.1 Cooccurrence avec d'autres SPFA

Des données limitées montrent que le SPFO 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. Le SPFO a été codétecté avec les substances suivantes :

- APFO, PFHxS, perfluoroéthanesulfonate (PFEtS), perfluorooctanesulfonamide (PFOSA), acide perfluoroundécanoïque (PFUDA), acide perfluorodécanoïque (PFDA), acide perfluorononanoïque (PFNA), acide perfluoroheptanoïque (PFHpA), perfluorohexanoate (PFHxA), acide perfluoro-*n*-pentanoïque (PFPeA) et perfluorobutanoate (PFBA), dans l'eau du robinet de Niagara-on-the-Lake, en Ontario (Mak et coll., 2009).
- APFO, PFNA et PFUDA, dans l'eau traitée et l'eau brute du Québec (Berryman et coll., 2012);
- APFO, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFNA, sulfonate de perfluorobutane (PFBS) et PFHxS, dans les eaux souterraines d'anciennes zones d'entraînement de pompiers en Colombie-Britannique, en Alberta, en Nouvelle-Écosse et en Ontario (Paterson et coll., 2008; Environmental Sciences Group, 2015);

- APFO et PFDA, en Nouvelle-Écosse et en Ontario; PFUDA, acide perfluorododécanoïque (PFDoA) et PFOSA, en Nouvelle-Écosse (Environmental Sciences Group, 2015).

5.2 Aliments

Les aliments sont généralement considérés comme étant la source principale d'exposition au SPFO 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 le SPFO 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'absorption par l'alimentation (Tittlemier et coll., 2007). Le SPFO a été détecté dans sept aliments composites sur 54 (LD moyenne : 0,5 ng/g). Les concentrations quantifiées variaient de 2,0 à 2,7 ng/g poids humide (p.h.) (dans les poissons marins et les poissons d'eau douce, le bœuf haché et le bifteck). Des concentrations inférieures à la limite de quantification (LQ) ont été signalées pour le maïs à éclater au micro-ondes, les viandes à sandwich et les viandes froides, ainsi que les poissons d'eau douce. 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 110 ng étaient attribués au SPFO (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 (Ostertag et coll., 2009a). Le SPFO a été détecté dans seulement deux échantillons (fromage régulier et fromage fondu) et était quantifiable dans un échantillon (fromage fondu : 1,14 ng/g p.h.; Ostertag et coll., 2009a).

L'écosystème marin de l'est de l'Arctique canadien représente une source de nourriture pour la population locale. Dans cette région, on a indiqué que les concentrations de SPFO (en poids humide) variaient de 0,28 à 1,8 ng/g p.h. dans le zooplancton et les invertébrés, de 1,3 à 1,4 ng/g p.h. dans le poisson, et de 2,4 à 122 ng/g dans les mammifères marins (baleines et pinnipèdes) (Butt et coll., 2010). Les concentrations de SPFA dans les aliments traditionnels des Inuits vivant dans le Nord du Canada ont été mesurées afin d'estimer leur exposition alimentaire (Ostertag et coll., 2009b). Le SPFO a été détecté dans 39 % des 68 échantillons d'aliments traditionnels recueillis à Chesterfield Inlet, à Igloodik, à Pond Inlet et à Qiqiktarjuak au Nunavut, entre 1997 et 1999. Le SPFO a été détecté dans les aliments d'origine marine (de 0,1 à 7,6 ng/g chez le phoque annelé, l'ours polaire [viande], le béluga, le narval, le phoque barbu, le morse, l'eider, le canard noir et le touladi) et les aliments d'origine terrestre (5,0 ng/g dans le foie de caribou cuit au four, et de 0,1 à 0,2 ng/g dans la moelle osseuse, le cœur, le sang, les reins, l'estomac, la langue et la viande de caribou). Les concentrations de SPFO dans les autres échantillons (omble chevalier, algues, myes, lagopèdes, lièvre arctique, oie des neiges, baies) étaient inférieures à la LD (< 0,1 à < 0,5 ng/g) (Ostertag et coll., 2009b).

Une étude australienne a quantifié les SPFA dans les emballages d'aliments et le ruban scellant de polytétrafluoroéthylène (PTFE). Le SPFO n'a été détecté dans aucun de ces échantillons, qui comprenaient des sacs de maïs à éclater au micro-ondes (Dolman et Pelzing, 2011).

5.3 Air

Dans le cadre d'une évaluation conçue pour estimer l'absorption quotidienne totale de composés perfluorés chez les Canadiens, l'absorption par inhalation du SPFO était considérée comme étant négligeable en raison de sa faible volatilité (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). Les échantillons de SPFO ont été prélevés au moyen d'échantillonneurs passifs extérieurs mis en place dans des cours résidentielles pendant environ trois mois. Les concentrations de SPFO étaient inférieures à la LD ($< 0,02 \text{ pg/m}^3$) dans tous les échantillons ($n = 6$) (Shoeib et coll., 2011). Dans une autre étude, le SPFO a été détecté dans quatre échantillons d'air sur huit (phase particulaire) prélevés au-dessus du lac Ontario, à des concentrations variant entre 2,5 et $8,1 \text{ pg/m}^3$ (le SPFO est demeuré indétectable dans les échantillons de la phase gazeuse) (Boulanger et coll., 2005). On a également détecté du SPFO dans l'Arctique Canadien (Resolute Bay, au Nunavut), à une concentration moyenne de $5,9 \text{ pg/m}^3$ dans les phases gazeuse et particulaire de l'air atmosphérique (échantillons prélevés en 2004) (Fromme et coll., 2009; Butt et coll., 2010).

Dans l'air intérieur, les concentrations de SPFO dépendent en grande partie des concentrations de SPFO dans les particules en suspension; elles sont donc liées aux concentrations de SPFO 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 de SPFO dans l'air intérieur sont restreintes à celles déclarées dans l'étude résidentielle susmentionnée (Shoeib et coll., 2011). Les auteurs ont recueilli le SPFO dans l'air intérieur au moyen d'échantillonneurs passifs mis en place pendant environ quatre semaines dans les chambres à coucher de 59 participants. Les concentrations de SPFO (disponibles pour 39 maisons) étaient inférieures à la LD ($< 0,02 \text{ pg/m}^3$) dans tous les échantillons (Shoeib et coll., 2011).

5.4 Produits de consommation

En raison de l'utilisation des produits contenant du SPFO, l'exposition humaine au SPFO découlerait probablement du contact avec certains produits de consommation, ou de leur utilisation (Santé Canada, 2006). Selon les estimations, les tapis traités par solution et les vêtements traités seraient responsables de l'absorption de 120 ng/jour et de 12 ng/jour , respectivement, de composés perfluorés au Canada (Tittlemier et coll., 2007). On a mesuré le SPFO dans différents produits de consommation, y compris la peinture, les plaquettes de circuits imprimés, les tapis, le cuir, les batteries de cuisine antiadhésives et les mousses extinctrices à formation de pellicule aqueuse (Herzke et coll., 2012).

5.5 Sol et poussières

La contribution estimée de la poussière aux absorptions quotidiennes canadiennes 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.

Les concentrations de SPFO dans la poussière de 67 résidences à Ottawa, en Ontario, se situaient entre $< 4,6$ et $5,065 \text{ ng/g}$, avec une valeur médiane de 38 ng/g et une valeur moyenne de 444 ng/g . Il y avait une forte corrélation entre, d'une part, l'âge de la résidence et la portion recouverte du plancher et, d'autre part, la concentration de SPFA dans la poussière – les maisons plus anciennes et celles où seulement une petite superficie du plancher était recouverte de tapis présentaient 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 du SPFO dans tous les échantillons de poussière domestique analysés pour ce composé (n = 132). Les concentrations de SPFO variaient de 1,5 à 4 661 ng/g (médiane : 71 ng/g; moyenne : 280 ng/g) (Shoeib et coll., 2011). Les concentrations de SPFO dans la poussière prélevée dans des résidences de Toronto, en Ontario (n = 19) se situaient entre 42 ng/g et 1 300 ng/g (médiane : 140 ng/g; moyenne : 290 ng/g) (Goosey et Harrad, 2011). Une autre étude canadienne, qui portait sur les concentrations de SPFO dans la poussière domestique d'une résidence familiale d'Edmonton, en Alberta, a révélé la présence de SPFO dans la poussière domestique (1 090,0 ng/g) et les tapis (de 42,0 à 1 170,0 ng/g) (Beesoon et coll., 2012). Les auteurs ont attribué ces concentrations élevées de SPFO à l'application de protecteur de tapis Scotchgard^{MC}.

Aucune étude rapportant des concentrations de fond de SPFO 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

Le cycle 1 (de 2007 à 2009) de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) indique que les concentrations de SPFO dans le plasma des hommes adultes (moyenne géométrique [MG] : 11 ng/mL; IC à 95 % : de 10 à 12; 95^e centile : 31 ng/mL, n = 1 376) sont plus élevées que celles des femmes adultes (MG : 7 ng/mL; IC à 95 % : 6,3 à 7,9; 95^e centile : 20 ng/mL, n = 1 504) (Santé Canada, 2010). Cet effet a persisté pendant le deuxième cycle (de 2009 à 2011) de l'étude, au cours duquel on a observé un déclin des concentrations dans le plasma par rapport au premier cycle (hommes — MG : 8,3 ng/mL; IC à 95 % : de 7,4 à 9,3; 95^e centile : 19 ng/mL, n = 511; femmes — MG : 5,7 ng/mL; IC à 95 % : de 4,9 à 6,6; 95^e centile : 19 ng/mL, n = 506) (Santé Canada, 2013b).

Le SPFO était détectable dans tous les échantillons de sérum (n = 86) prélevés entre 2006 et 2008 dans une étude auprès d'enfants inuits qui fréquentaient des garderies au Nunavik (Turgeon O'Brien et coll., 2012). La moyenne géométrique de SPFO dans le sérum était de 3,369 ng/mL, avec des valeurs variant de 0,93 à 31 ng/mL. Une étude distincte chez 621 adultes inuits du Nunavik a rapporté des concentrations sériques de SPFO variant de 0,480 à 470 ng/mL (MG : 18,28 ng/mL; IC à 95 % : 17,19 à 19,44 ng/mL) (Dallaire et coll., 2009). D'autres études canadiennes ont signalé des concentrations semblables de SPFO dans le sérum, c'est-à-dire entre 3,7 et 63,1 ng/mL (Tittlemier et coll., 2004; Kubwabo et coll., 2004). Des résultats semblables ont été obtenus ailleurs – globalement, les concentrations moyennes de SPFO (chez les personnes de sexe masculin ou féminin) se situaient entre 1,7 et 73,2 ng/mL dans les échantillons de sérum prélevés dans 10 pays (Kannan et coll., 2004). Les concentrations moyennes de SPFO dans des échantillons de sérum ou de plasma humain prélevés à l'échelle mondiale (Amérique, Asie, Australie et Europe) de 1998 à 2007 se situaient entre 2,1 et 62 ng/mL (Ingelido et coll., 2010). Aux États-Unis, les données de l'enquête National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) pour la période 2007-2008 indiquent une concentration sérique médiane de SPFO de 13,6 ng/mL dans la population générale (≥ 12 ans); une tendance temporelle à la baisse a été observée pour la période de 1999 à 2008 par Kato et ses collègues (2011).

5.7 Exposition multi-voies par l'eau potable

Le processus d'évaluation de l'exposition par des voies multiples ne s'applique pas au SPFO, 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 au SPFO par inhalation et par voie cutanée pendant les douches et les bains n'ont pas été évaluées. D'après le poids moléculaire élevé de 500,03 g/mol et les propriétés ioniques du SPFO 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 au SPFO dans des conditions normales (Fasano et coll., 2005; Franko et coll., 2012). Par conséquent, l'exposition au SPFO 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 du SPFO dans l'eau potable. Il existe certaines méthodes permettant de mesurer les niveaux de SPFO 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, 2009) et la méthode ETS-8-154.3 de la société 3M (3M Company, 2008) peuvent toutes être utilisées pour analyser le SPFO dans l'eau potable (3M Company, 2008; ISO, 2009; U.S. EPA, 2009). 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 du SPFO 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-élus ensemble.

Dans la méthode de l'U.S. EPA, un échantillon d'eau est enrichi au moyen d'étalons internes marqués et est passé dans une cartouche d'EPS 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 par comparaison avec les étalons internes. La limite de détection de la méthode pour le SPFO est de 1,4 ng/L (0,0014 µg/L), et la plus faible concentration du seuil minimal de niveau à rapporter est de 6,5 ng/L (0,0065 µg/L) (U.S. EPA, 2009a). Le SPFO a été inclus dans la troisième règle de surveillance des contaminants non réglementés (*Third Unregulated Contaminant Monitoring Rule*, UCMR3), qui stipule que lors de l'utilisation de la version 1.1 de la méthode 537, le seuil minimal de niveau à rapporter de 40 ng/L (0,04 µg/L) pour le SPFO doit être atteint et déclaré par les services publics pendant la surveillance (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 du SPFO et de l'APFO dans les échantillons d'eau prélevés dans l'environnement, y compris dans l'eau potable. Les précisions intralaboratoires et interlaboratoires se situaient respectivement entre 3 et 4 % et entre 16 et 27 % pour le SPFO dans les échantillons d'eaux naturelles analysés. La récupération des étalons internes pour le SPFO variait de 90 à 96 %. Ces résultats ont confirmé que cette méthode d'analyse est fiable et peut être utilisée pour l'analyse du SPFO 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 du SPFO et de l'APFO. 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 de SPFO dans les échantillons non filtrés d'eau potable, d'eau souterraine et d'eau de surface avec des concentrations entre 2 et 10 000 ng/L (entre 0,002 et 10 µg/L) (ISO, 2009).

Une méthode (ETS-8-154.3) a été élaborée et validée par la société 3M pour l'analyse du SPFO 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 LQ de la méthode est de 25 ng/L (0,025 µg/L) pour le SPFO (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 fond 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 du SPFO doivent 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, une des incertitudes importantes dans la quantification du SPFO 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; Arsenaault 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 du SPFO 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 (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 sept SPFA (de C6 à C12) de l'eau du robinet. La récupération des SPFA avec une chaîne carbonée supérieure à

C7 se situait entre 80 et 93 %. Les auteurs ont indiqué que la méthode était moins efficace pour extraire les SPFA à chaîne courte par rapport à la technique d'extraction en phase solide (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 la contamination de l'extrait ou les pertes de SPFA pendant les périodes 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 la quantification des SPFA consiste à utiliser des 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 pendant 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 109 % et précise à 10 % en ce qui concerne le SPFO lors de l'analyse d'échantillons d'eau Milli-Q 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 du SPFO permet la détection des ions produits (éléments de filiation). Alors que la transition m/z 80 (ion produit SO_3^-) est l'ion produit le plus abondant utilisé pour la détermination du SPFO, la transition m/z 99 (ion produit FSO_3^-) est également utilisée pour l'identification du SPFO (ISO, 2009; U.S. EPA, 2009a).

6.2.2 La contamination de fond des blancs analytiques

Une source connue de contamination de fond est la présence de polymères fluorés, comme le PTFE 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 du SPFO (Martin et coll., 2004; Yamashita et coll., 2004; ISO, 2009).

Yamashita et coll. (2004) ont étudié les sources de contamination de fond à différentes étapes de l'analyse, y compris le prélèvement des échantillons, l'extraction et le nettoyage des échantillons avant l'analyse instrumentale. Il a été observé que les bouteilles en polypropylène utilisées pour le prélèvement et l'entreposage d'échantillons, ainsi que différents types de

cartouches d'extraction en phase solide et l'eau purifiée de qualité réactif, étaient des sources de contamination par les SPFA dans les échantillons-témoins soumis aux analyses. Taniyasu et coll. (2005) ainsi que 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 acides perfluorocarboxyliques (APFC) à chaîne longue, comme le PFUDA et le PFDoA, 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 du SPFO 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 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 Performance analytique

La méthode d'analyse privilégiée pour la détection du SPFO dans les échantillons d'eaux naturelles, y compris l'eau potable, a recours à l'EPS suivie par la méthode CL-SM/SM avec ionisation par électronébulisation exploitée en mode d'ionisation négative (Martin et coll., 2004; Yamashita et coll., 2004; Villagrassa et coll., 2006; Larsen et coll., 2007; van Leeuwen et Boer, 2007; Furdui et coll., 2008; Hansen et coll., 2010; Sun et coll., 2011; Wolf et Reagen, 2011; Post et coll., 2013; Villaverde-de-Saa, 2015). Des améliorations ont récemment été apportées aux analyses grâce à la disponibilité et à l'utilisation d'étalons de grande qualité et d'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). Plusieurs étalons de grande qualité analytique sont

actuellement 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'analogues marqués aux isotopes et de substances de référence appropriés, et il y avait une variabilité analytique importante d'un laboratoire à un autre. Deux études interlaboratoires ont été menées relativement à l'analyse des SPFA, y compris le SPFO et l'APFO, 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 (ETR) établi pour le SPFO dans l'étude était de 95 % (van Leeuwen et coll., 2006). Dans la deuxième étude interlaboratoires, 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 29 % pour le SPFO.

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 LD (rapport signal/bruit = 3:1) de 0,2 ng/L et une LQ (rapport signal/bruit = 10:1) de 0,66 ng/L en ce qui concerne l'analyse du SPFO dans l'eau de surface au moyen d'une EPS suivie d'une CL-SM/SM. 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 109±4 % pour le SPFO 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 ont eu recours à l'EPS et ensuite à un système CL-SM/SM, ont développé une méthode pour la détermination de sept APFC (de C6 à C12) et du 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 LD de 0,04 ng/L et une LQ de 0,12 ng/L pour le SPFO ont été déclarées pour cette méthode (la LD et la LQ ont été calculées comme correspondant à trois fois et à dix fois l'écart-type, respectivement). La valeur de récupération de 99±7 % pour le SPFO 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, y compris le SPFO, 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 LQ (rapport signal/bruit = 10:1) de 0,5 ng/L pour le SPFO (Furdui et coll., 2008).

La province de Québec a déclaré les résultats de contrôles des SPFA à 16 emplacements, y compris sept usines de traitement de l'eau potable. 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 LD 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 électro-ébulisaison, 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, SM en tandem à triple quadripôle, et 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 électro-ébulisaison a été sélectionnée comme mode d'ionisation pour tous les instruments. L'étude a indiqué que les méthodes de SM à temps de vol et à résolution élevée et de SM en tandem à triple quadripôle étaient plus précises que la méthode de SM avec piégeage ionique pour toutes les SPFA analysées. La méthode de SM avec piégeage ionique avait une LD plus élevée et une plus petite plage linéaire, mais elle donnait les meilleurs résultats pour la détermination expérimentale de la structure et l'analyse qualitative des isomères ramifiés de 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 (RMN) ^{19}F et la chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplée à la SM, ont également été explorées. L'analyse par RMN ^{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 CPG peut être utilisée pour détecter les SPFA neutres et volatiles ainsi que les alcools fluorotélomériques. Les SPFA sont dérivatisés afin de pouvoir faire l'objet de l'analyse par CPG. 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 (-3,27) indiquent que le SPFO est un acide fort qui se dissocie principalement en ions chargés négativement (anions) à des valeurs de pH pertinentes sur le plan environnemental (Brooke et coll., 2004). 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 du SPFO (Higgins et Luthy, 2006; Xiao et coll., 2011). En raison de la liaison carbone-fluor plus courte et de l'électronégativité élevée des atomes de fluor dans la structure du SPFO,

Senevirathna et coll. (2010) ont avancé qu'une adsorption plus élevée du SPFO pourrait survenir sur les résines échangeuses d'anions. La nature de la structure chimique du SPFO (p. ex. fortes liaisons carbone-fluor) fait en sorte que la substance est résistante à l'hydrolyse et à la biodégradation, ainsi qu'à la photolyse et à plusieurs procédés de traitement chimiques (3M, 1999; 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 le SPFO et l'APFO, 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 de SPFO et d'APFO 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 le SPFO de l'eau potable, car elles permettent d'atteindre des concentrations inférieures à 0,6 µg/L dans l'eau traitée (Tang et coll., 2006; Lampert et coll., 2007; Deng et coll., 2010; Takagi et coll., 2011; Appleman et coll., 2014). Afin d'atteindre une concentration de SPFO inférieure à 0,6 µg/L, le système au CAG doit avoir été conçu spécialement à cette fin et être exploité convenablement pour l'élimination du SPFO dans l'eau potable. La présence de matière organique naturelle (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 le SPFO de l'eau potable semble dépendre de la fréquence de régénération ou de remplacement du carbone (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 le SPFO, de l'eau potable. Bien que le processus d'OI soit efficace, il est probable que ce soit une méthode de traitement 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 le SPFO. Toutefois, cette technologie n'a pas été évaluée de façon complète précisément pour l'élimination du SPFO dans l'eau potable.

La sélection et l'efficacité d'une stratégie de traitement reposent sur différents facteurs, y compris la composition chimique de la source d'eau, la concentration de SPFO ou d'autres SPFA ainsi que les procédés de traitement préexistants. Si des SPFA à chaîne longue étaient détectées dans les sources d'eau potable, le service public pourrait envisager la mise en place de traitements comme le CAG. Toutefois, les services publics qui ont des SPFA à chaîne plus courte dans leur source d'eau brute pourraient plutôt choisir de mettre en place un processus d'osmose inverse. Les méthodes de traitement doivent être conçues précisément pour l'élimination des SPFA et être bien utilisées afin d'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 de SPFO éliminé dans les usines de traitement à l'échelle réelle où les concentrations dans l'eau brute et l'eau traitée ont été déclarées (Rahman et

coll., 2014). Les données montrent que les technologies de traitement utilisées par ces usines (à l'exception du CAG, de l'OI et de la NF) n'ont pas retiré une quantité notable de SPFO. Elles montrent également que dans certains cas, les concentrations dans l'eau traitée étaient plus élevées que dans l'eau brute, probablement en raison du SPFO 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.

7.1.1 Traitement conventionnel

Les procédés conventionnels de traitement 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'antracite (couche double), ou de sable, d'antracite et de grenat (filtration sur lit mélangé ou lits multicouches). Le CAG peut également être utilisé comme matériel filtrant.

Les techniques conventionnelles de traitement de l'eau potable à pleine échelle se sont avérées inefficaces pour éliminer le SPFO 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 de SPFO dans les influents des usines et dans l'eau traitée 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 l'APFO et le SPFO. L'incapacité des traitements conventionnels à éliminer le SPFO et l'APFO pourrait s'expliquer par les concentrations extrêmement faibles de ces substances dans l'eau et par leur hydrophilicité, qui entrave leur élimination par les procédés conventionnels (Rahman et coll., 2014). Ces résultats sont conformes à ceux d'études à l'échelle de banc d'essai menées récemment sur l'élimination du SPFO dans l'eau (Deng et coll., 2011; Xiao et coll., 2013).

Des essais de floculation (Xiao et coll., 2013) ont donné un taux d'élimination de 3 % du SPFO, dans un échantillon où la concentration dans l'influent était de 0,1 µg/L (100 ng/L), avec une dose d'alun de 30 mg/L et un pH de 7,9. Une efficacité d'élimination inférieure à 10 % a été déclarée pour un intervalle de doses d'alun allant de 10 à 60 mg/L et des niveaux de pH de 6,5 à 8,0. Des taux d'élimination d'environ 25 % ont été observés au moyen d'une coagulation améliorée avec des doses d'alun supérieures à 60 mg/L et un pH de 4,5 à 6,5. En général, l'efficacité d'élimination restait inférieure à 35 % dans les conditions de coagulation examinées (doses d'alun entre 3 et 110 mg/L et pH de 4,5 à 8,0). 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 le SPFO a une taille moléculaire plus élevée et un potentiel hydrophobe plus important.

7.1.2 Adsorption

Les adsorbants habituellement utilisés dans le traitement de l'eau potable comprennent le charbon actif, les résines, l'alumine activée, les zéolites, les argiles, les oxydes métalliques, les hydroxydes et les carbonates (AWWA, 2011; U.S. EPA, 2012a). Le charbon actif en grains (CAG) est utilisé dans un lit fixe, alors que le charbon actif en poudre (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 du SPFO et de l'APFO 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). Si les SPFA se trouvent dans l'eau brute toute l'année, Rahman et coll. (2014) ont émis l'idée que l'adsorption sur CAG pourrait être la méthode à privilégier pour l'élimination des SPFA, tandis que le CAP conviendrait davantage pour la remédiation à court terme après un déversement.

7.1.2.1 CAG

Les résultats des évaluations de l'efficacité de l'adsorption sur CAG à pleine échelle pour l'élimination du SPFO 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 du SPFO par CAG avec un long temps de contact en fût vide (TCFV) et un régime de régénération approprié (MDH, 2008a; Takagi et coll., 2011; Appleman et coll., 2014). D'autres usines de traitement de l'eau ont présenté des concentrations semblables de SPFO 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 de SPFO 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 complet 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 (TCFV) de 13 minutes chacun. Le réservoir principal a fonctionné pendant environ 18 mois et a traité environ 59 483 volumes de lit (VL) avant que la concentration de SPFO dépasse 0,05 µg/L. L'unité de CAG pouvait faire passer une concentration de SPFO variant de 0,53 à 1,38 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 0,11 µg/L de SPFO, 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).

Une enquête de surveillance menée au Royaume-Uni indiquait qu'une concentration de SPFO variant de 1,7 à 3,8 µg/L dans l'influent d'eau souterraine contaminée a été réduite à moins de 0,2 µg/L au moyen du traitement par CAG. Cinq contacteurs au CAG ont été utilisés en mode d'étalement parallèle avec un TCFV de 110 minutes et une fréquence de régénération de 12 mois.

Une concentration de SPFO de 0,3 µg/L (percée) a été détectée entre 8 000 et 9 000 VL. Toutefois, cette concentration concernait la période ayant précédé l'augmentation de la fréquence de régénération (tous les 12 mois au lieu de tous les 24 mois) (Rumsby et coll., 2009).

Le comportement et le devenir des SPFA, y compris le SPFO et l'APFO, ont été évalués en analysant l'influent et l'eau traitée de plusieurs usines de traitement de l'eau potable qui incluaient le CAG dans leur 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 du SPFO variant de 63 % à 97 % a été rapporté lorsqu'un procédé de traitement par CAG était inclus dans la chaîne de traitement (Shivakoti et coll., 2010; Flores et coll., 2013; Appleman et coll., 2014). 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, comprenait la filtration par les berges, l'adoucissement, les 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 de SPFO dans l'influent de 2,3 ng/L à 0,25 ng/L (élimination de 89 %) (Appleman et coll., 2014).

Eschauzier et coll. (2012) ont étudié les concentrations de SPFO et d'APFO 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. Dans ce système, des contacteurs au CAG étaient utilisés en deux étapes selon une configuration principale/secondaire. Sur 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 un autre 15 mois, le charbon était réactivé et remis en service à titre de filtre de deuxième étape. Le système au CAG a éliminé efficacement le PFNA, le SPFO et le PFHxS. L'étape du CAG était capable de réduire une concentration moyenne de SPFO de 11 ng/L dans l'eau d'alimentation à la première étape de filtration sur CAG à une concentration inférieure à la LQ de 0,23 ng/L (élimination d'environ 98 %) après le filtre au CAG de deuxième étape (Eschauzier et coll. 2012). Flores et coll. (2013) ont signalé une élimination du SPFO de 64 % 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 du SPFO et de l'APFO dans les procédés de traitement de l'eau potable de différentes usines de traitement de l'eau potable qui incluaient le CAG dans la chaîne de traitement. L'efficacité d'élimination du SPFO et de l'APFO était inférieure à 50 % dans de nombreuses usines de traitement de l'eau. Un taux d'élimination négatif observé dans certaines usines pourrait 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 de SPFO et d'APFO à la suite de la dégradation des composés

précurseurs qui se trouvent dans l'eau brute (Takagi et coll., 2011). Toutefois, le SPFO a été éliminé efficacement pendant huit 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 de SPFO variant de 2,3 à 3,9 ng/L à une concentration inférieure à la LQ de 0,5 ng/L pendant la période d'étude de huit mois.

Les essais RSSCT (« Rapid Small-Scale Column Test ») sont couramment utilisés pour évaluer le CAG à l'échelle de banc d'essai. Au moyen de l'essai RSSCT, Appleman et coll. (2013) ont comparé l'efficacité de trois types de CAG pour l'élimination de plusieurs SPFA, y compris le SPFO et l'APFO. 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 types de CAG, le F300 a donné les meilleurs résultats. Dans les expériences menées avec de l'eau désionisée, la concentration de SPFO dans l'eau filtrée était inférieure à 0,02 µg/L (moins de 2 % de la C_0 dans l'influent), après 98 000 VL. Toutefois, la concentration dans l'eau filtrée a atteint 0,2 µg/L (20 % de la C_0) après 11 000 VL (trois jours) 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 percée rapide observée dans l'eau naturelle enrichie indique que la présence de COD nuit au rendement du CAG en ce qui concerne l'élimination des SPFA, en créant une concurrence directe pour les sites d'adsorption (Appleman et coll., 2013).

L'efficacité de l'élimination du SPFO par adsorption sur CAG est entravée par la présence de matières organiques naturelles (MON) dans la source d'eau, car celles-ci entrent en concurrence relativement aux sites d'adsorption 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 à double couche 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 du CAG. 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. Cette stratégie de traitement aidera à utiliser pleinement la capacité de traitement par CAG et réduira les coûts d'exploitation (notamment les coûts de remplacement du charbon) (Crittenden et coll., 2012).

Une surveillance étroite de la percée de SPFO (objectif du traitement) est nécessaire pour l'exploitation efficace de l'unité de CAG. Les études ont indiqué que le SPFO est éliminé efficacement de l'eau potable lorsque le CAG est régénéré ou remplacé fréquemment (p. ex. Wilhelm et coll., 2008; Rumsby et coll., 2009; Takagi et coll., 2011). Takagi et coll. (2011) ont observé que le SPFO et l'APFO n'étaient pas éliminés efficacement lorsque le CAG était régénéré après des périodes supérieures à un an, et ont suggéré de régénérer le charbon deux ou trois fois par année. 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 le PFBA et le PFBS) 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 supérieures de SPFA à chaîne plus courte dans l'eau traitée (Eschauzier et coll., 2012).

7.1.2.2 CAP

Aucune donnée d'étude à pleine échelle n'a été déclarée concernant l'élimination du SPFO 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 de SPFO 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 offerts 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 les isothermes et la cinétique de sorption du SPFO et de l'APFO pour le traitement par CAP, CAG ou 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 97 % et de 24 % du SPFO 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).

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 montré 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 renseignements scientifiques disponibles sur l'élimination du SPFO et de l'APFO 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 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 dans l'eau brute des installations d'eau potable (Quinones et Snyder, 2009).

Un traitement conventionnel à échelle réelle s'est avéré inefficace pour l'élimination du SPFO dans l'eau de surface, mais un taux d'élimination supérieur à 99 % 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). Des échantillons ont été prélevés pour évaluer l'efficacité de chaque étape de la chaîne de traitement, en tenant compte du temps de rétention hydraulique de chaque étape. 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 de SPFO dans l'eau d'alimentation variait de 61 à 86 ng/L, et le système d'OI a réussi à réduire ces concentrations à une concentration moyenne de 0,7 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 de SPFO à une quantité inférieure à 0,25 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 de SPFO dans l'eau d'alimentation des unités d'OI variaient de 3 à 18 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 de SPFO 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 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 de SPFO de 41 ng/L dans l'eau d'alimentation à moins de 1 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 le SPFO (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 99 % pour une concentration moyenne de SPFO de 866 ng/L (LQ de 10 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 de SPFO (Appleman et coll., 2013). Une autre étude à petite échelle 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 du SPFO dans l'eau. La membrane d'OI a atteint un taux d'élimination de 99,9 % du SPFO de la concentration dans l'eau d'alimentation (2 100 ng/L), avec une concentration de SPFO dans le perméat variant de 2 à 3 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 99,8 à 100 % d'une concentration moyenne de SPFO de 3 000 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 le SPFO de l'eau potable (Appleman et coll., 2013; 2014). Les résultats de l'étude sur la NF sont prometteurs, puisque la NF est un processus moins énergivore que l'OI. Si ce procédé de traitement est envisagé, la mise à l'essai de la membrane de NF sélectionnée pour l'élimination du SPFO à l'échelle pilote et à l'échelle réelle est une étape importante pour les installations. 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 ayant un SRM plus petit que la taille du SPFO.

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 et ainsi entraîner une augmentation de la corrosivité de l'eau traitée. Dans la plupart des cas, il faut recourir à des mesures de contrôle de corrosion après le traitement.

7.1.4 Échange d'ions

Les SPFA sont à l'état anionique aux valeurs de pH de l'eau ambiante; par conséquent, on s'attendrait à ce que les résines échangeuses d'anions permettent leur élimination (Senevirathna et coll., 2010). Deux principaux mécanismes, les interactions hydrophobes et électrostatiques, ont été proposés pour l'élimination des SPFA 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 SPFO. Toutefois, ce système n'était pas expressément conçu pour l'élimination de SPFO 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 de SPFO variant de 2,6 à 4,5 ng/L dans l'eau souterraine à une concentration inférieure à la LD de 0,25 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 du SPFO 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 le PFHpA (46 %), et a grandement éliminé le SPFO (> 92 %) et le PFHxS (97 %). On n'a observé qu'une faible élimination, voire aucune, des composés à chaîne de carbone plus courte, comme le PFBA et le PFHxA. Les résultats ont également révélé que la résine échangeuse d'anions a éliminé de manière préférentielle les acides perfluorosulfoniques par rapport aux acides perfluorocarboxyliques (Appleman et coll., 2014).

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 SPFO de l'eau ont été recensées dans la documentation publiée (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 de SPFO (mg/L) ont démontré une élimination de plus de 99 % du SPFO 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 32 % 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 élevée d'élimination du SPFO dans l'eau (Senevirathna et coll., 2010; Chularueangaksorn et coll., 2013; 2014). En laboratoire, des colonnes à lit fixe avec un TCFV de 1,3 minute ont été évaluées pour l'élimination du SPFO au moyen de cinq résines échangeuses d'anions commerciales et de CAG. L'objectif de percée a été fixé à un taux d'efficacité d'élimination de 90 %, et les essais ont été menés pendant 122 jours. La plupart des résines échangeuses d'anions ont présenté une plus grande capacité que le CAG. Une résine pouvait faire passer la concentration de SPFO dans l'influent de 5 µg/L à 0,05 µg/L (élimination de 99 %); elle a atteint une durée d'exécution de 56 000 VL (52 jours) et une capacité d'adsorption de 455 mg/g. Le CAG a atteint la concentration de percée de 0,5 µg/L plus rapidement (40 jours) que les résines échangeuses d'anions (Chularueangaksorn et coll., 2014). Senevirathna et coll. (2010) ont étudié le comportement de sorption du SPFO sur deux polymères échangeurs d'ions, trois polymères non échangeurs d'ions et le CAG. Les essais cinétiques ont montré que les polymères échangeurs d'ions et le CAG pouvaient atteindre une concentration à l'équilibre après quatre heures d'utilisation, alors que les polymères non échangeurs d'ions avaient besoin de 10 à 90 heures. À une concentration à l'équilibre de 1 µg/L de SPFO, la capacité de sorption du matériel mis à l'essai diminuait selon l'ordre suivant : polymère échangeur d'ions > polymère non échangeur d'ions > CAG. Toutefois, pour la concentration à l'équilibre la plus faible (0,1 µg/L), les polymères non échangeurs d'ions ont donné de meilleurs résultats que les polymères échangeurs d'ions et le CAG (Senevirathna et coll., 2010).

Des résines échangeuses d'anions (sous forme de chlorure) ayant une matrice polymère différente et une porosité différente ont également été étudiées pour l'élimination du SPFO dans l'eau (Deng et coll., 2010). L'étude a été menée avec une concentration initiale de SPFO élevée (mg/L). Les expériences ont montré que la matrice polymère était un facteur critique qui influait sur le taux de sorption du SPFO. Les résines polyacryliques macroporeuses et de type gel ont démontré une sorption plus rapide et une plus grande capacité que les résines macroporeuses à base de polystyrène; venaient ensuite les résines en polystyrène de type gel. Comme la matrice polyacrylique était plus hydrophile que la matrice en polystyrène, le SPFO se diffusait facilement dans les pores des résines polyacryliques. Les résines polyacryliques macroporeuses et de type gel affichaient un profil cinétique semblable et ont atteint une concentration à l'équilibre après 48 heures. Toutefois, les résines de polystyrène macroporeuses et de type gel ont pris plus de 168 heures pour atteindre l'équilibre de sorption. Alors que la porosité des résines polyacryliques influait peu sur la capacité et la cinétique de sorption, les résines de polystyrène macroporeuses ont démontré une sorption plus rapide et une capacité plus élevée que les résines de polystyrène de type gel. La faible sorption du SPFO sur les résines de polystyrène de type gel a mis en évidence un effet d'exclusion selon la taille. Comme la quantité de SPFO qui s'est adsorbée aux deux résines polyacryliques était plus importante que les anions chlorure libérés par les résines, les auteurs ont conclu qu'une interaction autre que l'échange d'anions intervenait dans le procédé (Deng et coll., 2010). Si les résultats ont révélé que les résines anioniques avaient une plus grande capacité pour le SPFO que les résines non échangeuses d'ions (Deng et coll., 2010; Senevirathna 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 du SPFO 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, y compris le SPFO, 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 procédé d'oxydation avancée

Des procédés d'oxydation avancée 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 le SPFO, résisteront probablement à l'oxydation, même par l'ozone moléculaire et les radicaux hydroxyles. En raison de la faible réactivité du SPFO avec l'ozone et d'autres procédés d'oxydation avancée, les procédés d'oxydation à base de chlore ne permettront probablement pas d'oxyder le SPFO dans des conditions normales d'eau potable. La résistance du SPFO 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). Ces 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 le SPFO 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 lit profond et l'irradiation aux rayons UV. Dans des usines de traitement de l'eau potable au Japon, on a obtenu des concentrations semblables de SPFO 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 de SPFO dans quatre usines (Takagi et coll., 2011). Thompson et ses collaborateurs (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 de SPFO de l'ordre de 0,9 à 1,4 ng/L.

Dans une 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 du SPFO présent dans l'eau de surface (11 ng/L) n'a été observée (Appleman et coll., 2014). Une seule installation a signalé une diminution partielle (environ 35 %) de la concentration de SPFO dans l'influent, laquelle se situait entre 18 à 27 ng/L. L'installation a utilisé deux réacteurs UV, qui pouvaient chacun traiter 3 millions de gallons par jour d'eau souterraine avec une dose de rayons UV de 80 mJ/cm² et un facteur de transmission des ultraviolets de 95 % (Appleman et coll., 2014). Malgré qu'on ait observé une élimination partielle du SPFO dans cette usine de traitement de l'eau, l'oxydation et les autres procédés d'oxydation avancée semblent être inefficaces pour l'élimination du SPFO dans l'eau potable (Appleman et coll., 2014). 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 de SPFO et d'APFO dans l'eau traitée (Rahman et coll., 2014).

7.1.6 Aération/strippage à l'air

L'élimination des composés au moyen du strippage 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 23 SPFA (y compris le SPFO et l'APFO) 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 le SPFO et l'APFO (taux d'élimination de 10 %).

7.1.7 Filtration par les berges (traitement sol-aquifère)

La filtration par les berges est une méthode de traitement de l'eau potable par laquelle 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 des 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 20 % pour le SPFO, 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 n'était pas probable que la filtration par les berges puisse éliminer considérablement les SPFA.

7.1.8 Nouvelles techniques

D'autres technologies de traitement possibles pour l'élimination du SPFO et de l'APFO 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 certains SPFA de l'eau potable et des eaux usées (Vecitis et coll., 2009; Eschauzier et coll., 2012).

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., 2011; 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, y compris 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. Yu et ses collaborateurs (2008) ont étudié un polymère à empreinte moléculaire (PEM) à base de chitosane pour la sorption du SPFO; ils ont conclu que le sorbant PEM avait une capacité de sorption et une sélectivité élevées vis-à-vis du SPFO, et que ce polymère pourrait être utilisé pour l'élimination du SPFO dans l'eau et les eaux usées. L'interaction électrostatique a joué un rôle important dans le procédé d'adsorption.

Dai et coll. (2013) ont étudié la morphologie, la structure et les propriétés physicochimiques de membranes nanofibreuses électrofilées remplies de nanotubes de carbone multiparois pour la sorption du SPFO. Les auteurs ont conclu que ces membranes semblaient prometteuses à titre de sorbants pour l'élimination du SPFO dans des solutions aqueuses. La cinétique de sorption et les isothermes montraient des taux de sorption plus rapides et une capacité de sorption plus élevée sur les membranes nanofibreuses électrofilées remplies de nanotubes de carbone multiparois que sur les membranes nanofibreuses électrofilées pures en ce qui concerne l'élimination du SPFO. Les auteurs ont également conclu qu'il serait possible

d'optimiser les membranes nanofibreuses électrofilées remplies de nanotubes de carbone multiparois pour augmenter leur capacité de sorption, tout en empêchant la libération de nanotubes de carbone multiparois dans l'eau (Dai et coll., 2013).

7.2 Échelle résidentielle

Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser des 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 de SPFO dans l'eau potable.

À l'échelle résidentielle, même s'il n'existe aucun dispositif de traitement certifié pour réduire les concentrations de SPFO 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 de SPFO dans l'eau traitée de 0,2 µg/L et de moins de 0,05 µg/L, respectivement. De plus, les dispositifs de traitement faisant appel à l'échange d'anions peuvent être efficaces pour réduire le SPFO.

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 et le PFBA; cette étude a montré que l'OI et les filtres au charbon actif pouvaient réduire les concentrations de SPFO 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 de SPFO de 3,0 µg/L; l'objectif de rendement visé était une diminution à 0,2 µg/L. Dans le cadre d'essais sur le terrain concernant deux puits municipaux, des échantillons de surveillance ont été prélevés pour quatre dispositifs au charbon actif et sept dispositifs d'OI installés au point d'utilisation. 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 de PFBA, alors que le deuxième puits contenait seulement du PFBA (1,5 µg/L). Tous les dispositifs d'OI étaient munis d'un pré-filtre au charbon actif (avant la membrane d'OI) et un filtre de polissage au charbon actif (après la membrane d'OI). Les résultats ont indiqué que tous les dispositifs au charbon actif et les dispositifs d'OI étaient efficaces pour éliminer le SPFO à une quantité inférieure à la LQ de 0,2 µg/L et à la LD 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 de SPFO dans l'eau potable à des concentrations inférieures à la CMA de 0,6 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 de la NSF/ANSI (CCN, 2018) :

- Groupe CSA (www.csagroup.org);
- NSF International (www.nsf.org);

- Water Quality Association (www.wqa.org);
- UL LLC (www.ul.com);
- Bureau de normalisation du Québec (www.bnq.qc.ca);
- International Association of Plumbing & 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 [PE]). 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 du SPFO. 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 (en cas de raccordement 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 conformes à la norme 60 NSF/ANSI : Drinking Water Treatment Chemicals Health Effects (NSF/ANSI, 2017a), et que les matériaux et composants soient conformes à la norme 61 de la NSF/ANSI : Drinking Water System Components Health Effects (NSF/ANSI, 2017b) et à la norme 372 de la NSF/ANSI : 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 53 de la NSF/ANSI : Drinking Water Treatment Units-Health Effects (NSF/ANSI, 2017c) et les systèmes d'osmose inverse sont régis par la norme 58 de la NSF/ANSI : 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 de SPFO. 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

Le SPFO est considéré comme n'étant pas chimiquement réactif et n'est pas métabolisé. L'absorption orale du SPFO est rapide et complète (Kemper, 2003; Hundley et coll., 2006; Lau et coll., 2007). Une fois absorbé, le SPFO se retrouve principalement dans le plasma et le fluide extracellulaire (Chang et coll., 2012), et est excrété dans l'urine.

8.1 Absorption

Le SPFO est absorbé rapidement et presque complètement dans le tractus gastro-intestinal. Chez les rats, les études indiquent systématiquement que les taux d'absorption du SPFO dépassent 95 % après l'administration d'une seule dose (de 4,2 à 20 mg/kg) par gavage oral (Johnson et Ober, 1979; 1999; Cui et coll., 2010).

Aucune étude contrôlée n'a été menée chez les humains en ce qui concerne la disponibilité orale du SPFO, 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., 2006; Hölzer et coll., 2008; le SPFO n'a pas été examiné dans ces études). Emmett et coll. (2006) 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. Hölzer et coll. (2008) ont noté une corrélation entre les litres d'eau potable consommés par jour et les taux sériques d'APFO. Aucun lien n'a été établi entre la consommation d'eau potable et les concentrations de SPFO dans les deux études, mais ces communautés étaient principalement exposées à l'APFO.

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

8.2 Distribution

Les concentrations de SPFO les plus élevées observées chez les rats ont été mesurées dans le foie après une seule dose orale par gavage de 400 mg/kg (Benskin et coll., 2009) et après deux semaines d'exposition alimentaire à 400 mg/kg p.c. par jour (De Silva et coll., 2009). Cela pourrait être attribuable à la liaison du SPFO aux protéines du foie du rat, y compris aux protéines de liaison aux acides gras (FABP) spécifiques du foie (Luebeker et coll., 2002). De même, les concentrations les plus élevées de SPFO ont été observées dans le foie et le sérum après l'injection intrapéritonéale de SPFO chez les rats femelles (1 ou 10 mg/kg p.c. par jour pendant deux semaines) (Austin et coll., 2003). Le SPFO s'est également accumulé principalement dans le foie des souris après une exposition alimentaire à 0,031 ou à 23 mg/kg p.c. par jour pendant un à cinq jours (Bogdanska et coll., 2011) ou après une seule dose orale de 1 ou de 20 mg/kg p.c. (Chang et coll., 2012); les rapports entre les concentrations hépatique et sanguine variaient entre 2 et 6 (Bogdanska et coll., 2011). L'une des études d'administration par voie orale chez la souris a également révélé que le SPFO se logeait dans les poumons (rapports entre les concentrations pulmonaire et sanguine de 1,5 à 2; Bogdanska et coll., 2011). Les rapports moyens entre les concentrations de SPFO dans le foie et le sérum de singes allaient de 0,9 à 2,7 après l'administration par voie orale de capsules dosées à 0,03, 0,15 ou 0,75 mg/kg p.c. par jour pendant 183 jours (Seacat et coll., 2002). Le pourcentage moyen de la dose de SPFO détectée dans le foie de ces singes se situait entre $4,4 \pm 1,6$ % et $8,7 \pm 1,0$ %.

Peu de données ont été recueillies sur les tissus humains dans lesquels le SPFO se distribue normalement. Dans des tissus prélevés sur des cadavres humains aux États-Unis, le rapport moyen entre les concentrations hépatique et sérique atteignait 1,3, ce qui laisse supposer qu'il n'y a pas de liaison importante aux protéines du foie chez l'humain, contrairement à ce qui est observé chez le rat (Olsen et coll., 2003a). Maestri et coll. (2006) ont mesuré un rapport entre les poumons et le sang de 1,5 à partir d'échantillons humains combinés. Selon les observations, le liquide céphalorachidien (Harada et coll., 2007) et la thyroïde (Pirali et coll., 2009) ne seraient pas des sites de distribution pertinents pour le SPFO.

Le SPFO, comme d'autres composés perfluoroalkylés, se lie à l'albumine sérique et, dans une moindre mesure, aux gamma-globulines, aux alpha-globulines, à l'alpha-2-macroglobuline, à la transferrine et aux bêta-lipoprotéines du plasma (ATSDR, 2009; Butenhoff et coll., 2012a). La liaison du SPFO aux fractions plasmatiques contenant des lipoprotéines semble être limitée ($\leq 9\%$) chez l'humain, selon les données d'une étude *in vitro* sur le plasma d'un donneur humain (Butenhoff et coll., 2012a). Les préparations d'isomères linéaires du SPFO se lient plus étroitement à l'albumine sérique humaine que les isomères ramifiés du SPFO (Beesoon et Martin, 2015). Il a également été démontré que le SPFO se lie de façon compétitive à la transthyréline, une protéine de transport des hormones thyroïdiennes humaines, son affinité équivalant à moins d'un dixième de celle de la thyroxine (T4) (Weiss et coll., 2009).

Il a été démontré que le sexe et l'âge influaient sur la distribution du SPFO chez les rongeurs et les humains. Des différences liées au sexe ont été observées dans les concentrations sériques maximales de SPFO mesurées chez les rats Sprague-Dawley (dose orale unique de 2 mg/kg); en effet, la concentration était 2,5 fois plus élevée chez les femelles que chez les mâles. Toutefois, aucune différence n'a été notée à une dose de 15 mg/kg. Chang et coll. (2012) ont également signalé une élimination un peu plus lente du SPFO chez les rates. Après une exposition alimentaire d'une durée de 4 à 14 semaines (0,5, 2,0, 5,0 et 20 ppm dans les aliments), les concentrations de SPFO ont augmenté proportionnellement aux doses cumulatives chez les deux sexes (Seacat et coll., 2003). Les concentrations sériques moyennes étaient plus élevées d'environ 31 à 42 % chez les femelles que chez les mâles, alors que les concentrations dans le foie étaient égales. Liu et coll. (2009a) ont signalé différentes distributions du SPFO selon l'âge chez des souris auxquelles on a administré une seule dose sous-cutanée (50 mg/kg) au jour postnatal (JPN) 7, 14, 21, 28 ou 35. Les concentrations de SPFO dans le foie augmentaient selon l'âge au moment de l'exposition; à l'inverse, les concentrations de SPFO dans le cerveau diminuaient selon l'âge et étaient deux fois plus élevées chez les sujets exposés au JPN 7, plutôt qu'au JPN 35. En revanche, les concentrations de SPFO dans le sang ne variaient pas selon l'âge. Comme il a été décrit précédemment à la section 5.6, l'ECMS a révélé que l'âge et le sexe semblaient avoir une incidence sur les concentrations sériques de SPFO chez les humains. Cet effet a également été observé dans des études menées aux États-Unis. On a rapporté que les concentrations sériques de SPFO étaient considérablement plus élevées chez les hommes que chez les femmes, peu importe l'âge, dans la population générale des États-Unis (données de l'enquête NHANES pour 1999 à 2008). À mesure que l'âge augmentait, la concentration de SPFO augmentait chez les deux sexes; cette augmentation était plus prononcée chez les femmes que chez les hommes (Kato et coll., 2011). Il a été établi que l'âge et le sexe ont une incidence sur les concentrations sanguines de SPFO, la concentration sérique de SPFO étant plus faible chez les femmes que chez les hommes dans le groupe d'âge des 20 à 50 ans. Les saignements menstruels, ainsi que le transfert pendant la grossesse et l'allaitement, sont une explication plausible (Harada et coll., 2004; Ingelido et coll., 2010). L'analyse des données mère-enfant a révélé que les concentrations de SPFO étaient en moyenne 42 % plus élevées chez les enfants que chez les mères, et que cette tendance se maintenait au moins jusqu'à 19 ans. Les rapports enfant:mère pour le SPFO étaient plus élevés chez les garçons de 5 ans que chez les filles (Mondal et coll., 2012).

L'exposition au SPFO peut se faire par voie transplacentaire et par l'allaitement. Les concentrations de SPFO dans le sérum et le cerveau des fœtus et des petits étaient plus élevées que les concentrations maternelles correspondantes chez les rats exposés à une concentration de 0,1 à 1,0 mg/kg p.c. par jour, à partir du jour de gestation 20 jusqu'au jour postnatal 21 (Chang et coll., 2009). Les concentrations sériques chez les rats nouveau-nés exposés *in utero* à une

concentration entre 1 et 10 mg/kg p.c. par jour entre les jours de gestation 2 et 21 reflètent la dose administrée aux mères et étaient semblables à celles détectées dans la circulation maternelle au jour de gestation 21 (Lau et coll., 2003). Les concentrations sériques de SPFO chez les souris ayant reçu une dose orale quotidienne par gavage entre les jours de gestation 1 à 17 (1, 5, 10, 15 ou 20 mg/kg/jour) étaient conformes aux données obtenues chez les rats (Thibodeaux et coll., 2003). Chez les humains, une corrélation a été établie entre les concentrations de SPFO dans le sang de cordon et le sérum de la mère (Inoue et coll., 2004; Midasch et coll., 2007; Needham et coll., 2011; Gützkow et coll., 2012a). De plus, il a été remarqué que les concentrations sériques de SPFO chez la mère diminuaient tout au long de la grossesse (Fei et coll., 2007). Le SPFO a été mesuré dans des échantillons de lait maternel prélevés à l'échelle mondiale (So et coll., 2006; Kärrman et coll., 2010; Roosens et coll., 2010; Kadar et coll., 2011; Sundström et coll., 2011). Une corrélation a été établie entre les concentrations de SPFO dans le lait humain et le sérum maternel; les rapports moyens entre les concentrations dans le lait et le sérum maternels se situaient entre 0,01 et 0,03 (Liu et coll., 2011). Les concentrations de SPFO dans le lait maternel diminuaient lorsque le nombre de bébés allaités par la mère augmentait (Tao et coll., 2008; Kadar et coll., 2011). La plupart des études ont révélé une diminution du SPFO dans le lait maternel (Thomsen et coll., 2010) ou le sérum maternel (von Ehrenstein et coll., 2009; Monroy et coll., 2008) pendant la période de lactation; toutefois, Tao et coll. (2008) ont signalé une tendance à la hausse des concentrations de SPFO dans le lait pendant six mois de lactation. Par ailleurs, les nourrissons allaités pendant au moins 12 mois présentaient des concentrations sériques de SPFO beaucoup plus élevées que les nourrissons non allaités, dans une communauté où l'eau était contaminée par des SPFA (Mondal et coll., 2014); toutefois, les auteurs ont mentionné que les estimations peuvent être imprécises puisqu'elles ne reposent que sur huit nourrissons dans le groupe de longue durée. De plus, une étude sur des nourrissons des îles Féroé dont les concentrations sériques de SPFO ont été mesurées à la naissance ainsi qu'à 11, 18 et 60 mois a permis d'observer une augmentation des concentrations sériques de SPFO d'environ 29 % 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 à l'APFO (en particulier par la consommation de viande de globicéphale, un aliment traditionnel).

8.3 Métabolisme

Les données disponibles indiquent que le SPFO n'est pas métabolisé. D'après les données disponibles sur l'APFO, on ne s'attend pas à ce que le métabolisme joue un rôle dans l'élimination du SPFO (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; le SPFO demeure dans le corps humain pendant une période de temps beaucoup plus importante que chez les autres espèces, y compris les primates non humains, les rats et les souris. Les différences liées à l'espèce et au sexe sont principalement attribuées à la cinétique d'élimination : à des doses élevées, la cinétique du SPFO 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 du SPFO chez les humains est de 5,4 ans (IC à 95 % : de 3,9 à 6,9 ans; valeurs de 2,4 à 21,7 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 du SPFO chez des travailleurs d'une usine de composés fluorés en Chine a été établie à 32,6 ans (valeurs de 0,76 à 30 475 ans; Fu et coll., 2016). Fu et coll. (2016) font valoir qu'une forte exposition continue au SPFO pourrait expliquer les demi-vies supérieures indiquées dans l'étude chinoise par rapport à celles mentionnées par Olsen et coll. (2007). Dans une étude chez des enfants des îles Féroé suivis de la naissance jusqu'à l'âge de cinq ans, la demi-vie biologique du SPFO sérique a été évaluée à plus de 4,3 ans (Mogensen et coll., 2015a). La moyenne arithmétique de la demi-vie d'élimination du SPFO a été estimée à 6,2 ans (IC à 95 % : de 5,7 à 6,7 ans; valeurs de 3,2 à 10 ans) chez les jeunes femmes et à 27 ans (IC à 95 % : de 23,9 à 30,1 ans; valeurs de 1,6 à 121 ans) chez les hommes et les femmes plus âgées, au sein d'un groupe de volontaires adultes en bonne santé, en Chine (Zhang et coll., 2013a). Aucune demi-vie n'a pu être établie à partir des études menées dans la population générale en Amérique du Nord. La demi-vie du SPFO chez les animaux varie selon les protocoles expérimentaux, y compris la durée pendant laquelle les animaux sont suivis, mais se mesure en jours ou en semaines chez les rongeurs et en mois chez les singes (voir le tableau 1).

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

Espèce	Schéma d'exposition	Demi-vie moyenne (jours)	Référence
Rats	Dose orale unique de 2 mg/kg p.c.; suivi de 24 heures	3,10 ^a (M) 1,94 ± 0,13 ^b (F)	Chang et coll., 2012
	Dose orale unique de 4,2 mg/kg p.c.; suivi de 144 heures	8,23 ^a (M)	
	Dose unique de 2 mg/kg p.c. par voie intraveineuse; suivi de 24 heures	7,99 ± 4,94 ^b (M) 5,62 ^a (F)	
	Dose orale unique de 2 mg/kg p.c.; suivi de ≥ 10 semaines	38,31 ± 2,32 ^b (M) 62,30 ± 2,09 ^b (F)	
Souris	Dose orale unique de 1 mg/kg p.c.; suivi de 20 semaines	42,81 ^c (M) 37,80 ^c (F)	Chang et coll., 2012
	Dose orale unique de 20 mg/kg p.c.; suivi de 20 semaines	36,42 ^c (M) 30,45 ^c (F)	
Singes	Dose unique de 2 mg/kg p.c. par voie intraveineuse; suivi d'un maximum de 161 jours	132 ± 7 ^b (M) 110 ± 15 ^b (F)	Chang et coll., 2012
	Dose orale de 0,15 ou de 0,75 mg/kg p.c. par jour pendant 182 jours	~200 ^c (M et F)	
Humain	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	1 971 (de 1 424 à 2 517) ^d	Olsen et coll., 2007
	86 adultes; données sur l'exposition externe non fournies	2 263 (de 2 081 à 2 446) ^d (F) 9 855 (de 8 724 à	Zhang et coll., 2013a

	10 987) ^d (H et F)	
81 enfants; exposition prénatale évaluée à partir de la concentration sérique de SPFO de la mère à la 32 ^e semaine de grossesse; données sur l'exposition externe non fournies	1 606 ^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	11 899 ^e (H et F) 22 229 ^e (H) 2 920 ^e (F)	Fu et coll., 2016

^a Aucune erreur type n'a été calculée puisque la valeur était basée sur un échantillon d'un sujet.

^b ± Erreur type

^c Les auteurs n'ont pas fourni de valeur d'erreur type.

^d Intervalle de confiance à 95 %

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

Les excrétions urinaire et fécale sont les voies principales d'élimination du SPFO chez les rats (Cui et coll., 2010; Chang et coll., 2012) et les souris (Chang et coll., 2012); la plupart des données indiquent que l'urine est une voie d'excrétion plus importante que les matières fécales. Une exception était la mesure d'une excrétion légèrement plus élevée par la voie fécale que par la voie urinaire chez les rats dans les 48 heures après l'exposition à une seule dose orale de 4,2 mg/kg p.c.; toutefois, l'excrétion était presque trois fois plus élevée dans l'urine dans les 89 jours suivant l'administration d'une seule dose de 4,2 mg/kg p.c. par voie intraveineuse dans la même étude (Chang et coll., 2012). Le SPFO pourrait faire l'objet d'une recirculation entérohépatique importante avant l'excrétion biliaire et fécale (Harada et coll., 2007; Chang et coll., 2012). La pertinence de la clairance urinaire chez l'humain a été remise en question étant donné que la clairance rénale du SPFO était considérablement plus faible que chez les animaux (Harada et coll., 2005). Puisque d'autres voies d'excrétion que l'urine pourraient exister, Zhang et coll. (2013a) ont fait remarquer que les demi-vies d'élimination mentionnées ci-dessus pourraient être considérées comme des « limites supérieures ».

Chez les humains, la perte de sang pendant les menstruations peut contribuer grandement à l'excrétion chez les femmes (Harada et coll., 2005). Selon la modélisation pharmacocinétique effectuée par Wong et coll. (2014), les menstruations représentent 30 % de l'écart observé entre les hommes et les femmes en ce qui a trait à l'élimination du SPFO. La lactation peut également être une voie d'excrétion importante chez les femmes (von Ehrenstein, 2009; Kim et coll., 2011a; Mondal et coll., 2014; Mogensen et coll., 2015a).

8.5 Modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK)

Plusieurs modèles plus ou moins complexes ont été élaborés pour décrire la cinétique du SPFO chez les animaux de laboratoire et les humains (Andersen et coll., 2006; Tan et coll., 2008; Loccisano et coll., 2011; 2012a; 2012b; 2013). En raison de la nature non linéaire de la pharmacocinétique du SPFO – 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 le SPFO était un modèle pharmacocinétique compartimental basé sur la biologie chez le singe, qui comprenait la réabsorption rénale saturable

du SPFO 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 le SPFO 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; toutefois, la fonction dépendante du temps correspondant au volume de distribution a été enlevée. D'autres modèles concernant la lactation et la gestation/grossesse 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 plasmatique. 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 de SPFO 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. Le SPFO filtré peut soit être éliminé dans l'urine ou réabsorbé dans les reins, où il peut retourner à la circulation générale. Finalement, le modèle du SPFO chez le rat comprenait la liaison aux protéines dans le foie, un phénomène qui était décrit comme étant saturable. 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); de plus, 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 une absorption constante de SPFO 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. On a utilisé un adulte de 70 kg pour la simulation chez l'humain.

Le modèle pharmacocinétique d'Andersen et coll. (2006) a été modifié par Wambauh et ses collègues (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 13 études in vivo sur le SPFO. Les données ont été modélisées pour les singes cynomolgus, les rats Sprague-Dawley et les souris CD-1. Une approche bayésienne a été utilisée pour modéliser les intervalles dans lesquels se situent différents paramètres physiologiques. Wambaugh 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, et ont observé qu'aucune mesure de dose individuelle ne semblait être préférable pour l'ensemble des paramètres d'effets néfastes. Les paramètres de doses correspondant aux points de départ (PDD) étaient généralement semblables (à l'exception des études immunitaires, qui avaient des PDD inférieurs aux autres paramètres), ce qui indique une uniformité entre les espèces et la plupart des effets néfastes.

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 comme étant 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 du SPFO, 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 du SPFO 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 interespèce 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 du SPFO, ont été prises en considération pour l'évaluation des risques. Ces approches comprennent l'application de facteurs d'ajustement propres aux substances chimiques (FASC) 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 FASC 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 lignes directrices du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) pour le calcul des FASC (IPCS, 2005) ont été appliquées pour déterminer la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interespèce (CA_{FI}). Le PISSC recommande que le facteur

d'incertitude interespèce 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 substances chimiques (IPCS, 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.

Pour calculer la valeur CA_{FI} (p. ex. pour refléter les différences toxicocinétiques interespèces), l'équation suivante a été utilisée :

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

où :

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

Toutes les valeurs de clairance chez les animaux sont tirées d'une étude par Chang et coll. (2012). Dans cette étude, des rats Sprague-Dawley, des souris CD-1 et des singes cynomolgus (de 3 à 5 par sexe) ont reçu une seule dose de 1 à 2 mg/kg p.c. (par voie orale pour les rats et les souris, et par voie intraveineuse pour les singes), et ont été suivis pendant ≥ 70 jours. La clairance était beaucoup plus élevée chez les rats mâles que chez les femelles (cette tendance diffère de la variabilité selon le sexe observée pour l'APFO, dont la clairance était plus élevée et la demi-vie, plus faible chez les femelles que chez les mâles). Par conséquent, les valeurs de la clairance sont présentées séparément pour chaque sexe. La clairance chez les singes, les souris, les rats mâles et les rats femelles était respectivement de 1,38, 4,72, 22,24 et 5,39 mL/kg p.c. par jour. La clairance n'a pas été mesurée directement chez les humains et doit être calculée selon les estimations de la demi-vie, au moyen 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.

Une demi-vie de 1 971 jours (5,4 ans) a été calculée à partir de la diminution des concentrations sériques de 26 travailleurs précédemment exposés au SPFO au travail, avec une moyenne de 31 ans de travail et de 2,6 ans de retraite (Olsen et coll., 2007). Des valeurs de demi-vie plus élevées ont été observées dans la population générale en Chine. Cependant, en raison des différences, sur les plans du mode de vie et de l'environnement, entre les populations canadienne et chinoise et de l'absence de valeurs de demi-vie pour la population générale exposée au SPFO dans l'environnement en Amérique du Nord, la demi-vie de 1 971 jours provenant des travailleurs retraités a été utilisée. Les valeurs du volume de distribution du SPFO sont

relativement constantes parmi les espèces (Thompson et coll., 2010), et une valeur de 200 mL/kg p.c. a été utilisée pour représenter une substance chimique dont la distribution est surtout extracellulaire. La clairance obtenue pour les humains, au moyen de l'équation ci-dessus, est de 0,07 mL/kg p.c. par jour. D'après les rapports entre les valeurs de la clairance chez les humains et les animaux qui figurent ci-dessus, les valeurs CA_{FI} correspondant au SPFO pour les singes, les souris, les rats mâles et les rats femelles étaient de 19, 67, 318 et 77, respectivement. La clairance a été sélectionnée comme paramètre de dose pour le calcul des valeurs 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 de demi-vie chez les humains. De plus, l'utilisation de la clairance comme paramètre de dose est une hypothèse raisonnable pour les produits chimiques ayant de longues demi-vies. Selon des analyses préliminaires, les concentrations de pointe pourraient permettre de mieux prévoir la toxicité associée à certains paramètres d'effets nocifs (Haber et coll., 2013). Cette hypothèse n'a pas été étudiée davantage aux fins de la présente analyse, mais l'utilisation de la clairance en tant que paramètre de dose est considérée comme une solution plus conservatrice que l'utilisation des concentrations de pointe pour le calcul de la valeur CA_{FI} . Finalement, on considère habituellement que les rapports des niveaux de clairance sont une base appropriée pour le calcul de la valeur CA_{FI} si l'on suppose que la cinétique de premier ordre s'applique. Toutefois, puisque la clairance urinaire du SPFO 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 ses collègues 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.

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 du SPFO 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.

La concentration de SPFO 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 doses – y compris les concentrations de pointe (Haber et coll., 2013) – pourraient prédire plus efficacement la toxicité du SPFO pour certains paramètres d'effets néfastes, 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 le SPFO 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 de SPFO 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.

Tableau 2 : Paramètres de doses 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 de	Humain	5,40	53,0	360	530
	Singes	2,85	26,6	140	239
	Souris	NC ^a	NC	17,1	170

SPFO à l'équilibre (µg/mL)	Rats	0,349	3,69	36,9	368
Prévisions des concentrations hépatiques de SPFO à l'équilibre (µg/mL)	Humain	20,1	197	1 340	1 977
	Singes	10,6	98,8	521	894
	Souris	NC	NC	NC	NC
	Rats	4,45	20,7	195	1 935
Valeurs CA _{FI} calculées à l'aide des concentrations plasmatiques prévues	Singes ^b	2	2	3	2
	Souris ^c	NC	NC	21	3
	Rats	16	14	10	1
Valeurs CA _{FI} calculées à l'aide des concentrations hépatiques prévues	Singes ^b	2	2	3	2
	Souris ^c	NC	NC	NC	NC
	Rats	5	10	7	1

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

^bDes valeurs CA_{FI} par défaut de 4 seront appliquées pour les singes en raison d'une confiance insuffisante dans les modèles pour appliquer une valeur plus faible que celle par défaut.

^cLes valeurs CA_{FI} pour les rats seront appliquées en raison d'une faible confiance dans le modèle PBPK.

Pour sélectionner la valeur CA_{FI} appropriée pour chaque PDD, le PDD est arrondi à la baisse selon la valeur la plus proche dans la colonne des doses orales (les valeurs du même ordre de grandeur sont utilisées). Comme il a été mentionné ci-dessus, il y a un faible niveau de confiance à l'égard du modèle PBPK élaboré pour les souris. Jusqu'à ce qu'un modèle PBPK soit élaboré au moyen de données concernant les souris, il est recommandé d'utiliser pour les souris les valeurs CA_{FI} établies pour les rats (Summit Toxicology, 2015).

8.6.3 Approche recommandée pour l'extrapolation interespèce

L'approche recommandée pour l'extrapolation interespèce est l'utilisation d'un modèle PBPK pour le calcul de la composante CA_{FI} des FASC, 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 du SPFO 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 paramètre de doses, 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 néfastes. 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 l'élimination du SPFO 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 interspèce 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 du SPFO, 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 de SPFO 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 du SPFO, sans que les PDD soient estimés précisément au moyen du modèle PBPK.

9.0 Effets sur la santé

De nombreuses études ont été menées pour étudier les effets du SPFO sur la santé. Le résumé des publications relatives aux effets du SPFO sur la santé repose en grande partie sur un examen exhaustif mené par un expert-conseil (Sanexen Services environnementaux inc., 2013) et ne comprend que les études ayant un rapport direct avec l'établissement de la valeur basée sur la santé (VBS). Plus précisément, ce résumé englobe des rapports, des examens et des publications originales sur le SPFO 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 le SPFO peut se trouver mélangé à d'autres SPFA. Néanmoins, la grande majorité des études toxicologiques disponibles sur le SPFO traitent des composés individuellement. De façon générale, on observe des lacunes dans les données toxicologiques sur les mélanges. Toutefois, les données toxicologiques qui proviendraient

d'études sur des mélanges se rapporteraient uniquement aux mélanges dont la composition varie 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 du SPFO 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 au SPFO et les taux de lipides, les fonctions hépatiques et thyroïdiennes, la santé reproductive (fécondité, âge de la puberté, et qualité du sperme), ainsi que des effets immunologiques et des effets sur le développement (poids de naissance). En dépit du fait que toutes ces études comportent des limites, y compris la conception de l'étude, les biais et les facteurs de confusion, le poids de la preuve en ce qui concerne les humains fournit un argument solide à l'appui des effets néfastes 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 APFA ont été menées dans la Mid-Ohio River Valley, dans le cadre de l'initiative C8 Science 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 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. Parmi les différents APFA, la communauté avait principalement été exposée à l'APFO – les concentrations sériques médianes de SPFO dans cette population étaient de 20,2 ng/mL, par rapport à 17,5 ng/mL dans la population générale aux États-Unis pendant la même période (Frisbee et coll., 2009). Des études longitudinales et prospectives ont également été menées auprès de cette population après 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 au SPFO et une modification des enzymes hépatiques, mais aucune tendance claire n'a été définie. Une étude transversale n'a révélé aucun lien entre les concentrations sériques de SPFO (valeurs de 20 à 2 110 ng/mL) et les paramètres hépatiques (les données n'étaient pas présentées dans le rapport) chez les employés de

3M à Cottage Grove (Minnesota) qui ont participé à l'examen de surveillance médicale (70 % d'entre eux étaient admissibles à l'étude; Olsen et coll., 2003b). Dans une autre étude transversale, une faible association linéaire a été observée entre les concentrations de SPFO et celles d'alanine aminotransférase (ALT) chez les participants du projet C8 (Gallo et coll., 2012). Toutefois, l'importance clinique de cette faible augmentation de l'ALT n'est pas connue. Une étude d'exposition professionnelle a comparé les enzymes hépatiques avant et après la démolition d'installations de fabrication. Une association significative a été établie entre le SPFO et une diminution des concentrations d'ALT chez les travailleurs dont les concentrations initiales en SPFO étaient semblables à celles de la population générale. Aucune association n'a été établie entre le SPFO et la bilirubine totale, la phosphatase alcaline ou l'aspartate aminotransférase (AST) (Olsen et coll., 2012). Dans l'ensemble, on ne peut tirer de conclusion définitive sur la toxicité hépatique en raison des limites de l'étude et de la faible ampleur des modifications enzymatiques.

9.1.2.2 Immunodépression

Les études auprès de populations exposées à la substance dans l'environnement ont révélé des liens entre les concentrations de SPFO et la diminution des anticorps contre différentes maladies, mais l'influence de l'exposition au SPFO 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 APFA (Grandjean et coll., 2012; Grandjean et Budtz-Jørgensen, 2013), et les concentrations de SPFO dans le sérum maternel étaient corrélées négativement avec les concentrations d'anticorps contre la diphtérie à l'âge de cinq ans. De plus, on a observé que les enfants de cette population avaient des risques accrus de ne pas atteindre les niveaux protecteurs d'anticorps contre la diphtérie après la vaccination à sept ans (Grandjean et coll., 2012). 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 immunodépresseurs 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 lors de consultations à l'urgence, ce qui peut accroître la variance associée à la méthodologie (Grandjean et coll., 2017). Une exposition accrue au SPFO 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). En revanche, l'exposition prénatale au SPFO n'a pas été associée à des hospitalisations pour des infections dans une cohorte danoise (1996-2002; Fei et coll., 2010a), ni à des épisodes de rhume, de gastroentérite, d'eczéma ou d'asthme dans la cohorte norvégienne susmentionnée (Granum et coll., 2013). Dans une étude menée sur une cohorte taïwanaise, la concentration sérique médiane de SPFO était considérablement plus élevée chez les enfants asthmatiques (Dong et coll., 2013), et une corrélation positive a été établie entre l'exposition prénatale au SPFO et les niveaux d'IgE dans le sang de cordon, particulièrement chez les garçons; toutefois, il n'y avait aucune association avec la dermatite atopique (Wang et coll., 2011b). Les niveaux d'IgE dans le sang de cordon, les allergies alimentaires, l'eczéma, la respiration sifflante ou les otites moyennes n'étaient pas associés aux concentrations maternelles de SPFO chez les nourrissons de sexe féminin dans une étude de cohorte prospective menée auprès de femmes enceintes entre 2002 et 2005 au Japon (Okada et coll., 2012).

Des effets sur la réponse anticorps ont été observés, mais l'ensemble de données était relativement petit et comprenait de nombreux résultats contradictoires. Il y avait peu d'uniformité entre les études; on a constaté, notamment, des écarts entre les sexes, les immunoglobulines anti-microbiennes spécifiques, les infections, l'exposition de la mère et de l'enfant, et l'âge des enfants. De plus, les risques de confusion résiduelle, de biais et de résultats liés au hasard ne peuvent être écartés. Ces failles empêchent l'établissement d'une conclusion quant au mécanisme de causalité, et la nature de l'association demeure floue.

Le National Toxicology Program (NTP) des États-Unis a effectué un examen systématique des publications portant sur l'immunotoxicité liée au SPFO. Il a conclu que cette substance présente vraisemblablement un danger pour le système immunitaire humain, en s'appuyant sur un niveau de preuve modéré chez l'humain et sur un niveau de preuve élevé indiquant que le SPFO supprime la réponse anticorps chez les animaux de laboratoire (voir la section 9.2.2.1), après avoir soupesé la plausibilité sur le plan biologique (NTP, 2016).

9.1.2.3 Lipidémie

Des associations importantes entre le SPFO, l'augmentation du cholestérol total et la modification d'autres paramètres lipidiques ont été signalées. Une étude transversale n'a permis d'établir aucun lien entre les concentrations sériques de SPFO (valeurs de 20 à 2 110 ng/mL) et les paramètres lipidiques (les données n'étaient pas présentées dans le rapport) chez les employés de 3M à Cottage Grove (Minnesota) qui ont participé à l'examen de surveillance médicale (70 % d'entre eux étaient admissibles à l'étude; Olsen et coll., 2003b). Une interprétation prudente s'impose, car les données correspondant à ces résultats n'ont pas été publiées. Une étude longitudinale menée chez des travailleurs qui ont pris part à la démolition d'installations de fabrication de SPFA n'a permis d'établir aucun lien évident entre les concentrations de SPFO et les lipides sériques, quoiqu'un certain lien ait été observé entre le SPFO et un taux de cholestérol HDL accru (Olsen et coll., 2012). Les limites comprennent entre autres l'autodéclaration des caractéristiques des employés, le faible taux de participation, la possibilité d'exposition à d'autres contaminants et les temps de suivi relativement courts. En revanche, une étude transversale non publiée a révélé des taux de cholestérol HDL plus faibles chez les employés de sexe masculin qui présentaient les concentrations sériques de SPFO les plus élevées.

Une autre étude longitudinale menée auprès de 560 adultes (en 2005-2006, avec un suivi effectué en 2010) a révélé que les taux de cholestérol LDL et de cholestérol total avaient diminué parallèlement à la baisse des concentrations sériques de SPFO (aucun changement pour les taux de cholestérol HDL ou de triglycérides) (Fitz-Simon et coll., 2013). L'importance clinique est incertaine, en raison du faible nombre de participants qui sont passés des catégories de cholestérol élevé à normal, du mode d'action inconnu et de la faible ampleur des changements. Des études transversales effectuées dans le cadre du C8 Health Projet ont révélé des tendances à la hausse pour le cholestérol total, le cholestérol LDL et les triglycérides, ainsi que pour le rapport entre le cholestérol total et le cholestérol HDL à mesure que la concentration de SPFO augmentait (Steenland et coll., 2009; Frisbee et coll., 2010). Une étude transversale de la population générale des États-Unis a indiqué que les adultes dont les concentrations sériques de SPFO se situaient dans le quartile le plus élevé avaient des taux de cholestérol total plus élevés que ceux des adultes du quartile le plus faible (aucun lien pour le taux sérique de cholestérol LDL) (Nelson et coll., 2010). Dans une autre étude transversale menée auprès d'Inuits du Nunavik, une association négative a été établie entre la concentration plasmatique de SPFO et le taux de triglycérides ou le rapport entre le cholestérol total et le cholestérol HDL, alors qu'une association positive a été

établie avec les taux de cholestérol HDL (Château-Degat et coll., 2010). L'importance clinique de très petites modifications des taux de cholestérol est incertaine. Une exposition accrue au SPFO a également entraîné une augmentation de l'acide urique dans deux études d'exposition professionnelle et une étude auprès de la population générale (examinées par Steenland et coll., 2010). Finalement, aucune association n'a été observée entre les concentrations sériques de SPFO et la fonction métabolique (taux d'insuline et glycémie) ou les lipides plasmatiques (mesure des triglycérides, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL et du cholestérol total) dans un sous-échantillon de Canadiens ayant participé à l'ECMS (cycle 1, de 2007 à 2009) (Fisher et coll., 2013). En général, des liens ont été établis entre le SPFO et des modifications des paramètres lipidiques; toutefois, les conclusions sont limitées par le manque d'uniformité à l'échelle des études, la conception des études, la possibilité de biais quant à la sélection des participants et la possibilité de résultats dus au hasard en raison du nombre élevé de tests effectués.

9.1.2.4 Perturbations thyroïdiennes

Des effets non uniformes sur les concentrations d'hormones thyroïdiennes ont été observés dans les populations exposées au SPFO. Une étude transversale n'a permis d'établir aucun lien entre les concentrations sériques de SPFO (valeurs de 20 à 2 110 ng/mL) et les paramètres thyroïdiens (les données n'étaient pas présentées dans le rapport) chez les employés de 3M à Cottage Grove (Minnesota) qui ont participé à l'examen de surveillance médicale (70 % d'entre eux étaient admissibles à l'étude; Olsen et coll., 2003b). Une étude transversale de la population générale (C8 Health Project) a indiqué que le SPFO était associé à une augmentation des concentrations sériques de T4 totale (T4T) et une diminution de la fixation de la T3 chez les deux sexes (Knox et coll., 2011a). L'association entre le SPFO et la concentration sérique de T4T et la fixation de la T3 était plus forte chez les femmes, mais plus faible que chez les hommes pour l'albumine sérique. Une autre étude transversale menée chez les enfants inscrits au C8 Health Project a révélé une association positive entre les concentrations sériques de SPFO et une augmentation des taux de T4T (Lopez-Espinosa et coll., 2012). Les concentrations sériques de SPFO n'étaient pas associées à la prévalence des troubles thyroïdiens dans une analyse transversale de la population générale des États-Unis (Melzer et coll., 2010). Toutefois, les hommes dont les concentrations sériques de SPFO se situaient dans le quartile supérieur avaient une probabilité accrue de signaler un trouble thyroïdien (traité) actuel. Une étude transversale auprès de la population inuite du Nunavik a établi des associations négatives entre les taux sériques de SPFO et les taux sériques de TSH, de T3 et de globuline fixant la thyroxine, ainsi qu'une association positive entre les taux sériques de SPFO et de T4 libre (Dallaire et coll., 2009). Une étude cas-témoins appariée n'a permis de dégager aucun lien entre l'exposition environnementale au SPFO et l'hypothyroïdie (taux de TSH et de T4 libre) chez des femmes enceintes à Edmonton, au Canada (Chan et coll., 2011). Une corrélation négative a été observée entre les concentrations de SPFO dans le sérum fœtal et maternel, et les taux de T3 dans la population générale en Corée du Sud (Kim et coll., 2011a). Aucun lien n'a été trouvé entre les taux de SPFO et de TSH dans une petite population de pêcheurs sportifs à New York (Bloom et coll., 2010).

Des liens ont été observés entre les concentrations sériques de SPFO et les taux de T4T, de T4 libre, de T3 et de TSH. Or, aucune tendance claire ne peut être établie en ce qui concerne les effets de l'exposition au SPFO sur les hormones thyroïdiennes, pour différentes raisons : les résultats sont équivoques; il n'est pas possible de calculer l'exposition cumulative; l'exclusion des

personnes atteintes de troubles thyroïdiens a pu influencer les résultats; la conception de l'étude transversale ne permet pas d'établir la temporalité.

9.1.2.5 Effets sur les reins

Un risque accru de maladie du rein chronique (diminution du taux de filtration glomérulaire estimé) a été signalé dans une étude transversale de la population générale des États-Unis (Shankar et coll., 2011). Il sera difficile d'établir la causalité pour les effets néfastes sur les reins, puisqu'une modification de la fonction rénale pourrait entraîner une augmentation des concentrations sériques de SPFO.

9.1.3 Cancérogénicité

Certaines associations ont été établies entre le SPFO et le risque de cancer de la vessie, du sein, des organes reproducteurs mâles, et de l'ensemble des cancers; toutefois, les données n'appuient pas la cancérogénicité du SPFO. Dans le cadre d'une étude sur l'exposition professionnelle, il a été établi que les travailleurs exposés aux acides perfluoroalkylés (n = 2 083) étaient plus à risque de mourir d'un cancer de la vessie, dans la ville de Decatur, en Alabama (Alexander et coll., 2003). Toutefois, les auteurs ont signalé qu'il était difficile de tirer des conclusions définitives étant donné qu'il y avait seulement trois cas de cancer de la vessie et que les travailleurs étaient exposés à plusieurs composés simultanément (les trois cas concernaient des travailleurs de production considérés comme ayant une forte exposition au SPFO, qui avaient aussi travaillé à l'incinérateur de l'installation ou à l'usine de traitement de l'eau). De plus, aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la race, de la consommation de tabac et des autres contaminants. L'exposition était basée sur les catégories d'emploi. Les personnes atteintes du cancer de la vessie n'étaient pas celles ayant l'exposition la plus élevée. De plus, il y avait un risque de biais quant à la sélection des participants, ce qui diminuait la crédibilité des résultats. Dans une étude de suivi, aucun lien n'a été établi entre l'exposition au SPFO et un risque accru de cancer de la vessie (Alexander et Olsen, 2007). Dans une analyse antérieure de la même cohorte, les risques d'épisodes de soins médicaux pour l'ensemble des cancers et les cancers des organes reproducteurs mâles étaient plus élevés chez le groupe d'employés ayant les expositions les plus élevées et les plus longues aux produits chimiques fluorés (Olsen et coll., 2001). Une étude prospective de cohorte a été menée auprès de la population générale du Danemark pour étudier un lien possible entre l'exposition au SPFO et le risque de cancer (Eriksen et coll., 2009). Aucune corrélation significative n'a été établie entre les concentrations sériques de SPFO et l'incidence du cancer de la prostate, de la vessie, du pancréas et du foie à l'échelle des quartiles de SPFO sérique. Des données étayant l'existence d'un lien entre le SPFO et le cancer du sein sont ressorties d'une petite étude cas-témoin menée chez des femmes inuites au Groenland. Toutefois, puisqu'il y avait un lien entre l'augmentation du risque du cancer du sein et plusieurs produits chimiques, une confusion attribuable à d'autres composés ou groupes chimiques peut avoir joué un rôle dans l'association observée (Bonefeld-Jorgensen et coll., 2011).

Un examen critique systématique des études épidémiologiques sur l'association entre le risque de cancer chez l'humain et l'exposition à l'APFO et au SPFO a mené à la conclusion que les données probantes ne permettent d'établir aucun lien causal entre le cancer chez l'humain et l'exposition à l'APFO et au SPFO (Chang et coll., 2014). Donc, même si certaines indications d'un lien entre le SPFO et le risque du cancer ont été observées, les effets étaient équivoques, et aucune tendance évidente ne pouvait être établie en raison des limitations des études (petit nombre de cas, facteur de confusion et biais quant à la sélection des participants).

9.1.4 Toxicité pour le développement et la reproduction

Des études épidémiologiques récentes ont montré des effets sur le poids de naissance, les étapes du développement, les hormones thyroïdiennes, le système immunitaire, la fécondité et l'âge de la puberté, ce qui indique que le fœtus, les nouveau-nés et les jeunes enfants peuvent être considérés comme des sous-populations vulnérables à l'exposition prénatale et en début de vie au SPFO (Apelberg et coll., 2007; Stein et coll., 2009; Washino et coll., 2009; Andersen et coll., 2010; Hoffman et coll., 2010; Gump et coll., 2011; Stein et Savitz, 2011; Maisonet et coll., 2012).

9.1.4.1 Toxicité pour le développement

Des relations inverses entre l'exposition au SPFO en début de grossesse et le poids de naissance ont été signalées dans différentes études auprès d'une population générale. Une étude transversale menée par le C8 Science Panel a établi un lien entre les concentrations sériques de SPFO et un faible poids de naissance à des concentrations de SPFO au-delà de la valeur médiane (Stein et coll., 2009). Un poids de naissance plus faible et un poids plus élevé à 20 mois ont été observés chez les filles nées de mères ayant une concentration de SPFO prénatale plus élevée (lesquelles avaient été sélectionnées pour une étude cas-témoins hiérarchique sur le développement pubère parmi les mères inscrites à l'étude Avon Longitudinal Study of Parents and Children in Great Britain [ALSPAC]) (Maisonet et coll., 2012). Toutefois, les résultats étaient peu précis (-140 g; IC à 95 % : -238 à -42). De plus, l'analyse d'une étude de cohorte prospective au Japon (n = 230) a indiqué que le poids de naissance des nouveau-nés de sexe féminin présentait une corrélation négative avec l'exposition prénatale au SPFO après l'ajustement pour plusieurs covariables (Washino et coll., 2009). Encore une fois, les résultats étaient peu précis en raison de la grande variabilité de l'ensemble de données (il a été estimé que le poids des nouveau-nées était inférieur de 269 g, avec un IC à 95 % de 73 à 466), d'un faible taux de participation (29 %) et de la possibilité d'erreurs de mesure (comme les auteurs l'ont mentionné). Des associations négatives faibles, mais significatives ont été établies par rapport à la circonférence de la tête, à l'indice pondéral et au poids de naissance dans une étude transversale de la population générale à Baltimore, au Maryland (Apelberg et coll., 2007). En revanche, aucune association n'a été établie entre les concentrations maternelles de SPFO et les indicateurs de croissance fœtale mesurés (poids placentaire, longueur à la naissance et circonférences de la tête et de l'abdomen) au sein d'un échantillon aléatoire de femmes et de leurs enfants dans la cohorte de naissance nationale du Danemark (Danish National Birth Cohort, Fei et coll., 2008b). D'autres études sur la population générale au Canada et au Danemark n'ont permis d'établir aucun lien entre les concentrations sériques maternelles de SPFO et le poids de naissance (Fei et coll., 2007; Monroy et coll., 2008; Hamm et coll., 2010; Ashley-Martin et coll., 2017). Les SPFA (y compris le SPFO) n'étaient pas associées à l'IMC ni au tour de taille dans une étude de cohorte prospective, avec suivi à long terme (20 ans), auprès de femmes enceintes recrutées dans la cohorte de naissance nationale du Danemark et de leurs enfants des deux sexes (Halldorsson et coll., 2012). De même, un examen systématique des données épidémiologiques effectué par Bach et coll. (2015) a permis de conclure que les données actuelles sont insuffisantes pour pouvoir confirmer ou infirmer une association entre l'exposition aux SPFA et la croissance fœtale.

Une étude de cohorte transcanadienne a fait ressortir une relation inverse entre les concentrations maternelles de SPFO au premier trimestre et les concentrations de leptine et d'adiponectine dans le sang ombilical, à partir des données de 1 705 paires mère-nourrisson recrutées dans le cadre de l'Étude mère-enfant sur les composés chimiques de l'environnement

(MIREC) (Ashley-Martin et coll., 2017). Cependant, les auteurs mettent en garde contre la généralisation; les résultats de cette étude ne s'appliquent pas à d'autres populations canadiennes puisque, en moyenne, les femmes ayant participé à l'étude étaient plus âgées et plus instruites, avaient un revenu plus élevé et étaient moins nombreuses à fumer que les autres femmes qui accouchent au Canada.

Les effets sur le développement provoqués par le SPFO au niveau de la thyroïde et du comportement neurologique ont également été étudiés. Une corrélation négative entre les concentrations maternelles sériques de SPFO et les concentrations fœtales de T3 a été observée dans une petite étude transversale en Corée du Sud (mais aucun lien n'a été établi par rapport aux taux de TSH et de T4T, ni au poids de naissance) (Kim et coll., 2011a). Dans la population générale des États-Unis, il y avait un plus grand risque de déclaration parentale d'un diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) à des concentrations plus élevées de SPFO chez les enfants de 12 à 15 ans (Hoffman et coll., 2010). Dans une étude transversale menée dans le cadre du C8 Health Project, aucun lien n'a été établi entre le SPFO et la proportion de parents qui ont signalé qu'un médecin avait diagnostiqué un TDAH chez leur enfant ou qu'un enseignant leur avait dit que leur enfant avait un trouble d'apprentissage (Stein et Savitz, 2011). Aucune association n'a été relevée entre les concentrations maternelles sériques de SPFO et les étapes du développement moteur ou général (motricité fine et globale, attention, cognition et langage) chez les enfants âgés de 18 mois (Fei et coll., 2008a), ou les problèmes de comportement ou de coordination motrice chez les enfants de sept ans (Fei et Olsen, 2011).

Quelques effets sur le développement ont été observés dans les études sur la population, mais les preuves qui soutiennent un lien entre l'exposition au SPFO en début de vie et la toxicité pour le développement sont équivoques, car la plupart des études n'étaient pas conçues pour permettre une inférence causale. Les preuves les plus préoccupantes proviennent des études prospectives qui montrent un risque accru de modification du poids de naissance en Grande-Bretagne et au Japon; toutefois, l'importance clinique de ces résultats n'est pas établie, et d'autres études de plus grande portée seraient nécessaires pour appuyer les résultats, compte tenu de la faible précision de l'estimation ponctuelle, de la taille relativement petite des études et des risques de confusion et de biais.

9.1.4.2 Toxicité pour la reproduction

Les résultats principaux des études de cohorte et des études cas-témoins laissent supposer un lien possible entre l'exposition au SPFO et une fécondité réduite ainsi qu'une puberté tardive; toutefois, la qualité des preuves est limitée et insuffisante pour définir la nature de la relation.

Un retard par rapport à l'âge médian de la puberté chez les deux sexes a été associé aux concentrations de SPFO dans une étude transversale auprès de personnes de huit à dix-huit ans dans le cadre du C8 Health Project (Lopez-Espinosa et coll., 2011). Les auteurs ont mis en doute l'importance clinique des résultats, car l'âge médian de la puberté dans cette étude était semblable à l'âge médian signalé pour la population générale des États-Unis (12,5 par rapport à 12,9 ans), et les mécanismes à l'origine de la puberté tardive ne sont pas clairs. Dans une autre étude transversale sur la même population, Lopez-Espinosa et coll. (2016) ont établi des relations inverses significatives entre les concentrations sériques de SPFO et les taux d'estradiol et de testostérone chez les garçons, ainsi qu'entre ces concentrations et les taux de testostérone chez les filles. Il a été observé que l'exposition *in utero* au SPFO était légèrement (mais non significativement) associée à des risques accrus de puberté précoce chez les filles participant à la cohorte de l'étude ALSPAC susmentionnée (Christensen et coll., 2011). Les auteurs ont

mentionné que les résultats pouvaient être biaisés par la mauvaise classification de l'exposition et la sélection des participants.

Les observations concernant les effets de l'exposition au SPFO sur les paramètres associés aux spermatozoïdes sont contradictoires. Une étude transversale a permis d'observer que les concentrations sériques de SPFO étaient associées à un nombre inférieur de spermatozoïdes normaux chez de jeunes hommes danois âgés de 18,2 à 25,2 ans (Joensen et coll., 2009). Une tendance vers des concentrations réduites de tous les paramètres associés aux spermatozoïdes (testostérone, androgènes libres, etc.) a également été observée dans le quartile le plus élevé. Toutefois, il y avait un risque élevé de biais de sélection et de résultats dus au hasard. Une association positive entre les concentrations sériques de SPFO et une proportion inférieure de spermatozoïdes normaux sur le plan morphologique chez les partenaires de grossesse a été établie dans les groupes combinés de trois populations du Groenland, de la Pologne et de l'Ukraine (Toft et coll., 2012). Quelques associations significatives entre la concentration de spermatozoïdes et le nombre total de spermatozoïdes ont été établies dans les analyses individuelles sur chaque pays; toutefois, il n'y avait pas de relation dose- réponse globale, les résultats sont assujettis au sophisme écologique, et les auteurs ont mentionné qu'il était probable que les résultats étaient attribuables au hasard. Dans une étude transversale menée chez des hommes de Durham, en Caroline du Nord, une corrélation positive a été constatée entre les concentrations plasmatiques de SPFO et les taux sériques de LH, mais il n'y avait aucune association avec la modification de la qualité du sperme (Raymer et coll., 2012). La concentration maternelle de SPFO à la trentième semaine de grossesse (exposition *in utero*) n'était pas associée à la qualité du sperme ni aux concentrations sériques d'hormones reproductives chez les enfants de sexe masculin à l'âge de 19 à 21 ans dans une cohorte de femmes enceintes au Danemark (Vested et coll., 2013). En conclusion, aucune association évidente ne peut être décrite entre les concentrations maternelles de SPFO et la qualité du sperme, en raison des incohérences des études, des limites inhérentes aux plans d'étude et du risque élevé de biais dans la sélection des participants.

Un lien entre l'exposition au SPFO et une diminution de la fécondité a été observé; toutefois, les études n'étaient pas fiables et les résultats ne sont pas concluants. Une association a été constatée entre une diminution de la fécondité (augmentation du délai de conception et menstruations irrégulières) et les concentrations plasmatiques de SPFO chez 1 240 femmes primipares ou nullipares de la cohorte de naissance nationale du Danemark; toutefois, l'information concernant plusieurs facteurs de confusion a été omise de l'analyse (qualité du sperme, fréquence des relations sexuelles, etc.) (Fei et coll., 2009). Une augmentation des risques relatifs de subfertilité (délai de conception supérieur à 12 mois) a également été signalée dans une étude cas-témoin menée chez des femmes primipares inscrites dans une étude de cohorte norvégienne mères-enfants (Norwegian Mother and Child Cohort Study; aucune association chez les femmes nullipares) (Whitworth et coll., 2012). Le manque d'ajustement en fonction des facteurs de confusion jette un doute sur la validité de cette observation. Aucune association entre la concentration sérique de SPFO et le délai de conception ou la fécondité n'a été établie chez des femmes nullipares dans une étude de cohorte longitudinale au Danemark (Vestergaard et coll., 2012). Dans une étude cas-témoin italienne, les couples touchés par l'infertilité avaient généralement des concentrations de SPFO plus élevées et une expression génétique plus élevée de récepteurs nucléaires intervenant dans le métabolisme des stéroïdes et des xénobiotiques; toutefois, le mécanisme d'action demeure incertain (La Rocca et coll., 2012).

La fréquence auto-déclarée de la prééclampsie dans la région de la Mid-Ohio River Valley était associée à une exposition au SPFO au-delà de la valeur médiane; toutefois, les résultats

étaient peu précis (Stein et coll., 2009). Une relation inverse significative a été établie entre le SPFO et les concentrations sériques d'estradiol chez les groupes de femmes en pérимénopause et en ménopause du C8 Health Project; toutefois, la conception de l'étude ne permet pas d'établir la temporalité (Knox et coll., 2011b).

Une étude de cohorte prospective a recruté 1 400 femmes enceintes (de façon aléatoire sur un total de 43 045 femmes) dans la cohorte de naissance nationale du Danemark (DNBC, 1988-1989) et a mesuré la concentration de SPFO dans leur plasma (Fei et coll., 2010b). La durée de l'allaitement a été déclarée lors d'entrevues téléphoniques 6 et 18 mois après la naissance. La probabilité d'une durée d'allaitement inférieure augmentait avec l'accroissement de la concentration plasmatique de SPFO. Par exemple, le risque (risque relatif ajusté) d'une durée d'allaitement plus courte (semaines) était 1,4 fois plus élevé (IC à 95 % : 1,2 à 1,6) chez les femmes dont la concentration plasmatique de SPFO dépassait 43,3 ng/mL que chez celles dont la concentration plasmatique de SPFO se situait entre 6,4 et 26,6 ng/mL, après l'ajustement selon 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 (l'augmentation du risque était aussi significative lorsqu'on comparait les quatre quartiles des concentrations les moins élevées aux plus élevées). De plus, la probabilité (rapport de cotes ajusté) d'un sevrage avant l'âge de six mois était 1,20 fois plus élevée (IC à 95 % : 1,1 à 1,4) pour chaque augmentation de 10 ng/mL de la concentration de SPFO dans le plasma, lorsqu'on limitait le modèle aux femmes multipares (aucune différence significative chez les femmes primipares), après les ajustements statistiques. Une association semblable a été observée pour le sevrage avant l'âge de trois mois. Toutefois, des études supplémentaires seraient nécessaires pour étayer ces résultats, pour plusieurs raisons : les concentrations plasmatiques de SPFO ont été mesurées une seule fois; seulement 18 % des femmes admissibles ont participé à l'étude DNBC; il y avait un risque de biais de rappel du résultat (les mères pourraient ne pas avoir indiqué la bonne date de sevrage); et les auteurs n'ont pas exclu la possibilité qu'une causalité inverse puisse expliquer l'association (parce qu'il est probable que les femmes qui ont allaité plus longtemps allaitent aussi plus longtemps leurs enfants suivants, et parce que l'excrétion du SPFO dans le lait maternel diminue la concentration plasmatique).

Des corrélations et des associations ont été observées entre le SPFO et des effets sur le poids de naissance, la fécondité, la fertilité, la qualité du sperme, la prééclampsie, la durée d'allaitement et les hormones thyroïdiennes. Toutefois, les preuves demeurent insuffisantes pour clarifier la nature de ces relations, en raison du manque d'uniformité entre les études, des limites importantes dans la conception des études, et des risques de biais et de confusion.

9.2 Effets chez les animaux de laboratoire

Dans la grande majorité des études chez les animaux, l'exposition au SPFO a été effectuée au moyen du SPFO sous forme de sel de potassium (K^+ SPFO), à l'exception des études de Qazi et coll., où l'on a utilisé le sel de tétraéthylammonium (Qazi et coll., 2010b) ou le sel de tétrabutylammonium (Qazi et coll., 2009 b, 2010a) du SPFO. Lorsque le sel utilisé dans une étude n'était pas précisé, on a supposé qu'il s'agissait du sel de potassium, puisqu'il s'agissait du composé le plus couramment utilisé. La plupart des études n'ont pas indiqué si la dose administrée faisait référence au composé K^+ SPFO ou précisément à l'ion SPFO; seule une étude (Peden-Adams et coll., 2008) a indiqué que les doses reflétaient la concentration d'ions SPFO, séparément du sel de potassium. Les résumés mentionnés dans le présent document reprennent les concentrations et les doses indiquées par les auteurs. Cette approche est également utilisée pour

les évaluations quantitatives; toutefois, comme l'ion SPFO représente 93 % du poids moléculaire du K^+ SPFO et est libéré du composé lors de l'exposition, seules des différences quantitatives mineures pourraient découler de l'utilisation des doses de K^+ SPFO et de SPFO de façon interchangeable.

9.2.1 Toxicité aiguë

Une valeur DL_{50} orale moyenne de 251 mg/kg p.c. a été calculée pour les rats CD mâles et femelles d'après l'administration d'une seule dose de SPFO (de 100 à 1 000 mg/kg p.c.) par gavage (5/sexe/groupe) (Dean et Jessup, 1978). Une CL_{50} par inhalation de 5 200 mg/m³ a été déterminée chez les rats Sprague-Dawley (5/sexe/groupe) exposés à la poussière de SPFO dans l'air (de 1 890 à 45 970 mg/m³) pendant une heure (Bio/Dynamics, 1979; Rusch, 1979).

Il a été démontré qu'une exposition orale unique de rongeurs (rats et souris) au SPFO à ≥ 250 mg/kg p.c. causait des convulsions toniques lorsque les animaux étaient soumis à un stimulus ultrasonique (Sato et coll., 2009). Le SPFO par lui-même n'a pas provoqué de symptômes neurotoxiques, de changements morphologiques ou de modifications physiologiques (concentration d'hormones). L'effet convulsif a été observé à des doses très élevées, mais était considéré comme une manifestation de la neurotoxicité du SPFO, car le même stimulus ultrasonique n'a pas provoqué de convulsions chez les témoins ni chez les animaux exposés à l'APFO.

Aucune irritation de la peau n'a été observée chez des lapins blancs néo-zélandais albinos exposés par voie cutanée au SPFO (Biesemeier et Harris, 1974). Une irritation oculaire très importante a été signalée chez les lapins (application oculaire de 0,1 mL, lavage après 5 ou 30 secondes) (Riker Laboratories Inc., 1981). D'autres études ont signalé une irritation faible ou modérée des yeux après l'exposition oculaire au SPFO (Biesemeier et Harris, 1974; Warf Institute Inc., 1975; Hazleton Laboratories America Inc., 1987; Hazleton Wisconsin Inc., 1994; Corning Hazleton Inc., 1997).

Les études de toxicité aiguë pour le développement neurocomportemental sont abordées dans la section 9.2.5.

9.2.2 Exposition de courte durée

Les études décrivant la toxicité du SPFO après une exposition orale de courte durée ont mis en évidence quatre cibles principales, c'est-à-dire le système immunitaire, le foie, les lipides sériques et la thyroïde. Le système immunitaire semble être la cible la plus sensible; en effet, la dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) est de 0,00166 mg/kg p.c. par jour chez la souris, et la dose sans effet nocif observé (NOAEL), de 0,000166 mg/kg p.c. par jour (Peden-Adams et coll., 2008). Les LOAEL les plus faibles pour les effets hépatiques, lipidiques et thyroïdiens étaient de 0,024 mg/kg p.c. par jour (Butenhoff et coll., 2012b), de 0,03 mg/kg p.c. par jour (Seacat et coll., 2002), et de 0,15 mg/kg p.c. par jour (Seacat et coll., 2002), respectivement. La présente section portera principalement sur ces effets clés observés aux plus faibles concentrations; les autres types de modifications observées chez les animaux y seront abordés brièvement.

9.2.2.1 Effets sur le système immunitaire

Parmi les effets sur le système immunitaire observés aux concentrations les plus faibles, l'immunodépression semble être l'effet le plus préoccupant. Les études conçues pour déterminer les effets du SPFO sur le système immunitaire ont mesuré la mortalité attribuable aux infections,

les changements des taux d'immunoglobulines et de cytokines, les niveaux d'activité des cellules immunitaires ainsi que la prolifération et le phénotype des lymphocytes. Dans les études qui n'étaient pas conçues expressément pour étudier les effets immunologiques (c.-à-d. des essais biologiques à doses élevées), les effets nocifs plus généraux qui concernaient le système immunitaire comprenaient une diminution du nombre de leucocytes, des modifications du poids des organes et des changements histologiques dans la rate et le thymus. Les différents effets sur le système immunitaire ont été déclarés seulement chez les souris et les rats; aucune étude d'immunotoxicité n'a été conçue pour d'autres espèces.

Le PISSC (IPCS, 2012) a présenté un continuum de la solidité de la preuve correspondant à différents types de données qui pourraient étayer la survenue d'une immunodépression. Dans les études sur les animaux, les données sur la résistance de l'hôte et la fonction immunitaire (y compris la production d'anticorps et la fonction des cellules tueuses naturelles [NK]) fournissent le poids de la preuve le plus solide quant à l'immunotoxicité. Les données provenant d'essais observationnels sur le système immunitaire (prolifération et phénotype des lymphocytes, changements des niveaux de cytokines) sont toutes considérées comme des preuves équivoques d'une immunodépression, au même titre que les preuves de changements hématologiques, histopathologiques et au poids des organes. Dans la présente section, les effets relatifs à l'immunodépression seront présentés selon l'ordre du poids de la preuve, du plus solide au plus faible. Comme plusieurs études sur le SPFO fournissent des preuves d'une diminution de la résistance de l'hôte et de la fonction immunitaire, l'accent sera principalement mis sur ces études.

Une seule étude a examiné les effets du SPFO sur la résistance de l'hôte (c.-à-d. le premier niveau du cadre du PISSC) aux infections. Dans cette étude, des souris B6C3F1 femelles étaient exposées au SPFO à des doses de 0, 0,005 ou 0,025 mg/kg p.c. par jour, administrées par gavage pendant 21 jours, et étaient ensuite inoculées avec le virus de l'influenza de type A (Guruge et coll., 2009). Une mortalité accrue à la suite de l'infection par le virus de l'influenza de type A a été notée chez les souris exposées à 0,025 mg/kg p.c. par jour. Les souris B6C3F1 semblent être une souche sensible aux effets du SPFO, mais il a été démontré que les souris femelles étaient moins sensibles que les mâles en ce qui concerne les autres effets immunitaires de l'exposition au SPFO.

Le NTP des États-Unis (2016) a conclu à la grande fiabilité de l'association entre l'exposition au SPFO et la suppression de la réponse anticorps chez l'animal en se fondant sur la suppression constante de la réponse anticorps primaire chez la souris. Le critère d'effet le plus sensible observé dans les études chez l'animal, dans la catégorie des données sur la fonction immunitaire du PISSC, était la suppression de la réponse IgM à un antigène thymodépendant, les globules rouges de mouton (GRM) servant d'antigène. La LOAEL la plus faible pour cet effet était de 0,00166 mg/kg p.c. par jour (NOAEL de 0,000166 mg/kg p.c. par jour; Peden-Adams et coll., 2008), et les diminutions dépendaient manifestement de la dose dans la plupart des études. L'effet a été observé aux concentrations les plus faibles chez les souris adultes dans les trois études décrites ci-après :

- À $\geq 0,00166$ mg/kg p.c. par jour chez les souris B6C3F1 mâles et à $\geq 0,0166$ mg/kg p.c. par jour chez les souris femelles (n = 5/dose) exposées par gavage oral (doses de K⁺SPFO : 0, 0,000166, 0,00166, 0,00331, 0,0166, 0,0331 ou 0,166 mg/kg p.c. par jour) pendant 28 jours (Peden-Adams et coll., 2008).
- À $\geq 0,083$ mg/kg p.c. par jour chez les souris C57BL/6 mâles (n = 10/dose) exposées par gavage oral (à des doses de 0, 0,00833, 0,0833, 0,417, 0,833 et 2,083 mg/kg p.c. par jour) pendant 60 jours (Dong et coll., 2009).

- À $\geq 0,083$ mg/kg p.c. par jour chez les souris C57BL/6 mâles ($n = 6$ /dose) exposées par gavage oral (à des doses de 0, 0,00833, 0,0167, 0,0833, 0,417 et 0,833 mg/kg p.c. par jour) pendant 60 jours (Dong et coll., 2011).

Des diminutions des anticorps IgM anti-GRM ont également été observées à 5 mg/kg p.c. par jour (mais non à 1 mg/kg p.c. par jour) chez les souris B6C3F1 mâles exposées au SPFO avant la naissance pendant les 17 premiers jours de gestation (Keil et coll., 2008). De plus, des diminutions des concentrations sériques d'IgM non spécifiques ont été observées à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour chez les souris C57BL/6 mâles exposées à 5 ou à 20 mg/kg p.c. par jour pendant 7 jours (Zheng et coll., 2011).

En revanche, une étude sur l'exposition de souris C57BL/6 mâles à 0,25 mg/kg p.c. par jour (au moyen du sel de tétraéthylammonium de SPFO; aucune autre dose n'a été utilisée dans l'étude) pendant 28 jours n'a pas révélé de changement aux niveaux sériques d'IgM anti-GRM ou anti-TNP-LPS, ni au nombre de cellules spléniques qui secrètent des IgM anti-GRM (Qazi et coll., 2010b).

À des niveaux d'exposition plus élevés, le SPFO a entraîné des changements dans les niveaux sériques d'autres immunoglobulines (ceux-ci se situent également dans la catégorie des données sur la fonction immunitaire du PISSC). Contrairement aux taux d'IgM, les taux d'IgG et d'IgE tendaient à augmenter après l'exposition au SPFO. Chez les souris C57BL/6 mâles, une augmentation des taux d'IgE et d'IgG anti-GRM a été observée à la dose la plus élevée (0,833 mg/kg p.c. par jour; voir la description plus détaillée de l'étude ci-dessus) (Dong et coll., 2011). Des augmentations du taux d'IgG sérique total non spécifique ont été observées à 5 mg/kg p.c. par jour – mais non à 20 mg/kg p.c. par jour – chez les souris C57BL/6 mâles exposées au SPFO pendant 7 jours (Zheng et coll., 2011). Une étude sur des rats mâles exposés à des concentrations de 0,14 à 6,34 mg/kg p.c. par jour (Lefebvre et coll., 2008) a permis d'examiner les effets du SPFO sur différents sous-types d'IgG; l'étude a révélé une tendance significative à l'égard d'une augmentation des taux sériques d'IgG2a et d'IgG2c totaux et de la réponse IgG secondaire thymodépendante (en se servant de la KLH comme antigène). Le taux d'IgG1 sérique total était plus faible chez les rats mâles exposés seulement aux deux doses les plus faibles (0,14 et 1,33 mg/kg p.c. par jour).

Le dernier effet compris dans la catégorie des données sur la fonction immunitaire du PISSC concernait les modifications de l'activité des cellules NK spléniques. Une modification de cette activité a été observée chez la souris dans les études décrites ci-dessus. L'activité tendait à augmenter aux doses faibles et à diminuer aux doses élevées. Une diminution de l'activité des cellules NK a été observée chez les souris B6C3F1 mâles exposées à des doses allant de 0,0166 à 0,166 mg/kg p.c. par jour (Peden-Adams et coll., 2008). Dans l'étude de Dong et coll. (2009), des changements non monotones de l'activité ont été observés chez les souris C57BL/6 mâles; les auteurs ont noté des augmentations à 0,083 mg/kg p.c. par jour, aucun effet à 0,417 mg/kg p.c. par jour, et des diminutions à 0,833 et à 2,083 mg/kg p.c. par jour. L'activité des cellules NK spléniques était moins élevée chez les souris mâles exposées avant la naissance à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour (Keil et coll., 2008) et chez les souris mâles adultes exposées à ≥ 20 mg/kg p.c. par jour pendant sept jours (Zheng et coll., 2009). Chez les souris femelles, aucun changement d'activité n'a été observé à des doses allant jusqu'à 0,166 mg/kg p.c. par jour (Peden-Adams et coll., 2008), mais une diminution de l'activité des cellules NK a été observée chez celles exposées avant la naissance à 5 mg/kg p.c. par jour (Keil et coll., 2008).

D'autres effets immunologiques observés dans des études sur l'exposition au SPFO ont été décrits par le PISSC comme des types de données qui fournissent seulement des preuves équivoques d'une immunodépression. Bien que les données appuient la dépression immunitaire induite par le SPFO qui est décrite ci-dessus, ces données sont seulement présentées brièvement, car elles ne sont pas suffisamment fiables pour servir de base à l'établissement d'une recommandation sur la qualité de l'eau potable. Les effets observés étaient les suivants (les classifications du PISSC sont indiquées entre parenthèses) :

- Modifications des sous-populations de cellules B et T et des cellules présentatrices de l'antigène dans la rate et le thymus des souris mâles et femelles, à la LOAEL la plus faible de 0,00331 mg/kg p.c. par jour (Keil et coll., 2008; Peden-Adams et coll., 2008; Dong et coll., 2009; Qazi et coll., 2009b; Zheng et coll., 2009). Aucun effet sur le phénotype des lymphocytes sanguins n'a été observé chez les rats exposés à $\leq 7,58$ mg/kg p.c. par jour (Lefebvre et coll., 2008) (essais observationnels sur le système immunitaire).
- Modifications des concentrations de différentes cytokines chez les souris mâles et femelles, la plus faible LOAEL étant de 0,0031 mg/kg p.c. par jour (Qazi et coll., 2010a; Dong et coll., 2011, 2012b; Fair et coll., 2011; Mollenhauer et coll., 2011; Zheng et coll., 2011). Selon la description de Zheng et coll. (2011) et de Dong et coll. (2011) concernant la nature des effets, il semblerait que la substance entraîne une réaction excessive de type 1 et une réaction réduite de type 2 (c.-à-d. une prépondérance de l'immunité humorale et une déficience de l'immunité à médiation cellulaire, ce qui peut diminuer la capacité à lutter contre les pathogènes intracellulaires et les cellules cancéreuses [Guruge et coll., 2009; Zheng et coll., 2011]) (essais observationnels sur le système immunitaire).
- Diminution de la cellularité et prolifération des lymphocytes chez les souris mâles, la LOAEL la plus faible étant de 0,417 mg/kg p.c. par jour (Dong et coll., 2009, 2012b; Qazi et coll., 2009b) (essais observationnels sur le système immunitaire).
- Diminution du nombre de leucocytes chez les rats à ≥ 6 mg/kg p.c. par jour (Goldenthal et coll., 1978a) (données hématologiques).
- Preuves d'une augmentation de l'apoptose dans la rate et le thymus, à $\geq 0,0833$ mg/kg p.c. par jour chez les souris (Wang et coll., 2011b; Dong et coll., 2012a; Zhang et coll., 2013b) et à $\geq 3,21$ mg/kg p.c. par jour chez les rats (Lefebvre et coll., 2008) (données histopathologiques).
- Effets histologiques dans le thymus et la rate à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour chez les souris (Qazi et coll., 2009b; Wang et coll., 2011b; Zhang et coll., 2013b) et à ≥ 18 mg/kg p.c. par jour chez les rats (Goldenthal et coll., 1978a; Cui et coll., 2009) (données histopathologiques).
- Diminution du poids absolu ou relatif du thymus et de la rate à $\geq 0,417$ mg/kg p.c. par jour chez les souris mâles (Dong et coll., 2009, 2012a; Qazi et coll., 2009b; Zheng et coll., 2009, 2011) et à 0,984 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles (Butenhoff et coll., 2012b) (données sur le poids des organes).
- Augmentation de la corticostérone sérique chez les souris mâles à 0,25 mg/kg p.c. par jour (Qazi et coll., 2010b) et à ≥ 20 mg/kg p.c. par jour (Zheng et coll., 2009, 2011), mais pas à $\leq 0,833$ mg/kg p.c. par jour (Dong et coll., 2011) (données à l'appui, mais non classifiées par le PISSC).

La sensibilité aux effets immunologiques semble dépendre de plusieurs facteurs. L'influence de l'espèce sur les effets est difficile à déterminer, puisqu'une seule étude chez les

rats était précisément conçue pour mesurer les effets immunitaires (Lefebvre et coll., 2008); toutefois, la NOAEL établie dans cette étude dépassait de plusieurs ordres de grandeur certaines LOAEL issues d'études chez les souris (Peden-Adams et coll., 2008; Dong et coll., 2009, 2011). Même au sein d'une même espèce, des différences de sensibilité peuvent survenir entre les souches – des effets sur les taux d'IgM anti-GRM et sur l'activité des cellules NK spléniques ont été observés à des concentrations plus faibles chez les souris B6C3F1 (Peden-Adams et coll., 2008) que chez les souris C57BL/6 (Dong et coll., 2009, 2011), même après une durée d'exposition plus courte (28 jours par rapport à 60 jours). De plus, ces effets ont été observés à des concentrations moins élevées chez les mâles que chez les femelles (Peden-Adams et coll., 2008). Toutefois, rien n'indique que les souris exposées avant la naissance sont plus sensibles aux effets immunologiques que les adultes, puisque les modifications de la production d'IgM anti-GRM et de l'activité des cellules NK spléniques n'ont pas été observées à ≤ 1 mg/kg p.c. par jour chez les souris mâles exposées *in utero* au SPFO pendant les 17 premiers jours de gestation (Keil et coll., 2008), alors que les LOAEL pour ces effets étaient de $< 0,1$ mg/kg p.c. par jour chez les souris adultes (Peden-Adams et coll., 2008; Dong et coll., 2009, 2011).

9.2.2.2 Effets hépatiques

Les effets hépatiques qui sont survenus aux concentrations les plus faibles dans les études à court terme étaient des augmentations du poids du foie. Des modifications histologiques dans le foie et des augmentations des taux sériques d'enzymes associées aux effets hépatiques néfastes ont également été observées à des concentrations élevées.

Une augmentation du poids du foie (absolu ou relatif) a été observée dans des études de différentes durées; les plus faibles LOAEL étaient les suivantes :

- 0,0833 mg/kg p.c. par jour chez des souris C57Bl/6 (10/dose) exposées par gavage pendant 60 jours à 0,00833, 0,0833, 0,417, 0,833 et 2,083 mg/kg p.c. par jour (Dong et coll., 2009). L'effet a également été observé à des doses plus élevées dans plusieurs autres études chez les souris (Thibodeaux et coll., 2003; Yahia et coll., 2008; Era et coll., 2009; Qazi et coll., 2009 b, 2010a, 2010 b; Zheng et coll., 2009, 2011; Dong et coll., 2011, 2012a; Wan et coll., 2011; Wang et coll., 2011b; Zhang et coll., 2013b). En revanche, aucune augmentation du poids du foie n'a été observée chez des souris exposées à une dose allant jusqu'à 0,166 mg/kg p.c. par jour pendant 28 jours (Fair et coll., 2011), à 10 mg/kg p.c. par jour pendant 7 jours (Wan et coll., 2011), ou à 10,5 mg/kg p.c. par jour pendant 4 jours (Abbott et coll., 2009);
- 0,15 mg/kg p.c. par jour chez les rats femelles Sprague-Dawley et 1,33 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles Sprague-Dawley (15/groupe) avec une exposition à 2, 20, 50 ou 100 ppm de SPFO dans les aliments (0,14, 1,33, 3,21 et 6,34 mg/kg p.c. par jour chez les mâles; 0,15, 1,43, 3,73 et 7,58 mg/kg p.c. par jour chez les femelles) pendant 28 jours (Lefebvre et coll., 2008). L'effet a également été observé à des doses plus élevées dans plusieurs autres études chez les rats (Goldenthal et coll., 1978a; NOTOX, 1999; Seacat et coll., 2003; Thibodeaux et coll., 2003; Cui et coll., 2009; Yu et coll., 2009a; Elcombe et coll., 2012a);
- 0,75 mg/kg p.c. par jour chez les singes (n = 6) avec une exposition à 0,03, 0,15, et 0,75 mg/kg p.c. par jour par l'administration orale de capsules (Seacat et coll., 2002).

Une augmentation du poids du foie des fœtus a également été observée dans des études sur le développement; cet effet est décrit dans la section 9.2.5.

Les effets histologiques étaient plus marqués dans les études à court terme. L'étude dans laquelle des effets ont été observés aux plus faibles concentrations (Seacat et coll., 2003) portait sur les rats sacrifiés après 4 ou 14 semaines dans le cadre d'une étude d'exposition alimentaire de 2 ans (Butenhoff et coll., 2012b; les effets histologiques sur le foie observés dans cette étude sont résumés à la section 9.2.3). Les LOAEL dans l'étude de 4 semaines étaient de 0,37 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et de 1,77 mg/kg p.c. par jour chez les femelles; dans l'étude de 14 semaines, les valeurs étaient de 0,34 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et de 1,56 mg/kg p.c. par jour chez les femelles. Ces groupes de dose ont présenté une hypertrophie hépatique et une vacuolisation cytoplasmique. Des effets semblables ont été observés à des doses supérieures dans d'autres études menées sur des rats (Elcombe et coll., 2012a; Goldenthal et coll., 1978a; NOTOX, 1999; Cui et coll., 2009) et sur des singes (Seacat et coll., 2002). D'autres effets hépatiques macroscopiques et histologiques ont été observés à des doses élevées :

- foie brun chez les rats mâles exposés à 3,2 mg/kg p.c. par jour (Christian et coll., 1999);
- stéatose chez les rats mâles exposés à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour (Kim et coll., 2011b);
- nécrose focale ou en flocons à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour, et hémorragie focale, transsudation érythrocytaire et dégénérescence hépatocytaire focale avec infiltration cellulaire inflammatoire à 20 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles (Cui et coll., 2009).

Plusieurs études ont révélé une augmentation des enzymes sériques qui sont des indicateurs possibles d'effets néfastes sur le foie. Le taux d'ALT était plus élevé chez les rats mâles exposés à 1,33 mg/kg p.c. par jour pendant 14 semaines dans l'alimentation (Seacat et coll., 2003). Une augmentation des taux d'AST et d'ALT a également été observée chez les rats exposés à 6 mg/kg p.c. par jour (Goldenthal et coll., 1978a). À l'inverse, aucune augmentation importante des taux sériques d'ALT ou d'AST n'a été observée chez des rats exposés à une dose allant jusqu'à 9,65 mg/kg p.c. par jour pendant 7 jours (Elcombe et coll., 2012a). Une diminution de la bilirubine sérique et une augmentation des acides biliaires sériques ont également été observées chez les singes mâles exposés à 0,75 mg/kg p.c. par jour (Seacat et coll., 2002). On a aussi observé une augmentation de la phosphatase alcaline sérique chez les souris mâles exposées à 0,005 % de SPFO dans l'alimentation (environ 6,5 mg/kg p.c. par jour, d'après l'hypothèse par défaut de Santé Canada selon laquelle 1 ppm dans l'alimentation correspond à 0,13 mg/kg p.c. par jour chez les souris [Santé Canada, 1994]) (Qazi et coll., 2010a). Une légère diminution de la phosphatase alcaline sérique a été observée chez les singes mâles exposés à 0,5 mg/kg p.c. par jour (mais non à 1,5 ou à 4,5 mg/kg p.c. par jour) pendant 90 jours (Goldenthal et coll., 1978b).

9.2.2.3 Effets sur les lipides sériques

Une diminution du cholestérol total et du cholestérol HDL sont les effets sur les lipides sériques qui ont été observés aux concentrations les plus faibles dans les études à court terme; les différentes mesures des lipides sériques accusaient une baisse chez les singes, les souris et les rats dans la grande majorité des études qui incluaient ces paramètres. Une diminution du taux de cholestérol LDL et des triglycérides a également été mesurée dans différentes études. La LOAEL la plus faible pour ce paramètre était de 0,03 mg/kg p.c. par jour.

La LOAEL de 0,03 mg/kg p.c. par jour pour ce paramètre a été observée dans une étude de plus longue durée (26 semaines) chez des singes cynomolgus mâles et femelles (de 4 à 6 animaux par groupe) auxquels on a administré du SPFO (0, 0,03, 0,15 ou 0,75 mg/kg p.c. par jour) par intubation orale dans une capsule (Seacat et coll., 2002). Les concentrations sériques de cholestérol et de triglycérides ont été mesurées avant le traitement et à plusieurs moments pendant

le traitement (jours 37, 62, 91, 153 et 182); les taux de cholestérol HDL ont seulement été analysés aux jours 153 et 182. Les changements que les auteurs ont considérés comme constants et significatifs statistiquement et biologiquement étaient une diminution du cholestérol total chez les deux sexes à 0,75 mg/kg p.c. par jour et une diminution du cholestérol HDL (à 0,03 et 0,75 mg/kg p.c. par jour chez les mâles, et à 0,15 et 0,75 mg/kg p.c. par jour chez les femelles). À différents moments après le traitement à la plus faible dose (0,03 mg/kg p.c. par jour), on a observé des diminutions statistiquement significatives des taux de cholestérol par rapport aux témoins chez les singes mâles et femelles, ainsi que des diminutions du taux de cholestérol HDL chez les singes mâles, sans relation claire avec la dose ou le temps. Des taux de cholestérol HDL inférieurs (femelles) ont été observés à des doses de 0,15 mg/kg p.c. par jour. Selon leurs analyses statistiques, les chercheurs ont conclu que la NOAEL dans cette étude était de 0,15 mg/kg p.c. par jour (LOAEL de 0,75 mg/kg p.c. par jour) (Seacat et coll., 2002).

Toutefois, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et Santé Canada ont proposé des interprétations différentes des résultats de Seacat et coll. (2002). L'EFSA (2008) a estimé que les modifications des taux de cholestérol HDL observées à cette dose étaient liées au traitement, et a donc conclu qu'il était justifié de considérer la dose de 0,03 mg/kg p.c. par jour comme une NOAEL (LOAEL de 0,15 mg/kg p.c. par jour). Santé Canada (2013c) a considéré que l'approche statistique utilisée dans l'étude originale (Seacat et coll., 2002) était inadéquate pour interpréter les mesures effectuées tout au long de l'étude et a plutôt utilisé des modèles linéaires mixtes pour évaluer les effets de la dose sur ces paramètres (TG, HDL et cholestérol). En appliquant ces modèles, Santé Canada a évalué l'effet de la dose et des jours sur chaque paramètre et a observé un effet significatif de la dose (de $p = 0,0003$ à $p < 0,0001$) sur le cholestérol et le cholestérol HDL chez les deux sexes. Il n'y avait pas d'effet lié à la dose par rapport au paramètre TG chez les mâles et les femelles, mais après la suppression d'une valeur aberrante pour les TG chez les mâles, une signification globale a été observée entre les groupes de dose ($p = 0,0213$). Des différences entre les jours se dégageaient généralement pour tous les paramètres chez les mâles et les femelles. Les résultats du test de Dunnett, qui compare les groupes de traitement au groupe témoin, indiquent une différence statistiquement significative à $\geq 0,03$ mg/kg p.c. par jour pour le taux de cholestérol HDL chez les mâles, à $\geq 0,15$ mg/kg p.c. par jour pour la diminution du cholestérol (femelles) et à 0,75 mg/kg p.c. par jour pour la diminution du cholestérol chez les mâles (pour les TG, seul le groupe le plus faible était différent du groupe témoin sans la valeur aberrante). L'interaction temps-dose était significative pour le cholestérol chez les femelles (Santé Canada, 2013c). D'après cette analyse statistique, la LOAEL devrait être de 0,03 mg/kg p.c. par jour pour la réduction des taux de cholestérol HDL chez les mâles (aucune NOAEL) et de 0,15 mg/kg p.c. par jour pour la réduction du cholestérol total (NOAEL : 0,03 mg/kg p.c. par jour).

L'autre étude concernant le SPFO chez les singes (Goldenthal et coll., 1978b) a également révélé une diminution importante du cholestérol sérique, à 4,5 mg/kg p.c. par jour après 90 jours d'exposition. Dans un groupe à dose réduite (1,5 mg/kg p.c. par jour), l'un des singes femelles (c.-à-d. la moitié des femelles du groupe de dose) avait un très faible taux sérique de cholestérol.

Des diminutions des paramètres lipidiques sériques ont également été observées chez d'autres espèces. La LOAEL chez les souris était de 0,166 mg/kg p.c. par jour pour le cholestérol total chez les animaux exposés pendant 28 jours, avec une NOAEL de 0,0331 mg/kg p.c. par jour (Fair et coll., 2011). Une diminution des triglycérides a été observée à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour chez les souris mères exposées au SPFO aux jours de gestation 1 à 17 (Thibodeaux et coll., 2003). On a également constaté une diminution du cholestérol total et des triglycérides chez les souris

exposées à 0,005 % de SPFO dans l'alimentation (un seul groupe de traitement; environ 6,5 mg/kg p.c. par jour, au moyen de l'hypothèse par défaut de Santé Canada selon laquelle 1 ppm dans l'alimentation correspond à 0,13 mg/kg p.c. par jour chez les souris [Santé Canada, 1994]) (Qazi et coll., 2010a). Bijland et coll. (2011) ont attribué les diminutions des concentrations plasmatiques de triglycérides et de cholestérol total provoquées par le SPFO à la capacité du SPFO : *i*) de réduire le taux de cholestérol VLDL en raison d'une baisse de la production hépatique des triglycérides VLDL et d'une augmentation de la clairance des triglycérides VLDL; *ii*) de réduire le taux de cholestérol HDL en raison d'une diminution de la production et de la maturation chez les souris APOE*3-Leiden.CETP, qui présentent un métabolisme des lipoprotéines semblable à celui de l'humain et une clairance atténuée des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B.

Chez les rats, la LOAEL la plus faible de 0,4 mg/kg p.c. par jour a été observée chez les mères exposées à la substance à compter de 42 jours avant l'accouplement, jusqu'au jour de gestation 20 (pour les rates qui ont eu une césarienne) ou jusqu'au jour de lactation 4 (pour les rates qui ont accouché par voie naturelle; Luebker et coll., 2005b). À cette dose, il y avait une diminution du cholestérol sérique total; les triglycérides sériques ont seulement diminué à $\geq 1,6$ mg/kg p.c. par jour. Ces effets ont été appuyés par une diminution du cholestérol sérique (Seacat et coll., 2003; Thibodeaux et coll., 2003; Elcombe et coll., 2012a) et des triglycérides (Thibodeaux et coll., 2003; Elcombe et coll., 2012a) chez les rats exposés à des doses supérieures de SPFO.

Une diminution des triglycérides et du cholestérol dans le foie a également été observée à la dose la plus faible à laquelle ce paramètre a été étudié (1,6 mg/kg p.c. par jour chez les mères dans le cadre d'une étude sur le développement chez le rat; Luebker et coll., 2005b).

9.2.2.4 Effets sur la thyroïde

Une LOAEL de 0,15 mg/kg p.c. par jour pour des concentrations d'hormones thyroïdiennes modifiées a été observée chez les singes cynomolgus mâles et femelles (de quatre à six animaux par groupe) auxquels on a administré du SPFO potassique (0, 0,03, 0,15 ou 0,75 mg/kg p.c. par jour) pendant 26 semaines par intubation orale du SPFO dans une capsule (Seacat et coll., 2002). Les concentrations sériques de TSH ainsi que de T3 et de T4 libres et totaux ont été mesurées avant le traitement et à différents moments pendant celui-ci (jours 37, 62, 91 et 182). Les modifications relatives aux hormones thyroïdiennes considérées comme étant uniformes et statistiquement et biologiquement significatives par les auteurs étaient une augmentation des hormones TSH et une diminution des hormones TT3 chez les mâles et les femelles à la dose de 0,75 mg/kg p.c. par jour. À la dose de 0,15 mg/kg p.c. par jour, les modifications observées comprenaient des taux accrus de TSH (mâles) et de plus faibles concentrations de T3 (mâles et femelles). Des modifications des taux de T4 ont également été observées, mais n'étaient pas uniformes (y compris des incohérences liées à des variations à la hausse ou à la baisse). Dans leur analyse statistique, les auteurs ont indiqué que la LOAEL concernant les modifications aux hormones thyroïdiennes était de 0,75 mg/kg p.c. par jour (NOAEL = 0,15 mg/kg p.c. par jour).

Toutefois, comme il a été décrit pour les effets liés aux lipides sériques, Santé Canada et l'EFSA ont réinterprété les résultats de Seacat et coll. (2002). L'EFSA a jugé que les modifications aux hormones thyroïdiennes observées à 15 mg/kg p.c. par jour étaient liées au traitement, et a donc conclu qu'il était justifié de considérer la dose de 0,03 mg/kg p.c. par jour

comme une NOAEL (LOAEL de 0,15 mg/kg p.c. par jour) (EFSA, 2008). La réanalyse de Santé Canada (2013c) était semblable à celle décrite pour les paramètres des lipides sériques (section 9.2.2.3). Les résultats de l'essai d'estimation en paires de Dunnett, qui compare les groupes de traitement au groupe témoin, indiquent une différence statistiquement significative de $\geq 0,15$ mg/kg p.c. par jour pour ce qui est de la diminution des taux de TT3 (chez les deux sexes) et de la diminution des taux de TT4 (femelles seulement). L'interaction temps-dose était significative pour le T3, le T4 et le TSH chez les mâles et pour le T4 chez les femelles (Santé Canada, 2013c). D'après cette analyse statistique, la LOAEL est considérée comme étant de 0,15 mg/kg p.c. par jour pour une diminution de TT3 et de TT4 (NOAEL : 0,03 mg/kg p.c. par jour).

La LOAEL pour les modifications aux hormones thyroïdiennes chez les rats était semblable à celle des singes. Dans le cadre d'une étude sur le développement (Wang et coll., 2011a), des effets ont été observés chez les rates mères exposées à partir du jour de gestation 1 jusqu'au JPN 14 à 3,2 ppm de SPFO dans l'alimentation (0,16 mg/kg p.c. par jour, d'après l'hypothèse par défaut de Santé Canada selon laquelle 1 ppm dans l'alimentation correspond à 0,05 mg/kg p.c. par jour chez les rats [Santé Canada, 1994], une hypothèse qui n'est pas nécessairement pertinente chez les rates gravides). La LOAEL concernait les diminutions des concentrations de T4 liées à la dose; on a observé une diminution des concentrations de T3 à une dose plus élevée seulement. Dans d'autres études menées chez des rats d'une durée de 5 à 91 jours, des diminutions des concentrations de T4 et de T3 ont été observées, l'effet étant particulièrement prononcé pour les hormones T4 (Yu et coll., 2009a, 2011; Luebker et coll., 2005b; Thibodeaux et coll., 2003; Martin et coll., 2007). Les effets ont été principalement mesurés sur les quantités totales d'hormones; certaines études ont également mesuré les effets sur les concentrations d'hormones T4 et T3 libres. Aucun effet sur le taux de TSH n'a été observé dans les études chez le rat. En étudiant les mécanismes à l'origine de ces modifications aux hormones thyroïdiennes chez les rats après une exposition par voie orale au SPFO. Chang et coll. (2008) ont fait ressortir que le SPFO accroît de façon transitoire la disponibilité tissulaire des hormones thyroïdiennes et le renouvellement de la T4, ce qui entraîne une diminution du taux sérique de T4, mais ils ont conclu que le SPFO ne provoque pas d'état hypothyroïdien et ne perturbe pas le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

Quelques études chez la souris ont mesuré les changements relatifs aux hormones thyroïdiennes. Une diminution proportionnelle à la dose, mais transitoire, du taux de T4 total considérée comme étant significative a été observée à la dose de 20 mg/kg p.c. par jour chez les mères exposées à la substance pendant les 17 premiers jours de gestation (Thibodeaux et coll., 2003), mais aucun effet n'a été observé quant aux taux sériques de T3 ou de T4 chez les souris exposées à des doses allant jusqu'à 0,166 mg/kg p.c. par jour pendant 28 jours (Fair et coll., 2011).

Des variations des concentrations d'hormones thyroïdiennes ont été observées chez les rats et les souris exposés *in utero* au SPFO; ces effets sont décrits à la section 9.2.5.

Aucun changement relatif à l'indice de prolifération des cellules folliculaires de la glande thyroïde n'a été observé chez les rats Sprague-Dawley mâles exposés au K⁺SPFO (20 ou 100 ppm dans l'alimentation) pendant sept jours (1,9 ou 9,6 mg/kg p.c. par jour), d'après les concentrations mesurées à différents moments (une journée après l'arrêt de l'exposition ou après des périodes de récupération de 28, de 56 ou de 84 jours) (Elcombe et coll., 2012a).

9.2.2.5 Autres effets à court terme

Une grande variété d'autres effets à court terme ont été observés en ce qui concerne le SPFO. Ces effets sont décrits ci-après, mais seulement brièvement puisqu'ils sont survenus à des concentrations plus élevées que les effets immunitaires, hépatiques, lipidiques sériques ou thyroïdiens.

Une diminution du poids corporel (ou un gain de poids corporel) était une observation courante dans une grande variété d'études. L'effet a été observé chez le rat à $\geq 0,4$ mg/kg p.c. par jour (Goldenthal et coll., 1978a; Gortner, 1980; Wetzel, 1983; Christian et coll., 1999; NOTOX, 1999; Grasty et coll., 2003; Thibodeaux et coll., 2003; Luebker et coll., 2005a; Butenhoff et coll., 2009; Cui et coll., 2009; Kawamoto et coll., 2011; Xia et coll., 2011; Elcombe et coll., 2012a); chez la souris à $\geq 0,4167$ mg/kg p.c. par jour (Yahia et coll., 2008; Dong et coll., 2009, 2011, 2012b; Era et coll., 2009; Wan et coll., 2011); et chez le lapin à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour (Case et coll., 2001). Une diminution de la consommation alimentaire, qui a été observée à $\geq 0,4$ mg/kg p.c. par jour chez le rat (Goldenthal et coll., 1978a; Wetzel, 1983; Christian et coll., 1999; Thibodeaux et coll., 2003; Cui et coll., 2009), à $\geq 0,4167$ mg/kg p.c. par jour chez la souris (Yahia et coll., 2008; Dong et coll., 2011, 2012b), et à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour chez le lapin (Case et coll., 2001) pourrait avoir contribué à cet effet.

Peu d'études ont démontré une augmentation de la mortalité chez les animaux adultes. Chez les singes, tous les mâles du groupe ayant reçu 4,5 mg/kg p.c. par jour pendant une étude de 90 jours (Goldenthal et coll., 1978b) sont décédés et deux (sur six) mâles ayant reçu 0,75 mg/kg p.c. par jour pendant six mois (Seacat et coll., 2002) sont décédés. Une mortalité accrue a également été observée chez les rats à ≥ 6 mg/kg p.c. par jour (Goldenthal et coll., 1978a; Wetzel, 1983; Grasty et coll., 2005b; Cui et coll., 2009), et chez les lapins à ≥ 20 mg/kg p.c. par jour (Case et coll., 2001).

Parmi les autres effets généraux observés figuraient une alopécie localisée chez les rats (Christian et coll., 1999), et des selles molles, de la diarrhée, l'anorexie, des vomissements ainsi que des contractions, des tremblements et des convulsions chez le singe (Goldenthal et coll., 1978b).

Quelques critères d'effets neurotoxiques ont été observés chez les souris exposées au SPFO. Une détérioration du rendement a été observée dans des tests neurocomportementaux, y compris le labyrinthe aquatique (à $\geq 2,15$ mg/kg p.c. par jour [Long et coll., 2013], et à 3 mg/kg p.c. par jour, mais pas à 6 mg/kg p.c. par jour [Fuentes et coll., 2007c]), et des effets transitoires dans le test du champ dégagé (3 mg/kg p.c. par jour) et le nombre de redressements sur pattes arrières (6 mg/kg p.c. par jour) (Fuentes et coll., 2007c). Toutefois, dans les deux cas, les deux effets transitoires ont seulement été observés le même jour; les auteurs ont donc conclu que les effets pouvaient être liés à une anxiété accrue. Une augmentation de l'apoptose (à $\geq 2,15$ mg/kg p.c. par jour) et des concentrations de glutamate (à 10,75 mg/kg p.c. par jour) a été observée dans l'hippocampe (Long et coll., 2013). Une expression accrue de CaM-KII α , de pCREB, des gènes c-fos et des gènes c-jun a également été observée dans le cortex et l'hippocampe des rats à $\geq 1,7$ mg/L dans l'eau potable (dose de 0,238 mg/kg p.c. par jour calculée au moyen de l'hypothèse par défaut de Santé Canada selon laquelle 1 ppm dans l'eau correspond à 0,14 mg/kg p.c. par jour chez le rat [Santé Canada, 1994]) (Liu et coll., 2010a).

Une neurotoxicité a également été constatée chez le rat. Une activité réduite et des signes de léthargie ont été observés à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour (Cui et coll., 2009). Des effets histologiques sur le cerveau ont également été observés à ≥ 20 mg/kg p.c. par jour (Cui et coll., 2009), mais pas à des concentrations allant jusqu'à environ 7 mg/kg p.c. par jour (Kawamoto et

coll., 2011). La co-exposition à une stimulation ultrasonique a provoqué des convulsions toniques (aucune convulsion tonique n'a été provoquée par le SPFO seulement), après exposition à environ 7 mg/kg p.c. par jour (Kawamoto et coll., 2011).

Les effets rénaux découlant de l'exposition au SPFO étaient limités à une augmentation de l'azote uréique sanguin chez les rats mâles et femelles (avec une LOAEL de 1,33 mg/kg p.c. par jour; Seacat et coll., 2003) et une augmentation du poids relatif des reins à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour chez les rats (Goldenthal et coll., 1978a; Cui et coll., 2009).

Des effets sur les voies respiratoires – notamment congestion pulmonaire, épaissement des parois épithéliales, infiltration cellulaire et vasodilatation – ont été observés à 5 et à 20 mg/kg p.c. par jour, et que ces effets étaient plus graves à la dose élevée (Cui et coll., 2009). Une respiration laborieuse et des taches de sang autour du museau ont également été signalées pour la dose élevée de l'étude.

9.2.3 Exposition à long terme et cancérogénicité

Seul un essai biologique chronique a été effectué pour le SPFO. Dans le cadre de l'étude, des rats Sprague-Dawley ont été exposés au K⁺ SPFO par voie alimentaire (0, 0,5, 2, 5 et 20 ppm dans de la nourriture) pendant deux ans (doses journalières moyennes : 0, 0,024, 0,098, 0,242 et 0,984 mg/kg p.c. par jour pour les mâles; 0, 0,029, 0,120, 0,299 et 1,251 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) (Butenhoff et coll., 2012b). Un groupe de récupération (récupération de 20 ppm) a également été exposé à la dose élevée par le régime alimentaire pendant les 52 premières semaines, avant de recevoir le régime témoin (doses journalières moyennes : 1,144 et 1,385 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et les femelles, respectivement). Des sacrifices précoces ont également été effectués aux semaines 4 et 14; les observations notées à ces moments sont présentées tout au long de la section 9.2 (dans le cadre de l'étude Seacat et coll., 2003).

Le foie a été désigné comme le site cible principal chez les mâles (une LOAEL de 0,5 ppm ou de 0,024 mg/kg p.c. par jour a été établie par les auteurs de l'étude; aucune NOAEL n'a été fixée). La LOAEL suggérée a été établie en raison d'une incidence significativement plus élevée de dégénérescence kystique du foie dans tous les groupes de doses. Cependant, l'incidence de la dégénérescence kystique était semblable parmi les groupes exposés (entre 27 % et 38 %), sans augmentation liée à la dose, et se situait généralement dans la fourchette de développement spontané de la dégénérescence kystique chez le rat mâle, qui peut atteindre 34 % (Karbe et Kerlin, 2002). D'autres effets sur le foie des mâles à des doses plus élevées ($\geq 0,098$ mg/kg par jour) ont été observés, dont une augmentation significative de l'incidence et de la gravité de l'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, des granules éosinophiles hépatocytaires, de la pigmentation des hépatocytes centrolobulaires, de la nécrose des hépatocytes, et de la vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires ou médiolobulaires. Il a été observé que la plupart des effets étaient réversibles, puisqu'ils ont été notés à des concentrations semblables à celles du régime témoin administré au groupe de récupération; toutefois, l'incidence de la dégénérescence kystique et de la nécrose des hépatocytes était semblable dans le groupe de récupération, ce qui indique que l'effet persistait même un an après l'arrêt du traitement. Une diminution de la mortalité (statistiquement significative à 5 et à 20 ppm) et des modifications du poids absolu et du poids relatif des organes dans le groupe à dose élevée (augmentation du poids du foie et diminution du poids de la rate et de la thyroïde gauche/parathyroïde) ont aussi été observées. Une incidence accrue d'infiltration de tissus adipeux interstitiels a été signalée chez les mâles à 0,098 mg/kg p.c. par jour (aucune donnée disponible pour les autres doses). Compte tenu des lacunes en ce qui a trait au critère d'effet décrit ci-dessus, soit la dégénérescence kystique (critère d'effet traité de façon plus

approfondie à la section 10.2), nous avons déterminé que la LOAEL et la NOAEL de l'étude étaient de 0,098 et de 0,024 mg/kg p.c. par jour, respectivement, en raison de l'incidence accrue de l'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et d'autres effets histologiques.

Chez les rats femelles, aucune relation dose-réponse uniforme n'a été observée pour les lésions non néoplasiques du foie; une augmentation statistiquement significative de l'incidence de plusieurs lésions hépatiques a été observée à $\geq 0,120$ mg/kg p.c. par jour pour l'infiltration lymphohistiocytaire, l'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, les granules éosinophiles hépatocytaires, la pigmentation des hépatocytes centrolobulaires, la nécrose des hépatocytes, la vacuolisation des hépatocytes périportaux, l'infiltration de macrophages pigmentés, et une diminution de l'hypertrophie des hépatocytes périportaux. Une augmentation relative du poids (par rapport au poids corporel) du cerveau, des reins, du foie et de la rate a également été observée, ainsi qu'une diminution du poids absolu de la glande surrénale gauche, et du poids relatif (par rapport au poids du cerveau) des glandes surrénales gauche et droite.

Une diminution du cholestérol total sérique a été observée à plusieurs moments différents chez les mâles (14, 17 et 53 semaines), mais cette diminution était seulement significative à la dose élevée (NOAEL de 0,242 mg/kg p.c. par jour, et LOAEL de 0,984 mg/kg p.c. par jour). L'effet chez les femelles était limité à une diminution transitoire, et les diminutions ont seulement été notées dans les trois groupes recevant les doses les plus élevées, et à la semaine 27 seulement.

L'observation macroscopique des foies à la fin de l'étude a révélé des foies hypertrophiés, tachetés, noircis de manière diffuse ou éclaircis de manière focale chez les rats mâles et femelles auxquels on avait administré 5 ou 20 ppm. Aucune donnée n'était disponible pour les autres groupes (Butenhoff et coll., 2012b).

Les effets cancérogènes observés pendant l'étude comprenaient des tumeurs du foie, de la thyroïde et des glandes mammaires. Une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires totaux, statistiquement significative à 20 ppm, a été observée chez les rats des deux sexes exposés pendant deux ans, mais non à 52 semaines. Les tumeurs des cellules folliculaires de la glande thyroïde (adénomes chez les mâles, et combinaison d'adénomes et de carcinomes chez les femelles) étaient significativement accrues dans les groupes de récupération composés de mâles et dans le groupe de femelles exposées à la deuxième dose la plus élevée (5 ppm ou 0,299 mg/kg p.c. par jour). Chez les femelles, les fibroadénomes des glandes mammaires et les cas combinés de fibroadénomes et d'adénomes étaient plus élevés par rapport aux témoins seulement dans le groupe recevant la dose la plus faible, et montraient une tendance négative significative.

Les auteurs ont noté que les concentrations de SPFO dans le sérum et le foie à la fin de l'étude étaient beaucoup plus faibles qu'après 14 semaines d'exposition chez les deux sexes. Chez les mâles, les niveaux sériques au sacrifice terminal étaient de 33 %, de 44 %, de 51 % et de 47 % des valeurs mesurées à la semaine 14 dans les groupes recevant 0,5, 2, 5 et 20 ppm, et les niveaux hépatiques étaient de 33 %, de 36 %, de 19 % et de 33 % des valeurs mesurées à la semaine 14 dans les mêmes groupes de dose, respectivement. Les auteurs ont laissé entendre que ce déclin découlait probablement d'une néphrite chronique progressive menant à une excrétion urinaire accrue du SPFO dans tous les groupes de traitement. Les données sur la néphrite n'ont pas été fournies par les auteurs, qui ont décrit que l'effet survenait dans tous les groupes de traitement; toutefois, ils ont indiqué que des liens significatifs avaient été établis entre l'incidence et la gravité de la néphrite chez les mâles (mais seulement à une dose chez les femelles). Les concentrations sériques de SPFO ont également augmenté selon une proportion correspondant à peu près à la durée des doses entre les semaines 4 et 14; toutefois, les concentrations à la

semaine 53 dans le groupe recevant la dose de 20 ppm étaient semblables à celles mesurées à la semaine 14, ce qui semble indiquer que les sujets de ce groupe se sont approchés de l'état stable après 14 semaines. Les concentrations sériques de SPFO correspondant à la LOAEL (0,5 ppm dans l'alimentation) étaient de 4,040 ng/mL à 14 semaines et de 1,310 ng/mL à 105 semaines (Butenhoff et coll., 2012b).

9.2.4 Génotoxicité

D'après les résultats négatifs d'une grande série d'essais *in vitro* et *in vivo* à court terme sur les gènes, les chromosomes ou la réparation de l'ADN, l'EFSA (2008) et Santé Canada (2006) ont conclu que le SPFO et ses sels n'étaient pas génotoxiques. Des données publiées plus récemment (voir les sous-sections suivantes) concordent avec cette conclusion.

9.2.4.1 Résultats *in vitro*

Des résultats négatifs ont été obtenus dans de nombreux essais *in vitro* effectués pour le SPFO sur des procaryotes, notamment l'essai sur la mutation génétique inverse sur des souches de *Salmonella typhimurium* (souches TA100, TA1535, TA1537, TA1538 et TA09; deux études) et de *Escherichia coli* (WP2uvrA; une étude) menés avec/sans activation métabolique (S9) et l'essai de recombinaison mitotique dans les *Saccharomyces cerevisiae* (souche D4; une étude) (examen par l'EFSA, 2008). Le SPFO (testé jusqu'à 1 000 µM) n'avait aucune activité mutagénique dans l'essai *umu* (Oda et coll., 2007).

Dans les cellules d'hépatomes humains HepG2, le SPFO (jusqu'à 400 µM pendant 24 heures) n'a pas provoqué de génération d'espèces réactives de l'oxygène, de ruptures de l'ADN simple brin ou de micronoyaux (Florentin et coll., 2011). Dans une autre étude des cellules humaines HepG2, le SPFO a provoqué une légère génération d'espèces réactives de l'oxygène (de 0,4 à 2 000 µM) sans provoquer de dommage détectable de l'ADN (200 µM) (Eriksen et coll., 2010).

Le SPFO n'a pas entraîné d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains en culture, avec et sans activation métabolique, et n'a pas provoqué de synthèse d'ADN non programmée dans des cultures primaires de cellules hépatiques de rats (examen par l'EFSA, 2008).

Dans des cellules embryonnaires de hamsters de Syrie, le SPFO a provoqué la transformation des cellules à des concentrations non cytotoxiques (de 0,2 à 2 µg/mL) et a augmenté l'expression des PPARβ/δ (0,2 µg/mL pendant un et sept jours; 2 µg/mL pendant sept jours); des PPARγ (de 0,02 à 2 µg/mL pendant sept jours) et des PPARα (20 µg/mL pendant sept jours). Le SPFO n'a pas provoqué de dommage à l'ADN dans le cadre de l'essai de Comet (Jacquet et coll., 2012).

Des résultats négatifs ont également été obtenus dans différents essais *in vitro* menés avec plusieurs précurseurs du SPFO (examen par l'EFSA, 2008).

9.2.4.2 Résultats *in vivo*

L'essai du micronoyau *in vivo* sur des cellules de moelle osseuse de souris s'est révélé négatif pour le SPFO à des doses orales uniques de 237,5, de 450 et de 950 mg/kg p.c. (avec prélèvement d'échantillons à 24, à 48 et à 72 heures), et différents tests *in vivo* (examen par l'EFSA, 2008) se sont révélés négatifs pour plusieurs précurseurs du SPFO. Les résultats d'un essai de Comet mené chez l'espèce *Paramecium caudatum* étaient négatifs (Kawamoto et coll., 2010).

9.2.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

La base de données pour la reproduction et le développement en ce qui concerne le SPFO est robuste. Une étude bigénérationnelle a été menée chez des rats (Christian et coll., 1999; Luebker et coll., 2005a), et les paramètres de reproduction et de développement ont été examinés dans de nombreuses études portant sur une génération menées sur les rats, les souris et les lapins. Les effets qui sont survenus aux concentrations les plus faibles chez les animaux exposés *in utero* comprenaient des modifications liées à la structure du cerveau ($\geq 0,1$ mg/kg p.c. par jour), au neurocomportement ($\geq 0,3$ mg/kg p.c. par jour), aux taux d'hormones thyroïdiennes ($\geq 0,16$ mg/kg p.c. par jour) et au poids corporel fœtal ($\geq 0,1$ mg/kg p.c. par jour). La majorité des autres effets ont été observés à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour. Les doses décrites dans la présente section désignent les doses maternelles pour les animaux exposés *in utero*, à moins d'indication contraire.

Des modifications de la structure et des concentrations de différents neurotransmetteurs et de différentes protéines dans le cerveau ont été observées chez la souris et le rat. Chez des rats Sprague-Dawley exposés par gavage pendant les jours de gestation 0 à 20 à des doses de 0, de 0,1, de 0,6 et de 2 mg/kg p.c. par jour, des modifications structurelles des synapses dans l'hippocampe ont été observées à toutes les doses (Zeng et coll., 2011b). Cette étude a également révélé une diminution des niveaux ARNm de synapsine I et de synapsine II, et de synaptophysine dans le cerveau à toutes les doses. L'altération des fonctions de transcription au niveau du cerveau – avec plusieurs gènes liés à la dépression et à la potentialisation à long terme, à la transmission synaptique, à la transduction du signal dépendant du calcium, et aux voies de signalisation du phosphatidylinosol – a été observée chez les rats exposés à 3,2 ppm de SPFO dans l'alimentation (l'équivalent d'environ 0,16 mg/kg p.c. par jour d'après l'hypothèse par défaut de Santé Canada selon laquelle 1 ppm dans l'alimentation correspond à 0,05 mg/kg p.c. par jour chez les rats [Santé Canada, 1994]) (Wang et coll., 2010, 2012). Une étude complémentaire dans le cadre de laquelle les rats ont été exposés aux mêmes doses pendant les jours de gestation 2 à 21 a également révélé des augmentations de GFAP dans l'hippocampe et le cortex ($\geq 0,1$ mg/kg p.c. par jour) et de l'IL-1 β et du TNF- α dans l'hippocampe ($\geq 0,6$ mg/kg p.c. par jour) (Zeng et coll., 2011a). Des modifications ont été observées dans les concentrations de protéines qui sont importantes pour le développement du cerveau (CamKII, GAP-43, synaptophysine et tau, dans le cortex cérébral et l'hippocampe) chez les souris exposées à une seule dose de 8,7 mg/kg (Johansson et coll., 2009). À des doses plus élevées (> 1 mg/kg p.c. par jour) chez le rat, des changements ont été observés dans l'activité de choline-acétylase du cortex préfrontal (Lau et coll., 2003) et les molécules de signalisation liées au calcium (Liu et coll., 2010b).

En plus des changements touchant le cerveau, les effets néfastes découlant du SPFO se sont manifestés sous forme de changements neurocomportementaux à $\geq 0,3$ mg/kg p.c. par jour. L'effet le plus courant observé concernait les changements dans les niveaux d'activité chez la souris (Onishchenko et coll., 2011; Johansson et coll., 2008; Fuentes et coll., 2007a) et chez le rat (Butenhoff et coll., 2009); certaines données indiquaient que l'effet était plus prononcé chez les mâles (Onishchenko et coll., 2011). Parmi les autres effets observés, on relève notamment des diminutions de l'activité neuromotrice (moins bonne capacité à grimper et à se tirer sur la grille et diminution de la force de préhension des pattes avant chez la souris [Fuentes et coll., 2007b] et diminution de la force des pattes arrière chez le rat [Butenhoff et coll., 2009]), retard des réflexes chez le rat (Christian et coll., 1999; Luebker et coll., 2005a), et diminution de l'apprentissage

spatial et de la mémoire dans l'essai de labyrinthe aquatique (Liu et coll., 2009b) et l'essai de plateforme cachée (Wang et coll., 2015) chez le rat.

L'exposition au SPFO pendant le développement a entraîné des modifications des taux d'hormones thyroïdiennes à des concentrations d'exposition semblables à celles des animaux adultes. Les rats nouveau-nés dont les mères ont été exposées pendant la gestation et la lactation à $\geq 3,2$ ppm dans l'alimentation (l'équivalent de $\geq 0,16$ mg/kg p.c. par jour, d'après l'hypothèse par défaut de Santé Canada selon laquelle 1 ppm dans l'alimentation correspond à 0,05 mg/kg p.c. par jour [Santé Canada, 1994], une hypothèse qui n'est pas nécessairement pertinente chez les rates gravides et les rats nouveau-nés) présentaient des diminutions proportionnelles à la dose des taux de T4 total (Wang et coll., 2011a; Yu et coll., 2009b; Lau et coll., 2003). Aucune modification des taux de T3 n'a été observée dans deux études menées chez le rat (Yu et coll., 2009; Lau et coll., 2003), mais de telles modifications sont survenues à des concentrations plus élevées dans une autre étude (Wang et coll., 2011a). Une autre étude néonatale décrivant les effets sur la thyroïde n'a pas révélé de variation des concentrations sériques de TSH, mais des augmentations de la prolifération des cellules épithéliales folliculaires de la glande thyroïde ont été observées à 1 mg/kg p.c. par jour (Chang et coll., 2009). Le seul effet constaté dans les études sur le développement des souris était une diminution du taux de T4 total à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour, mais l'effet était moins uniforme chez les rats (Lau et coll., 2003).

Les effets sur le système immunitaire et sur les taux de lipides sériques sont les principaux effets qui ont été bien étudiés chez les souris, les rats et les singes adultes, mais très peu d'études ont examiné ces effets pendant l'exposition prénatale. Chez les souris adultes exposées *in utero* au SPFO à des concentrations de 0, de 0,1, de 1 ou de 5 mg/kg p.c. par jour, on a observé des diminutions de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) (à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et à 5 mg/kg p.c. par jour chez les femelles), des diminutions de la production d'IgM anti-GRM (chez les mâles à 5 mg/kg p.c. par jour) et des changements dans les sous-populations lymphocytaires du thymus (à 5 mg/kg p.c. par jour) (Keil et coll., 2008). Les taux de cholestérol sérique et de cholestérol LDL étaient plus élevés au jour de gestation 21 chez les fœtus de rat exposés *in utero* à $\geq 1,6$ mg/kg p.c. par jour, la dose la plus faible à laquelle cet effet a été étudié (Luebker et coll., 2005b). Au jour de lactation 5, la même étude n'a révélé aucun effet sur les paramètres des lipides sériques chez les petits, mais a montré une diminution des taux de triglycérides dans le foie.

Une augmentation du poids hépatique fœtal absolu ou relatif a été observée chez les souris à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour (Keil et coll., 2008; Lau et coll., 2003; Abbott et coll., 2009). L'effet a également été observé chez le rat (Lau et coll., 2003), mais cette espèce était moins sensible que la souris (les effets ont seulement été observés à 20 mg/kg p.c. par jour).

Des lésions mitochondriales cardiaques et une augmentation du poids relatif du cœur ont été observées à 2 mg/kg p.c. par jour chez les rats exposés *in utero* (Xia et coll., 2011). Ces effets n'étaient pas accompagnés de modifications de la fréquence cardiaque ni de la tension artérielle; toutefois, la tension artérielle systolique était plus élevée chez les rats exposés avant la naissance à 18,75 mg/kg p.c. par jour (Rogers et coll., 2014). Dans l'étude de Rogers et coll. (2014), l'effet sur la tension artérielle présentait une corrélation avec une diminution du potentiel du néphron. Le seul autre effet lié au développement des reins qui a été observé était une diminution du poids des reins chez les souris exposées à 5 mg/kg p.c. par jour (Keil et coll., 2008).

Des changements laissant supposer l'immaturité des poumons ont été notés chez les rats exposés *in utero* au SPFO à ≥ 2 mg/kg p.c. par jour. Les modifications histologiques observées comprenaient des hémorragies, un épaississement du septum interalvéolaire et des parois

alvéolaires, une hépatisation focale, une infiltration cellulaire inflammatoire et des cellules apoptotiques (Chen et coll., 2012; Grasty et coll., 2003, 2005). De l'atélectasie et un développement anormal des poumons ont également été observés (Grasty et coll., 2003, 2005). Étant donné que le profil de surfactant pulmonaire chez les petits était normal et que les agents de secours (accélérateurs de maturation pulmonaire) n'ont pas amélioré la respiration laborieuse et la mortalité, les auteurs étaient d'avis que ces derniers effets n'étaient pas attribuables à l'immaturation des poumons (Grasty et coll., 2005). La seule preuve d'effets néfastes potentiels sur les poumons chez les petits des souris était l'observation de cyanose après la naissance chez certains petits exposés à 12,5 mg/kg p.c. par jour (Borg et coll., 2010).

Divers effets néfastes ont été notés par rapport à l'état de santé général des animaux exposés au SPFO avant leur naissance. Une diminution de la survie ou de la viabilité, ou une mortalité accrue ont été observées chez les fœtus ou les petits à $\geq 1,6$ mg/kg p.c. par jour chez les rats (Christian et coll., 1999; Lau et coll., 2003; Luebker et coll., 2005a, 2005b; Xia et coll., 2011) et à $\geq 4,5$ mg/kg p.c. par jour chez les souris (Lau et coll., 2003; Yahia et coll., 2008; Abbott et coll., 2009). Une diminution du poids corporel des petits ou du poids des fœtus a été observée aux plus faibles concentrations, soit à $\geq 0,1$ mg/kg p.c. par jour dans une étude menée chez le rat (Christian et coll., 1999; Luebker et coll., 2005a, 2005b). D'autres études ont révélé des effets à des concentrations plus élevées chez le rat (à $\geq 1,6$ mg/kg p.c. par jour; Wetzel, 1983; Lau et coll., 2003; Wang et coll., 2011a; Xia et coll., 2011; Chen et coll., 2012; Rogers et coll., 2014), la souris (à 6 mg/kg p.c. par jour; Fuentes et coll., 2007b; Era et coll., 2009) et le lapin (à $\geq 2,5$ mg/kg p.c. par jour; Case et coll., 2001). Un déficit de croissance non significatif a également été observé chez la souris à 10 mg/kg p.c. par jour (Lau et coll., 2003). Les ratons semblaient pâles et délicats à 1,6 mg/kg p.c. par jour (Wang et coll., 2011a).

L'exposition au SPFO avant la naissance a causé des retards aux étapes clés du développement ainsi que des anomalies structurelles. Un retard de l'ouverture des yeux a été observé à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour chez la souris (Lau et coll., 2003; Fuentes et coll., 2007b; Abbott et coll., 2009) et à $\geq 1,6$ mg/kg p.c. par jour chez le rat (Christian et coll., 1999; Lau et coll., 2003; Luebker et coll., 2005a); de plus, des anomalies ont été observées dans le cristallin des yeux chez le rat à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour (Gortner, 1980). D'autres retards aux étapes clés du développement ont touché déploiement du pavillon de l'oreille chez le rat (Christian et coll., 1999; Luebker et coll., 2005a) et chez la souris (Fuentes et coll., 2007b), et la poussée des incisives chez la souris (Fuentes et coll., 2007b; Yahia et coll., 2008). Des anomalies squelettiques ont également été observées à ≥ 1 mg/kg p.c. par jour. Les effets observés aux plus faibles concentrations étaient des malformations sternales chez la souris (Lau et coll., 2003; Yahia et coll., 2008) et chez le rat (Wetzel, 1983; Lau et coll., 2003) et une fermeture incomplète du crâne chez le rat (Wetzel, 1983). Parmi les autres effets observés figuraient les suivants : fente palatine chez la souris (Lau et coll., 2003; Yahia et coll., 2008; Era et coll., 2009) et le rat (Wetzel, 1983; Lau et coll., 2003); anomalies des côtes chez la souris (Yahia et coll., 2008) et le rat (Wetzel, 1983); retard de l'ossification chez la souris (Yahia et coll., 2008), le rat (Wetzel, 1983) et le lapin (Case et coll., 2001); fœtus courbé, spina bifida occulta, et anomalies de la queue chez la souris (Yahia et coll., 2008); et œdème sous-cutané et cryptorchidie chez le rat (Wetzel, 1983).

Une diminution du poids des organes reproducteurs a été observée chez les animaux. Une diminution du poids de l'utérus proportionnelle à la dose a été observée chez la souris, et cette baisse était significative à $\geq 0,166$ mg/kg p.c. par jour (Fair et coll., 2011). Une diminution du poids moyen de l'utérus gravide a également été observée à 10 mg/kg p.c. par jour chez le rat

(Wetzel, 1983). Ces effets sont survenus en l'absence d'effets histologiques. D'autres cas de diminution du poids des organes reproducteurs ont été observés chez les rats mâles, notamment le poids absolu des vésicules séminales (Christian et coll., 1999) et le poids relatif des gonades (Cui et coll., 2009).

L'exposition au SPFO a également eu des effets sur la reproduction. L'effet à la concentration la plus faible était une diminution de la période de gestation qui est survenue à $\geq 0,8$ mg/kg p.c. par jour chez le rat (Christian et coll., 1999; Luebker et coll., 2005a, 2005b). D'autres effets observés aux concentrations plus élevées étaient une diminution du nombre de sites d'implantation chez le rat (Luebker et coll., 2005a; Christian et coll., 1999), une diminution de la taille des portées chez le rat (Christian et coll., 1999; Xia et coll., 2011) et le lapin (Case et coll., 2001), et une augmentation des résorptions fœtales, du nombre de morts fœtales et de la mortinatalité chez le rat (Luebker et coll., 2005a; Wetzel, 1983), le lapin (Case et coll., 2001) et la souris (Lau et coll., 2003; Yahia et coll., 2008). Un indice de lactation significativement réduit a également été observé chez les rats exposés à 1,6 mg/kg p.c. par jour (Christian et coll., 1999; Luebker et coll., 2005a).

Les effets sur la reproduction observés chez les mâles étaient limités à une baisse des taux d'estradiol chez les singes mâles à 0,75 mg/kg p.c. par jour (Seacat et coll., 2002) et à une diminution des taux de testostérone sériques et du nombre de spermatozoïdes épидидymaires chez les rats mâles exposés à 10 mg/kg p.c. par jour (Wan et coll., 2011).

Comparer les observations entre les générations dans les études sur deux générations peut aider à cerner les tendances émergentes relatives aux effets sur le développement et la reproduction. Dans l'étude sur deux générations (Christian et coll., 1999; Luebker et coll., 2005a), les effets sur les rats qui sont décrits dans la présente section sont survenus principalement chez les petits de première génération (F_1). Les mères F_0 ont été exposées à quatre doses différentes de SPFO — 0,1, 0,4, 1,6 ou 3,2 mg/kg p.c. par jour — pendant 42 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement (maximum de 14 jours), et jusqu'au jour 9 de gestation dans le cas des rates qui subissent une césarienne, ou jusqu'au jour 20 de lactation pour les rats qui ont mis bas de façon naturelle. Une viabilité significativement diminuée des petits de la génération F_1 a été observée aux deux doses les plus élevées. À 3,2 mg/kg p.c. par jour, il y avait un plus grand nombre de mort-nés que de nouveau-nés vivants. De plus, le nombre de petits qui ont survécu au cours des jours suivant la naissance était plus faible dans le groupe ayant reçu 1,6 mg/kg p.c. par jour. À la dose élevée, 0 % des petits ont survécu, et à 1,6 mg/kg p.c. par jour, la survie était de seulement 66,1 % (par rapport à > 98 % chez les animaux témoins et les groupes recevant des doses plus faibles). Des retards aux étapes clés du développement — ouverture des yeux, déploiement du pavillon de l'oreille, réflexe de redressement sur une surface et réflexe de redressement en situation de chute — ont également été observés à 1,6 mg/kg p.c. par jour chez les petits de la génération F_1 . La toxicité maternelle était évidente dans les groupes à ces doses puisque des diminutions de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel avaient été observées chez les mères F_0 à $\geq 0,4$ mg/kg p.c. par jour. En raison des diminutions significatives de la survie aux deux doses les plus élevées, l'exposition des mères de la génération F_1 a été limitée à 0,1 et à 0,4 mg/kg p.c. par jour. Aucun effet sur les résultats de la reproduction (y compris le nombre de naissances vivantes et la survie des petits) n'a été observé chez les mères de la génération F_1 ni chez les petits de la génération F_2 ; de plus, aucune toxicité maternelle n'a été observée. Le seul effet observé dans la génération F_2 était une diminution du poids des petits et une modification du poids à 0,4 mg/kg p.c. par jour, à deux moments précis seulement (jours 7 et 14). Par conséquent, la diminution du poids des petits a d'abord été observée à une plus faible

concentration chez les petits F₂ (0,4 mg/kg p.c. par jour) comparativement aux petits de la génération F₁ (1,6 mg/kg p.c. par jour); toutefois, l'effet était moins important ou plus transitoire chez les petits de la génération F₁, où l'effet a été observé systématiquement en tout temps (jours 1 à 21). Il ne semblait pas y avoir d'effet sur l'accouplement et la fertilité chez les deux générations.

9.3 Mode d'action

L'analyse du mode d'action a été réalisée pour déterminer les effets survenant aux plus faibles concentrations de SPFO (c.-à-d. effets immunitaires chez la souris, effets lipidiques chez le singe et la souris, augmentation du poids du foie chez le rat et la souris, modifications des paramètres histologiques du foie chez le rat, tumeurs hépatocellulaires chez le rat, et modification des taux d'hormones thyroïdiennes chez le singe, le rat et la souris). Seule une évaluation préliminaire des données a pu être effectuée pour la plupart des modes d'action; seule une analyse du mode d'action effectuée au moyen des directives les plus récentes (Meek et coll., 2014) a pu être effectuée pour les effets liés à la prolifération des peroxyosomes sur les paramètres hépatiques. D'après l'analyse du mode d'action, aucun paramètre n'a été jugé non applicable aux humains. Les résultats des évaluations du mode d'action sont résumés dans la présente section.

9.3.1 Mutagénicité à action directe

La mutagénicité à action directe a été envisagée comme mode d'action potentiel pour le développement de tumeurs hépatocellulaires chez le rat. Comme il a été discuté à la section 9.2.4, les données indiquent clairement que le SPFO n'est pas un composé mutagène, peu importe s'il y a activation métabolique ou non. Les résultats d'une grande variété d'essais *in vitro* et *in vivo* concernant la génotoxicité du SPFO étaient négatifs. Le profil des tumeurs induites par le SPFO ne correspondait pas non plus à celui des mutagènes typiques. Par exemple, on s'attend généralement à ce que les mutagènes provoquent des tumeurs dans plusieurs organes différents, mais le SPFO a seulement causé des tumeurs dans la glande thyroïde et le foie des rats (Butenhoff et coll., 2012b), et ces organes ont également subi des effets indésirables autres que le cancer chez les rats et d'autres espèces. De plus, les mutagènes provoquent souvent une incidence élevée de tumeurs, qui surviennent à des moments précoces. Chez les animaux exposés au SPFO, des tumeurs hépatocellulaires ont été observées seulement après une durée de vie (et non chez les rats exposés pendant un an puis maintenus en vie pendant une autre année), et leur incidence était faible (de 8 à 12 %) (Butenhoff et coll., 2012b). Des incohérences liées aux tumeurs de la glande thyroïde ont été relevées dans l'étude, en ce qui concerne la relation temps-dose et la relation dose-réponse (une augmentation significative a seulement été observée dans le groupe à dose élevée exposé pendant un an et non dans le groupe exposé pendant deux ans chez les mâles, et dans le groupe recevant la dose intermédiaire chez les femelles). L'incidence des tumeurs était encore relativement faible dans la plupart des groupes, variant de 7 à 10 % chez les rats exposés pendant deux ans (de 6 à 10 %); l'incidence était légèrement plus élevée chez le groupe de récupération composé de mâles (23 %). Ces données donnent à penser que l'extrapolation linéaire à faible dose n'est pas appropriée pour les tumeurs induites par le SPFO. Aucune analyse supplémentaire du mode d'action n'est nécessaire 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 était considérée comme étant un mode d'action potentiel pour les tumeurs hépatocellulaires chez le rat, la dégénération kystique hépatique chez le rat, l'augmentation du poids du foie chez la souris, et une augmentation des lipides sériques chez le singe et la souris. Des données existent sur l'activité des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) hépatiques chez le rat; toutefois, aucune étude n'a mesuré directement les répercussions des PPAR sur d'autres résultats. Comme il n'y avait pas suffisamment de données disponibles pour appliquer complètement les facteurs évolués Bradford-Hill dans l'évaluation du mode d'action, l'analyse du poids de la preuve est limitée à l'évaluation de la relation dose-réponse des événements clés pour la prolifération des peroxysomes dans le foie du rat.

Trois événements clés dans le mode d'action de la prolifération des peroxysomes sont considérés comme menant à des effets histologiques sur le foie et à des tumeurs hépatocellulaires. Ces événements clés sont : 1) l'activation des récepteurs PPAR α hépatiques, qui provoque 2) une altération des voies de croissance cellulaire, laquelle inhibe l'apoptose ou favorise la réplication des cellules, ce qui entraîne finalement 3) la prolifération des hépatocytes (Corton et coll., 2014).

9.3.2.1 Événement clé n° 1 – activation des PPAR α

Les doses les plus faibles auxquelles l'activation des PPAR α a été étudiée variaient de 0,024 à 1,25 mg/kg p.c. par jour, chez des rats exposés pendant 4, 14 ou 104 semaines (Seacat et coll., 2003; Butenhoff et coll., 2012b). L'activation des PPAR α n'a été observée à aucune dose, d'après l'absence d'augmentation de l'activité palmitoyl-CoA oxydase. Une augmentation de l'activité des PPAR α a été mesurée après une semaine d'exposition à des doses plus élevées chez le rat, avec une régulation positive en fonction de la dose des gènes cibles PPAR α après une exposition à 5 ou à 20 mg/kg p.c. par jour (Ye et coll., 2012), et une augmentation de l'ACOX et du 12-OH LAH à 9,65 mg/kg p.c. par jour (Elcombe et coll., 2012b). Toutefois, ces derniers effets n'ont pas été observés après une semaine d'exposition à 1,93 mg/kg p.c. par jour (Elcombe et coll., 2012b). Comparativement à l'APFO, l'activation des PPAR survient seulement à des concentrations plus élevées pour le SPFO dans les études sur l'expression génétique in vitro (Takacs et Abbott, 2007; Rosen et coll., 2013) et in vivo (Rosen et coll., 2010). De plus, les études sur des souris chez lesquelles le gène PPAR α a été inactivé ont révélé des effets histologiques et des changements dans l'expression des gènes hépatiques qui étaient semblables à ceux observés chez les souris présentant une activité des PPAR activés, ce qui indique des effets indépendants du gène PPAR (Rosen et coll., 2010).

9.3.2.2 Événement clé n° 2 – altération de la croissance cellulaire

Aucune étude sur les marqueurs des voies altérées de croissance cellulaire n'a pu être recensée.

9.3.2.3 Événement clé n° 3 – prolifération des hépatocytes

La prolifération des hépatocytes n'a pas été observée aux doses les plus faibles étudiées (de 0,024 à 1,25 mg/kg p.c. par jour, pendant 4, 14 ou 104 semaines; Seacat et coll., 2003; Butenhoff et coll., 2012b). L'indice de prolifération dans le foie était plus élevé, mais cette hausse n'était pas maintenue après l'exposition à 1,93 ou à 9,65 mg/kg p.c. par jour pendant une semaine (Elcombe et coll., 2012b).

9.3.2.4 Comparaison de la relation dose-réponse des événements clés et des résultats

Pour que des modes d'action soient considérés comme étant liés à un effet indésirable, une concordance entre la dose et la réponse – c'est-à-dire l'observation d'événements clés précoces à des doses plus faibles ou égales à celles des événements clés survenant plus tard et de l'effet indésirable – est nécessaire. Toutefois, pour le SPFO, les doses les plus faibles auxquelles on a observé des résultats néfastes chez le rat (dégénérescence kystique : 0,024 mg/kg p.c. par jour, adénomes hépatocellulaires : 0,984 et 1,251 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement) étaient plus faibles que celles auxquelles on a observé la prolifération des hépatocytes ($\geq 1,93$ mg/kg p.c. par jour). Cette prolifération des hépatocytes n'est peut-être pas non plus associée à l'activation des PPAR α , qui a seulement été observée à ≥ 5 mg/kg p.c. par jour. Finalement, l'activation des PPAR α et la prolifération des hépatocytes n'ont pas été observées simultanément avec la dégénérescence kystique et les adénomes hépatocellulaires dans l'étude où ces effets ont été relevés. Comme il semble que la prolifération hépatique, les adénomes hépatocellulaires et la dégénérescence kystique précèdent l'activation des PPAR α , les effets hépatiques néfastes observés chez les rats exposés pendant deux ans au SPFO ne semblent pas être provoqués par un mode d'action de prolifération des peroxyosomes. Pour cette raison, la pertinence des effets hépatiques induits par le SPFO chez l'humain ne peut être éliminée. De plus, les effets hépatiques ne semblent pas être spécifiques aux rongeurs – la LOAEL pour l'hypertrophie hépatocellulaire accompagnée de vacuolisation cytoplasmique chez le singe (0,75 mg/kg p.c. par jour; Seacat et coll., 2002) est du même ordre d'importance que chez le rat (0,242 mg/kg p.c. par jour; Butenhoff et coll., 2012b).

Il n'existe pas suffisamment de données pour examiner les répercussions de l'activation des PPAR sur les changements touchant les taux de lipides sériques, la glande thyroïde et les paramètres immunitaires, mais la prolifération des peroxyosomes est plausible pour tous les paramètres. Il est connu que les activateurs des PPAR produisent des effets hypolipémiants (Corton et coll., 2014), et le SPFO a une structure semblable aux acides gras. Chez le rat, les altérations de l'expression génique provoquées par le SPFO en ce qui concerne le métabolisme des acides gras ainsi que la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes présentaient un profil semblable à celles d'activateurs des PPAR α connus (Martin et coll., 2007). Certains effets immunitaires (modifications du poids et de la cellularité de la rate et du thymus) étaient tempérés chez les souris dont l'expression du gène PPAR a été inactivée (par rapport aux souris de type sauvage) et qui ont été exposées à l'APFO; toutefois, aucune donnée semblable n'existe pour le SPFO, qui ne semble pas être un activateur des PPAR aussi robuste que l'APFO. Le mode d'action par prolifération des peroxyosomes pour ces paramètres ne pourra être entièrement examiné que lorsqu'on disposera de données plus approfondies relativement aux répercussions de l'activation des PPAR par le SPFO sur les voies immunitaires et sur les mécanismes associés aux lipides sériques.

9.3.3 Perturbation des hormones sexuelles

Des différences entre les sexes ont été observées quant à la réponse immunitaire, les mâles étant plus sensibles que les femmes. Toutefois, aucune étude n'a été effectuée pour déterminer si cet effet est associé aux hormones sexuelles; par conséquent, il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer le mode d'action. Par contre, le SPFO semble avoir une incidence sur la perturbation des hormones sexuelles – dans différents essais in vitro sur l'œstrogénicité, le SPFO n'a pas démontré une activité œstrogénique directe, mais il a augmenté les effets du 17 β -estradiol dans plusieurs essais (Sonthithai et coll., 2015). Si d'autres d'études approfondies sur l'effet du

SPFO sur la perturbation des hormones sexuelles sont menées, ce mode d'action potentiel pourrait être étudié davantage.

9.3.4 Effet immunosuppresseur

Un effet immunosuppresseur (diminution du nombre de cellules IgM et de cellules tueuses naturelles) a été observé chez le rat à des doses plus faibles que les doses tumorigènes. Les cellules tueuses naturelles prennent part à l'élimination des cellules cancéreuses, mais aucune étude n'a été menée pour examiner le rôle de l'immunosuppression induite par le SPFO dans le développement des tumeurs. Aucune analyse détaillée de ce mode d'action potentiel ne peut être effectuée au moyen des données actuelles. Si d'autres études approfondies sur le lien entre l'immunosuppression provoquée par le SPFO et le développement de tumeurs sont effectuées, ce mode d'action potentiel pourrait être étudié davantage.

9.3.5 Autres modes d'action

Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre l'évaluation d'autres modes d'action potentiels envisagés dans l'analyse des modes d'action. Certaines données, en particulier sur l'activation des PPAR et la prolifération des peroxyosomes, existent pour d'autres paramètres qui n'étaient pas inclus dans l'analyse des modes d'action (c.-à-d. des effets qui ont seulement été observés aux doses d'exposition au SPFO plus élevées).

9.4 Additivité

Nous avons examiné l'utilisation d'une approche additive pour les SFPA à partir du cadre de l'Organisation mondiale de la Santé et du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (OMS-PISSC) pour l'évaluation des risques associés à l'exposition combinée à plusieurs substances chimiques (Meek et coll., 2011). Ce cadre a été conçu pour les mélanges de substances chimiques présents dans les sources d'eau et l'eau potable (OMS, 2017). La présente section porte sur l'évaluation du regroupement de substances formé par le SPFO et l'APFO, les deux principales SPFA détectées dans les échantillons d'eau au Canada, en vue de l'adoption d'une approche additive.

Les questions pertinentes examinées pour l'analyse du regroupement s'inscrivent dans quatre questions fondamentales (Meek et coll., 2011; OMS, 2017) :

1. la nature de l'exposition;
2. la probabilité d'une exposition simultanée, en tenant compte du contexte;
3. la probabilité d'une exposition simultanée au cours d'une période donnée;
4. le bien-fondé de la prise en considération de composés dans un groupe d'évaluation.

De plus, les éléments probants démontrant les effets toxiques de l'exposition au mélange peuvent être utilisés pour étayer l'analyse du regroupement (Meek et coll., 2011). D'après l'analyse de ces questions, l'approche additive pour le SPFO et l'APFO dans l'eau potable est 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 substances organiques de synthèse fortement fluorées constituées d'hydrocarbures à chaîne droite et dont la chaîne principale a une longueur de huit atomes de carbone. Sur le plan de la structure, elles se distinguent uniquement par leurs groupes fonctionnels terminaux (le SPFO comporte un groupement acide sulfonique, tandis que l'APFO comporte un groupement carboxylate unique). Cette classe de produits chimiques se prête

à de nombreuses utilisations, notamment les revêtements étanches et antitaches et les mousses extinctrices, ce qui est particulièrement préoccupant pour l'eau (voir la section 4.1). Leur hydrosolubilité élevée et la volatilité négligeable des espèces ionisées laissent croire que le SPFO et l'APFO se logeront principalement dans le milieu aquatique, ce qui explique leur présence dans l'eau. En outre, ce sont des composés persistants qui ne subissent pas de biodégradation et qui demeurent donc 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 d'une exposition simultanée, en tenant compte du contexte

Des programmes de surveillance régulière visant à vérifier la présence de SPFO et d'APFO dans l'eau potable n'ont pas été mis en œuvre; or, les études disponibles ont révélé une exposition simultanée provenant des sources d'eau potable et de 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 sont les principales SPFA détectées dans les échantillons d'eau au Canada.

La probabilité d'une exposition simultanée au cours d'une période donnée

L'exposition simultanée au SPFO et à l'APFO est probable, par l'ingestion d'aliments et d'eau contaminés, l'inhalation de poussière et l'utilisation de produits de consommation. Le SPFO et l'APFO sont des composés persistants qui ne subissent pas de biodégradation. Ils se compartimentalisent donc dans des milieux semblables, de sorte que les aspects temporels de l'exposition simultanée externe sont probables. De plus, ils ne subissent pas de biotransformation et leur demi-vie est relativement longue chez l'humain (entre 3,9 et 6,9 ans pour le SPFO et entre 2,5 et 4,4 ans pour l'APFO [Olsen et coll., 2007; Brede et coll., 2010; Bertell et coll., 2010]). Leur toxicocinétique rend donc l'exposition simultanée interne probable. Par ailleurs, les données de biosurveillance indiquent la présence simultanée de SPFO et d'APFO dans le sérum humain tant dans les études canadiennes que dans les études internationales.

Le bien-fondé de la prise en considération de composés dans un groupe d'évaluation

Le regroupement du SPFO et de l'APFO est approprié sur le plan de la structure, de l'application ou de l'utilisation (tel qu'il est décrit ci-dessus) et de la toxicologie. Les effets toxicologiques et les effets sur la santé humaine, de même que les modes d'action ou les mécanismes d'action provoqués par le SPFO et l'APFO sont examinés ci-après.

Les effets toxicologiques et les effets sur la santé humaine sont semblables. Les renseignements disponibles sur la toxicocinétique du SPFO et sur celle de l'APFO indiquent que ces substances présentent un degré élevé de similitude (voir la section 8 des deux documents). L'ingestion de SPFO et d'APFO entraîne une résorption rapide et presque complète (> 90 %) dans un délai de 24 heures chez les rats mâles (Gibson et Johnson, 1979). Le SPFO et l'APFO sont peu lipophiles et très hydrosolubles, et ils se lient de préférence aux protéines comme l'albumine sérique. Toutefois, on a remarqué des différences dans leur distribution tissulaire; l'APFO est surtout présent dans le sérum ou le plasma (Johnson et Ober, 1999; Han et coll., 2003; Kudo et coll., 2007), tandis que le SPFO se retrouve surtout 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 chez les mammifères, ce qui explique leur demi-vie relativement longue. De plus, en raison de leur résistance à la biotransformation, la toxicité du composé d'origine, et non celle d'un métabolite, est préoccupante tant pour le SPFO que pour l'APFO.

Comme il est mentionné à la section 9.1 du présent document et du document sur l'APFO, des études chez l'humain (y compris la population générale et les travailleurs) ont révélé des similitudes entre les effets sur la santé provoqués par le SPFO et l'APFO à des concentrations sériques élevées, notamment des effets sur le foie, une immunosuppression, une hyperlipidémie, des effets sur la thyroïde, des effets sur les reins, le cancer et certains effets toxiques sur le plan de la reproduction et du développement (baisse de la fécondité, réduction du poids à la naissance, changements relatifs au déclenchement de la puberté). Cependant, une concentration sérique élevée de SPFO est également associée à des retards de développement, à des modifications des taux d'hormones thyroïdiennes et à des effets sur le système immunitaire chez les petits, tandis qu'une concentration sérique élevée d'APFO est associée à une durée d'allaitement plus courte.

Chez les animaux de laboratoire, des similitudes et des différences ont également été observées quant aux effets sur la santé. Des études menées sur des animaux de laboratoire ont montré que les traitements par le SPFO et par l'APFO avaient des effets indésirables similaires sur le foie (dont une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire et des changements dans les enzymes sériques), le système immunitaire, les lipides sériques, la thyroïde, la neurotoxicité, la diminution du poids corporel, la formation de tumeurs (hépatiques) et la production d'effets toxiques sur le plan de la reproduction et du développement (dont des effets neurocomportementaux, des changements histopathologiques et relatifs au poids du foie, une réduction de la survie ou de la viabilité des petits et une augmentation de la mortalité chez les petits). De plus, le SPFO et l'APFO ne sont pas considérés comme étant des substances chimiques génotoxiques à action directe. Des résultats divergents ont néanmoins été observés en ce qui a trait aux résultats découlant du traitement par le SPFO et l'APFO. Par exemple, l'administration chronique d'APFO a entraîné la formation d'adénomes hépatocellulaires et d'adénomes à cellules de Leydig chez le rat, alors que l'administration chronique de SPFO a accru l'incidence des adénomes hépatocellulaires, mais sans entraîner de changement significatif lié à la dose pour ce qui est de l'incidence des tumeurs à cellules de Leydig. En outre, les effets les plus sensibles sur le développement qui ont été observés à la suite des expositions à l'APFO (soit un retard dans le développement des glandes mammaires chez les petits des souris, des effets chez les souris femelles immatures et de l'obésité chez la progéniture femelle des souris à l'âge adulte) n'ont pas été observés à la suite de l'exposition au SPFO. Dans l'ensemble, bien que certains effets toxiques semblent être propres à un composé, on dénote une grande concordance entre les effets toxicologiques nocifs provoqués par le SPFO et ceux provoqués par l'APFO chez les animaux de laboratoire.

Par ailleurs, il y a des similitudes dans le mode d'action du SPFO et de l'APFO. On ne comprend pas parfaitement ces modes d'action, et il est probable que plusieurs voies soient en cause dans les effets toxiques. Le principal ensemble de données probantes semble indiquer que l'activation dépendante du ligand des PPAR α par le SPFO et l'APFO serait un élément déclencheur clé dans l'apparition des effets toxiques sur le foie (décrits à la section 9.3 de chacun des documents). Cependant, même si certains effets toxiques du SPFO et de l'APFO sont attribuables à l'activation des PPAR α , un mécanisme indépendant des PPAR α a également été proposé. Par exemple, l'hypertrophie et la vacuolisation lipidique provoquées par le SPFO se sont produites en l'absence de prolifération des peroxyosomes et d'augmentation de l'activité palmitoyl-CoA oxydase chez les singes (Seacat et coll., 2002), et l'analyse par microscopie électronique à transmission de sections du foie de petits exposés à l'APFO *in utero* qui présentaient une inflammation et une hypertrophie hépatocellulaire a montré des lésions cellulaires et des anomalies dans les mitochondries, sans signe de prolifération des peroxyosomes

(Quist et coll., 2015). De plus, il a été établi que le SPFO et l'APFO modifient le métabolisme des acides gras, le transport lipidique, la synthèse du cholestérol, l'activation et la protéolyse protéasomiques, la communication cellulaire et les processus inflammatoires chez les animaux de laboratoire. Par conséquent, bien que le mode d'action des effets toxiques provoqués par le SPFO et l'APFO n'ait pas encore été élucidé, la similitude des mécanismes activés par chaque composé est suffisante pour pouvoir avancer que des modes d'action semblables sont en jeu.

En plus d'évaluer les données sur l'additivité à l'aide du cadre de l'OMS-PISSC (Meek et coll., 2011), nous avons évalué les données étayant les effets toxiques des expositions combinées afin de renforcer le soutien accordé à l'utilisation d'une approche additive pour le SPFO et l'APFO. Seule une étude *in vivo* menée sur des mammifères a pu être recensée. Tatum et coll. (2012) ont indiqué dans les actes d'un colloque 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) agit de façon additive, par ajout de dose (aussi appelé ajout de concentration), sur les paramètres de toxicité pour la reproduction et le développement (gain de poids par la mère, poids des petits, poids du foie de la mère et des nouveau-nés) chez les souris CD-1 exposées au mélange ainsi qu'au SPFO et au APFO pris individuellement, par gavage oral, pendant les jours de gestation 1 à 17. Les auteurs ont également relevé un comportement moins qu'additif en ce qui a trait à la mortalité néonatale (le mélange de SPFO et d'APFO était associé à une mortalité néonatale moindre que le SPFO employé seul et l'APFO employé seul).

Cette constatation concorde généralement avec les résultats des études *in vitro* portant sur l'action combinée du SPFO et de l'APFO (et d'autres SPFA). Dans des études sur les mélanges binaires de SPFO et d'APFO, une additivité a été observée sur les plans du potentiel apoptotique des cellules hépatiques HEPG2 de souris (Hu et Hu, 2009), de la mortalité des embryons de poisson-zèbre (Ding et coll., 2013) et de l'activation des PPAR α dans les cellules COS-1 (Wolf et coll., 2014). Les effets additifs relevés par Wolf et coll. (2014) ainsi que par Ding et coll. (2013) ont été observés à de faibles concentrations d'exposition, mais à des doses plus élevées les résultats s'en écartaient. De même, des résultats s'éloignant de l'additivité et montrant des effets moins qu'additifs (effets du mélange inférieurs à ce qui serait attendu dans des conditions d'additivité) ont été observés aux concentrations auxquelles surviennent l'activation des PPAR α dans les cellules COS-1 (Carr et coll., 2013) et les effets toxiques sur les cyanobactéries (Rodeo-Palomares et coll., 2012) dans des études sur les mélanges binaires de SPFO et d'APFO, et en ce qui a trait à la viabilité des cellules hépatiques humaines HL-7702 exposées à un simple mélange contenant 11 SPFA, dont le SPFO et l'APFO. Des effets plus qu'additifs sur la viabilité cellulaire ont aussi été observés sur des cellules hépatiques humaines HL-7702 (Hu et coll., 2014) et sur de rares hépatocytes de méné (Wei et coll., 2009) dans des études sur les mélanges binaires de SPFO et d'APFO, et sur des cellules ostéosarcomateuses humaines U2OS exposées à un simple mélange contenant cinq SPFA, dont le SPFO et l'APFO (Wilson et coll., 2016). Wilson et coll. (2016) ont examiné de plus près l'activation transcriptionnelle par le récepteur des glucocorticoïdes, mais les effets du mélange étaient trop faibles pour être signalés, tout comme l'activité des récepteurs des œstrogènes et des récepteurs des androgènes dans les cellules mammaires cancéreuses humaines MVLN et les cellules ovariennes de hamster CHO-K1, respectivement, exposées à un mélange de sept SPFA, dont le SPFO et l'APFO (Kjeldsen et Bonefeld-Jorgensen, 2013). Des modifications de l'expression génique mesurées après l'exposition au SPFO seul, à l'APFO seul ou aux deux, sous forme de mélange binaire, ont permis de montrer que les mécanismes activés après l'exposition aux mélanges ou à une seule substance sont complexes et peuvent varier en fonction du traitement (Wei et coll., 2009). Les différences relevées entre les études sont en bonne partie

attribuables au modèle biologique, aux concentrations utilisées et à la complexité ou à la composition particulière de chacun des mélanges.

L'absence d'études *in vivo* sur l'additivité des SPFA est considérée comme une lacune importante dans les données. Toutefois, d'après l'évaluation des données toxicologiques et des données sur l'exposition au SPFO et à l'APFO et compte tenu du cadre de l'OMS-PISSC pour l'évaluation des risques associés à l'exposition combinée (Meek et coll., 2011; OMS, 2017), l'adoption d'une approche additive pour le SPFO et l'APFO représente la méthode la plus appropriée pour protéger la santé humaine.

10.0 Classification et évaluation

L'approche BMD (ou approche de la doserepère) a été utilisée dans la mesure du possible pour calculer des points de départ potentiels puisqu'elle est obtenue en fonction de données tirées de la courbe dose-réponse totale pour l'effet critique plutôt que du groupe de dose unique exposé à la NOAEL (PISSC, 1994). Une limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose repère (BMDI) a été suggérée comme substitut approprié pour la NOAEL (Crump, 1984). Plus particulièrement, une BMDI appropriée est définie comme une estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % dans le cas de la dose qui correspond à un niveau de risque de 1 à 10 % supérieur aux niveaux de fond. La définition de la dose repère comme étant une limite inférieure de l'IC tient compte de la puissance statistique et de la qualité des données (PISSC, 1994). Pour les données dichotomiques (c.-à-d. présence ou absence d'effet), les valeurs de la dose repère qui représentent une augmentation de 10 % des effets néfastes par rapport aux taux de fond (BMD_{10}) et leurs limites inférieures de l'IC à 95 % ($BMDI_{10}$) ont été calculées à l'aide du logiciel Benchmark Dose Software de l'EPA (BMDS, version 2.6.0.86; U.S. EPA, 2015).

Des différences pharmacocinétiques importantes existent entre les animaux et les humains; notamment, la clairance est 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. Les approches par défaut pour l'extrapolation interspèces (p. ex. utiliser un facteur d'incertitude interspèces de 10 ou un ajustement allométrique) ne sont pas considérées comme étant suffisamment protectrices des humains. Comme il est décrit à la section 8.6, les valeurs CA_{FI} (c.-à-d. la composante des FASC qui tient compte des différences toxicocinétiques interspèces) ont été calculées au moyen d'un modèle PBPK pour tenir compte des différences pharmacocinétiques entre les animaux et les humains. Comme différentes valeurs CA_{FI} ont été calculées pour différentes doses, les valeurs peuvent également tenir compte des non-linéarités des modèles pharmacocinétiques. Cette approche comporte encore des faiblesses, qui sont présentées en détail à la section 8.6, notamment l'utilisation de la concentration plasmatique à l'état stable comme paramètre de dose, plutôt que de sélectionner des valeurs basées sur les organes ou d'examiner si d'autres paramètres de dose (p. ex. concentrations de pointe) sont plus appropriés. Toutefois, malgré les faiblesses relevées, cette approche est considérée comme la meilleure des solutions disponibles. Cette approche a été préférée à l'utilisation des concentrations sériques comme PDD, car il a été déterminé que les modèles PBPK humains n'étaient pas suffisamment fiables pour estimer avec précision les niveaux d'exposition humaine correspondant aux PDD basés sur les valeurs sériques.

10.1 Évaluation du risque de cancer

La cancérogénicité du SPFO n'a pas été évaluée par le CIRC. Dans les études épidémiologiques, aucune observation uniforme n'a été relevée quant à l'existence de liens entre l'exposition au SPFO et les cancers. Certains liens ont été notés entre le SPFO et le risque de cancer de la vessie, du sein, des organes reproducteurs mâles, et de l'ensemble des cancers; toutefois, les données n'appuient pas la cancérogénicité du SPFO. Le lien entre le SPFO et le cancer de la vessie a été infirmé après un suivi ultérieur, lorsqu'il a été établi que la population chez laquelle on avait observé un lien entre la substance et le cancer du sein avait également été exposée à plusieurs autres produits chimiques, et que les liens avec les cancers des organes reproducteurs mâles n'étaient pas appuyés par des études menées chez d'autres populations. Par conséquent, même si certaines indications d'un lien entre le SPFO et le risque du cancer ont été relevées, les effets étaient équivoques, et aucune tendance évidente ne pouvait être dégagée en raison des limitations des études (y compris le petit nombre de cas, des facteurs de confusion et d'un biais quant à la sélection des participants).

Dans le seul bioessai chronique effectué pour le SPFO, des tumeurs ont été observées dans le foie, la glande thyroïde et les glandes mammaires de rats Sprague-Dawley (Butenhoff et coll., 2012b). Une augmentation importante des adénomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles et les femelles soumis à la dose élevée (0,984 et 1,251 mg/kg p.c. par jour, respectivement) après deux ans d'exposition. Les données sur la relation dose-réponse et les tendances temporelles pour les tumeurs de la glande thyroïde et des glandes mammaires étaient moins uniformes. Il y a eu une augmentation des adénomes folliculaires de la thyroïde chez les mâles du groupe de récupération (exposés à 1,144 mg/kg p.c. par jour pendant 52 semaines), mais pas chez ceux exposés pendant toute la durée de l'étude. Une augmentation des cas combinés d'adénomes et de carcinomes folliculaires de la thyroïde a été observée seulement chez les femelles du groupe exposé à la deuxième dose la plus élevée (0,299 mg/kg p.c. par jour), mais pas chez les femelles recevant la dose élevée. Finalement, une augmentation de l'incidence des fibroadénomes des glandes mammaires et des cas combinés de fibroadénomes et d'adénomes a été observée seulement chez les femelles recevant la dose la plus faible (0,029 mg/kg p.c. par jour), mais pas chez les autres groupes.

Bien que l'on n'ait pas encore élucidé le mode d'action des tumeurs induites par le SPFO, le poids de la preuve semble plus fortement indiquer que le SPFO est un composé non mutagène (voir les sections 9.2.4 et 9.3). Pour cette raison, une approche d'extrapolation non linéaire aux faibles doses (soit l'approche de l'apport quotidien tolérable [AQT]) est la méthode la plus appropriée pour établir une VBS pour le cancer.

Les tumeurs hépatocellulaires ont été sélectionnées comme l'effet critique pour l'évaluation des risques cancérogènes puisqu'il s'agit du paramètre cancérogène ayant la relation dose-réponse la plus uniforme. Chez les mâles, les tumeurs étaient seulement classifiées comme des adénomes hépatocellulaires; chez les femelles, les tumeurs étaient principalement des adénomes hépatocellulaires, mais il y a également eu une incidence de carcinome hépatocellulaire dans le groupe exposé à la dose élevée pendant deux ans. L'incidence de ces tumeurs chez les rats mâles et femelles est présentée au tableau 3.

Tableau 3 : Incidence des tumeurs hépatocellulaires dans l'étude de Butenhoff et coll. (2012b)

Groupe de traitement (ppm)	Mâles – Adénomes hépatocellulaires seulement		Femelles – Combinaison d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires	
	Dose (mg/kg)	Incidence (%)	Dose (mg/kg p.c. par jour)	Incidence (%)

	p.c. par jour)		jour)	
0	0	0/60 (0 %)	0	0/60 (0 %)
0,5	0,024	3/50 (6 %)	0,029	1/50 (2 %)
2	0,098	3/50 (6 %)	0,12	1/49 (2 %)
5	0,242	1/50 (2 %)	0,299	1/50 (2 %)
20	0,984	7/60 (12 %)*	1,251	5/60 (8 %)*
Récupération de 20 ppm	1,144	0/40 (0 %)	1,385	2/40 (5 %)

* $p \leq 0,05$

La modélisation de la dose repère (BMD) a été effectuée séparément pour les mâles et les femelles. Le modèle logistique de type log était le plus indiqué (c.-à-d. la plus faible valeur du critère d'information d'Akaike corrigé) pour les mâles et les femelles. Chez les mâles, on a estimé les valeurs suivantes : BMD₁₀ de 2,25 mg/kg p.c. par jour et BMDI₁₀ de 0,318 mg/kg p.c. par jour. Chez les femelles, on a estimé les valeurs suivantes : BMD₁₀ de 1,81 mg/kg p.c. par jour et BMDI₁₀ de 0,732 mg/kg p.c. par jour. En raison des courbes dose-réponse qui étaient loin d'être idéales (c.-à-d. que l'incidence n'a pas augmenté progressivement en fonction de l'augmentation de la dose), les adaptations du modèle étaient assez faibles, particulièrement chez les mâles (les valeurs p pour les modèles logistiques de type log étaient de 0,44 chez les mâles et de 0,77 chez les femelles). Toutefois, l'adaptation du modèle a été considérée comme étant suffisante selon les critères recommandés (p. ex. valeur $p > 0,10$) (U.S. EPA, 2012a). Comme la valeur BMDI₁₀ de 0,318 mg/kg p.c. par jour pour les mâles est plus prudente que la valeur correspondante pour les femelles, cette valeur a été sélectionnée comme point de départ pour le calcul de la VBS par rapport au cancer. Puisque le matériel d'essai utilisé dans l'étude était pur à 86,9 % seulement, la valeur BMDI₁₀ ajustée pour tenir compte de la concentration réelle de SPFO, soit 0,276 mg/kg p.c. par jour.

Pour tenir compte des différences interspèces importantes en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques, le point de départ équivalent chez l'humain (PDD_{EQH}) peut être calculé en divisant la valeur BMDI₁₀ par la valeur CA_{FI}, comme suit :

$$\begin{aligned} \text{PDD}_{\text{EQH}} &= \frac{0,276 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{10} \\ &= 0,028 \text{ mg/kg p.c. par jour} \end{aligned}$$

où :

- 0,276 mg/kg p.c. par jour est la valeur BMDI₁₀ pour les tumeurs hépatocellulaires chez les rats mâles (Butenhoff et coll., 2012b);
- 10 représente la valeur CA_{FI} liée à la dose pour les rats exposés à 0,1 mg/kg p.c. par jour (comme il est indiqué à la section 8.6.2).

Au moyen de la valeur PDD_{EQH} calculée, l'AQT pour les effets liés au cancer est calculé comme suit :

$$\text{AQT} = \frac{0,028 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{25}$$

$$= 0,0011 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 0,028 mg/kg p.c. par jour est le PDD_{EQH} calculé ci-dessus;
- 25 est le facteur d'incertitude composite, comme il est décrit ci-dessous.

Le facteur d'incertitude composite de 25 est établi à partir de deux composantes : le facteur d'incertitude interespèce ($\times 2,5$) et le facteur d'incertitude intraespèce ($\times 10$). Une valeur de 2,5 est utilisée pour tenir compte uniquement de la composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interespèce par défaut, car les différences toxicocinétiques entre les rats et les humains étaient déjà intégrées au moment du calcul du PDD_{EQH}. Une valeur par défaut de 10 a été appliquée au facteur d'incertitude intraespèce. La valeur par défaut a été considérée comme étant suffisante en l'absence de données sur les différences intraespèce. On sait qu'il y a des différences pharmacocinétiques importantes entre les espèces, mais le manque de données sur le mécanisme d'excrétion du SPFO exclut les études établissant si les variabilités pharmacocinétiques seraient également importantes au sein de la population humaine. Dans la seule étude de demi-vie humaine de SPFO, la différence entre les valeurs les plus faibles et les plus élevées correspond à un facteur de 10. Si d'autres études du SPFO indiquent systématiquement une différence de l'ordre d'un facteur de dix dans les paramètres pharmacocinétiques au sein de la population, un facteur d'incertitude intraespèce plus élevé pourrait être justifié pour garantir que les différences pharmacodynamiques entre les humains soient également prises en compte de façon quantitative.

D'après cet AQT, on peut calculer la VBS pour l'eau potable comme suit :

$$\text{VBS} = \frac{0,0011 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{1,5 \text{ L/jour}}$$

$$= 0,010 \text{ mg/L (10 } \mu\text{g/L)}$$

où :

- 0,0011 mg/kg p.c. par jour correspond à l'AQT calculé ci-dessus;
- 70 kg correspond au poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,2 est le facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable, utilisé en tant que valeur seuil, étant donné que l'eau potable n'est pas une source importante d'exposition et qu'il y a des preuves de présence généralisée dans au moins un autre milieu (air, aliments, sol ou produits de consommation) (Krishnan et Carrier, 2013).
- 1,5 L/jour correspond au volume quotidien d'eau consommée par un adulte; l'exposition par voie cutanée et par inhalation pendant les bains et les douches n'est pas jugée importante (comme il est décrit à la section 5.7).

10.2 Évaluation du risque d'effets autres que le cancer

Les données épidémiologiques ont révélé un lien entre l'exposition au SPFO et un risque accru de résultats multiples sur la santé, comme des effets sur la reproduction, le développement et les effets immunologiques (voir les sections 9.1.2 et 9.1.4), mais il n'est pas possible d'établir un point de départ (PDD) à partir des études, en raison de leurs limites, y compris la conception des études, et les risques de biais et de confusion.

On a observé une immunosuppression chez la souris aux plus faibles niveaux d'exposition. La LOAEL la plus faible pour les données d'immunosuppression classifiées par le

PISSC (2012) comme étant le plus solidement l'immunotoxicité était la suppression des IgM anti-GRM chez la souris à $\geq 0,00166$ mg/kg p.c. par jour (Peden-Adams et coll., 2008). Les effets sur le système immunitaire étaient exclus de l'évaluation quantitative des risques en raison des données contradictoires relatives aux NOAEL et aux LOAEL entre les études et de l'incertitude de l'importance des effets observés sur la santé humaine. Des explications supplémentaires seront fournies sur ces facteurs dans la présente section. Des incohérences ont été observées dans les doses de SPFO efficaces pour les paramètres de la fonction immunitaire : la suppression des IgM anti-GRM chez les souris B6C3F1 dans l'étude de Peden-Adams et coll. (2008) a été observée à $\geq 0,00166$ mg/kg p.c. par jour, alors que la LOAEL chez les souris C57Bl/6 était de 0,0833 mg/kg p.c. par jour, sans changement significatif observé à 0,0083 mg/kg p.c. par jour (Dong et coll., 2009) ou à 0,0167 mg/kg p.c. par jour (Dong et coll., 2011). De plus, l'activité des cellules tueuses naturelles a en fait augmenté à 0,0166 mg/kg p.c. par jour chez les souris B6C3F1 (Peden-Adams et coll., 2008), alors que l'effet était non monotone chez les souris C57Bl/6; en effet, chez ces souris, il y a eu une augmentation de l'activité à des faibles doses (augmentation significative à 0,0833 mg/kg p.c. par jour), et des diminutions significatives à des doses plus élevées (0,833 et 2,083 mg/kg p.c. par jour) (Dong et coll., 2009). Une autre étude a révélé une mortalité accrue à la suite d'une infection par le virus de l'influenza de type A chez les souris à 0,025 mg/kg p.c. par jour (Guruge et coll., 2009); toutefois, cet effet n'a pas été étudié chez les autres espèces. La gravité de la suppression des IgM et des changements relatifs à l'activité des cellules tueuses naturelles sont également discutables – ces effets démontrent des changements au niveau du système immunitaire, mais il n'est pas clair si de légères variations de ces mesures sont suffisantes pour provoquer des effets néfastes sur la santé humaine. Pour déterminer l'importance clinique des effets chez les humains, il convient de souligner que l'étude de Grandjean et coll. (2012) a démontré que malgré une réponse atténuée des immunoglobulines propres au vaccin chez les enfants exposés au SPFO, peu d'enfants présentaient des taux d'immunoglobulines inférieurs au niveau conférant une protection clinique. De plus, les souris semblent être plus sensibles que les autres espèces puisque la LOAEL pour l'immunosuppression était de plusieurs ordres de grandeur plus élevée que dans la seule étude chez le rat, à 3,21 mg/kg p.c. par jour (Lefebvre et coll., 2008). Chez les humains, les indications d'immunosuppression ne sont pas uniformes – des liens sont observés entre les concentrations de SPFO et la diminution des anticorps contre certaines maladies (mais pas contre toutes les maladies), et l'influence de l'exposition au SPFO sur l'immunosuppression clinique (c.-à-d. l'incidence de maladies) est moins nette. Par conséquent, même si de faibles doses de SPFO semblent être associées à l'immunosuppression, les données ne sont pas jugées suffisamment fiables à l'heure actuelle pour être utilisées comme une étude clé aux fins de l'évaluation du SPFO. D'autres études doivent être effectuées pour examiner la différence s'établissant à presque deux ordres de grandeur entre les LOAEL des études avant que ces paramètres puissent être jugés suffisamment fiables pour servir de base aux fins de l'évaluation des risques.

L'effet néfaste observé à la plus faible concentration (à l'exception des effets sur les taux d'IgM et de cellules tueuses naturelles dans l'étude de Peden-Adams et coll., 2008) était une dégénérescence kystique du foie chez les rats Crl:CD(SD)IGS BR mâles exposés à la substance ajoutée à leur alimentation pendant 104 semaines (Butenhoff et coll., 2012b). Cet effet a été observé dans une étude rigoureuse, comprenant quatre groupes de traitement ($n \geq 55$) et un autre groupe de récupération à dose élevée ($n = 40$); toutefois, il n'est pas proposé comme effet critique pour l'évaluation des risques. Le paramètre est une lésion spontanée courante bénigne chez les rats âgés, en particulier les mâles (Bannasch et Zerban, 1997; Karbe et Kerlin, 2002), qui a été

classifiée par certains anatomopathologistes comme un néoplasme bénin (Bannasch, 2003). La dégénérescence kystique survient rarement chez d'autres mammifères, y compris les humains (Bannasch et Zerban, 1997; Karbe et Kerlin, 2002). Bien que la dégénérescence kystique puisse être associée à des foyers d'altérations cellulaires ou à des tumeurs (Karbe et Kerlin, 2002), sa progression chez les animaux exposés au SPFO ne suit pas celle des modifications des paramètres histologiques plus graves. De plus, l'incidence de la dégénérescence kystique était semblable parmi les groupes d'exposition, variant de 27 à 38 % sans augmentation liée à la dose, et survenant à des niveaux semblables chez des rats exposés à des doses élevées pendant deux ans et chez les rats du groupe de récupération (33 par rapport à 38 %). La fréquence de la dégénérescence kystique dans la plupart des groupes se situe dans la fourchette de développement spontané chez les rats mâles, qui peut atteindre jusqu'à 34 % (Karbe et Kerlin, 2002).

L'hypertrophie hépatocellulaire a d'abord été observée à une dose plus élevée que la LOAEL pour la dégénérescence kystique (0,098 mg/kg p.c. par jour) dans l'étude de Butenhoff, et son incidence augmente en fonction de la dose. Bien que l'hypertrophie hépatocellulaire puisse parfois être perçue comme un effet qui est adaptif plutôt que néfaste en soi, des preuves d'autres effets histologiques dans le foie à des concentrations plus élevées fournissent une indication de leur progression lors d'une exposition continue (ECETOC, 2002; Hall et coll., 2012). Des effets histologiques clairement néfastes (y compris la vacuolisation cytoplasmique) ont été observés dans le foie des rats mâles à partir de la dose supérieure suivante (0,242 mg/kg p.c. par jour) de l'étude. Même si l'hypertrophie hépatocellulaire survient à une dose inférieure à celle où des effets histologiques clairement néfastes sont observés, l'effet est proposé comme un effet critique pour cette évaluation puisqu'il pourrait être un indicateur sensible du potentiel pour la progression d'effets histologiques néfastes. De plus, les LOAEL étaient les mêmes pour l'hypertrophie hépatocellulaire et la vacuolisation cytoplasmique chez les rats de l'étude Butenhoff qui ont été sacrifiés tôt (après 4 ou 14 semaines, à des LOAEL de 0,34 à 0,37 mg/kg p.c. par jour; Seacat et coll., 2003) et chez les rats femelles exposés pendant deux ans (0,299 mg/kg p.c. par jour; Butenhoff et coll., 2012b). Une hypertrophie hépatocellulaire accompagnée de vacuolisation cytoplasmique a également été observée chez les singes, la NOAEL et la LOAEL se situant à 0,15 et à 0,75 mg/kg p.c. par jour, respectivement. Par conséquent, l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie hépatocellulaire ont été prises en compte dans l'évaluation dose-réponse – malgré la possibilité qu'il s'agisse d'effets adaptifs plutôt que néfastes – afin de prévenir les effets histologiques plus graves observés dans d'autres études ou à des doses plus élevées. La NOAEL de 0,024 mg/kg p.c. par jour a été ajustée à une valeur de 0,021 mg/kg p.c. par jour pour tenir compte de la pureté diminuée du matériel d'essai, qui s'établissait à 86,9 % seulement.

Les études épidémiologiques ne contredisent pas l'utilisation de paramètres conservateurs pour les effets hépatiques. Les études réalisées chez les humains ont révélé des indications faibles et contradictoires d'altération des enzymes hépatiques découlant de l'exposition au SPFO, avec des associations positives, négatives et absentes en ce qui concerne les paramètres hépatiques, selon l'étude. Des associations entre la modification des taux d'ALT chez des personnes qui travaillaient auparavant avec des SPFA (établissement 3M) et des personnes exposées géographiquement (sujets du projet C8) ainsi que des concentrations sériques médianes de SPFO variant de 18 à 366 ng/mL ont été signalées (Gallo et coll., 2012; Olsen et coll., 2012); les taux d'ALT étaient plus élevés dans la population exposée à la substance dans l'environnement et moins élevée chez les personnes subissant une exposition professionnelle à la substance. Aucun effet sur les taux d'enzymes hépatiques n'a été observé dans une étude transversale menée chez des travailleurs exposés au SPFO, lesquels présentaient des concentrations sériques variant de 20

à 2 110 ng/mL (Olsen et coll., 2003b). Dans l'étude, les valeurs sériques pour lesquelles des résultats positifs ont été observés sont d'un ou de deux ordres de grandeur plus faibles que les valeurs sériques associées à la NOAEL et à la LOAEL tirées de l'étude de Butenhoff (1 310 et 7 600 ng/mL, respectivement).

Des modifications aux concentrations d'hormones thyroïdiennes – qui ont été observées chez le singe, le rat et la souris – sont également proposées comme un effet critique de cette analyse. Les effets observés étaient habituellement des diminutions des taux de T3 et de T4, qui étaient souvent observés aux plus faibles doses dans les études. Des augmentations correspondantes du taux de TSH ont été observées dans le cadre d'une étude de 26 semaines menée sur des singes cynomolgus, mais pas dans les études sur des rongeurs. Les auteurs d'une étude de 26 semaines sur des singes cynomolgus (Seacat et coll., 2002) ont conclu que la LOAEL était de 0,75 mg/kg p.c. par jour pour les modifications des taux d'hormones thyroïdiennes. Toutefois, Santé Canada (2013c) a effectué une réanalyse statistique des données de Seacat et coll. (2002) qui a permis de mieux interpréter les mesures effectuées à différents moments. La réanalyse a révélé des effets liés à la dose en ce qui concerne les diminutions du taux de T3 total chez les deux sexes et du taux de T4 total chez les femelles seulement, ainsi que des effets dose-temps pour les taux de T3 total, de T4 total et de TSH. Les valeurs LOAEL et NOAEL pour les modifications des taux d'hormones thyroïdiennes établies par la réanalyse étaient de 0,15 et de 0,03 mg/kg p.c. par jour, respectivement. La plupart des études chez le rat ne comportaient pas de NOAEL; les LOAEL les plus faibles se situaient dans une fourchette semblable à celle établie chez le singe, comme il est indiqué à la section 9.2.2.4. Comme la NOAEL de 0,03 mg/kg p.c. par jour de l'étude de 26 semaines menée chez le singe est semblable à la NOAEL pour l'hypertrophie hépatocellulaire, les modifications des taux d'hormones thyroïdiennes sont considérées comme un effet critique potentiel pour cette évaluation. Dans plusieurs études chez la souris, les effets sur les taux d'hormones thyroïdiennes n'ont pas été examinés, mais les diminutions des taux de T4 ont été observées uniquement à des concentrations plus élevées (la LOAEL la plus faible est de 5 mg/kg p.c. par jour chez des petits exposés *in utero* (Lau et coll., 2003]). L'étude de toxicité chronique chez le rat (Butenhoff et coll., 2012b) n'a pas révélé de modification des paramètres histologiques de la glande thyroïde; toutefois, l'étude n'a pas examiné les changements observés dans les taux d'hormones thyroïdiennes, qui peuvent avoir des répercussions sur différents systèmes du corps, même en l'absence de modifications structurelles touchant la glande thyroïde. Les études épidémiologiques n'indiquent pas de tendance claire par rapport à des modifications des taux d'hormones thyroïdiennes provoquées par le SPFO – toutefois, des diminutions des taux de T3 et de T4 ont été observées parallèlement à une augmentation des concentrations de SPFO, alors que d'autres études ont fait état d'associations positives ou absentes.

Plusieurs des études qui ont relevé des diminutions des taux de T3 et de T4 étaient des études d'une génération (principalement sur des rats), et la modification des taux d'hormones thyroïdiennes ont été observés chez les mères et les petits. Ces hormones thyroïdiennes exercent un rôle important dans le développement des organes fœtaux, y compris ceux du système nerveux central; il a été observé qu'un manque de ces hormones provoquait une détérioration des résultats neurocomportementaux chez les animaux et les humains (Pop et coll., 1999; Koibuchi et Chen, 2000; Morreale de Escobar, 2004; Williams, 2008; Delahunty et coll., 2010; Gilbert et coll., 2012; Schroeder et Privalsky, 2014). Plusieurs études ont fourni des preuves d'effets sur le développement neurologique découlant de l'exposition au SPFO (y compris des modifications de l'ultrastructure du cerveau, de l'expression des gènes et des protéines, des capacités

d'apprentissage chez les rats, et du comportement moteur chez le rat et la souris), avec plusieurs LOAEL dans une fourchette semblable à celle observée pour les effets sur les hormones thyroïdiennes (voir la section 9.2.5). Dans la seule étude (chez le rat) qui a examiné les effets sur les hormones thyroïdiennes et le développement neurologique (Lau et coll., 2003), des taux de T4 plus faibles ont été observés conjointement avec de légères diminutions des concentrations de choline-acétylase dans le cortex préfrontal (qui est sensible au statut des hormones thyroïdiennes); par contre, aucun changement dans les comportements d'apprentissage et de mémoire n'ont été notés. Bien que plusieurs études indiquent des modifications liées au comportement moteur chez le rat et la souris à des doses entre 0,3 et 0,75 mg/kg p.c. par jour (Johansson et coll., 2008; Butenhoff et coll., 2009; Onishchenko et coll., 2011; Wang et coll., 2015), des faiblesses dans chacune des études excluent leur utilisation comme des études essentielles pour ces faibles doses. La structure des études menées sur les souris a posé problème, étant donné que Johansson et coll. (2008) ont administré la dose pendant une seule journée et qu'Onishchenko et coll. (2011) avaient seulement un groupe à une seule dose. Des résultats contradictoires sont ressortis des études chez le rat. Dans l'étude de Butenhoff et coll. (2009), les changements relatifs à l'activité motrice ont été observés seulement pendant une seule journée, et cette dernière était différente chez les mâles et les femelles (seulement au JPN 17 chez les mâles exposés à 0,3 et à 1 mg/kg p.c. par jour, et au JPN 21 chez les femelles exposées à 1 mg/kg p.c. par jour, alors qu'aucun effet n'a été observé aux JPN 13 ou 61 et ce, chez les deux sexes). Dans l'étude de Wang et coll. (2015), les rats ont été exposés *in utero*, par lactation, ou par les deux voies, à des doses de 5 et de 15 mg/L dans l'eau potable (équivalentes à 0,7 et à 2,1 mg/kg p.c. par jour au moyen de l'hypothèse de Santé Canada (1994) selon laquelle 1 ppm dans l'eau = 0,14 mg/kg p.c. par jour chez les rats, une hypothèse qui n'est peut-être pas pertinente pour les rates gravides ou allaitantes). Les effets sur la capacité d'apprentissage ont été observés dans les deux groupes de doses, mais plus uniformément à la dose élevée; à la faible dose, les changements étaient observés moins fréquemment en termes de jours de mesure et dans les groupes exposés seulement *in utero* ou par la lactation, et non dans le groupe exposé pendant les deux périodes. Dans des études épidémiologiques transversales, alors qu'une étude a signalé une association positive entre des concentrations de SPFO accrues et des effets sur le développement neurologique (TDAH déclarés), aucun lien évident n'a été observé pour ce paramètre dans les preuves épidémiologiques limitées et équivoques; aucun lien n'a été observé pour d'autres étapes clés du développement neurologique. Si d'autres études démontrent l'uniformité des effets à de faibles concentrations, le paramètre pourrait être considéré comme un effet critique potentiel pour les expositions au SPFO; en l'absence d'effets uniformes à de faibles concentrations, un AQT basé sur les effets sur le foie et la glande thyroïde est considéré comme conférant une protection suffisante contre les modifications neurocomportementales.

Des modifications des concentrations de lipides sériques ont également été observées à des doses semblables à celles auxquelles se produisent des effets sur la glande thyroïde. Les modifications généralement observées étaient des diminutions des taux de cholestérol total, de cholestérol HDL et de triglycérides. La dose la plus faible à laquelle des modifications des concentrations de lipides sériques ont été observées provenait de l'étude de 26 semaines menée sur des singes cynomolgus, où des diminutions du taux de cholestérol HDL ont été observées à 0,03 mg/kg p.c. par jour (c.-à-d. la NOAEL pour les effets sur la thyroïde décrits précédemment). La LOAEL la plus faible chez la souris était de 0,166 mg/kg p.c. par jour (Fair et coll., 2011) et de 0,4 mg/kg p.c. par jour chez le rat (Luebker et coll., 2005b). Il est important de tenir compte de ces effets pendant l'évaluation des risques liés au SPFO puisque les études épidémiologiques ont

tendance à établir des associations positives mineures (mais contradictoires, et présentant une importance clinique douteuse) entre le SPFO et les taux sériques de cholestérol. Comme des données contradictoires sur les effets ont été relevées entre les deux bases de données, et dans la base de données épidémiologiques, et que des relations dose-réponse évidentes n'ont pas pu être établies dans les études animales, aucune évaluation quantitative n'a été effectuée pour les effets sur les lipides sériques. D'après la base de données actuelle, un AQT basé sur les effets hépatiques ou sériques est considéré comme conférant une protection suffisante contre les modifications des concentrations de lipides.

Pour tenir compte des différences interspèces importantes en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques, les valeurs PDD_{EQH} sont calculées pour les deux effets critiques proposés, comme suit :

$$PDD_{EQH} = \frac{X \text{ mg/kg p.c. par jour}}{CA_{FI}}$$

où :

- X mg/kg p.c. par jour est le point de départ associé à la NOAEL pour l'hypertrophie hépatocellulaire ou les changements au niveau des hormones thyroïdiennes décrits ci-dessus;
- CA_{FI} est le facteur d'ajustement propre à la dose et à l'espèce approprié (comme il est décrit à la section 8.6.2).

Deux valeurs CA_{FI} différentes ont été appliquées pour les évaluations. Les deux LOAEL étaient de < 0,1 mg/kg p.c. par jour; par conséquent, la valeur CA_{FI} correspondante a été appliquée pour chaque espèce. Une valeur CA_{FI} de 14 a été utilisée pour les rats, et une valeur de 4 a été utilisée pour les singes, conformément à la description figurant à la section 8.6.

Au moyen de la valeur PDD_{EQH} calculée, les AQT non cancérogènes sont calculés comme suit :

$$AQT = \frac{X \text{ mg/kg p.c. par jour}}{FI}$$

où :

- X mg/kg p.c. par jour est le PDD_{EQH} calculé pour chaque effet critiqué, comme il est décrit ci-dessus;
- FI est le facteur d'incertitude composite, comme il est décrit ci-dessous.

Le facteur d'incertitude composite variait selon l'effet. Pour tous les PDD, un facteur d'incertitude interspèce de 2,5 a été utilisé pour ne tenir compte que de la composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interspèce par défaut, car les différences toxicocinétiques entre les animaux et les humains étaient déjà intégrées au moment du calcul du PDD_{EQH} . De même, des valeurs par défaut de 10 ont été appliquées au facteur d'incertitude intraespèce pour tous les PDD. La valeur par défaut a été considérée comme étant suffisante en l'absence de données sur les différences intraespèce. Bien que des différences pharmacocinétiques importantes soient présentes entre les espèces, le manque de données sur le mécanisme d'excrétion du SPFO empêche de mener des enquêtes afin de déterminer si la variabilité

pharmacocinétique serait également importante dans une population humaine. Dans la seule étude de demi-vie humaine du SPFO, la différence entre les valeurs les plus faibles et les plus élevées est de l'ordre de 10. Si d'autres études sur le SPFO indiquent systématiquement une différence de l'ordre de 10 dans les paramètres pharmacocinétiques au sein de la population, un facteur d'incertitude intraespèce plus élevé pourrait être justifié pour garantir que les différences pharmacodynamiques entre les humains sont également prises en compte de façon quantitative. Un facteur d'incertitude de 3 a également été appliqué pour tenir compte du fait que l'étude de 26 semaines chez le singe (Seacat et coll., 2002) – ce qui correspond seulement à une partie de la durée de vie de l'animal – était la plus longue période pendant laquelle les effets sur les taux d'hormones thyroïdiennes ont été étudiés. Une valeur de 3 a été sélectionnée plutôt que la valeur complète de 10, car les LOAEL dans les études chez le rat de plus courte durée étaient semblables à celles des études subchroniques; toutefois, un facteur d'incertitude pour les expositions subchroniques à chroniques était encore nécessaire, malgré cette observation, puisque la réanalyse des données par Santé Canada a révélé un effet temps-dose significatif pour les paramètres thyroïdiens. Le facteur d'incertitude n'était pas nécessaire pour l'hypertrophie hépatocellulaire, qui a été observée dans une étude de toxicité chronique.

Les PDD_{EQH} et les AQT pour chaque effet critique sur la santé ont été calculés et sont présentés au tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Calcul des PDD_{EQH} et des AQT liés aux effets non cancérogènes pour chaque effet critique sur la santé

Étude	Hypertrophie hépatocellulaire Butenhoff et coll., 2012b	Modifications des taux d'hormones thyroïdiennes Seacat et coll., 2002
NOAEL (mg/kg p.c. par jour)	0,021	0,03
CA _{FI}	14	4
PDD_{EQH} (mg/kg p.c. par jour)	0,0015	0,0075
FI composite	25	75
AQT (mg/kg p.c. par jour)	0,00006	0,0001

Les AQT calculés pour les deux effets critiques sont semblables, mais la valeur pour l'hypertrophie hépatocellulaire chez le rat est légèrement plus faible. Pour cette raison, l'hypertrophie hépatocellulaire est utilisée comme la base de l'AQT, qui est confirmé de manière quantitative par l'AQT pour les effets sur la glande thyroïde chez le singe. Il convient de noter que nous avons utilisé une approche NOAEL, après avoir envisagé d'utiliser une approche BMD pour l'hypertrophie hépatocellulaire seulement, puisque les données sur les modifications des hormones thyroïdiennes ne se prêtaient pas à une modélisation BMD. En résumé, les valeurs BMD₁₀ et BMDI₁₀ ont été calculées pour l'hypertrophie hépatocellulaire chez les rats mâles. Parmi les modèles qui fournissaient une adaptation raisonnable, la valeur BMDI₁₀ la plus faible était de 0,044 mg/kg p.c. par jour, ce qui correspond au double de la NOAEL. Dans l'intérêt de la protection de la santé humaine et en raison de l'incertitude relative à la demi-vie du SPFO chez l'humain, nous avons déterminé que l'approche BMD ne fournissait pas une base sûre pour l'évaluation des risques. Par conséquent, en utilisant l'approche NOAEL pour l'hypertrophie hépatocellulaire, la VBS pour l'eau potable peut être calculée comme suit :

$$\text{VBS} = \frac{0,00006 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{1,5 \text{ L/jour}}$$

$$= 0,00056 \text{ mg/L}$$

$$\approx 0,0006 \text{ mg/L (0,6 } \mu\text{g/L)}$$

où :

- 0,00006 mg/kg p.c. par jour correspond à l'AQT calculé ci-dessus;
- 70 kg correspond au poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,2 est le facteur d'attribution par défaut pour l'eau potable, utilisé en tant que « valeur seuil », étant donné que l'eau potable n'est pas une source importante d'exposition et qu'il y a des preuves de présence généralisée dans au moins un autre milieu (air, aliments, sol ou produit de consommation) (Krishnan et Carrier, 2013).
- 1,5 L/jour correspond au volume quotidien d'eau consommée par un adulte; l'exposition par voie cutanée et par inhalation lors d'un bain ou d'une douche n'est pas jugée importante (comme il est décrit à la section 5.7).

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

La VBS pour l'évaluation des effets non cancérogènes, qui était de 0,0006 mg/L et qui avait été établie en fonction de changements histologiques dans le foie des rats, est plus conservatrice que la VBS pour les tumeurs hépatocellulaires de 0,01 mg/L. La VBS de 0,0006 mg/L qui a été calculée pour les effets non cancérogènes est donc considérée comme conférant une protection suffisante contre les effets cancérogènes du SPFO.

10.4 Application de l'approche additive

Conformément au principe de précaution, les données actuellement disponibles soutiennent l'adoption d'une approche additive pour le SPFO et l'APFO dans les situations d'évaluation où ces deux substances sont présentes simultanément dans l'eau potable. Étant donné que le SPFO et l'APFO sont les principales SPFA détectées dans les échantillons d'eau au Canada et qu'il existe peu de données toxicologiques sur les SPFA autres que le SPFO et l'APFO, l'approche additive n'a pas été étendue à d'autres SPFA. Parmi les approches additives actuellement disponibles pour l'évaluation des risques (soit l'indice de danger, l'indice du point de départ, l'indice des marges d'exposition combinées, la somme des unités toxiques et les facteurs de puissance relative ou facteurs d'équivalence de toxicité; Meek et coll., 2011; SCHER, 2012; OMS, 2017), l'indice de danger est considéré comme l'approche permettant le mieux de protéger la santé en ce qui concerne le SPFO et l'APFO. L'indice de danger est la somme des quotients de danger (soit le rapport entre l'exposition et la valeur de référence) de chacune des composantes à évaluer (SCHER, 2012; OMS, 2017). Lorsque l'indice de danger est inférieur à 1, le risque combiné est jugé acceptable, mais une valeur supérieure à 1 indique un risque possible pour la santé. L'indice de danger est l'approche à privilégier dans le cas des substances chimiques pour lesquelles on dispose de données toxicologiques de grande qualité (p. ex. données sur la relation dose-réponse et sur les dangers pour la santé) qui rendent compte des connaissances scientifiques et des effets toxiques associés à chacune des substances; de plus, cette approche est transparente et facile à appliquer (Meek et coll., 2011; SCHER, 2012; OMS, 2017), même s'il est probable qu'elle entraîne une surestimation du risque (Boobis, 2009; Meek et coll., 2011). En outre, la valeur de cette approche a été établie pour l'évaluation des risques combinés du SPFO et de l'APFO (Ludwicki et coll., 2015) et de 17 substances perfluoroalkylées (Borg et coll., 2013). Borg et coll. (2013) ont indiqué que leur évaluation de 17 congénères perfluoroalkylés doit être considérée comme conservatrice, étant donné que l'utilisation de l'indice de danger est

susceptible d'entraîner une surestimation du risque (Boobis, 2009; Meek et coll., 2011) et que l'on dispose de peu de données toxicologiques sur la plupart des congénères; par conséquent, il est nécessaire de recourir à des extrapolations à partir des congénères les plus proches ayant des chaînes de carbone plus longues (en supposant que le potentiel toxique est proportionnel à la longueur de la chaîne de carbone). De même, Ludwicki et coll. (2015) ont mentionné qu'en raison du manque de données toxicologiques sur des congénères autres que le SPFO et l'APFO, ces autres congénères n'ont été pris en compte dans aucune des évaluations des risques cumulatifs associés aux 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. Le calcul s'effectue comme suit :

$$\frac{\text{concentration SPFO}}{\text{CMA}_{\text{SPFO}}} + \frac{\text{concentration APFO}}{\text{CMA}_{\text{APFO}}} < 1$$

ou

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

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 le SPFO. La valeur de ce LHA a été établie d'après une NOAEL de 0,1 mg/kg p.c. par jour pour la diminution du poids corporel des petits à la suite de l'exposition maternelle au SPFO par gavage oral pendant six semaines, avant et pendant la gestation (Luebker et coll., 2005a). Une dose de référence de 0,00002 mg/kg p.c. par jour (0,02 µg/kg p.c. par jour) a été établie en appliquant une modélisation pharmacocinétique aux concentrations sériques de SPFO afin de calculer une dose équivalente chez l'humain (DEH) (équivalant à un facteur d'incertitude de 196, de la NOAEL vers la DEH, pour tenir compte des différences toxicocinétiques interspèces). Un facteur d'incertitude de 30 (10 pour les différences intraespèce et 3 pour les différences toxicodynamiques interspèces) a été appliqué à la DEH. De plus, lorsque le SPFO et l'APFO se trouvent simultanément 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 (Australia Department of Health, 2017) a établi une VBS pour la qualité de l'eau potable de 0,07 µg/L (0,000 07 mg/L) pour le SPFO d'après un AQT calculé par la Food Standards Australia and New Zealand (FSANZ, 2017). Cette valeur pour la qualité de l'eau potable a été établie d'après une NOAEL de 0,1 mg/kg p.c. par jour pour la diminution du poids corporel des petits à la suite de l'exposition maternelle au SPFO par gavage oral pendant six semaines, avant l'accouplement et pendant la gestation (Luebker et coll., 2005a).

Un AQT de 0,000 02 mg/kg p.c. par jour (0,02 µg/kg p.c. par jour) a été établi en appliquant une modélisation pharmacocinétique aux concentrations sériques de SPFO afin de calculer une DEH (équivalent à un facteur d'incertitude de 167, de la LOAEL vers la DEH, pour tenir compte des différences toxicocinétiques interspèces). Un facteur d'incertitude supplémentaire 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 recommandée pour l'eau potable de 0,07 µg/L a été établie en fonction d'un poids corporel de 70 kg, d'une consommation de 2 L d'eau par jour et d'un facteur d'attribution de 0,1. De plus, lorsque le SPFO et le PFHxS, un autre acide sulfonique perfluoroalkylé, sont tous deux présents, le ministère de la Santé de l'Australie recommande de comparer la somme des concentrations de SPFO et de PFHxS à la valeur recommandée de 0,07 µg/L.

Une ligne directrice pour l'eau potable de 0,3 µg/L (0,0003 mg/L) a été calculée par la UK Health Protection Agency (UK HPA, 2007; 2009) d'après un AQT de 300 ng/kg p.c. par jour (0,3 µg/kg p.c. par jour) auparavant calculé par le UK Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (UK COT, 2006). Cet AQT a été établi selon un point de départ (0,03 mg/kg p.c. par jour) correspondant à une NOAEL pour des concentrations sériques de T3 plus faibles chez des singes exposés pendant 26 semaines (Thomford, 2002; Seacat et coll., 2002), divisé par un facteur d'incertitude de 100 (pour les écarts intraespèce et interspèces). La recommandation relative à l'eau potable (0,3 µg/L) a été calculée à partir de cet AQT au moyen d'un facteur d'attribution de 10 %, d'un poids corporel de 10 kg et d'un taux d'ingestion d'eau d'un litre par jour pour un enfant d'un an (UK HPA, 2007).

Dans leur 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 150 ng/kg p.c. par jour (0,15 µg/kg p.c. par jour) d'après une NOAEL de 0,03 mg/kg p.c. par jour (associée à une concentration plasmatique de 13 200 ng/mL chez les femelles) (EFSA, 2008). Cette NOAEL a été choisie dans le cadre d'une étude par voie alimentaire chez des singes cynomolgus; des changements au niveau des lipides et des hormones thyroïdiennes ont été observés à la plus forte dose suivante (0,15 mg/kg p.c. par jour) (Seacat et coll., 2002). La NOAEL a été divisée par un facteur d'incertitude de 200 (×10 pour les différences interspèces, ×10 pour les différences intraespèce et ×2 pour tenir compte des incertitudes liées à la durée relativement courte de l'étude principale et à la cinétique de la dose interne).

11.0 Justification

Le SPFO est un composé anthropique qui était utilisé pour rendre des surfaces et des applications en papier – comme les moquettes et les tapis, les tissus et le rembourrage – hydrofuges, antisalissantes ou imperméables aux graisses. Il était également utilisé dans des applications chimiques spécialisées, notamment dans les mousses extinctrices, les liquides hydrauliques et les détachants pour tapis. Le SPFO n'est plus fabriqué, importé, vendu, offert à la vente ou utilisé au Canada, à moins d'être présent de manière fortuite, sous réserve d'exemptions et dans certaines conditions (p. ex. liquides hydrauliques utilisés dans le domaine de l'aviation). En raison de sa nature extrêmement persistante, le SPFO est encore présent dans l'environnement. Les Canadiens peuvent être exposés au SPFO présent dans les aliments, les produits de consommation, la poussière et l'eau potable. Les principales sources de SPFO devraient être les aliments et les produits de consommation; toutefois, la proportion de l'exposition par l'eau potable peut être plus élevée chez les personnes vivant dans des régions où l'eau potable est

contaminée. En raison de ses propriétés physico-chimiques, l'exposition au SPFO par inhalation et par voie cutanée lors d'une douche ou d'un bain devrait être négligeable.

La cancérogénicité du SPFO n'a pas été évaluée par le CIRC. L'exposition chronique au SPFO a été associée à des effets cancérogènes et non cancérogènes chez les animaux et les humains. On a calculé les VBS pour les deux effets, et les effets non cancérogènes ont donné une VBS plus faible et plus conservatrice.

Les études épidémiologiques ont montré des liens entre l'exposition au SPFO et différents effets non cancérogènes sur la santé, comme des effets sur la reproduction, le développement, et le système immunitaire. Toutefois, ces études ne peuvent pas être utilisées pour établir la VBS pour les effets non cancérogènes liés au SPFO en raison de leurs limites, y compris la conception des études, et les risques de biais et de confusion. Chez les animaux, les effets non cancérogènes observés aux plus faibles niveaux d'exposition comprennent des effets sur le système immunitaire, le foie et la glande thyroïde ainsi que la modification des taux sériques de lipides. Pour différentes raisons décrites à la section 10.2, l'hypertrophie hépatocellulaire (effets sur le foie) chez le rat constitue le paramètre le plus approprié pour établir une VBS pour le SPFO et ce paramètre est étayé sur le plan quantitatif par la valeur estimée pour les effets sur la thyroïde chez le singe. Selon l'approche de l'AQT, une VBS de 0,0006 mg/L (0,6 µg/L) a été calculée pour les effets non cancérogènes du SPFO d'après les effets sur le foie observés chez le rat. Cette VBS est considérée comme conférant une protection suffisante contre les effets cancérogènes et non cancérogènes du SPFO.

Une concentration maximale acceptable (CMA) de 0,0006 mg/L (0,6 µg/L) est établie pour le SPFO présent dans l'eau potable. La CMA pour le SPFO peut être mesurée au moyen des méthodes d'analyse disponibles et peut être respectée grâce aux technologies de traitement municipales et résidentielles actuelles.

Toutefois, lorsqu'on détecte du SPFO dans l'eau potable, on y trouve souvent d'autres SPFA, notamment l'APFO. À l'heure actuelle, les données scientifiques sont insuffisantes pour élaborer des recommandations visant les SPFA autres que le SPFO et l'APFO. Compte tenu de la similitude des effets sur la santé servant à établir les CMA pour le SPFO et l'APFO, de la caractérisation détaillée de leur toxicité et de leur toxicocinétique, ainsi que du nombre limité de données sur les risques et les incertitudes liés aux autres SPFA, les connaissances scientifiques actuelles soutiennent l'adoption d'une approche additive pour le SPFO et l'APFO, mais ne permettent pas de justifier l'utilisation de cette approche pour d'autres SPFA. Par conséquent, lorsque le SPFO et l'APFO sont tous deux détectés dans l'eau potable, la meilleure façon de protéger la santé humaine consiste à évaluer les deux substances ensemble, en veillant à ce que la somme des concentrations décelées d'APFO et de SPFO par rapport aux CMA correspondantes 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 nécessaire.

12.0 Références

3M Company (1996). Determination of physico-chemical properties of sample D-1. AR226-0973. [Cité dans Martin et coll. (2010)].

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 (2001). Soil adsorption/desorption study of potassium perfluorooctanesulfonate (PFOS). Laboratory project number E00-1311. EPA Docket AR226-1030a030. 3M Environmental Laboratory, St. Paul, Minnesota. [Cité dans Beach et coll. (2006)].

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

Abbott, B.D., Wolf, C.J., Das, K.P., Zehr, R.D., Schmid, J.E., Lindstrom, A.B., et coll. (2009). Developmental toxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS) is not dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR alpha) in the mouse. *Reprod Toxicol*, 27(3–4): 258–265.

Abe, T., Baba, H., Itoh, E. and 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.

Alexander, B.H. et Olsen, G.W. (2007). Bladder cancer in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. *Ann. Epidemiol.*, 17(6): 471–478.

Alexander, B.H., Olsen, G.W., Burris, J.M., Mandel, J.H. et Mandel, J.S. (2003). Mortality of employees of a perfluorooctanesulphonyl fluoride manufacturing facility. *Occup. Environ. Med.*, 60(10): 722–729.

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 Dans : *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.

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.

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

Austin, M.E., Kasturi, B.S., Barber, M., Kannan, K., MohanKumar, P.S. et MohanKumar, S.M. (2003). Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats. *Environ. Health Perspect.*, 111(12): 1485–1489.

Australian Department of Health (2017). Health based guidance values for PFAS. For use in site investigations in Australia. Australian Government, 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. Sixième édition. James K. Edzwald, Éditeur. American Water Works Association and McGraw-Hill. Denver, Colorado.

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.

Bannasch, P. (2003). Comments on R. Karbe and R.L. Kerlin (2002). Cystic degeneration/spongiosis hepatitis (*Toxicol. Pathol.*, 30(2), 216–227). *Toxicol. Pathol.*, 31: 566–570.

Bannasch, P. et Zerban, H. (1997). Spongiosis hepatitis and spongiotic pericytoma, rat. Dans : Jones, T.C., Popp, J.A. et Mohr, U. (eds.) Digestive System. Deuxième édition. Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Springer-Verlag, Berlin.

Beach, S.A., Newsted, J.L., Coady, K. et Giesy, J.P. (2006). Ecotoxicological evaluation of Perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 186: 133–174.

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.

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.

Benskin, J.P., De Silva, A.O., Martin, L.J., Arseneault, G., McCrindle, R., Riddell, N. et coll. (2009). Disposition of perfluorinated acid isomers in Sprague-Dawley rats; part 1: single dose. *Environ. Toxicol. Chem.*, 28(3):542–554.

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. Bioanal. Chem.*, 400:1625–1635.

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.

- Bieseimer, J.A. et Harris, D.L. (1974). Eye and skin irritation report on sample T-1117. Report. Project No. 4102871, WARF Institute Inc. [Cité dans OCDE (2002); EFSA (2008)].
- Bijland, S., Rensen, P.C.N., Pieterman, E.J., Maas, A.C.E., van der Hoorn, J.W., van Erk, M.J., Havekes, L.M., van Dijk, K.W., Chang, S.-C., Ehresman, D.J., Butenhoff, J.L. et Princen, H.M.G. (2011). Perfluoroalkyl sulfonates cause alkyl chain length-dependent hepatic steatosis and hypolipidemia mainly by impairing lipoprotein production in APOE*3-leiden CETP mice. *Toxicol. Sci.*, 123: 290–303.
- Bio/Dynamics, Inc. (1979). An acute inhalation toxicity study of T-2306 CoC in the rat. # 78-7185. [Cité dans Santé Canada (2006)].
- Bloom, M.S., Kannan, K., Spliethoff, H.M., Tao, L., Aldous, K.M. et Vena, J.E. (2010). Exploratory assessment of perfluorinated compounds and human thyroid function. *Physiol. Behav.*, 99(2): 240–245.
- Bogdanska, J., Borg, D., Sundström, M., Bergström, U., Halldin, K., Abedi-Valugerdi, M., Bergman, A., Nelson, B., Depierre, J. et Nobel, S. (2011). Tissue distribution of ³⁵S-labelled perfluorooctane sulfonate in adult mice after oral exposure to a low environmentally relevant dose or a high experimental dose. *Toxicology*, 284(1–3):54–62.
- 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.
- Borg, D., Bogdanska, J., Sundström, M., Nobel, S., Hakansson, H., Bergman, Å., DePierre, J.W., Halldin, K. et Bergström, U. (2010). Tissue distribution of (35)S-labelled perfluorooctane sulfonate (PFOS) in C57Bl/6 mice following late gestational exposure. *Reprod Toxicol*, 30(4): 558–65.
- 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.
- Boulanger, B., Peck, A.M., Schnoor, J.L. et Hornbuckle, K.C. (2005). Mass budget of perfluorooctane surfactants in Lake Ontario. *Environ Sci Technol*, 39: 74–79. Cité dans EFSA (2008).
- 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.
- Brooke, D., Footitt, A. et Nwaogu, T.A. (2004). Environmental risk evaluation report: Perfluorooctanesulphonate (PFOS). Disponible à : www.pops.int/documents/meetings/poprc/submissions/Comments_2006/sia/pfos.uk.risk.eval.report.2004.pdf
- 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.
- Butenhoff, J.L., Ehresman, D.J., Chang, S.C., Parker, G.A. et Stump, D.G. (2009). Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: developmental neurotoxicity. *Reprod Toxicol.*, 27(3–4): 319–330.
- Butenhoff, J.L., Pieterman, E., Ehresman, D.J., Gorman, G.S., Olsen, G.W., Chang, S.C. et Princen, H.M. (2012a). Distribution of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate into human plasma lipoprotein fractions. *Toxicol. Lett.*, 210(3):360–365.
- Butenhoff, J.L., Chang, S.C., Olsen, G.W. et Thomford, P.J. (2012b). Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Toxicology*, 293(1–3): 1–15.
- 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.
- Campbell, J.L., Jr. et Clewell, H.J., III. (2013). Report on the perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) kinetic models and dosimetry. Rapport final soumis à Santé 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.
- Case, M.T., York, R.G. et Christian, M.S. (2001). Rat and rabbit oral developmental toxicology studies with two perfluorinated compounds. *Int. J. Toxicol.*, 20(2): 101–109.[Cité dans EFSA (2008)].
- CCN (2015). Répertoire des organismes de certification accrédités. Conseil canadien des normes. Disponible à : www.scc.ca/fr/accreditation/product-process-and-service-certification/directory-of-accredited-clients
- Chan, E., Burstyn, I., Cherry, N., Bamforth, F. et Martin, J.W. (2011). Perfluorinated acids and hypothyroxinemia in pregnant women. *Environ. Res.*, 111(4): 559–564.
- Chang, S.C., Thobodeaux, J.R., Eastvold, M.L., Ehresman, D.J., Bjork, J.A., Froehlich, J.W., Lau, C., Singh, R.J., Wallace, K.B. et Butenhoff, J.L. (2008). Thyroid hormone status and pituitary function in adult rats given oral doses of perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Toxicol.*, 243: 330–339.
- Chang, S.C., Ehresman, D.J., Bjork, J.A., Wallace, K.B., Parker, G.A., Stump, D.G. et Butenhoff, J.L. (2009). Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: toxicokinetics, thyroid hormone status, and related gene expression. *Reprod. Toxicol.*, 27(3–4):387–399.
- Chang, S.C., Noker, P.E., Gorman, G.S., Gibson, S.J., Hart, J.A., Ehresman, D.J. et Butenhoff, J.L. (2012). Comparative pharmacokinetics of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats, mice, and monkeys. *Reprod. Toxicol.*, 33(4):428–440.
- Château-Degat, M.L., Pereg, D., Dallaire, R., Ayotte, P., Dery, S. et Dewailly, E. (2010). Effects of perfluorooctanesulfonate exposure on plasma lipid levels in the Inuit population of Nunavik (Northern Quebec). *Environl Resl*, 110(7): 710–717.
- 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.
- Chen, T., Zhang, L., Yue, J.Q., Lv, Z.Q., Xia, W., Wan, Y.J., et coll. (2012). Prenatal PFOS exposure induces oxidative stress and apoptosis in the lung of rat off-spring. *Reprod Toxicol.*, 33(4): 538–45.
- Christensen, K.Y., Maisonet, M., Rubin, C., Holmes, A., Calafat, A.M., Kato, K. et coll. (2011). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ. Int.*, 37(1): 129–135.
- Christian, M.S., Hoberman, A.M. et York, R.G. (1999). combined oral (gavage) fertility, developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of pfos in rats. Sponsor Study No. 6295-9. Protocol number 418-008. Argus Research Laboratories, Inc., Horsham, PA U.S EPA. Docket 8EHQ-0200-00374. (aussi cité sous Argus Research Laboratories, Inc.). [Cité dans OCDE (2002); Santé Canada (2006); EFSA (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.
- Corning Hazleton Inc. (1997). Final report: Primary eye irritation/corrosion study of T-6684 in rabbits (OCDE Guidelines). # 61101151. [Cité dans Santé Canada (2006)].
- 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.
- 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.
- Dallaire, R., Dewailly, E., Pereg, D., Dery, S. et Ayotte, P. (2009). Thyroid function and plasma concentrations of polyhalogenated compounds in Inuit adults. *Environ. Health Perspect.*, 117(9):1380–1386.
- De Silva, A.O., Benskin, J.P., Martin, L.J., Arseneault, G., McCrindle, R., Riddell, N., Martin, J.W. et Mabury, S.A. (2009). Disposition of perfluorinated acid isomers in Sprague-Dawley rats; Part 2: Subchronic dose. *Environ. Toxicol. Chem.*, 28(3): 555–567.
- 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 OCDE (2008)].
- Delahunty, C., Falconer, S., Hume, R., Jackson, L., Midgley, P., Mirfield, M., Ogston, S., Perra, O., Simpson, J., Watson, J., Willatts, P., Williams, F. et the Scottish Preterm Thyroid Group. (2010). Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95(11): 4898–4908.
- 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.
- 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. Ébauche de rapport. (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.
- 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.

- Dong, G.H., Zhang, Y.H., Zheng, L., Liu, W., Jin, Y.H. et He, Q.C. (2009). Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice. *Arch Toxicol.*, 83(9): 805–815.
- Dong, G.H., Liu, M.M., Wang, D., Zheng, L., Liang, Z.F. et Jin, Y.H. (2011). Sub-chronic effect of perfluorooctanesulfonate (PFOS) on the balance of type 1 and type 2 cytokine in adult C57BL6 mice. *Arch Toxicol.*, 85(10): 1235–1244.
- Dong, G.H., Wang, J., Zhang, Y.H., Liu, M.M., Wang, D., Zheng, L. et coll. (2012a). Induction of p53-mediated apoptosis in splenocytes and thymocytes of C57BL/6 mice exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 264(2): 292–299.
- Dong, G.H., Zhang, Y.H., Zheng, L., Liang, Z.F., Jin, Y.H. et He, Q.C. (2012b). Subchronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on inflammation in adult male C57BL/6 mice. *Environ. Toxicol.*, 27(5): 285–296.
- Dong, G.H., Tung, K.Y., Tsai, C.H., Liu, M.M., Wang, D., Liu, W. et coll. (2013). Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case–control study of taiwanese children. *Environ. Health Perspect.*, 121(4): 507–513.
- 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. Présenté dans le cadre de la 2012 AWWA Annual Conference in Dallas, TX, June 10 -14, 2012. 2012 Annual Conference Proceedings. American Water Works Association, Catalog No. ACE_0076609.
- 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., Chang, S.C., Ehresman, D.J., Noker, P.E., et coll. (2012a). Evaluation of hepatic and thyroid responses in male Sprague Dawley rats for up to eighty-four days following seven days of dietary exposure to potassium perfluorooctanesulfonate. *Toxicology*, 293(1–3): 30–40.
- Elcombe, C.R., Elcombe, B.M., Foster, J.R., Chang, S.C., Ehresman, D.J. et Butenhoff, J.L. (2012b). Hepatocellular hypertrophy and cell proliferation in Sprague-Dawley rats from dietary exposure to potassium perfluorooctanesulfonate results from increased expression of xenosensor nuclear receptors PPAR α and CAR/PXR. *Toxicology*, 293(1–3): 16–29.
- Emmett, E.A., Shofer, F.S., Zhang, H., Freeman, D., Desai, C. et Shaw, L.M. (2006). Community exposure to perfluorooctanoate: Relationships between serum concentrations and exposure sources. *J. Occup. Environ. Med.*, 48: 759–770.
- 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.
- Era, S., Harada, K.H., Toyoshima, M., Inoue, K., Minata, M., Saito, N., et coll. (2009). Cleft palate caused by perfluorooctane sulfonate is caused mainly by extrinsic factors. *Toxicology*, 256(1–2): 42–47.
- 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.
- Fair, P.A., Driscoll, E., Mollenhauer, M.A., Bradshaw, S.G., Yun, S.H., Kannan, K., et coll. (2011). Effects of environmentally-relevant levels of perfluorooctane sulfonate on clinical parameters and immunological functions in B6C3F1 mice. *J. Immunotoxicol.*, 8(1): 17–29.
- 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.
- 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 Dans : *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.
- Franko, J., Meade, B.J., Frasch, 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.
- 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.
- Fuentes, S., Colomina, M.T., Vicens, P. et Domingo, J.L. (2007a). Influence of maternal restraint stress on the long-lasting effects induced by prenatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) in mice. *Toxicol. Lett.*, 171(3): 162–170.
- Fuentes, S., Colomina, M.T., Vicens, P., Franco-Pons, N. et Domingo, J.L. (2007b). Concurrent exposure to perfluorooctane sulfonate and restraint stress during pregnancy in mice: effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Toxicol. Sci.*, 98(2): 589–598.
- Fuentes, S., Vicens, P., Colomina, M.T. et Domingo, J.L. (2007c). Behavioral effects in adult mice exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS). *Toxicology*, 242(1–3): 123–129.
- 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.
- Gallo, V., Leonardi, G., Genser, B., Lopez-Espinosa, M.J., Frisbee, S.J., Karlsson, L. et coll. (2012). Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Environ. Health Perspect.*, 120(5): 655–660.
- 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 cite dans Stahl et coll., 2011].
- Gilbert, M.E., Rovet, J., Chen, Z. et Koibuchi, N. (2012). Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*, 33: 842–852.
- 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. *Chemi. 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.
- Goldenthal, E.I., Jessup, D.C., Geil, R.G. et Mehring, J.S. (1978a). Ninety-day subacute rat toxicity study. Study No. 137-085. International Research and Development Corporation. [Cité dans OCDE (2002); EFSA (2008); Santé Canada (2012)].

- Goldenthal, E.I., Jessup, D.C., Geil, R.G. et Mehring, J.S. (1978b). Ninety-day subacute rhesus monkey toxicity study. Study No. 137-092. International Research and Development Corporation. [Cité dans OCDE (2002); EFSA (2008); Santé Canada (2012)].
- 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.
- Gortner, E.G. (1980). Oral teratology study of FC-95 in rats. Safety Evaluation Laboratory and Riker Laboratories, Inc. Experiment Number: 0680TR0008, December. [Cité dans OCDE (2002); EFSA (2008); Santé Canada (2012)].
- 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. Erratum 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.
- Grasty, R.C., Bjork, J.A., Wallace, K.B., Wolf, D.C., Lau, C.S. et Rogers, J.M. (2005). Effects of prenatal perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure on lung maturation in the perinatal rat. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 74(5): 405–416. Erratum dans : *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 77(1):87: Wolf, DC [ajouté].
- Grasty, R.C., Grey, B.E., Lau, C.S. et Rogers, J.M. (2003). Window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate (PFOS)-induced neonatal mortality in the rat. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 67(5): 315. Meeting abstract.
- Greiner, A. et Wendorff, J. (2007). Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46: 5670–5703.
- Gump, B.B., Wu, Q., Dumas, A.K. et Kannan, K. (2011). Perfluorochemical (PFC) exposure in children: associations with impaired response inhibition. *Environ. Sci. Technol.*, 45(19): 8151–8159.
- Guruge, K.S., Hikono, H., Shimada, N., Murakami, K., Hasegawa, J., Yeung, L.W., et coll. (2009). Effect of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on influenza A virus-induced mortality in female B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Sci.*, 34(6): 687–691.
- 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.

- 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.
- 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.
- Hatfield, T.L. (1999). Study of the stability of MeFOSEA in aqueous buffers using gas chromatography with atomic emission detection. AR226-0380. [Cité dans Martin et coll. (2010)].
- Hazleton Laboratories America Inc. (1987). Primary eye irritation study in rabbits — method, summary, raw data appendix. # 70100355, sample T-4016. [Cité dans Santé Canada (2006)].
- Hazleton Wisconsin Inc. (1994). Final report: Primary eye irritation/corrosion study of PFOS (T-5898) in rabbits (OCDE Guidelines). # 40200470. [Cité dans Santé Canada (2006)].
- Herzke, D., Olsson, E. et Posner, S. (2012). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in consumer products in Norway—a pilot study. *Chemosphere*, 88(8): 980–987.
- Higgins, C.P. et Luthy, R.G. (2006). Sorption of perfluorinated surfactants on sediments. *Environ. Sci. Technol.* 40: 7251–7256.
- 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.
- 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., Sarraf, 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.
- Inoue, K., Okada, F., Ito, R., Kato, S., Sasaki, S., Nakajima, S. et coll. (2004). Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ. Health Perspect.*, 112(11): 1204–1207. [Cité dans EFSA (2008)].
- 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.
- Jacquet, N., Maire, M.A., Landkocz, Y. et Vasseur, P. (2012). Carcinogenic potency of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on Syrian hamster embryo (SHE) cells. *Arch. Toxicol.*, 86(2): 305–314.
- Jahnke, A. et Berger, U. (2009). Trace analysis of per- and polyfluorinated alkyl substances in various matrices-How do current methods 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.
- Joensen, U.N., Bossi, R., Leffers, H., Jensen, A.A., Skakkebaek, N.E. et Jørgensen, N. (2009). Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ. Health Perspect.*, 117(6): 923–927.
- 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. Dans : 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.

- 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.
- Kannan, K., Corsolini, S., Falandysz, J., Fillmann, G., Kumar, K.S., Loganathan, B.G. et coll. (2004). Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries. *Environ. Sci. Technol.*, 38(17):4489–4495. [Cité dans Santé Canada (2006)].
- Karbe, E. et Kerlin, R.L. (2002). Cystic degeneration/spongiosis hepatitis in rats. *Toxicol. Pathol.*, 30(2): 216–227.
- 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.
- Kawamoto, K., Oashi, T., Oami, K., Liu, W., Jin, Y., Saito, N. et coll. (2010). Perfluorooctanoic acid (PFOA) but not perfluorooctane sulfonate (PFOS) showed DNA damage in comet assay on *Paramecium caudatum*. *J. Toxicol. Sci.*, 35(6): 835–841.
- Kawamoto, K., Sato, I., Tsuda, S., Yoshida, M., Yaegashi, K., Saito, N., et coll. (2011). Ultrasonic-induced tonic convulsion in rats after subchronic exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS). *J. Toxicol. Sci.*, 36(1): 55–62.
- Keil, D.E., Mehlmann, T., Butterworth, L. et Peden-Adams, M.M. (2008). Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicol. Sci.*, 103(1): 77–85.
- Kemper, R.A. (2003). Perfluorooctanoic acid: Toxicokinetics in the rat. Association of Plastics Manufacturers 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.
- Kim, S., Choi, K., Ji, K., Seo, J., Kho, Y., Park, J., Hwang, I., Jeon, J., Yang, H. et Giesy, J.P. (2011a). Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environ. Sci. Technol.*, 45(17): 7465–7472.
- Kim, H.S., Jun Kwack, S., Sik Han, E., Seok Kang, T., Hee Kim, S. et Young Han, S. (2011b). Induction of apoptosis and CYP4A1 expression in Sprague-Dawley rats exposed to low doses of perfluorooctane sulfonate. *J. Toxicol. Sci.*, 36(2): 201–210.
- 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.
- 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. (2011b). Perfluorocarbon exposure, gender and thyroid function in the C8 Health Project. *J. Toxicol. Sci.*, 36(4): 403–410.
- Koibuchi, N. et Chin, W.W. (2000). Thyroid hormone action and brain development. *Trends Endocrinol. Metab.*, 11(4): 123–128.
- 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., Vais, N. et Benoit, F.M. (2004). A pilot study on the determination of perfluorooctanesulfonate and other perfluorinated compounds in blood of Canadians. *J. Environ. Monit.*, 6(6): 540–545.
- 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)].
- La Rocca, C., Alessi, E., Bergamasco, B., Caserta, D., Ciardo, F., Fanello, E., Focardi, S., Guerranti, C., Stecca, L., Moscarini, M., Perra, G., Tait, S., Zaghì, C. et Mantovani, A. (2012). Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: preliminary results of the PREVIENI project. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 215(2): 206–211.
- 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., Rogers, J.M., Grey, B.E., Stanton, M.E., Butenhoff, J.L. et Stevenson, L.A. (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. *Toxicol. Sci.*, 74(2):382–392.
- 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.
- Lefebvre, D.E., Curran, I., Armstrong, C., Coady, L., Parenteau, M., Liston, V., et coll. (2008). Immunomodulatory effects of dietary potassium perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure in adult Sprague–Dawley rats. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 71(23): 1516–1525.
- 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.
- 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, L., Liu, W., Song, J., Yu, H., Jin, Y., Oami, K. et coll. (2009a). A comparative study on oxidative damage and distributions of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in mice at different postnatal developmental stages. *J. Toxicol. Sci.*, 34(3): 245–254.
- Liu, L., Jin, Y.H., Wang, L., Yu, H.Y., Liu, W., Yu, Q.L. et coll. (2009b). [Effects of perfluorooctane sulfonate on learning and memory of rat pups]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* [Chinese journal of preventive medicine], 43(7): 622–627. Chinese paper. Abstract only.

- Liu, X., Liu, W., Jin, Y., Yu, W., Liu, L. et Yu, H. (2010a). Effects of subchronic perfluorooctane sulfonate exposure of rats on calcium-dependent signaling molecules in the brain tissue. *Arch. Toxicol.*, 84(6): 471–479.
- Liu, X., Liu, W., Jin, Y., Yu, W., Wang, F. et Liu, L. (2010b). Effect of gestational and lactational exposure to perfluorooctanesulfonate on calcium-dependent signaling molecules gene expression in rats' hippocampus. *Arch. Toxicol.*, 84(1): 71–79.
- 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.
- Long, Y., Wang, Y., Ji, G., Yan, L., Hu, F. et Gu, A. (2013). Neurotoxicity of perfluorooctane sulfonate to hippocampal cells in adult mice. *PLoS One*, 8(1): e54176.
- 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., Dhataria, 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.
- Lowen, M., Halldorson, T., Wang, F. et Tomy, Gregg. (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.
- Luebker, D.J., Case, M.T., York, R.G., Moore, J.A., Hansen, K.J. et Butenhoff, J.L. (2005a). Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology*, 215(1–2): 126–148.

- Luebker, D.J., York, R.G., Hansen, K.J., Moore, J.A. et Butenhoff, J.L. (2005b). Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose–response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology*, 215(1–2): 149–169.
- Maestri, L., Negri, S., Ferrari, M., Ghittori, S., Fabris, F., Danesino, P. et Imbriani, M. (2006). Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 20(18):2728–2734.
- 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 (2008b). Performance evaluation: Removal of perfluorochemicals (PFC's) with point-of-use (POU) water treatment devices. Rapport final, préparé par Philip C. Olsen and David J. Paulson, Water Science & Marketing, LLC pour le Minnesota Department of Health. Mai. 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. Janvier.
- MDH (2008d). Health risk limits for groundwater 2008 rule revision. Perfluorooctanate sulfonate. 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.
- Mendel, A. (1977). Technical report: Analytical methodology on FM 3422. AR226-0364. [Cité dans Martin et coll. (2010)].

- 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.
- 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.
- Mollenhauer, M.A., Bradshaw, S.G., Fair, P.A., McGuinn, W.D. et Peden-Adams, M.M. (2011). Effects of perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure on markers of inflammation in female B6C3F1 mice. *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng.*, 46(2): 97–108.
- 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 ¹⁹F 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.
- Morreale de Escobar, G., Jesús Obregón, M. et Escobar del Rey, F. (2004). Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur. J. Endocrinol.*, 151: U25–U37.
- 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.
- 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.
- NOTOX (1999). Exploratory 28-day oral toxicity study with telomer alcohol, telomer acrylate, [redacted confidential business information], PFHS and PFOS (positive control) by daily gavage in the rat followed by a 14/28-day recovery period. # 242933. [Cité dans Santé Canada (2006)].
- 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 60: Drinking water treatment chemical —health effects. NSF International, Ann Arbor, Michigan.

- NSF/ANSI (2017b). NSF International/American National Standards Institute Standard 61: Drinking water system components—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.
- OCDE (2002). Co-operation on existing chemicals hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. Environment directorate joint meeting of the chemicals committee and the working party on chemicals, pesticides and biotechnology. Disponible à : www.OECD.org/chemicalsafety/risk-assessment/2382880.pdf.
- 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.
- 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., Burlew, M.M., Hocking, B.B., Skratt, J.C., Burris, J.M. et Mandel, J.H. (2001). An epidemiologic analysis of episodes of care of 3M Decatur chemical and film plant employees, 1993–1998. Final Report May 18. [Cité dans EFSA (2008)].
- 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., Butenhoff, J.L. et Mandel, J.N. (2003b). Assessment of lipid, hepatic and thyroid function in relation to an occupational biologic limit value for perfluorooctanoate. 3M Company. Final Report. June 9. U.S. EPA AR226-1351.
- 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., 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. Organization 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., Chan, H.M., Moisey, J., Dabeka, R. et Tittlemier, S.A. (2009a). Historic dietary exposure to perfluorooctane sulfonate, perfluorinated carboxylates, and fluorotelomer unsaturated carboxylates from the consumption of store-bought and restaurant foods for the Canadian population. *J. Agric. Food Chem.*, 57(18): 8534–8544.
- Ostertag, S.K., Tague, B.A., Humphries, M.M., Tittlemier, S.A. et Chan, H.M. (2009b). Estimated dietary exposure to fluorinated compounds from traditional foods among Inuit in Nunavut, Canada. *Chemosphere*, 75(9): 1165–1172.

- 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 international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
- PISSC (2012). Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals. Harmonization Project Document No. 10. Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
- Pop, V.J., Kuijpers, J.L., van Baar, A.L., Verkerk, G., van Son, M.M., de Vijlder, J.J., Vulsma, T., Wiersinga, W.M., Drexhage, H.A. et Vader, H.L. (1999). Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin. Endocrinol.*, 50(2): 149–155.
- 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.
- 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. (2009a). 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., Xia, Z., Bogdanska, J., Chang, S.C., Ehresman, D.J., Butenhoff, J.L., et coll. (2009b). The atrophy and changes in the cellular compositions of the thymus and spleen observed in mice subjected to short-term exposure to perfluorooctanesulfonate are high-dose phenomena mediated in part by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha). *Toxicology*., 260(1–3):68–76.
- Qazi, M.R., Abedi, M.R., Nelson, B.D., DePierre, J.W. et Abedi-Valugerdi, M. (2010a). 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.
- Qazi, M.R., Nelson, B.D., Depierre, J.W. et Abedi-Valugerdi, M. (2010b). 28-Day dietary exposure of mice to a low total dose (7 mg/kg) of perfluorooctanesulfonate (PFOS) alters neither the cellular compositions of the thymus and

spleen nor humoral immune responses: does the route of administration play a pivotal role in PFOS-induced immunotoxicity? *Toxicology*, 267(1–3): 132–139.

Quinones, O. et Snyder, S. (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.

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.

Riker Laboratories Inc. (1981). Acute ocular irritation test with T-2997CoC in albino rabbits. # 0882EB0009. [Cité dans Santé Canada (2006)].

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.

Rogers, J.M., Ellis-Hutchings, R.G., Grey, B.E., Zucker, R.M., Norwood, J., Jr, Grace, C.E., Gordon, C.J. et Lau, C. (2014). Elevated blood pressure in offspring of rats exposed to diverse chemicals during pregnancy. *Toxicol. Sci.*, 137(2): 436–446.

Roosens, L., D'Hollander, W., Bervoets, L., Reynders, H., Van Campenhout, K., Cornelis, C., Reynders, H., Campenhout, K.V., Voogt, P.D. et Bervoets, L. (2010). Brominated flame retardants and perfluorinated chemicals, two groups of persistent contaminants in Belgian human blood and milk. *Environ Pollut.*, 158(8): 2546–2552.

Rosen, M.B., Schmid, J.R., Corton, J.C., Zehr, R.D., Das, K.P., Abbott, B.D. et Lau, C. (2010). Gene expression profiling in Wild-Type and PPAR α -null mice exposed to perfluorooctane sulfonate reveals PPAR α -independent effects. *PPAR Res.* 2010: 1–13.

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.

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 OCDE (2002); EFSA (2008)].

Sanexen Environmental Services Inc. (2013). Review of toxicological information on perfluorooctane sulfonate (PFOS) to be used in the technical document for drinking water guidelines. Rapport final soumis 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

Santé Canada. (2013c). Seacat reanalysis—statistical analysis of cynomolgus monkey data. Internal report. Santé Canada, Ottawa, Ontario.

Sato, I., Kawamoto, K., Nishikawa, Y., Tsuda, S., Yoshida, M., Yaegashi, K. et coll. (2009). Neurotoxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in rats and mice after single oral exposure. *J. Toxicol. Sci.*, 34(5): 569–574.

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

Schroeder, A.C. et Privalsky, M.L. (2014). Thyroid hormones, T3 and T4, in the brain. *Front. Endocrin.*, 5(40), 1–6.

Schultz, M., Barofsky, D. et 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.

Seacat, A.M., Thomford, P.J., Hansen, K.J., Clemen, L.A., Eldridge, S.R., Elcombe, C.R. et Butenhoff, J.L. (2003). Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctane sulfonate in rats. *Toxicology*, 183(1–3): 117–131. Erratum dans : *Toxicology*, 192(2–3):263–264.

Seacat, A.M., Thomford, P.J., Hansen, K.J., Olsen, G.W., Case, M.T. et Butenhoff, J.L. (2002). Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in Cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.*, 68(1): 249–264.

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. et 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. (2011). Perfluoroalkyl chemicals and chronic kidney disease in US adults. *Am. J. Epidemiol.*, 174(8): 893–900.

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.

So, M.K., Yamashita, N., Taniyasu, S., Jiang, Q., Giesy, J.P., Chen, K. et Lam, P.K. (2006). Health risks in infants associated with exposure to perfluorinated compounds in human breast milk from Zhoushan, China. *Environ. Sci. Technol.*, 40(9): 2924–2929. Comment dans : *Environ. Sci. Technol.*, 40(9): 2866–2867.

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., Watcharasi, P., Ruchirawat, M. et Satayavivad, J. (2015). Perfluorinated chemicals, PFOS and PFOA, enhance the estrogenic effects of 17 β -estradiol in T47D human breast cancer cells. *J. Appl. Toxicol.* Accepted for publication. DOI: 10.1002/jat.3210.
- Stahl, T., Mattern, D. et Brunn, H. (2011). Toxicology of perfluorinated compounds. *Environ. Sci. Europe*. 23: 38–90.
- 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., Tinker, S., Shankar, A. et Ducatman, A. (2010). 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. Comment 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.
- Summit Toxicology (2015). Interspecies extrapolation for perfluorooctyl sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA). Summit Toxicology, L.L.P. Rapport soumis à Santé 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.
- Sundström, M., Ehresman, D.J., Bignert, A., Butenhoff, J.L., Olsen, G.W., Chang, S.C. et Bergman, A. (2011). A temporal trend study (1972–2008) of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in pooled human milk samples from Stockholm, Sweden. *Environ. Int.*, 37(1):178–183.
- 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.
- Takacs, M.L. et Abbott, B.D. (2007). Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (α , β/δ , γ) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicol. Sci.*, 95(1): 108–117.
- 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., 3rd et Andersen, M.E. (2008). Time dependencies in perfluorooctylacids disposition in rat and monkeys: a kinetic analysis. *Toxicol. Lett.*, 177(1): 38–47.
- 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.
- Thibodeaux, J.R., Hanson, R.G., Rogers, J.M., Grey, B.E., Barbee, B.D., Richards, J.H., Butenhoff, J.L., Stevenson, L.A. et Lau, C. (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations. *Toxicol. Sci.*, 74(2): 369–381.
- Thomford, P. (2002). Final report: 104 week dietary chronic toxicity and carcinogenicity study with perfluorooctane sulfonic acid potassium salt (PFOS: T-6295) in rats. Cité dans EFSA (2008), Santé Canada (2012).
- 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 dans : *Environ Int.* 36(6): 647–648.
- Thompson, J., Eaglesham, G., Reungoat, J., Poussade, Y., Bartkow, M., Lawrence, M. et 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 dans : *Environ. Sci. Technol.*, 45(7):3192.
- 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 Santé 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.
- Turgeon O'Brien, H., Blanchet, R., Gagné, D., Lauzière, J., Vézina, C., Vaissière, E., Ayotte, P. et Déry, S. (2012). Exposure to toxic metals and persistent organic pollutants in Inuit children attending childcare centers in Nunavik, Canada. *Environ. Sci. Technol.*, 46(8): 4614–23. Erratum dans : *Environ. Sci. Technol.*, 46(14): 7926.
- 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). Benchmark dose technical guidance. Report No. EPA/100/R-12/001. Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- 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. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. 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. et 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., 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* 2009, 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.
- 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.
- Wan, H.T., Zhao, Y.G., Wong, M.H., Lee, K.F., Yeung, W.S., Giesy, J.P. et coll. (2011). Testicular signaling is the potential target of perfluorooctanesulfonate-mediated subfertility in male mice. *Biol. Reprod.*, 84(5): 1016–1023.
- Wang, F., Liu, W., Jin, Y., Dai, J., Yu, W., Liu, X. et coll. (2010). Transcriptional effects of prenatal and neonatal exposure to PFOS in developing rat brain. *Environ. Sci. Technol.*, 44(5): 1847–1853.
- Wang, F., Liu, W., Jin, Y., Dai, J., Zhao, H., Xie, Q. et coll. (2011a). Interaction of PFOS and BDE-47 co-exposure on thyroid hormone levels and TH-related gene and protein expression in developing rat brains. *Toxicol. Sci.*, 121(2): 279–291.
- Wang, F., Liu, W., Ma, J., Yu, M., Jin, Y. et Dai, J. (2012). Prenatal and neonatal exposure to perfluorooctane sulfonic acid results in changes in miRNA expression profiles and synapse associated proteins in developing rat brains. *Environ. Sci. Technol.*, 46(12): 6822–6829.
- Wang, Y., Liu, W., Zhang, Q., Zhao, H. et Quan, X. (2015). Effects of developmental perfluorooctane sulfonate exposure on spatial learning and memory ability of rats and mechanism associated with synaptic plasticity. *Food Chem. Toxicol.*, 76: 70–76.
- Wang, Y., Wang, L., Liang, Y., Qiu, W., Zhang, J., Zhou, Q., et coll. (2011b). Modulation of dietary fat on the toxicological effects in thymus and spleen in BALB/c mice exposed to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol. Lett.*, 204(2–3): 174–182.
- 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.
- Warf Institute Inc. (1975). Dermal and ocular irritation of PFOS (T-1166) in rabbits. # 5011023. [Cité dans Santé Canada (2006)].
- 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, J.M., Andersson, P.L., Lamoree, M.H., Leonards, P.E., van Leeuwen, S.P. et Hamers, T. (2009). Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicol. Sci.*, 109(2): 206–216.
- 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.
- Wetzel, L.T. (1983). Rat teratology study, T-3351, final report. Hazelton Laboratories America, Inc. Project Number: 154–160, December 19, 1983. US EPA AR-226 226-0014. (also cited as Hazleton Laboratories America, Inc.). [Cité dans OCDE (2002); EFSA (2008); Santé Canada (2012)].
- Whitworth, K.W., Haug, L.S., Baird, D.D., Becher, G., Hoppin, J.A., Skjaerven, R. et coll. (2012). Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology*, 23(2): 257–63. Comment 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.
- Williams, G.R. (2008). Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J. Neuroendocrinol.*, 20: 784–794.
- 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
- 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., 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.
- Wong, F., MacLeod, M., Mueller, J.F. et Cousins, I.T. (2014). Enhanced elimination of perfluorooctane sulfonic acid by menstruating women: evidence from population-based pharmacokinetic modeling. *Environ. Sci. Technol.*, 48: 8807–8814.
- Xia, W., Wan, Y., Li, Y.Y., Zeng, H., Lv, Z., Li, G. et coll. (2011). PFOS prenatal exposure induce mitochondrial injury and gene expression change in hearts of weaned SD rats. *Toxicology*, 282(1–2): 23–29.
- 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.

- Yahia, D., Tsukuba, C., Yoshida, M., Sato, I. et Tsuda, S. (2008). Neonatal death of mice treated with perfluorooctane sulfonate. *J. Toxicol. Sci.*, 33(2): 219–226.
- 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.
- Ye, L., Zhao, B., Yuan, K., Chu, Y., Li, C., Zhao, C. et coll. (2012). Gene expression profiling in fetal rat lung during gestational perfluorooctane sulfonate exposure. *Toxicol. Lett.*, 209(3): 270–276.
- 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, W.G., Liu, W. et Jin, Y.H. (2009a). Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. *Environ. Toxicol. Chem.*, 28(5): 990–996.
- Yu, W.G., Liu, W., Jin, Y.H., Liu, X.H., Wang, F.Q., Liu, L. et coll. (2009b). Prenatal and postnatal impact of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on rat development: a cross-foster study on chemical burden and thyroid hormone system. *Environ. Sci. Technol.*, 43(21): 8416–8422.
- Yu, W.G., Liu, W., Liu, L. et Jin, Y.H. (2011). Perfluorooctane sulfonate increased hepatic expression of OAPT2 and MRP2 in rats. *Arch. Toxicol.*, 85(6): 613–521.
- Yu, Q., Zhang, R., Deng, S., Huang, 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.
- Zeng, H.C., Li, Y.Y., Zhang, L., Wang, Y.J., Chen, J., Xia, W. et coll. (2011b). Prenatal exposure to perfluorooctanesulfonate in rat resulted in long-lasting changes of expression of synapsins and synaptophysin. *Synapse*, 65(3): 225–233.
- Zeng, H.C., Zhang, L., Li, Y.Y., Wang, Y.J., Xia, W., Lin, Y. et coll. (2011a). Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure. *Neurotoxicology*, 32(1): 130–139.
- Zhang, Y., Beeson, S., Zhu, L. et Martin, J.W. (2013a). Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environ. Sci. Technol.*, 47: 10619–10627.
- Zhang, Y.H., Wang, J., Dong, G.H., Liu, M.M., Wang, D., Zheng, L. et coll. (2013b). Mechanism of perfluorooctanesulfonate (PFOS)-induced apoptosis in the immunocyte. *J. Immunotoxicol.*, 10(1): 49–58.
- Zhao, L-M., Shi, L-E., Zhang, J-L., Chen, J-M., Shi, D-D., Yang, J. et Tang, Z-X. (2011). Preparation and application of chitosan nanoparticles and nanofibers. *Braz. J. Chem. Eng.*, 28(3):353.
- Zheng, L., Dong, G.H., Jin, Y.H. et He, Q.C. (2009). Immunotoxic changes associated with a 7-day oral exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in adult male C57BL/6 mice. *Arch. Toxicol.*, 83(7): 679–689.
- Zheng, L., Dong, G.H., Zhang, Y.H., Liang, Z.F., Jin, Y.H. et He, Q.C. (2011). Type 1 and Type 2 cytokines imbalance in adult male C57BL/6 mice following a 7-day oral exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS). *J. Immunotoxicol.*, 8(1): 30–38.

Annexe A : Données déclarées sur l'élimination du SPFO dans les usines de traitement de l'eau¹ 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 du SPFO	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 , TSA	41	ND	100	Quinones et Snyder, 2009
Installation de réutilisation indirecte de l'eau potable	Cl ₂ , DL, TSA	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 lacs	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 lacs, 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 lacs	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 lacs	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 du SPFO	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	Eschauer 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 FLP = filtration à lit profond; COA/FLOC/SED = coagulation/floculation/sédimentation; FAD = flottation à l'air dissous; DL = dilution; CAG = charbon actif en grains; FS = filtration sur sable; FRS = filtration rapide sur sable; FLS = filtration lente sur sable; NaOCl = hypochlorite de sodium; Cl₂ = chlore; CAP = charbon actif en poudre; OI = osmose inverse; UF = ultrafiltration; EI = échange ionique; FS = filtration sur sable; UV/H₂O₂ = irradiation aux ultraviolets/peroxyde d'hydrogène; TSA = traitement sol-aquifère; CHLM = chloramines

ND = non détecté; LDD = limite de déclaration

² LDD = limite de déclaration; ND = non détecté

Annexe B : Liste des acronymes

AFFF	mousses à formation de pellicule aqueuse
ALT	alanine transaminase
APFA	acide perfluoroalkylé
APFC	acide perfluorocarboxylique
APFO	acide perfluorooctanoïque
AQT	apport quotidien tolérable
BMD	dose repère
BMDI	limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose de référence
BMDI ₁₀	limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose de référence pour une incidence accrue de 10 %
CAG	charbon actif en grains
CAP	charbon actif en poudre
CAS	Chemical Abstracts Service
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
CMA	concentration maximale acceptable
CPG	chromatographie en phase gazeuse
CPL	chromatographie en phase liquide
EAT	étude sur l'alimentation totale
ELL	extraction liquide-liquide
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
EPS	extraction en phase solide
ESI	ionisation par électronébulisation
FASC	facteur d'ajustement propre aux substances chimiques
IC	intervalle de confiance
JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal
LD	limite de détection
LOAEL	dose minimale avec effet nocif observé
LQ	limite de quantification
MG	moyenne géométrique
MON	matière organique naturelle
NF	nanofiltration
NOAEL	dose sans effet nocif observé
OI	osmose inverse
PBPK	modèle pharmacocinétique à base physiologique
PDD	point de départ
PDD _{EQH}	points de départ équivalents chez l'humain
SPFA	substance perfluoroalkylée
SPFO	sulfonate de perfluorooctane
PTFE	polytétrafluoroéthylène
SM/SM	spectrométrie de masse en tandem
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