

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Perfluorés (Tome 3)

Note d'accompagnement

Rapport d'étude

Mars 2015

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Perfluorés (Tome 3)

Note d'accompagnement

Rapport d'étude

Mars 2015

Édition scientifique

Maisons-Alfort, le 24 mars 2015

Note

relative à l'état des connaissances sur les usages, les sources d'exposition et la toxicité de plusieurs perfluorés et phtalates

Présentation de la question posée et organisation de l'expertise

L'Agence a été saisie en juin 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) (saisine 2009-SA-0331) afin d'évaluer les risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 3¹ (R3) (selon la directive 67/548/CE) et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France. Cette demande d'expertise visait la population générale, incluant les populations vulnérables, et les personnes en milieu de travail manipulant des produits de consommation dits «grand public» du fait de leur activité professionnelle, hors fabrication, transformation, distribution et élimination. Parmi l'ensemble des substances soumises à l'expertise figurait une liste de 10 substances de la famille des phtalates et 2 substances de la famille des perfluorés.

Ces substances sont les suivantes :

- Perfluorés : perfluorooctane sulfonate (PFOS) (CAS n° 1763-23-1, 29081-56-9, 2795-39-3), acide de perfluorooctane (PFOA) (CAS n° 335-67-1).
- Phtalates : butylbenzylphtalate (BBP) (CAS n° 85-68-7), di-(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) (CAS n° 117-81-7), diisodecyl phtalate (DIDP) (CAS n° 26761-40-0), di-n-butylphtalate (DBP) (CAS n° 84-74-2), diisononyl phtalate = 1,2-Benzenedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINP) (CAS n° 28553-12-0), di isopentylphtalate (DIIP) (CAS n° 131-18-0), mono-n-butylphtalate (CAS n° 131-70-4), dipropylphtalate (CAS n° 131-16-8), diisobutylphtalate (DIBP) (CAS n° 84-69-5), di-n-hexylphtalate (CAS n° 84-75-3).

D'autres perfluorés et phtalates ne figurant pas dans cette liste peuvent cependant être présents dans des articles ou produits de consommation ou dans différents compartiments de l'environnement.

¹ Les substances classées reprotoxiques de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE sont désormais classées toxiques pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges dit CLP (Classification, Labelling, Packaging). Dans ce document, la classification est indiquée selon le règlement CLP.

L'Anses a donc considéré, en accord avec ses instances d'expertise (Groupe de travail (GT) sur les perturbateurs endocriniens, Comité d'experts spécialisé (CES) «Evaluation des risques des substances chimiques» et «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence»), qu'il convenait de recenser les données disponibles sur une liste élargie de composés chimiques de ces deux familles (cf.infra) pour en documenter les usages, les réglementations en vigueur, les expositions et les dangers. L'agence a également considéré que les sources d'exposition potentielle à ces substances devaient inclure l'alimentation, l'eau, l'air, et les poussières.

La présente note présente succinctement les principaux chapitres des deux rapports issus de l'expertise collective, l'un sur plusieurs perfluorés, l'autre sur plusieurs phtalates réunissant les données disponibles ou en cours d'acquisition concernant leurs usages, les niveaux de contamination de différents produits ou compartiments de l'environnement et les dangers potentiels liés à ces substances.

Ce travail se donnait pour but *in fine* de caractériser les principaux effets toxiques en lien avec une exposition à ces composés et de déterminer les sources principales d'exposition humaine. Il a permis d'identifier les substances pour lesquelles une évaluation des risques sanitaires se justifie du fait de leurs usages étendus et/ou de leur persistance dans l'organisme humain ou dans l'environnement et du fait de leur toxicité potentielle, notamment vis-à-vis du développement et des fonctions de la reproduction.

Résultat de l'expertise

1. Composés perfluorés

PFOS et PFOA

Depuis mai 2009, le PFOS et le PFOA font partie de la liste des substances couvertes par la convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants (POP). Leur production, mise sur le marché et leur utilisation soit en tant que telles, soit dans des préparations, soit sous forme de constituants d'articles sont interdites sauf dérogation (règlement 850/2004 concernant les polluants organiques persistants et modifiant la directive 79/117/CEE).

Le PFOS a été identifié comme substance dangereuse prioritaire dans l'annexe X de la directive du parlement européen et du conseil du 12 août 2013². Aujourd'hui, la présence de PFOS dans l'environnement résulte davantage des activités et usages antérieurs que de foyers de production actuels. En effet, le principal fabricant de cette molécule (Société 3M) a arrêté sa synthèse en 2002. Il n'existerait plus aujourd'hui de production de PFOS ni en Europe ni en Amérique du nord. Cependant, une dérogation d'usage existe en Europe pour certaines applications (Directive 2006/122/ECOF du 12 décembre 2006). Par contre, la production de PFOS subsiste dans d'autres pays dont la Chine.

Le PFOA bénéficie depuis le 2 octobre 2013 d'une classification harmonisée R1B. Le PFOA est principalement utilisé pour produire son sel d'ammonium (APFO), utilisé comme tensio-actif dans la fabrication des deux principaux fluoropolymères: le polytétrafluoroéthylène (PTFE) et polyvinylidène fluorure (PVDF).

Par ailleurs le PFOA peut être un sous-produit fortuit de fabrication de ces fluoropolymères et les substances de type fluorotélomère peuvent se dégrader en acides carboxyliques perfluorés ou en acides sulfoniques perfluorés. Les fluorotélomères peuvent se dégrader en PFOA.

² Directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau.

Autres perfluorés considérés dans la présente expertise (cf. tableau ci-dessous) :

Famille	Abréviation	Numéro CAS	Nom de la molécule
Carboxylates d'alkyls perfluorés (PFCA)	PFBA	375-22-4	Acide perfluorobutanoïque
	PFPA	2706-90-3	Acide perfluoropentanoïque
	PFHxA	307-24-4	Acide perfluorohexanoïque
	PFHpA	375-85-9	Acide perfluoroheptanoïque
	PFOA	335-67-1	Acide perfluorooctanoïque
	NH ₄ -PFOA	3825-26-1	Sel d'ammonium de l'acide perfluorooctanoïque
	PFNA	375-95-1	Acide perfluorononanoïque
	PFDA	335-76-2	Acide perfluorodécanoïque
	PFUnA	2058-94-8	Acide perfluoroundécanoïque
	PFDoA	307-55-1	Acide perfluorododécanoïque
	PFTTrDA	72629-94-8	Acide perfluorotridécanoïque
	PFTeDA	376-06-7	Acide perfluorotétradécanoïque
Sulfonates d'alkyls perfluorés (PFSA)	PFBS	375-73-5	Sulfonate de perfluorobutane
	PFPS	2706-91-4	Sulfonate de perfluoropentane
	PFHxS	355-46-4	Sulfonate de perfluorohexane
	PFHpS	375-92-8	Sulfonate de perfluoroheptane
	PFOS	1763-23-1	Sulfonate de perfluorooctane
	PFDS	335-77-3	Sulfonate de perfluorodécane
Autres	PFHxPA	40143-76-8	Acide perfluorohexylphosphonique
	PFOPA	40143-78-0	Acide perfluorooctylphosphonique
	PFDPA	52299-26-0	Acide perfluorodécylphosphonique
	PFOSA	754-91-6	Sulfonamide de perfluorooctane
	PPVE	1623-05-8	Ether perfluoropropyl perfluorovinyle
	EtFOSA	4151-50-2	N-Éthyl perfluorooctane sulfonamide
	MeFOSA	31506-32-8	N-Méthyl perfluorooctane sulfonamide

Dans la suite de la présente note, les substances polyfluoroalkylées et perfluoroalkylées sont désignées sous l'acronyme PFAS.

La majeure partie des articles contenant des composés perfluorés sont fabriqués en dehors du marché européen et il est difficile d'obtenir des informations spécifiques sur les perfluorés présents dans les articles importés.

Des données récentes montrent par ailleurs une diminution importante des perfluorés dans les produits commercialisés au cours de ces dernières années. Le PFOS est cependant toujours présent dans certains produits. En particulier, des données récentes de l'US-EPA suggèrent que des produits liquides d'entretien de tapis, cires et produits d'étanchéité de sols traités, des papiers traités destinés à un contact avec des denrées alimentaires, ainsi que des pâtes et rubans d'étanchéité constituent les sources les plus importantes de composés perfluorés, dont le PFOA, parmi les dix catégories d'articles étudiés aux Etats-Unis (sources US-EPA³). Par ailleurs, selon ces auteurs, les composés perfluorés à chaîne courte (C4 à C7) seraient plus utilisés que les composés à chaîne longue (C8 à C12) mais cette tendance devra être confirmée par des études de marché.

Teneurs en perfluorés dans différents produits et milieux

Depuis 2002, une baisse des niveaux de PFOS et PFOA dans l'environnement (aliments, air, poussières) est rapportée dans une étude scandinave⁴, contrairement aux dérivés sulfonés à courte chaîne. Le manque de données physico-chimiques ainsi que de références analytiques pour des composés autres que PFOS et PFOA constituent toutefois un frein à l'étude de ces substances chez l'Homme et dans l'environnement.

³ 4.4.2 US- EPA: Trends of perfluoroalkyl Acid Content in Articles of Commerce – Market Monitoring from 2007 through 2011 (août 2012)

⁴ Nordic Council of Ministers* (2013) Per- and polyfluorinated substances in the Nordic Countries. Use, occurrence and toxicology. pp. 230.

Concernant les contaminations alimentaires, une faible contamination des aliments a été observée dans l'étude nationale de l'alimentation totale (EAT2, Anses, 2011b⁵). Des concentrations inférieures à limite de détection ont été rapportées dans 98% des échantillons testés dans cette étude). Les poissons, et plus particulièrement les poissons d'eau douce, sont les denrées alimentaires les plus contaminées (échantillonnage spécifique des poissons d'eau douce avec l'étude ICAR-PCB⁶, des produits de la mer avec l'étude CALIPSO⁷). En conséquence, les forts consommateurs de poissons d'eau douce sont les plus exposés, suivis par les forts consommateurs de produits de la mer.

Concernant la contamination dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) : les PFAS ne font pas partie des paramètres soumis à l'obligation du contrôle sanitaire des EDCH. A ce jour, les données nationales sont issues des travaux du Laboratoire d'hydrologie de l'Anses de Nancy (LHN), publiées dans le rapport de mai 2011 relatif aux campagnes nationales d'occurrence des composés alkyls perfluorés dans les eaux brutes et distribuées. D'autres campagnes de prélèvement et d'analyse, dites «exceptionnelles», ont été réalisées à la demande de la Direction de l'eau et de la biodiversité (DEB) du Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie (MEDDE) dont les résultats n'ont pas encore fait l'objet d'une publication :

- en 2011 sur les eaux souterraines en métropole par le BRGM;
- en 2012 sur les eaux de surface dans les DOM et en métropole et sur les eaux souterraines dans les DOM.

Concernant la contamination dans l'air (intérieur et extérieur) et des poussières : les résultats de la recherche bibliographique montrent que :

- la majorité des études recensées dans la littérature concerne le PFOS et le PFOA. Parmi les autres composés perfluorés étudiés, le PFOSA, le PFBS, le PFHxS, le PFHxA, le PFHpA, le PFNA, le 6 : 2 FTOH, le 8 : 2 FTOH, le 10 : 2 FTOH, le MeFOSA, l'EtFOSA, le MeFOSE et l'EtFOSE sont ceux faisant l'objet du plus grand nombre de publications ;
- les données de contamination de l'air intérieur et des poussières se rapportent principalement aux logements. Quelques études présentent également des données de contamination dans d'autres environnements intérieurs (bureaux, magasins *etc.*). Les gammes de concentrations mesurées dans ces deux médias sont assez larges ;
- plusieurs publications présentant des données de contamination dans l'air extérieur ont pour objectif l'étude du transport à longue distance des composés perfluorés. Dans ces études, les mesures ont pu être réalisées dans des territoires ruraux et isolés. Les gammes de concentrations mesurées dans l'air extérieur sont assez larges. Les composés perfluorés neutres, plus volatils, ont fait l'objet de davantage de publications ;
- seules deux études présentant des données de contamination dans les poussières domestiques et l'air extérieur en France ont été identifiées dans la littérature scientifique pour le PFOS, le PFOA, le PFHxS, le MeFOSA, l'EtFOSA, le MeFOSE, l'EtFOSE (air extérieur et poussières), le PFOSA (poussières uniquement), le PFBS, le PFNA, le PFDA, le PFDS, le 6 : 2 FTOH, le 8 : 2 FTOH et le 10 : 2 FTOH (air extérieur uniquement).

⁵ Anses (2011b) Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT2). Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-œstrogènes. ISBN 978-2-11-128112-7. 305 p.

⁶ ICAR-PCB : Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce, menée en 2009. Denys S1, et al.. Toxicol Lett. 2014 Dec 1;231(2):233-8.

⁷ CALIPSO : Étude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, polluants et oméga 3, menée en 2004.

Des calculs d'exposition agrégée sont présentés dans le rapport d'expertise, qui ont été réalisés dans l'objectif de déterminer les sources principales d'exposition à certains composés perfluorés. Les média d'exposition pris en compte dans ces calculs sont :

- Les aliments et les boissons - exposition par ingestion
- Les poussières déposées dans les environnements intérieurs - exposition par ingestion
- Le compartiment aérien - exposition par inhalation

Les résultats du calcul de la Dose journalière d'exposition (DJE) présentée dans le rapport d'expertise permettent d'approcher la contribution des différentes voies d'exposition (scénario moyen).

A noter que la qualité des données utilisées pour ces calculs diffère d'un médium à l'autre :

- les données d'exposition par la voie alimentaire sont issues de données individuelles françaises, les données de contamination dans l'air et les poussières sont des données issues de la bibliographie.

Données de biosurveillance

Concernant les études de biosurveillance, plusieurs éléments d'ordre méthodologique liés à la mesure quantitative des PFAS dans les matrices biologiques représentent une source d'hétérogénéité, ce qui rend difficile leur comparaison directe. Les seuils de détection, la gestion des valeurs non détectées, ou encore la prise en compte des formes linéaires et ramifiées de certains composés, sont notamment des points critiques pouvant avoir une influence sur les résultats des distributions des concentrations mesurées dans la population.

Le PFOS et le PFOA sont les deux principaux biomarqueurs d'exposition aux acides carboxyliques perfluorés (PFCA) cités dans la littérature. Ce sont aussi les deux composés parmi l'ensemble des perfluorés qui sont le plus systématiquement recherchés. Ils contribuent selon les études, à 75-90 % du profil d'exposition, même si celui-ci dépend du nombre d'autres substances recherchées. D'autres composés comme le PFHxS, le PFNA et le PFDA sont également fréquemment recherchés et détectés dans de nombreuses études. Les PFDoA, PFUnA, PFHpA et PFTrDA constituent un autre ensemble de substances détectées essentiellement dans des études menées sur le continent asiatique. On observe une variabilité relativement importante des proportions relatives entre les différents PFAS recherchés, notamment en fonction de l'origine géographique des prélèvements collectés. Les autres représentants de cette famille de substances, en particulier leurs précurseurs (dérivés du PFOSA/PFOSE, fluorotélomères) sont beaucoup plus rarement recherchés et/ou détectés.

Dans le sérum de sujets adultes, les teneurs de PFOA et PFOS observées au niveau international sont globalement de l'ordre de quelques µg/l à quelques dizaines de µg/l. L'existence d'une exposition foetale et post-natale est également démontrée. Dans le sang du cordon, les niveaux mesurés sont toutefois environ 1,2 à 3 fois inférieurs à ceux mesurés dans le sang maternel, selon la substance considérée. Dans le lait maternel, les concentrations observées sont environ plus de 10 fois inférieures à celles mesurées dans le sérum maternel.

Les taux de transfert de la mère au fœtus (sang du cordon, liquide amniotique) ou au nourrisson (lait maternel) sont variables d'une substance à une autre, en lien notamment avec leurs propriétés structurales, physico-chimiques et pharmacocinétiques. Ce transfert est ainsi plus important pour le PFOA que pour le PFOS. Les formes ramifiées, les chaînes de longueur courte, et les groupements fonctionnels carboxylates favorisent ce transfert, comparativement aux formes linéaires, aux formes à chaîne longues, et à celles comportant des groupements sulfonates.

Une tendance à la diminution des niveaux d'imprégnation biologique en population générale est observée pour ce qui concerne le PFOS et ce, sur plusieurs continents depuis 2002, date correspondant à l'arrêt de l'une des principales sociétés de production. Cette tendance n'est néanmoins pas observée s'agissant du PFOA pour lequel les études publiées montrent des résultats contradictoires. Des niveaux d'imprégnation biologique dus à d'autres substances de la famille des perfluorés sont par ailleurs en augmentation depuis la dernière décennie (PFNA, PFHxS).

Les études sur les imprégnations biologiques à ces divers composés montrent des résultats contradictoires et mettent en évidence l'influence de divers facteurs tels que l'âge, le sexe ... La diversité des sources d'exposition, la variabilité des profils d'exposition dans le temps, ainsi que les polymorphismes individuels au niveau de certains paramètres pharmacocinétiques, sont autant d'éléments pouvant contribuer à cette non-convergence d'observations.

Si le volume de données disponibles paraît relativement important pour le PFOS et le PFOA, une amélioration de la caractérisation de cette classe de substances dans toute sa diversité, depuis les formulations techniques jusqu'aux produits de dégradation de ceux-ci, serait nécessaire afin de mieux appréhender cette famille de contaminants dans toute sa complexité. La prise en considération plus systématique des formes précurseurs (fluorotélomères, dérivés PFOSE/PFOA) et la distinction des formes linéaires et ramifiées sont deux exemples d'axes de travail qui seraient à approfondir.

Les résultats de deux études (étude Elfe⁸ et programme ANR CONTREPERF) conduites en France sont attendus en 2015 qui devraient permettre de rendre compte de niveaux d'imprégnation chez des mères et leurs enfants.

Données de toxicité

Des études épidémiologiques ont rapporté un effet possible des composés perfluorés - sans pouvoir l'attribuer spécifiquement au PFOS ou au PFOA - sur la fertilité des couples (augmentation du risque d'infécondité involontaire). Un effet sur la morphologie spermatique a été suggéré dans une unique étude humaine et appelle à la nécessité de réaliser de nouveaux travaux reposant sur une approche longitudinale. Pour ce qui concerne les autres événements de santé faisant partie du champ de cette expertise, les données sont trop limitées pour permettre de caractériser un effet éventuel des composés perfluorés.

Des études expérimentales récentes confirment les effets des PFOS et PFOA. La glande mammaire semble être l'organe le plus sensible au PFOA, notamment lors d'expositions *in utero*. La période peri-pubertaire constitue également une période sensible vis-à-vis des effets des perfluorés. PFOS et PFOA exceptés, très peu d'autres composés de la famille des perfluorés ont fait l'objet d'études permettant d'évaluer leur toxicité. Il convient de souligner les différences de sensibilité des espèces animales vis-à-vis des perfluorés. Depuis l'expertise de l'Inserm (2011), de nouvelles études sur la toxicité des perfluorés ont été publiées. Ces études feront l'objet d'une expertise par l'Anses.

Des valeurs de dose journalière tolérable (DJT) pour le PFOS égale à 150 ng/kg/jour et, pour le PFOA, à 1500 ng/kg/jour ont été proposées par l'EFSA en 2008. Ces valeurs, en cours d'évaluation par l'Anses, apparaissent significativement supérieures aux valeurs d'exposition évaluées et disponibles dans la littérature (Inserm, 2011⁹).

⁸ <http://www.elfe-france.fr/index.php/fr/>

⁹ Rapport d'expertise collective de l'Inserm sur « reproduction et environnement » publié en 2011 qui s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du second semestre 2010 ; le chapitre VIII traite des composés perfluorés

2. Composés phtalates

Les phtalates sont utilisés dans la fabrication de certains produits de consommation notamment dans les produits utilisant des matières plastiques comme le PVC. Certains usages sont soumis à des réglementations sectorielles comme par exemple les jouets, matériaux et objets en caoutchouc au contact des denrées, produits et boissons alimentaires, les produits biocides et phytosanitaires, les produits cosmétiques, produits de construction et de décoration, et les articles de puériculture. Un intérêt croissant pour les phtalates à longue chaîne (supérieure à 7 atomes de carbone) peut être observé. En effet, des données récentes montrent une diminution importante de l'usage des phtalates à chaîne courte, pour lesquels la réglementation a conduit à des restrictions d'usage au niveau européen dans les produits au cours des dernières années. Les phtalates à chaîne longue, encore peu soumis à des restrictions, semblent ainsi constituer à ce jour une alternative aux composés à chaîne courte.

A la liste des dix phtalates mentionnés dans la saisine de la DGS (cf. supra) l'Anses a considéré sur la base des auditions de représentants de l'industrie de la plasturgie et de chercheurs spécialisés dans le domaine de la toxicologie de la reproduction, que d'autres composés justifiaient d'être soumis à l'expertise soit d'un point de vue toxicologique soit sur le versant de leurs usages.

Il s'agit des substances suivantes : di-propyl-heptylphtalate (DPHP) (CAS n° 53306-54-0), diisoundecylphtalate (DIUP) (CAS n° 26761-40-0), dicyclohexylphtalate (DCHP) (CAS n° 84-61-7), diisooctylphtalate (DIOP) (CAS n° 27554-26-3), ditridecylphtalate (DTDP) (CAS n° 119-06-2), di-n-heptylphtalate (DHPP) (CAS n° 3648-21-3), di-iso-heptylphtalate (DiHP) (CAS n° 71888-89-6), di-n-octylphtalate (DnOP) (CAS n° 117-84-0), di-undecylphtalate (DUP) (CAS n° 3648-20-2), diallyl-phtalate (DAP), butyl-octylphtalate (DBzP (CAS n° 523-31-9), dipropylphtalate (DiPrP) (CAS n° 605-45-8)).

En France, une étude de filières a été conduite par l'Anses qui a permis de mettre en évidence les points suivants :

- Phtalates à chaîne courte : aucun usage spécifique n'a été identifié pour le Mono-n-butyl phtalate (MnBP), dipropylphtalate (DPP) di-n-hexylphtalate (DnHP), di-n-pentylphtalate (DnPP). A noter que le mono-n-butyl phtalate (MnBP) est un métabolite biologique du DBP et du BBP, ce qui explique qu'aucun usage n'a été identifié pour ce composé lors de l'étude de filières. D'après les réponses des industriels à l'enquête de filières, les di-2-ethylhexyl)phtalate (DEHP), le dibutylphtalate (DBP), di-isobutylphtalate (DIBP) et le butylbenzylphtalate (BBP) sont majoritairement utilisées, en tant que plastifiants, qui par la suite sont mis en œuvre dans différents articles en caoutchouc, des colles, des aménagements intérieurs (revêtements de sol et de mur, câbles, rideaux de douches, tissus enduits..) des poches plastiques, des couvertures d'agendas.
- Phtalates à chaîne longue : plusieurs usages ont été identifiés pour le di-isononylphtalate (DINP), le di-isodecylphtalate (DIDP) et le di-propylheptylphtalate (DPHP). Ils sont notamment utilisés dans le caoutchouc, et dans de nombreux autres secteurs d'activités et usages (colles, mastics, etc.).

Il conviendrait de confirmer cette tendance par une étude de filières actualisée et portant plus spécifiquement sur les composés pour lesquels peu d'informations sont disponibles.

Teneurs en phtalates dans différents produits et milieux

Concernant les contaminations alimentaires et dans les eaux destinées à la consommation humaine, les données déjà disponibles ou en cours d'acquisition permettront, pour certains composés de la famille des phtalates, de savoir s'ils sont présents ou non dans les aliments ainsi que dans les EDCH. Les résultats des études en cours permettront de mieux quantifier l'exposition d'origine alimentaire dont l'eau de consommation humaine. Cependant, un certain nombre de phtalates de nouvelle génération n'ont pas fait l'objet de ce type d'étude. Des travaux sont conduits à l'Agence sous l'égide du Laboratoire d'hydrologie de Nancy afin de caractériser au niveau national les teneurs en phtalates dans les eaux distribuées et les eaux embouteillées.

Concernant les contaminations dans l'air (intérieur et extérieur) et des poussières, il existe des données françaises dans les logements et les écoles pour le BBP, le DBP, le DEHP, le DiBP et le DiNP. Le di-éthylphtalate (DEP), le di-méthylphtalate (DMP) et le di-méthyléthylphtalate (DMEP) (non ciblés dans la saisine de la DGS) ont également été mesurés dans ces études. D'autres études en cours permettront de disposer, d'ici 2015-2016, de données d'exposition à ces phtalates à l'échelle du parc national des résidences principales d'une part, et du parc des écoles maternelles et élémentaires d'autre part (France continentale dans les deux cas). Par ailleurs, peu de données de contamination dans l'air extérieur ont été identifiées dans la littérature scientifique.

Pour ce qui concerne les phtalates n'ayant pas fait l'objet de mesures dans ces milieux en France :

- Compte tenu du peu d'informations obtenues lors de l'enquête de filières sur le DnPP, le DnHP, le DPP, et le DPHP, il conviendrait de confirmer l'utilisation de ces substances en France, afin d'évaluer le besoin d'acquérir des données d'exposition. Cette recommandation s'applique également aux phtalates n'ayant pas fait l'objet d'une étude de filières (DiUP, DCHP, DiOP et DTDP).
- Concernant le DiDP, des mesures dans l'air et les poussières en France peuvent d'ores et déjà être recommandées au regard des résultats de l'enquête de filières.
- Dans l'attente de disposer de mesures réalisées en France, il pourrait être envisagé d'évaluer la qualité des études disponibles dans les autres pays et la possibilité d'extrapoler leurs résultats à la situation française, en vue de leur utilisation pour de futurs travaux d'expertise.

Données de biosurveillance

Certains composés phtalates peuvent générer des métabolites communs dont le suivi à travers les études de biosurveillance peut s'avérer complexe.

- L'ensemble des données d'exposition devrait permettre d'identifier les populations à risque, par exemple les individus avec des comportements, des habitudes alimentaires ou des activités professionnels conduisant à des situations d'exposition potentiellement à risque.
- Des données sont disponibles concernant l'imprégnation biologique de la population française par le DEHP, le DBP etc (étude ELFE). Toutefois une meilleure caractérisation de cette classe de substances dans toute sa diversité, depuis les formulations techniques jusqu'aux produits de dégradation de ceux-ci, est nécessaire afin d'appréhender cette famille de contaminants dans toute sa complexité¹⁰.

¹⁰ <http://www.elfe-france.fr/index.php/fr/>

Données de toxicité

Les substances phtalates à longues chaînes sont généralement considérées comme étant moins toxiques comparativement aux composés à chaînes courtes (<C8), même si peu d'études documentent leurs effets sur l'environnement et sur l'Homme. Les données sont toutefois encore très insuffisantes dans ce domaine.

- Concernant les études expérimentales, les études récentes relatives aux effets des phtalates sur l'appareil reproducteur mâle soulèvent certaines questions :
Alors que les valeurs toxicologiques de référence des phtalates sont souvent fondées sur l'effet anti-androgénique de ces produits chez le fœtus de rat mâle, un nombre croissant de données montre, que l'activité androgénique du testicule fœtal ne serait pas affectée par les phtalates chez l'homme. Cela interroge sur la pertinence de l'extrapolation à l'Homme des données expérimentales obtenues chez le rat.
- La revue des études *in vivo* sur l'impact possible des phtalates sur l'obésité et le métabolisme suggère qu'une analyse exhaustive de la littérature devra être réalisée pour préciser le potentiel obésogène des phtalates mais également l'impact sur la survenue d'autres troubles métaboliques. Enfin, certaines études laissent à penser qu'il pourrait y avoir des effets à distance à l'âge adulte après une exposition néonatale ; il s'agit de l'effet DOHaD (origine développementale des maladies humaines adultes/ *Developmental origins of human adult diseases*), et même après plusieurs générations signifiant une modification transgénérationnelle de l'épigénôme. Ces pistes doivent être explorées pour confirmer ou infirmer ces résultats.
- Par ailleurs, l'exposition ubiquitaire, justifie la prise en compte de leurs effets liés à une exposition combinée à plusieurs de ces substances.

Conclusions et perspectives

L'usage de certains composés de la famille des perfluorés et des phtalates est encadré du fait de l'application du règlement REACH et/ou de réglementations sectorielles. Certains autres composés de ces deux familles n'ont pour l'instant pas fait l'objet d'une évaluation dans un cadre réglementaire au niveau européen.

Le recensement des données disponibles sur certaines substances montre l'usage varié qui peut en être fait et qui conduit à une contamination de plusieurs compartiments de l'environnement, ainsi que d'aliments.

Ainsi, la question de la mesure de l'exposition de la population générale et professionnelle à certaines substances et des risques éventuels pour la santé se pose.

Les résultats des études ou expertise en cours à l'Anses, notamment portant sur les contaminations alimentaires (études EATi, Contreperf), ou d'études de biosurveillance conduites par ailleurs en France vont conduire l'agence à évaluer la contribution de différents milieux à l'exposition interne et à évaluer les risques pour la santé humaine par une approche agrégée prenant en compte l'ensemble des voies d'exposition.

Les composés perfluorés concernés incluent, PFOS et PFOA, et pour ce qui concerne les phtalates, DEHP, BBP, DIDP. Il s'agira en particulier de comparer les niveaux d'exposition observés à des valeurs de référence lorsqu'elles existent.

Certaines substances ne disposent actuellement pas de valeurs toxicologiques de référence (VTR) alors que leur toxicité a été documentée. Aussi, l'Anses mandatera le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » en vue de proposer des VTR prenant en compte leurs effets reprotoxiques et/ou PE. Les composés perfluorés concernés incluent, PFHxA, PFHxS, PFBA, PFBS et pour ce qui concerne les phtalates, DIBP, DnOP, DIOP.

Maisons-Alfort, le

Le Directeur général

Marc MORTUREUX

Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Perfluorés

Saisines « n°2009-SA-0331 »

Tome 3

Version de mars 2015

Mots clés

Perfluorés, Acides perfluoroalkyls, Perfluorooctane sulfonate, Acide perfluorooctanoïque, acides carboxyliques perfluorés, acides sulfoniques perfluorés, PFAA, PFOS, PFOA, PFCA, PFSA, reprotoxicité, perturbation endocrinienne, exposition,

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

Comités d'experts spécialisé (CES)

Les CES suivant ont été associés à ce travail.

- CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » –

Ce rapport a été présenté et discuté au CES. La relecture du rapport a été confiée au CES qui a fait part de ces remarques lors des réunions du 12 septembre, 10 octobre, 14 novembre et 19 décembre 2013.

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

Mme Béatrice SECRETAN-LAUBY – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Michel GUERBET – Professeur des Universités en toxicologie – Laboratoire de toxicologie, UFR Médecine Pharmacie de Rouen.

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, Enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

Ce rapport a été présenté et discuté au CES. La relecture du rapport a été confiée au CES qui a fait part de ces remarques lors des réunions du 13 mars, 10 avril, 15 mai, 12 juin et 10 juillet 2014.

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail à l'INRS – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « *in vitro* », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de santé des armées

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

- CES « Eaux » au cours des séances des 3 septembre et 1^{er} octobre 2013.

Président

Yves LEVI – Université Paris Sud – Professeur des universités – Santé publique-environnement, micropolluants des milieux aquatiques

Membres

Claire ALBASI – CNRS – Directeur de recherche / Docteur, ingénieur – Produits et procédés de traitement

Sophie AYRAULT – CEA – Chef d'équipe, Docteur HDR – Chimie de l'eau

Jean BARON – Eau de Paris – Responsable de département / Ingénieur de recherche – Matériaux au contact de l'eau

Jean-Luc BOUDENNE – Université Aix Marseille – Chef d'équipe développements métrologiques et chimie des milieux – Produits et procédés de traitement de l'eau

Véronique BOUVARD – CIRC / OMS – Spécialiste scientifique / PhD – Toxicologie

Corinne CABASSUD – INSA – Responsable d'axe de recherche / Professeure des universités – produits et procédés de traitement de l'eau

Jean CARRE – Retraité EHESP – Enseignant chercheur / Professeur - hydrogéologie

Catherine CHUBILLEAU – Centre Hospitalier de Niort – Praticien hospitalier / Docteur en pharmacie, Docteur en sciences - Épidémiologie

Olivier CORREC – CSTB – Ingénieur de recherche / Docteur – MCDE

Christophe DAGOT – ENSIL – Directeur adjoint / Professeur – Assainissement

Isabelle DUBLINEAU – IRSN – Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme – Toxicologie

Sylvie DUBROU – LHVP – Directeur / Pharmacien – Microbiologie de l'eau

Robert DURAND – Responsable d'équipe / Professeur des universités – Université de Pau et des Pays de l'Adour – Écotoxicologie, biodégradation et biotransformation.

Stéphane GARNAUD – Mairie de Saint-Maur-des-Fossés – Responsable technique eau et assainissement – Assainissement

Jean-François HUMBERT – INRA – Directeur de recherche / PhD, HDR – Microbiologie de l'eau

Michel JOYEUX – Eau de Paris – Directeur de recherche développement et qualité de l'eau / Docteur en médecine, Docteur en sciences – Toxicologie

Colette LE BACLE – Retraitée INRS – Conseiller médical en santé au travail, pilote de la thématique risques biologiques / médecin du travail – Santé travail

Benjamin LOPEZ – BRGM – Chef de projet / docteur – Hydrogéologie

Jacques-Noël MUDRY – Université de Franche Comté – Professeur d'hydrogéologie – Hydrogéologie

Daniel PERDIZ – Université Paris Sud – Maître de conférences / Pharmacien toxicologue – Toxicologie

Fabienne PETIT – Université de Rouen CNRS – Enseignant chercheur / Professeur des universités – Écologie microbienne

Mohamed SARAKHA – Université Blaise Pascal, Clermont Ferrand – Professeur des universités – Chimie de l'eau

Marie-Pierre SAUVANT ROCHAT – Université d'Auvergne, Faculté de pharmacie – Professeur de santé publique – Santé publique

Michèle TREMBLAY – Institut de santé publique du Québec – MD conseil en santé au travail et en maladies infectieuses / MD spécialiste en santé communautaire – Santé travail

Michèle VIALETTE – Institut Pasteur Lille – Chef de service / microbiologiste – Microbiologie

Bénédicte WELTE – Eau de Paris – Directrice adjointe de recherche du développement et de la qualité de l'eau / Docteur es sciences – Produits et procédés de traitement de l'eau

■ CES « Évaluation des risques liés aux contaminants alimentaires »

Jean-Claude AMIARD – Professeur émérite

Pierre-Marie BADOT – Ecotoxicologue, Professeur, Université de Franche-Comté, Besançon

Alain BAERT – Toxicologue, CAP-TV Rennes

Valérie CAMEL – Analyste, Professeur AgroParisTech

Martine CLAUW – Toxicologue, Professeur, Ecole nationale vétérinaire, Toulouse

Hervé COFFIGNY – Toxicologue, Retraité

Cyril FEIDT – Ecotoxicologue, Professeur Institut Polytechnique de Lorraine

Thierry GUERIN – Analyste, Anses

Philipp Hess – Ecotoxicologue, Ifremer

Frédéric HOMMET – Analyse, Anses

Bruno LE BIZEC – Analyste, Professeur, LABERCA, ONIRIS, Nantes

Anne-Marie LE BON – INRA, Dijon

Rémi MAXIMILIEN – Toxicologue, Directeur de Recherche, CEA, Fontenay-aux-roses

J-François NARBONNE – Toxicologue, Professeur, université de Bordeaux

Isabelle OSWALD – Toxicologue, Professeur, TOXALIM, INRA, Toulouse

Alain PERIQUET – Ecotoxicologue, Professeur, Université de Toulouse

Jérôme ROSE – Spécialiste éléments traces et métalliques, CNRS CEREGE, Aix-en-Provence

A-Claude ROUDOT – Statisticien, Professeur, Université de Bretagne occidentale

Jacques TULLIEZ – Ecotoxicologue, Retraité

Paule VASSEUR – Toxicologue, Professeur, Université de Metz

J-Paul VERNOUX – Toxicologue, Professeur, Université de Caen

Participation Anses

UEDRS :

Claire Beausoleil
Aurélie Mathieu-Huart
François Pouzaud
Christophe Rousselle

UERA :

Emmanuelle Durand
Carole Leroux
Valérie Pernelet- Joly

UERCA :

Gilles Rivière
Stéphane Leconte

UERE :

Thomas Cartier
Anne Novelli
Pascale Panetier

UMERPC

Sébastien Denys
Marion Hulin
Véronique Sirot

DERA :

Ami Yamada
Nawel Bemrah
Jean-Charles Leblanc

UOSS

Geoffrey Argiles
Céline Dubois
Lauranne Verrines

DER

Jean-Nicolas Ormsby

DPR

Catherine Gourlay-France

Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN)

Xavier Dauchy

Sommaire

1	Contexte, objet et modalités d'élaboration de ce rapport intermédiaire.....	15
1.1	Contexte	15
1.2	Objet de ce rapport.....	15
1.3	Modalités de traitement.....	16
1.3.1	Moyens mis en œuvre et organisation	16
1.3.2	Méthodologie	16
2	Données disponibles sur la toxicité des perfluorés	18
2.1	Evaluations européennes ou internationales	18
2.1.1	Valeurs toxicologiques de référence existantes	18
2.1.2	Résultats de l'expertise Inserm.....	18
2.1.3	Références bibliographiques	20
2.2	Données récentes postérieures à l'expertise Inserm.....	21
2.2.1	Etudes épidémiologiques.....	21
2.2.2	Etudes expérimentales	27
2.2.3	Références bibliographiques	37
2.3	Toxicocinétique	38
2.4	Biomonitoring	39
3	Discussion – Perspectives	44
3.1	Biomonitoring	44
3.2	Toxicité.....	45
	Annexe 1 : Rapport sur les études épidémiologiques concernant les effets du PFOA sur la santé de l'homme	48
	Annexe 2 : Rapport concernant deux études expérimentales sur les perfluorés : White et al., 2011 & Zhao et al., 2012.....	63
	Annexe 3 : Rapport concernant l'analyse des données de biomonitoring existantes pour les composés perfluorés	69

Sigles et abréviations

AFFF :	Agents Formant un Film Flottant
Afssa :	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afssaps :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Afsset :	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
ANR :	Agence Nationale de la Recherche
Anses :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APFO :	Perfluorooctanoate d'Ammonium
ATP :	Adaptation au Progrès Technique
BNPC :	Base Nationale des Produits et Compositions
CALIPSO :	Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, polluants et oméga 3
CONTREPERF :	Projet concernant l'exposition alimentaire aux contaminants perfluorés de femmes enceintes
CAS :	Chemical Abstracts Service
CE :	Commission Européenne
CES :	Comité d'Experts Spécialisés
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CLP :	Classification, labelling and packaging of substances and mixtures
CRD :	Commission Recherche et Développement
CSST :	Commission de la santé et de la sécurité au travail
DCE :	Directive Cadre sur l'Eau
DGS :	Direction Générale de la Santé
DJE :	Dose Journalière d'Exposition
EAT :	Etude de l'Alimentation Totale française
ECF :	Fluoruration Electrochimique
ECHA :	European CHEmical Agency
EDCH :	Eaux Destinées à la Consommation Humaine
EDEN :	Etude des déterminants pré et postnataux du développement de la santé de l'enfant
EFSA :	European Food Safety Authority
EINECS :	European inventory of existing commercial chemical substances
ERS :	Evaluation des risques sanitaires
ETFE :	Ethylène Tétrafluoroéthylène
FDS :	Fiche de données de sécurité
FICG :	Fédération de l'imprimerie et de la communication graphique
FBSA :	Perfluorobutane Sulfonamine
FBSE :	Perfluorobutane Sulfonamidoethanol
FIPEC :	Fédération des industries des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs
FTA :	Fluorotéromer Acid
FTOH :	Fluorotéromer Alcohol

FTS :	Fluorotelomer Sulfonate
FTSA :	Fluorotelomer Sulfonic Acid
FTUCA :	Fluorotelomer Unsaturated Carboxylic Acid
GC-MS :	Chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse
GT :	Groupe de Travail
HDL :	High Density Lipoprotein
HPV :	High Production Volume
HRIV :	Health-Related Indication Values
HSDB :	Hazardous Substances Data Bank
IARC:	International Agency for Research on Cancer (Centre international de recherche sur le cancer)
ICAR-PCB:	Imprégnation et Consommation Alimentaire de produits de Rivière-Polychlorobiphényles
INCA2:	Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2
IRCM :	Institut de recherche en cancérologie de Montpellier
Ineris :	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INPES :	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INRS :	Institut national de recherche et sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
Insee :	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm :	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS :	Institut de Veille Sanitaire
Koc :	Coefficient d'adsorption du sol
Kow :	Coefficient de partage octanol-eau
Laberca :	Laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments
LB :	Lower bound
LC-MS :	Chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse
LD :	Limite de détection
LDL :	Low Density Lipoprotein
LIE :	Limite Inférieure d'Explosivité
LHN :	Laboratoire d'Hydrologie de Nancy
LOAEL:	Lowest observed adverse effect level
LOQ :	Limite de quantification
LSE :	Limite Supérieure d'Explosivité
MCDA :	Matériaux destinés à être en Contact avec les Denrées Alimentaires
NAF :	Nomenclature d'activités françaises
NTP :	National Toxicology Program
OCDE :	Organisation pour la Coopération et de Développement Economique
OMS :	Organisation mondiale de la santé
Onema :	Office national de l'eau et des milieux aquatiques
PBPK :	Pharmacocinétique physiologique / Physiologically based pharmacokinetic
PE :	Perturbateur endocrinien
PFAA :	Acide perfluoroalkylé
PFAS :	Substances polyfluoroalkylées et perfluoroalkylées

PFBA :	Acide perfluorobutanoïque
PFBS :	Sulfonate de perfluorobutane
PFCA :	Acides carboxyliques perfluorés (ex PFOA)
PFDA :	Acide perfluorodécanoïque
PFDCa :	Perfluorodécanoate
PFDS :	Sulfonate de perfluorodécane
PFDoA :	Acide perfluorododécanoïque
PFHpA :	Acide perfluoroheptanoïque
PFHpS :	Sulfonate de perfluoroheptane
PFHxA :	Acide perfluorohexanoïque
PFHxS :	Sulfonate de perfluorohexane
PFNA :	Acide perfluorononanoïque
PFOA :	Acide perfluorooctanoïque
PFOcDA :	Acide Perfluorooctadécanoïque
PFOS :	Sulfonate de perfluorooctane
PFOSA :	Perfluorooctanesulfonamide
PFOSE :	Perfluorooctane Sulfonamidoethanol
PFOSi :	Acide perfluorooctylsulfinate
PFPA :	Acide perfluoropentanoïque
PFPS :	Sulfonate de perfluoropentane
PFSA :	Acides sulfoniques perfluorés (ex PFOS)
PFTeDA :	Acide perfluorotétradécanoïque
PFTTrDA :	Acide perfluorotridécanoïque
PFUnA :	Acide perfluoroundécanoïque
PND :	Post natal day
POP :	Polluants Organiques Persistants
ppb :	partie par milliard
ppm :	partie par million
PTFE :	Polytétrafluoroéthylène
PVDF :	Fluorure de Polyvinylidène
QSAR :	Quantitative structure - activity relationship
REACH :	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
SGH :	Système Global Harmonisé
T3 :	Triiodothyronine
T4 :	Thyroxine
UB :	Upper bound
UBA :	UmweltBundesAmt (The Germany Federal Environment Agency)
UE :	Union européenne
UFIP :	Union française des industries pétrolières
UNIFA :	Union nationale des industries françaises de l'ameublement
US EPA :	United States Environmental Protection Agency

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des Valeurs Toxicologiques de Références issues des études expérimentales 27

Liste des figures

Aucune entrée de table d'illustration n'a été trouvée.

1 Contexte, objet et modalités d'élaboration de ce rapport intermédiaire

1.1 Contexte

Ce rapport s'inscrit dans le travail en cours au sein de l'Anses sur la problématique des perturbateurs endocriniens (PE). En 2009, le ministère chargé de la santé a saisi l'Afssaps, l'Afssa, l'Afsset, l'InVS, l'INPES en vue d'une expertise sur la question des PE entrant dans leur champ de compétences respectifs. L'Inserm, pour sa part, a notamment été chargé de réaliser une expertise collective sur les effets de substances dites PE en rassemblant et en analysant l'ensemble de la littérature scientifique disponible. Sur la base des substances identifiées *via* cette expertise comme préoccupantes pour leur toxicité sur la reproduction et/ou leur action de PE, l'Agence a été saisie, avec pour mission :

- de hiérarchiser les substances à étudier en priorité,
- d'identifier les produits et articles contenant des substances reprotoxiques ou susceptibles de l'être (PE notamment),
- d'analyser et, si possible, de quantifier les voies d'exposition de la population générale à ces substances. Une analyse spécifique sera réalisée concernant les populations vulnérables et les personnes exposées à ces substances dans un cadre professionnel, à travers l'utilisation de produits destinés au grand public,
- de procéder à une évaluation des risques et des bénéfices (les bénéfices sanitaires attendus pour certains produits).

L'un des objectifs de ce travail est, *in fine*, d'identifier les substitutions possibles pour les produits ou substances pour lesquels un risque sanitaire aurait été mis en évidence en s'assurant que les candidats à la substitution identifiés aient pu faire l'objet d'une évaluation des risques préalable à leur autorisation.

Dans le cadre de la saisine de la direction générale de la santé (DGS) « 2009-SA-0331 », l'Anses avait pour objectif d'évaluer les risques des composés listés en Annexe III du contrat d'expertise du 05/02/1010, et notamment pour les composés suivants : Sulfonate de perfluorooctane (PFOS – CAS n° 1763-23-1, 29081-56-9, 2795-39-3) et Acide perfluorooctanoïque (PFOA - CAS n° 335-67-1).

1.2 Objet de ce rapport

Par courrier du 4 juin 2009, la DGS a saisi l'Agence en vue de demander une expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques et/ou PE présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché, dont le sulfonate de perfluorooctane (PFOS – CAS n° 1763-23-1, 29081-56-9, 2795-39-3) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA - CAS n° 335-67-1).

D'autres perfluorés peuvent être présents dans des articles ou produits de consommation et potentiellement rencontrés dans différents compartiments de l'environnement. Ces composés ne faisaient pas l'objet de la saisine de la DGS. Néanmoins, dans le cadre de ce rapport intermédiaire, tous les éléments utiles à une meilleure connaissance des expositions en lien avec les perfluorés et à une meilleure compréhension des effets sanitaires de cette famille de composés seront considérés.

L'objet de ce rapport intermédiaire est de recenser les données disponibles ou en cours d'acquisition concernant les dangers potentiels d'un certain nombre de composés de la

famille des perfluorés ainsi que des données d'usage et de contamination de différents produits ou compartiments de l'environnement, incluant les eaux et l'alimentation. L'objectif final de ce rapport est de définir les principaux effets toxiques en lien avec une exposition à ces composés et de déterminer les sources principales d'exposition humaine, en vue de prioriser les perfluorés qui pourront faire l'objet, dans un second temps, d'une évaluation des risques sanitaires (ERS).

1.3 Modalités de traitement

1.3.1 Moyens mis en œuvre et organisation

Ce rapport intermédiaire a été rédigé par l'Anses sur la base de documents disponibles en interne à l'Agence ou publiés par d'autres organismes d'expertise. Les données figurant dans ces documents n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique pour ce rapport intermédiaire. Elles ont été insérées dans ce rapport à partir du moment où elles peuvent apporter des éléments utiles à la compréhension des dangers et les expositions associés aux perfluorés.

L'Anses a soumis ce rapport pour commentaires au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » en charge de l'instruction de la saisine de la DGS sur les perturbateurs endocriniens. Il a ainsi été discuté lors des réunions du CES du 12 septembre, 10 octobre, 14 novembre et 19 décembre 2013, et 13 mars, 10 avril, 15 mai, 12 juin et 10 juillet 2014. La version finale de ce rapport intermédiaire tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

1.3.2 Méthodologie

En ce qui concerne le recensement des données relatives au danger des perfluorés, les composés suivants ont fait l'objet d'une évaluation plus complète de leurs effets sur la santé:

- PFOS,
- PFOA,

Afin d'évaluer la toxicité de chacune de ces substances, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique. Les bases de données suivantes ont été consultées : PubMed, PubChem, Scopus, European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS, ECHA - European Chemicals Agency, EFSA, TOXNET, ChemIDplus, Toxline, HSDB – Hazardous Substances Data Bank, CCRIS - Chemical Carcinogenesis Information, CTD - [Comparative Toxicogenomics Database](http://www.inchem.org/index.html), Haz-Map, Genetox, GESTIS, INCHEM : <http://www.inchem.org/index.html>, Fiches du CSST (français) : www.reptox.csst.qc.ca/, OCDE-SIDS initial assessment profile : <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html> et <http://webnet3.oecd.org/echemportal/et/>, IARC, NTP, CDC Chemical Emergency Response and ATSDR - Agency for toxic substances and diseases registry, Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) and Criteria documents, CCHST - Canadian Center for Occupational Health and Safety <http://ccinfoweb.cchst.ca/> (French), INRS - Institut national de recherche et de sécurité. Fiches toxicologiques, Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada : <http://risk.lsd.ornl.gov/>, EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews. Toxicological Profiles, OEHHA, Santé Canada, OMS, INERIS, NIOSH, OSHA, SIDS, CIS – Recherche Centre International de Sécurité et de Santé au Travail, Bases de données bibliographiques et Encyclopédie de Sécurité et de Santé au travail.

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine en lien avec la sphère de la reproduction (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine en lien avec la sphère de la reproduction: « étude *in vitro* »

En ce qui concerne la partie identification des produits et/ou articles contenant ces substances ainsi que la partie évaluation de l'exposition, la méthodologie employée est détaillée comme suit :

- réalisation d'une enquête de filières auprès des industriels français identifiés comme potentiellement concernés par les substances grâce aux recherches bibliographiques ;
- interrogation de bases de données afin de compléter les informations obtenues par les industriels ;
- réalisation d'une recherche bibliographique pour l'identification des données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs ;
- acquisition de données de contamination pour 16 à 17 composés perfluorés selon l'étude, dont PFOS et PFOA, dans les aliments (eau incluse) constitutifs du régime alimentaire de plusieurs groupes de population via les programmes de surveillance et de recherche de l'Agence (EAT2, EAT infantile, CALIPSO, ICAR-PCB, CONTREPERF) permettant d'évaluer l'exposition alimentaire des populations suivantes: population générale (3-79 ans), enfants en bas âge (0-3 ans), forts consommateurs de produits de la mer, consommateurs de poissons d'eau douce, femmes enceintes.

Enfin, les rapports d'expertise récents identifiés par l'Agence ont été consultés et les données utiles à cette expertise ont été insérées dans ce rapport. Il s'agit des rapports suivants :

- Rapport d'expertise collective de l'Inserm sur « reproduction et environnement » publié en 2011 qui s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du second semestre 2010 ; le chapitre VIII traite des composés perfluorés
- Rapport intitulé « Per and polyfluorinated substances in the Nordic Countries – use, occurrence and toxicology » du Nordic Council of Ministers, publié en 2013.

Suite à l'analyse des données de toxicité et d'exposition disponibles ou en cours d'acquisition, l'Agence se positionnera sur la pertinence et sur la faisabilité d'une évaluation de risques sanitaires pour certains de ces composés perfluorés.

2 Données disponibles sur la toxicité des perfluorés

2.1 Evaluations européennes ou internationales

2.1.1 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Dans son rapport scientifique rendu public en 2008, le panel CONTAM de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a établi une valeur de dose journalière tolérable pour le PFOS égale à 150 ng/kg/jour, qui apparaît significativement supérieure (d'un facteur 3 à 17) aux valeurs d'exposition. Selon ce panel, la sous-population des gros consommateurs de poisson apparaît toutefois à risque, l'apport alimentaire en PFOS *via* le poisson ayant été estimé dans ce cas à 200 ng/kg/jour. Concernant le PFOA, le même panel CONTAM de l'EFSA a établi une valeur de dose journalière tolérable de 1 500 ng/kg/jour, qui apparaît de même très significativement supérieure aux valeurs d'exposition évaluées et disponibles dans la littérature. (Inserm, 2011)

Le PFOA est classé « likely to be carcinogenic in humans » par l'US-EPA Science Advisory Board.

2.1.2 Résultats de l'expertise Inserm

Face aux interrogations sur la question de la fertilité et des perturbateurs endocriniens, l'Inserm a été saisi en 2009 en vue d'analyser les données disponibles sur les effets sur la reproduction de certaines substances, largement représentées dans les produits de grande consommation, dont les perfluorés. Pour ce faire, l'Inserm a constitué un groupe d'experts qui ont réalisé un état des lieux des connaissances disponibles en date du second semestre 2010. Un rapport d'expertise collective intitulé « reproduction en environnement » a été publié à l'issue de ces travaux. (INSERM, 2011)

Les effets pris en compte dans cette expertise sont : les effets sur la fertilité (caractéristiques qualitatives et quantitatives des spermatozoïdes, aptitude biologique à obtenir une grossesse), toutes les anomalies des organes impliqués dans la fonction de reproduction (gonades, glandes mammaire, système endocrinien), le cancer du testicule et certains cancers dits hormonaux-dépendants. Les troubles du développement d'autres organes et diverses pathologies pouvant être induites par des expositions durant la vie intra-utérine, n'entraient pas dans le champ de l'expertise de l'Inserm.

2.1.2.1 Etudes épidémiologiques

Selon l'Inserm, le nombre d'études concernant les effets potentiels du PFOA et du PFOS sur la fonction de reproduction humaine est encore très limité. Excepté le poids de naissance (qui n'entre pas dans le champ de l'expertise), chaque événement de la fonction de reproduction n'a pas été caractérisé dans plus d'une étude. Comme c'est souvent le cas pour les premières études s'attachant à caractériser l'impact potentiel d'un composé qui constitue une préoccupation récente, celles-ci sont souvent de nature transversale, c'est-à-dire avec un dosage simultané des composés chimiques et des paramètres biologiques ou événements de santé d'intérêt; cette approche, très fréquente, est *a priori* plus sujette à des

biais qu'une approche prospective (dosage des composés chimiques dans une population indemne de l'événement étudié, puis suivi dans le temps de l'apparition de l'événement d'intérêt), qui est souvent réalisée dans un second temps quand davantage de temps et de moyens financiers sont disponibles. Cette limite est toutefois moins préoccupante dans le cas du PFOA et du PFOS, dont la demi-vie dans l'organisme est de plusieurs années, que pour d'autres composés moins persistants.

Les études réalisées ont rapporté **un effet possible des composés perfluorés (sans pouvoir l'attribuer spécifiquement au PFOS ou au PFOA) sur la fertilité des couples (augmentation du risque d'infécondité involontaire). Un effet sur la morphologie spermatique a été suggéré** dans une unique étude humaine et appelle à de nouveaux travaux reposant sur une approche longitudinale. Pour les autres événements de santé faisant partie du champ de cette expertise, les études sont trop limitées pour indiquer un effet possible des composés perfluorés.

Par ailleurs, un **effet du PFOA sur le poids de naissance (ajusté sur l'âge gestationnel) peut être considéré comme plausible**, à partir d'un petit nombre d'études de cohortes de taille et méthodologie satisfaisantes.

2.1.2.2 Etudes chez l'animal

Des études menées sur 2 générations indiquent que, même à de très fortes doses, le PFOA ne modifie pas la fertilité des rats mâles (Butenhoff *et al.*, 2004 ; York *et al.*, 2010). Il n'a pas été rapporté d'effet néfaste du PFOA ou PFOS sur la production spermatique des rongeurs. (Inserm, 2011).

Chez le rat, deux études concernant le PFDoA (acide perfluorododécanoïque) administré par gavage indiquent une diminution de la production de testostérone (avec réduction de l'expression des gènes codant pour les enzymes de la biosynthèse de la testostérone) dès la dose de 0,2 mg/kg/j. (Shi *et al.*, 2007 ; Shi *et al.*, 2010). Plus de 40 protéines (impliquées dans le stress oxydatif et la chaîne respiratoire mitochondriale) sont modifiées dans les testicules de rats traités de manière chronique. (Inserm, 2011). Selon l'Inserm, il semble prouvé que les composés perfluorés peuvent inhiber la production d'androgènes testiculaires; les mécanismes proposés, une inhibition directe de l'activité des enzymes de biosynthèse des stéroïdes et/ou une diminution de la production de ces enzymes, sont cohérents mais nécessitent encore une démonstration au niveau moléculaire. Compte tenu du rôle important des androgènes pour la spermatogenèse, une association avec le nombre ou la qualité des spermatozoïdes est à rechercher mais il n'a pas été rapporté d'effet néfaste des PFCs sur la production de sperme des rongeurs (York *et al.*, 2010). Ceci peut-être du notamment à la nature chimique des PFCs utilisés. Le PFOA ne semble efficace qu'à de très fortes doses alors que le PFDoA semble avoir un effet similaire mais à des doses plus faibles. Les effets du PFDoA sur la fertilité n'ont pas été étudiés en détail. (Inserm, 2011)

Concernant les effets sur l'ovaire adulte et la stéroïdogénèse femelle, les PFCs ne semblent pas modifier la fertilité femelle ou la morphologie ovarienne mais peuvent altérer la stéroïdogénèse ovarienne. Ces effets semblent variables en fonction de l'espèce (rat ou souris) ou de la nature chimique des PFCs. (Inserm, 2011)

Plusieurs travaux démontrent par ailleurs des effets du PFOA sur **le développement ou la différenciation de la glande mammaire chez la souris**. Des différences liées aux souches de souris sont rapportées. Les effets chez la femelle adulte pourraient être dépendants d'une

action primaire sur la production de stéroïdes ovariens. Cependant, un tel mécanisme ne peut expliquer les effets dépendant d'un traitement *in utero* et observés avant la puberté. (Inserm, 2011)

Enfin, l'expertise Inserm a conclu que les **effets sur le développement fœtal** semblaient peu prononcés. A de fortes doses, quelques effets ont été décrits sur l'âge de la puberté mais de manière très indirecte et parfois contradictoire chez le rat et la souris. (Inserm, 2011)

En résumé, la nature chimique des PFCs semble être une variable importante dans la prise en compte des effets de ces substances. Un autre paramètre majeur est l'espèce (rat) ou la souche de souris utilisée. Les effets potentiels des PFCs sur la stéroïdogénèse mâle et femelle n'apparaissent pas modifier la fertilité des animaux à des doses compatibles avec celles pouvant être observées chez l'être humain. Plus préoccupante, la modification de la sensibilité aux hormones stéroïdes décrite chez la femelle pourrait altérer le développement de la glande mammaire. (Inserm, 2011)

2.1.3 Références bibliographiques

Adamo C, Antignac JP, Auger J, Balaguer P, Bourc'his D, Bujan L, Chevrier C, Cotinot C, Cravedi JP, Laudet V, Livera G, Slama R (2011) *Expertise collective INSERM. Reproduction et Environnement*, éditions Inserm, Paris, 713 p.

Butenhoff JL, Kennedy GL JR., Frame SR, O'Connor JC, York RG (2004). The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology*, **196** : 95-116

EFSA Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts, *The EFSA Journal* (2008) Journal number, 653, 1-131.

Shi Z, Zhang H, Liu Y, Xu M, Dai J (2007). Alterations in gene expression and testosterone synthesis in the testes of male rats exposed to perfluorododecanoic acid. *Toxicol Sci*, **98** : 206-215

Shi Z, Zhang H, Ding L, Feng Y, Wang J, Dai J (2010). Proteomic analysis for testis of rats chronically exposed to perfluorododecanoic acid. *Toxicol Lett*, **192** : 179-188

York RG, Kennedy GL JR, Olsen GW, Butenhoff JL (2010). Male reproductive system parameters in a two-generation reproduction study of ammonium perfluorooctanoate in rats and human relevance. *Toxicology*, **271** : 64-72

2.2 Données récentes postérieures à l'expertise Inserm

2.2.1 Etudes épidémiologiques

Ce chapitre s'appuie sur la synthèse de revues ou de rapports publiés postérieurement à l'expertise Inserm ainsi que sur l'analyse d'articles originaux publiés après 2010 (date de fin de la bibliographie de l'expertise Inserm).

La revue de Post *et al.* (2012) évalue les données récentes utiles à l'évaluation du risque du PFOA dans l'eau de boisson. Une synthèse des études épidémiologiques et expérimentales sur le PFOA mais aussi sur d'autres composés perfluorés est incluse dans cet article.

Les résultats sont rapportés sans que la qualité des études n'ait été évaluée.

Concernant les études épidémiologiques, quatre articles font partie de cette analyse : deux sont des revues de la littérature sur les effets des composés perfluorés sur la santé (Steenland *et al.*, 2010 et Post *et al.*, 2012) et deux rapportent les résultats d'études sur les effets du PFOA et du PFOS sur la qualité du sperme (Specht *et al.*, 2012, et Raymer *et al.*, 2012).

Les références secondaires citées dans les paragraphes d'analyse sont issues de ces articles et n'ont pas été évaluées dans le cadre de ce rapport.

L'étude de Steenland *et al.* (2010) porte sur les effets du PFOA sur la population américaine. Il s'agit d'une revue qui rapporte les résultats de plusieurs études conduites en milieu professionnel ou en population générale. Les effets étudiés sont les suivants :

- Lipides, acide urique, diabète, maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires
- Système immunitaire, thyroïde, foie, fonction rénale et hormones sexuelles
- Reproduction et développement des enfants

Un risque de cholestérol élevé est aussi augmenté en relation avec le PFOA ou le PFOS dans certaines études. Beaucoup d'études montrent aussi une relation avec d'autres lipides : cholestérol LDL et triglycérides à l'exception du cholestérol HDL comme attendu. Cependant, étant donné la nature transversale de la plupart des études il n'est pas clair si : a) le PFOA augmente le cholestérol et les autres lipides, b) le cholestérol et le PFOA sont affectés par une même substance ou un même mécanisme, c) les niveaux de lipides élevés augmentent le PFOA. Cette dernière hypothèse est peu probable car les sujets ayant pris des statines associées à une diminution importante de cholestérol ont les mêmes niveaux de PFOA que ceux qui n'en ont pas pris.

La force de l'association, très variable selon les études ne facilite pas l'interprétation. Plus la variation de PFOA est faible, plus le changement du cholestérol par unité de PFOA est important.

Trois études transversales rapportent une association positive entre le PFOA et l'acide urique mais la force de l'association est modeste et aucune causalité ne peut être inférée puisque ce sont des études transversales. Des mécanismes de causalité inverse peuvent même être supposés.

Les résultats portant sur le cholestérol et l'acide urique incitent à étudier les effets sur les maladies cardiovasculaires. Cependant les données sur ces maladies sont limitées en qualité et en quantité et sont constituées principalement d'études de mortalité. Ces études ne permettent pas d'inférer une association entre PFOA et les maladies cardiovasculaires.

De même, concernant les maladies cérébro-vasculaires ou le diabète, les données sont trop éparses pour tirer des conclusions valables.

Concernant les effets cancérigènes des perfluorés, les données animales suggèrent une relation entre exposition au PFOA et cancer du pancréas, des testicules, du foie et peut-être du sein. Les études humaines se réduisent aux deux études en milieu professionnel et une étude en population générale. Aucune association pour le foie, le pancréas, les testicules ou le sein n'est retrouvée dans une étude mais un doublement de la mortalité par cancer du rein est observé. L'autre étude ne montre pas non plus d'association globale pour le pancréas et le foie mais une tendance positive avec le cancer de la prostate dans une analyse interne basée sur la comparaison de trois groupes d'exposition professionnelle. Cependant le nombre de cas est très faible.

Enfin, dans une étude danoise portant sur des adultes âgés de 50-65 ans enrôlés entre 1993 et 1997 et suivis jusqu'en 2006 (Eriksen *et al.*, 2009), aucune tendance significative n'est observée avec le PFOA pour les 4 cancers étudiés. On constate des tendances à la limite de la signification pour le pancréas et la prostate et absente ou négative pour la vessie et le foie. Des résultats comparables sont observés pour le PFOS.

Concernant la fonction immune, les études humaines à ce jour sont très limitées et incluent uniquement des tests peu spécifiques tels que le comptage des globules blancs et les niveaux d'immunoglobine. Ces études ne permettent pas de conclure à une association en lien avec une exposition au PFOA.

Après les résultats sur l'animal, rat et singe, montrant un effet des perfluorés réduisant T3 et T4, plusieurs études ont investigué ces marqueurs de la thyroïde chez l'Homme. Les études disponibles présentent des limites méthodologiques (diagnostic non validé médicalement, non distinction entre hyper et hypothyroïdie, étude transversale...) et montrent des résultats contradictoires.

Concernant les hormones sexuelles, les études chez l'Homme sont très limitées : 3 études en milieu professionnel explorent les relations entre PFOA sérique et œstradiol et testostérone: Olsen *et al.* (1998) ne trouvent pas de relation significative chez 191 travailleurs répartis en 4 groupes d'exposition (mais la plus grande partie des sujets se trouvent dans les groupes de faible exposition). Costa *et al.* (2009) non plus. Enfin Sakr *et al.* (2007b) trouvent une association entre le PFOA et à la fois l'œstradiol et la testostérone chez des hommes mais pas chez les femmes.

Concernant la fonction hépatique, 4 études indépendantes, dont 2 transversales et 2 longitudinales rapportent une réduction de la bilirubine et au moins 2 suggèrent une augmentation de AST et de GGT avec le PFOA. Cependant ces modifications sont faibles et la magnitude des effets inconsistante. Un effet biologique est peu probable.

Concernant la fonction rénale, aucune association entre le PFOA et l'urée ou la créatinine ne sont montrées dans 2 études.

Concernant la fonction de reproduction et de développement foetal et infantile, l'étude de Joesen *et al.* (2009) analyse la qualité du sperme et constate un nombre accru d'anomalies morphologiques avec une augmentation simultanée du PFOA et du PFOS mais de faibles anomalies avec le PFOA seul.

Une mesure de la fertilité du couple, le délai de conception a été étudié par Fei *et al.* (2009). Partant des plus de 100 000 participants de la Danish National Birth Cohort qui a recruté des femmes entre 1996 et 2002 et les a suivi pendant leur grossesse et ultérieurement, Fei *et al.* sélectionnèrent 1400 femmes sans grossesse gémellaire et mesurèrent le taux de PFOA et de PFOS dans le premier trimestre de la grossesse. L'étude du délai de conception montra des cycles irréguliers dans les 3 plus hauts quartiles de PFOA par rapport au premier. L'odds-ratio d'infertilité (>12 mois sans conception) était plus élevé dans les 3 quartiles les plus élevés par rapport au premier (de 1,6 à 2,5).

Le déroulement de la grossesse incluant le risque de fausse couche et de pré-éclampsie a été étudié chez un ensemble de femmes exposées à des niveaux élevés de PFOA de la vallée du moyen Oyo (Stein *et al.* 2009). Aucune association n'est trouvée avec le risque de fausse couche mais une faible association est observée pour le risque de pré-éclampsie (OR =1,3 CI 95% : [0,9-1,9] pour une exposition au PFOA > médiane). Nolan *et al.* (2009a) ont utilisé l'information des certificats de naissance pour étudier les complications de grossesse chez ces mêmes femmes et rapportent des associations très peu précises avec une anémie et un travail d'accouchement difficile mais un risque global plus bas de complications au moment de l'accouchement.

L'ensemble le plus important d'études s'est consacré à l'examen du développement foetal, du poids à la naissance, de la durée de gestation et des indices de développement *in utero*. Sept études rapportent des mesures du poids à la naissance en fonction du PFOA (Apelberg *et al.* (2007), Fei *et al.* (2007), Hamm *et al.* (2009), Inoue *et al.* (2004), Monroy *et al.* (2008), So *et al.* (2006), Washino *et al.* (2009)). Deux d'entre elles (Apelberg et Fei) montrent une diminution nette du poids avec l'augmentation du PFOA et deux autres une diminution beaucoup moins nette (Ham et Washino). L'importance de l'association allait d'une diminution de 37 à 104 g pour une augmentation du log d'une unité de PFOA avec des degrés variables de précision. Trois études ne montrent aucune association du poids de naissance avec le PFOA (Inoue et al., Monroy et al. et So et al.). Le risque d'un poids de naissance < 2500g était élevé dans le plus haut quartile par rapport au premier dans l'étude de Fei mais n'était pas relié au PFOA après la prise en compte de l'âge gestationnel. Il en est de même dans l'étude de Ham. Une étude écologique (Nolan) ne trouve pas d'association ni celle de Stein. Finalement la suggestion d'une association vient surtout des études sur les femmes exposées.

D'autres indices de développement foetal ont été examinés avec la suggestion d'un effet adverse sur la circonférence de la tête et sur le poids (Apelberg) et sur le tour de taille et la taille à la naissance (Fei *et al.* 2008). Les études s'intéressant à la naissance prématurée rapportent un risque augmenté pour des catégories d'exposition intermédiaires (Fei *et al.* 2007) ou aucune association (Hamm, Stein).

La santé et le développement de l'enfant n'ont fait l'objet que d'un nombre très réduit d'étude. Stein *et al.* (2009) rapportent une association entre une exposition supérieure au 90^{ème} percentile et des défauts à la naissance. Elle n'est pas retrouvée dans l'étude de Nolan, basée sur les certificats de naissance.

En résumé, bien que le corpus d'études épidémiologiques sur les effets sanitaires du PFOA augmente rapidement, il reste limité en taille et en qualité. La plupart des études sont transversales et les autres études portent sur trop peu de sujets pour aboutir à des conclusions valables. Les expositions varient beaucoup selon les études et les résultats ne sont pas cohérents. Les résultats les plus convaincants portent sur le cholestérol et à un moindre degré sur l'acide urique.

L'étude de Raymer et al. (2012), porte sur la qualité du sperme de 256 hommes de la région de Durham qui se sont présentés avec leur partenaire à la clinique de fertilisation in vitro pour un examen. L'objectif de l'étude était de vérifier si les concentrations de PFOA et de PFOS dans le plasma et dans le sperme étaient associées avec la qualité du sperme et les hormones reproductives. L'analyse du sperme comprenait des mesures de routine telles que la viscosité, le volume, le PH... et des tests sur la motilité. La testostérone libre et totale, les hormones FSH et LH, la prolactine, la T3 et la T4 ont été mesurées. Les résultats montrent qu'en ajustant sur l'âge, le tabac et la durée d'abstinence, il n'y a aucune indication d'une association entre le PFOA ou le PFOS et le volume, la concentration du sperme, le % de motilité, le test de motilité et la motilité directionnelle. La FSH n'est associée à aucun des deux perfluorés. La LH est corrélée positivement au PFOS et au PFOA plasmatiques mais pas au PFOS du sperme. Il n'y a pas de corrélation significative avec la testostérone totale ni avec l'œstradiol.

Des limites à cette étude peuvent être soulevées : elle ne prend pas en compte les mesures hormonales multiples nécessaires pour étudier les rythmes circadiens. L'étude, comme celle de Joensen *et al.* (2009) indique des taux de PFOA et de PFOS semblables à ceux observés en population générale mais les deux études montrent des différences en ce qui concerne les associations avec la qualité du sperme. Par exemple, Joensen *et al.* observent une diminution de 60% des spermatozoïdes entre les sujets à haute concentration en PFOA et PFOS et ceux à basse concentration alors qu'aucune association avec les paramètres mesurant la qualité du sperme n'est retrouvée dans la présente étude.

L'étude de Specht et al. (2012) explore les liens entre l'exposition environnementale aux PFOA et l'intégrité de l'ADN du sperme. Elle porte sur 604 hommes fertiles provenant de 3 régions : Groenland, Pologne, Ukraine. Ils étaient recrutés au moment de la première visite ante natale de leur femme. Les futurs pères étaient interviewés sur leur mode de vie, leur histoire professionnelle et leur histoire reproductive. Une information concernant le tabagisme et le régime alimentaire de la période où le couple tentait la grossesse était également relevée. Cette étude a analysé les associations entre les concentrations sanguines en perfluorés et les dommages de l'ADN du sperme, les marqueurs apoptotiques et les hormones reproductives. Les niveaux des 4 expositions (PFOA, PFOS, PFNA et PFHxS) dans le sérum ont été divisés en tertiles dans chacune des 3 régions. Les variables expliquées (%DFI, positivité du test TUNEL, Fas, Bcl-xL, testostérone, œstradiol, inhibine B, FSH, LH et SHBG) ont été considérées comme des variables quantitatives. Toutes les analyses ont été stratifiées par région. Les variables confondantes suivantes ont été prises en compte : la période d'abstinence sexuelle, la consommation quotidienne de boissons à la caféine, la cotinine dans le sérum, l'âge, le BMI, une fièvre dans les 3 mois, l'existence d'infections génitales, des désordres testiculaires. La consommation d'alcool était inconnue pour un trop grand nombre de sujets pour être prise en compte.

Les interactions entre le PFOS et l'âge, le statut tabagique au moment du début de grossesse, les niveaux de cotinine dans le sérum et le PFOA ont été ensuite examinées.

Les résultats de cette étude montrent que les concentrations dans le sérum des sept composés perfluorés diffèrent significativement selon les régions. La région où les concentrations sont le plus élevées est le Groenland. Le PFOS arrive en premier suivi du

PFOA. On observe des corrélations élevées entre les divers perfluorés au niveau individuel. Aucune variation saisonnière n'est observée.

Aucune association entre le PFOS, le PFOA, le PFNA ou les PFHxS avec la fragmentation de l'ADN du sperme n'a été observée dans aucune des trois régions considérées, ni dans les analyses brutes ni dans les analyses ajustées sur les variables potentiellement confondantes. Le PFOA du sérum est associé à un pourcentage augmenté de cellules positives au test TUNEL chez les hommes du Groenland mais pas dans les deux autres régions. Les autres perfluorés ne sont pas associés à la positivité du test TUNEL.

Dans toutes les régions, plus la concentration sérique de PFOS est élevée, plus le pourcentage de cellules du sperme positives au test du marqueur pro-apoptique Fas est important, mais l'analyse globale incluant toutes les régions n'atteignait pas la significativité statistique.

Les concentrations sériques en PFOA sont associées à un SHGB plus élevé au Groenland et en Pologne. Les autres perfluorés ne sont pas reliés de façon cohérente selon les régions à la testostérone, à l'œstradiol et aux gonadotrophines.

Selon les auteurs, contrairement aux autres études qui s'intéressent à des hommes souffrant d'infertilité, cette étude est la première à étudier des hommes présentant tous les degrés de sous fécondité exception faite de la stérilité. Les résultats sont rassurants puisqu'ils ne montrent aucun effet adverse, exception faite d'une légère augmentation du % de cellules positives au test TUNEL et du SHBG avec le PFOA chez les hommes du Groenland.

L'étude de Post et al. (2012) n'est pas centrée sur l'épidémiologie. Le but de cet article était en effet de passer en revue l'information actuelle disponible concernant l'évaluation du PFOA comme polluant des eaux de boisson.

Les pathologies retrouvées associées au PFOA dans plus d'une étude sont données par les auteurs dans un tableau. Elles comprennent : les cancers (vessie, rein, prostate), les maladies circulatoires (cholestérol et acide urique du sérum), le diabète, les maladies du foie (enzymes et bilirubine du sérum), du rein, de la thyroïde et les hormones reproductives. Les études citées sont celles déjà citées par Steenland *et al.* ou par l'expertise collective de l'INSERM.

Après un bref résumé des différentes méthodes statistiques et des indicateurs d'association, les auteurs rapportent les résultats de l'étude C8 portant sur 70 000 résidents de l'Ohio et de Virginie ayant au moins un an de contamination par l'eau de boisson allant de ≥ 50 ng/L jusqu'à 3000 ng/L. Cette étude est unique par sa taille, la grande variation d'exposition, le nombre de paramètres étudiés et par le fait que l'on connaît la relation entre la dose externe (dans l'eau) et la dose interne (sérum) ainsi que les changements biologiques. La médiane est de 28,2 ng/mL et la médiane du plus haut décile de 482 ng/mL.

L'enquête NHANES montre des associations à partir de 10 ng/mL ou en dessous, en concordance avec l'étude C8, en particulier des liens avec le cholestérol et l'acide urique du sérum, une augmentation des maladies de la thyroïde, des enzymes du foie et des effets sur les paramètres du sperme.

Les études sur la fertilité ont des résultats variables. Celles sur le comportement des adolescents ou des jeunes enfants également. Une augmentation des IgE sériques est associée au PFOA du sang du cordon ombilical chez des enfants de 2 ans tandis qu'un résultat inverse est observé dans une étude Japonaise (Okada *et al.*, 2012). Enfin, le BMI et le tour de taille importants de jeunes danoises de 20 ans sont associés au taux de PFOA sérique prénatal de leur mère. (Halldorsson *et al.*).

Dans l'étude C8, les associations montrent une courbe raide dans les basses doses de PFOA et les événements de santé puis un plateau. Cette étude ne trouve pas d'association entre un petit poids à la naissance et le PFOA pendant la grossesse de 12 000 femmes. Il en est de même dans l'étude de Stein *et al.* (2009). Récemment, l'étude de Savitz (2012) a noté une légère réduction du poids à la naissance avec l'augmentation du PFOA. Une explication possible serait un volume du plasma plus grand et donc une dilution plus grande du PFOA sérique chez les femmes qui donnent naissance à de gros enfants.

Un risque augmenté de pré-éclampsie est associé au PFOA dans l'étude C8 et est significative dans une étude de plus grande taille (11 737 femmes) (C8, 2011g). Celui de franche éclampsie est significatif (OR = 7) mais pas celui de fausse couche, de mort à la naissance, de malformations congénitales.

L'étude C8 est cohérente avec les études de mortalité faites chez des travailleurs exposés. De nouvelles études sont attendues (Woskie *et al.*). Le problème principal des études en milieu professionnel est qu'il s'agit d'études sur des volontaires, à faible taux de participation et transversales. De plus lorsqu'il est question d'études de mortalité, l'information sur les maladies provient des certificats de décès peut être informatifs sur des pathologies telles que diabète ou cancer de la prostate. En milieu professionnel il y a peu de femmes et ces études ne permettent pas de suivre plusieurs générations.

Le cholestérol du sérum est la donnée disponible dans le plus grand nombre d'études épidémiologiques. La pente de la courbe du PFOA versus le cholestérol total varie entre 2 et 3 ordres de magnitude dans les 9 études où une association positive est observée. Comme l'exposition des groupes de travailleurs est dans les valeurs les plus élevées de l'étude C8 et que la courbe dose-réponse présente des plateaux, la comparaison des études en milieu professionnel et des études en population générale n'est pas forcément adéquate.

Une description résumée de ces études figurent en annexe 1 de ce rapport.

En conclusion, l'expertise collective de l'INSERM conclut que le nombre d'études sur les effets potentiels du PFOA et du PFOS sur la fonction reproductive humaine est encore trop limité pour en tirer des conclusions valables. Elle considère comme plausible un effet du PFOA sur le poids à la naissance. Steenland et al, dans leur revue estiment aussi que le corpus d'études épidémiologiques est encore trop limité en taille et en qualité. Les seuls résultats convaincants sont ceux sur le cholestérol et dans une moindre mesure ceux sur l'acide urique. Cependant leur interprétation est difficile. Les effets étudiés dans la revue de Steenland couvrent un champ plus vaste que l'expertise collective de l'INSERM qui ne fait qu'évoquer les effets sur les cancers, les maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires et les lipides. Pour les effets sur la reproduction, la fertilité et le développement fœtal, les études sont les mêmes dans les deux revues, mieux détaillées dans la revue de l'INSERM qui considère, contrairement à Steenland *et al.*, que les résultats sont cohérents mais manqueraient de puissance.

Les deux études sur la qualité du sperme sont négatives.

La revue de Post et al suggère, elle, de nombreux effets à partir de l'enquête C8 mais la plupart des articles réalisés à partir de ces données ne sont pas encore publiés. Quatre études publiées dans des revues scientifiques (DA Savitz 2012a et al, DA Savitz 2012b et al, MJ Lopez-Espinosa 2011 et al et SS Knox 2011 et al) ont été analysées (cf. Annexe 1). Elles montrent l'intérêt de l'enquête C8 : Il s'agit d'une population de grande taille pour laquelle l'exposition externe est connue ainsi que l'exposition interne (PFOA sérique), qui présente des expositions variées en intensité. Les données sont donc de bonne qualité et peuvent être exploitées de façon variée. (cf. les deux études de Savitz). On constate dans ces études que les effets du PFOA sont pour la plupart loin d'être évidents.

Au final, il n'y a pas d'éléments basés sur des données épidémiologiques récentes remettant en cause les conclusions de l'expertise INSERM.

2.2.2 Etudes expérimentales

Concernant les études expérimentales, les auteurs indiquent que le PFOA entraîne des baisses de poids et induit une toxicité sur le foie, le système immunitaire et le métabolisme lipidique. Le PFOA modifie aussi les concentrations hormonales et entraînent des modifications neuro-comportementales après une exposition unique chez des animaux nouveaux nés. Des expositions répétées sont également à l'origine de tumeurs de différents organes, ainsi que d'effets développementaux. Des études récentes montrent que les effets observés suite à une exposition développementale apparaissent à des doses plus faibles que les effets hépatiques après une exposition chronique. Le tableau 43 synthétise les NOAEL/LOAEL issus de ces études

Tableau 1 : Synthèse des Valeurs Toxicologiques de Références issues des études expérimentales

Composé	Etude	Espèce	Type de donnée	Valeur (mg/kg/j)	Référence
PFBA	Subchronique (28j et 90j)	Rat Sprague Dawley	LOAEL	♂ 30	Butenhoff et al., 2012
				♀ 150	
			NOAEL	♂ 6	
				♀ 30	
PFHxS	Neurodéveloppement	Souris NMRI	LOAEL	9.2	Viberg et al., 2013
			NOAEL	6.1	
PFOA	Toxicité du développement	Souris	LOAEL	1	Lau et al., 2006
PFOS	Toxicité du développement	Rats	NOAEL	0.1	Chen et al., 2012
PFOA	Toxicité du développement	Souris CD-1	BMD/BMDL	25 (ng/ml)	Post et al., 2012
PFOA	Toxicité du développement	Souris CD-1	LOAEL	1	White et al, 2011

2.2.2.1 Toxicité générale

Dans une étude récente (Dixon *et al.*, 2012), une exposition par gavage pendant 3 jours chez la souris juste sevrée de PND18 à PND20 aux doses de 0, 0.01, 0.1 et 1 mg/kg/j de PFOA (acide octanoïque perfluoré) entraîne une augmentation du poids et des modifications histopathologiques du tractus génital femelle (utérus, vagin et du col) à la dose de 0.01 mg/kg. Un groupe contrôle positif est exposé à 500 µg/kg d'éthinylestradiol. Ces modifications de type « stimulations oestrogéniques », sont limitées et apparaissent sous la forme - dans l'utérus - d'un œdème minimal du stroma endométrial et de l'endomètre, une hyperplasie minimale de l'épithélium endométrial et de l'épithélium glandulaire ainsi qu'une hypertrophie et un œdème limités du myomètre. Des effets très limités sur le cervix et le vagin sont également rapportés. Lors d'association avec l'œstradiol, les modifications observées sont peu différentes de celles dues à l'œstradiol seul.

La toxicité chronique du perfluorobutyrate d'ammonium (PFBA) a été récemment étudiée chez des rats exposés par gavage pendant 28 et 90 jours (Butenhoff *et al.*, 2012). Notons que l'intérêt se porte sur le PFBA car il a été retrouvé dans le sérum humain, dans l'eau de boisson, et dans l'environnement, sans doute comme produit de dégradation d'autres composés fluorés. Le PFBA serait moins actif que le PFOA.

Dans cette étude de toxicité subchronique, des rats Sprague Dawley (n = 10 /sexe/dose) ont été exposés aux doses de 0, 6, 30 et 150 mg/kg/j pendant 28 jours ou aux doses de 0,1.2, 6 et 30 mg/kg/j pendant 90 jours. Pour chaque étude, un groupe satellite a été sacrifié 3 semaines après la fin de l'administration pour juger de la réversibilité des effets. Dans l'étude sur 28 jours, un groupe additionnel a été traité avec le PFOA à la dose de 30 mg/kg/j doublé d'un groupe satellite propre. Les paramètres suivants ont été recueillis : observation clinique, bilan biochimique, hématologique, mesure des concentrations sériques et hépatiques. A noter qu'un examen des glandes mammaires n'était pas inclus dans cette étude.

Aucune mortalité ou signe clinique n'a été rapporté chez les rats traités au PFBA alors que dans le groupe traité au PFOA, une démarche anormale, une piloérection, apparence de maigreur et une diminution faible de l'activité locomotrice ont été rapportées. Chez tous les rats mâles, un retard au réflexe pupillaire bilatéral a été observé à la dose de 30 mg/kg/j dans le groupe PFOA et de 150 mg/kg/j dans le groupe PFBA. Une augmentation des concentrations sanguines et hépatiques a été mesurée, plus prononcée chez les mâles que chez les femelles (facteur 8 à 10), la différence étant encore plus marquée avec le PFOA. **Aucun effet sur le poids corporel ou la consommation alimentaire n'a été rapporté chez les rats traités au PFBA** alors que dans le groupe PFOA, le gain pondéral et la consommation alimentaire sont diminués, avec un retour à la normale à l'issue de la période de récupération. Chez les rats mâles traités pendant 28j ou 90j, une augmentation du poids du foie est observée à partir de 30 mg/kg/j. Cette augmentation est encore plus marquée avec le PFOA et concerne également les femelles. Elle n'est pas réversible chez les mâles. Une tendance à l'augmentation du poids de la thyroïde et du thymus est observées chez les rats mâles traités au PFBA mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative, ni dose-dépendante.

Concernant les effets biochimiques et hématologiques, dans les groupes traités au PFBA à la dose de 30 mg/kg/j, une augmentation réversible des enzymes hépatiques et de la concentration en bilirubine sérique est rapportée ainsi qu'une diminution de la concentration en protéines totales et en cholestérol. Une diminution non réversible de la concentration en

globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine est également observée à cette dose. Aucune modification des teneurs en TSH n'est décrite. Dans les groupes traités au PFOA à la dose de 30 mg/kg/j, une augmentation réversible des enzymes hépatiques et de la concentration sanguine en albumine, urée et en Cl⁻ est rapportée ainsi qu'une diminution de la concentration en protéines totales et en TSH sérique chez les mâles. Une augmentation réversible des ions Na⁺, PO₄⁺⁺ et une diminution de la bilirubine sérique sont rapportées. Une diminution non réversible de la concentration en globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine est également observée à cette dose.

Concernant les lésions anatomopathologiques, chez les rats mâles traités à la dose de 150 mg/kg de PFBA, une hypertrophie hépatocellulaire réversible est observée ainsi qu'une hyperplasie des épithéliums folliculaires thyroïdiens, également à la dose de 30 mg/kg/j. L'hypertrophie hépatocellulaire est également décrite chez les rats mâles traités au PFOA à la dose de 30 mg/kg/j.

En conclusion de cette étude, sur la base des effets biochimiques, histologiques et hématologiques, **un couple NOAEL/LOAEL pour le PFBA de 6/30 mg/kg peut être dérivé chez les mâles et de 30/150 mg/kg/j chez les femelles**. Cette étude confirme aussi une toxicité plus marquée du PFOA, même si une seule dose a été ici utilisée.

2.2.2.2 Effets sur le système immunitaire

Les effets du PFOA et d'autres PFCs sur le **système immunitaire** ont fait l'objet d'une revue récente (Dewitt *et al.*, 2012). Le PFOA a un effet immunosuppresseur sur le système immunitaire de la souris et notamment il entraîne une baisse du poids du thymus et de la rate, du nombre de thymocytes et de splénocytes, d'immunoglobulines ainsi que des modifications des populations de cellules lymphocytaires au niveau de la rate et du thymus. Le PFOA induit également une atrophie des follicules lymphoïdes de la rate et des ganglions lymphatiques chez le singe. Peu d'information sont disponibles concernant les effets du PFOA sur le système immunitaire lors du développement. Ces effets immunosuppresseurs observés chez l'animal seraient en accord avec la baisse des anticorps récemment observés en lien avec une augmentation des PFOA et PFOS sériques chez des enfants vaccinés (Grandjean *et al.*, 2012).

2.2.2.3 Effets neurodéveloppementaux

Dans une étude récente de **neurodéveloppement**, des souris juvéniles NMRI ont été exposées au sulfonate de perfluorohexane (PFHxS) par gavage (Viberg *et al.*, 2013). Une exposition unique aux doses de 0.61, 6.1 et 9.2 mg/kg a été réalisée à PND10. Les signes cliniques par examen visuel, l'évolution du poids corporel à PND10, PND28-30 et 5 mois après l'exposition, ainsi que les comportements spontanés 2 mois et 4 mois après l'exposition ont été étudiés. Pour ces derniers, l'activité locomotrice, le comportement de redressement, ainsi que l'activité totale ont été mesurés. Les examens à 2 mois ont été réalisés sur 12 mâles et 12 femelles provenant de 3-4 litières différentes et ceux à 4 mois sur 14-18 mâles et femelles. L'action de la nicotine sur les comportements induits par le PFHxS a également été étudiée le jour du test après injection de 80 µg/kg de nicotine. Aucun symptôme clinique en lien avec une exposition au PFHxS n'a été rapporté, ni de modification du poids corporel. Concernant les effets comportementaux, des modifications allant dans le sens d'une altération du phénomène d'habituation sont observées. Les auteurs considèrent que ces effets sont durables dans le temps. Dans cette étude, la nicotine augmente les activités de locomotion, de redressement, ainsi que l'activité totale chez les souris exposées

aux doses de 0.61 et 6.1 mg/kg. Par contre, elle n'a pas d'effet chez les souris traitées à la dose de 9.2 mg/kg de PFHxS. Ces résultats suggèrent une action du PFHxS sur le système cholinergique. **Un LOAEL de 9.2 mg/kg et un NOAEL de 6.1 mg/kg peuvent être dérivés à partir de cette étude.**

Cette étude, même si elle est bien décrite présente un certain nombre de limites méthodologiques. Elle ne suit par exemple pas la ligne directrice OCDE 426 qui préconise de prendre un animal par portée et d'avoir au minimum 10 portées. Dans cette étude, il y a seulement 3 portées et tous les animaux de chaque portée ont été sélectionnés, ce qui est discutable méthodologiquement. L'étude ne précise pas non plus si les souris ont été testées « en aveugle ». La nicotine agit sur le système cholinergique mais active aussi d'autres systèmes (dopamine); or cela n'a pas été investigué dans cette étude. De même, les effets sur la cognition (apprentissage, mémoire) n'ont pas été explorés. Les résultats de cette étude sont donc discutables. Les effets apparaissent de toute façon à des doses élevées, supérieures aux doses journalières d'exposition.

2.2.2.4 Effets en lien avec une exposition *in utero*

Concernant **les effets sur la reproduction et le développement**, Post *et al.* (2012) indiquent que les études antérieures à 2006 conduites chez le rat et les lapins n'étaient pas adaptées en raison de l'élimination rapide du PFOA comparativement à l'Homme. Les souris femelles constituent un meilleur modèle chez lesquelles une exposition au PFOA au cours de la gestation entraîne une augmentation du poids du foie chez les mères, un retard à la mise-bas, des résorptions fœtales, une diminution du taux de survie post-natale, un retard de croissance ainsi que de l'ossification et de l'ouverture des fentes palpébrales. **La LOAEL identifiée pour ces effets est de 1 mg/kg/j et des relations non monotones ont été rapportées** (Lau *et al.*, 2006). Une exposition pendant la lactation et la gestation accroît l'importance de ces effets comparativement à une exposition pendant l'une ou l'autre de ces périodes de développement.

Des études récentes ont montré des effets à des doses bien plus faibles de PFOA chez la souris (0.01 mg/kg/j) sans qu'aucun NOAEL n'ait pu être déterminé. Une exposition *in utero* de GD 1 à GD 17 a ainsi entraîné, à l'âge adulte, de l'obésité et une augmentation des hormones impliquées dans le métabolisme (insuline et leptine) chez des souris femelles alors qu'une exposition à l'âge adulte n'entraîne pas de tels effets (Hines *et al.*, 2009).

Dans une étude récente (Chen *et al.*, 2012) des rattes ont été exposées par voie orale au PFOS (sulfonate d'acide octanoïque) de GD0 à GD21, aux doses de 0, 1 et 2 mg/kg. Les poumons de la descendance ont été prélevés aux jours PND 0 et PND 21. Des lésions sévères des poumons sont rapportées à la dose forte sous forme : d'hémorragies alvéolaires, d'épaississement de la paroi des alvéoles, d'une infiltration focale par les cellules inflammatoires, d'une hépatisation focale ainsi que la présence de cellules apoptotiques. Un lien est démontré avec une augmentation de l'expression de gènes (Fas et Fas_L) impliqués dans l'apoptose, avec le relargage du cytochrome c mitochondrial dans le cytoplasme ainsi qu'avec une augmentation des activités des caspases 3, 8 et 9. Un lien avec une augmentation du malonaldéhyde, produit final de la peroxydation des lipides insaturés et de la myeloperoxydase, indicatrice du nombre de leucocytes ainsi qu'avec une diminution du GSH (glutathion) et de la SOD (superoxyde dismutase) dans les poumons est également

rapporté. Au final, les lésions observées pourraient être la conséquence d'un stress oxydatif et d'une apoptose cellulaire. Un NOAEL de 0.1 mg/kg peut être déduit de cette étude.

Les effets sur la glande mammaire en développement sont considérés comme les effets les plus sensibles du PFOA chez l'animal et aucun NOAEL n'a pu être déterminé à ce jour. Les données disponibles concernant les effets du PFOA sur la glande mammaire au cours du développement ont été récemment analysées par l'Institute of medicine of the national Academy of sciences (IOMS, 2011). Chez des souris CD-1, une exposition au PFOA durant des fenêtres de sensibilité particulières au cours du développement (exposition fœtale, néonatale, pendant la grossesse, pendant la lactation) entraîne un retard du développement de la glande mammaire aussi bien chez les femelles gestantes que sur la descendance alors qu'une dose plus élevée (5 mg/kg/j) n'entraîne pas d'effet chez la femelle adulte. Les effets observés sur la descendance persistent à l'âge adulte. Des retards dans l'expression de gènes impliqués dans la synthèse de protéines du lait ont également été rapportés à la dose de 5 mg/kg/j. Un retard du développement de la glande mammaire, dose-dépendant, dès la dose de 0.01 mg/kg/j suite à une exposition de GD 10 à GD 17 a été observé, correspondant à des concentrations sériques de 285 ng/mL (Macon *et al.*, 2011). Dans l'étude multi-génération de White *et al.*, (2011), des retards du développement de la glande mammaire ont également été rapportés chez des souris CD-1 exposées *in utero* à des concentrations sériques de 21,3 ng/mL consécutives à une exposition des mères *via* l'eau de boisson (5000 ng /L). Ces niveaux d'exposition seraient comparables aux niveaux rencontrés dans la population générale. Un retard a également été rapporté chez les mères. Lors d'exposition péripubertaires chez des souris de différentes souches, (C57Bl/6 ou Balb/C), une modification du nombre de bourgeons terminaux (augmentation ou baisse selon les souches et les doses) a également été rapportée (Yang *et al.*, 2009). Ces effets pourraient être liés à une augmentation de la synthèse de stéroïdes ovariens car ils ne sont pas observés chez des souris ovariectomisées (Zhao *et al.*, 2010). Sur la base de l'étude de Macon *et al.* (2011), Post *et al.* (2012) ont dérivé des BMD/BMDL prenant en compte divers effets sur la glande mammaire. **Ces valeurs exprimées en concentrations sériques sont d'environ 25 ng/mL.**

L'étude sur trois générations de White *et al.* (2011), a été conduite chez la souris CD1 dans le prolongement d'études précédentes chez la souris, qui avaient mis en évidence la sensibilité de la glande mammaire comme effet critique lors d'expositions développementales (à 3mg/kg/j : White *et al.*, 2009 ; jusqu'à 1 mg/kg/j : Macon *et al.*, 2011), ou d'expositions prépubertaires. Cette étude inclut des expositions continues par l'eau de boisson (5ppb), combinée ou non à une exposition pendant la gestation de P0. Un rapport détaillé de cette étude est joint en annexe de ce rapport (cf annexe 2). Les souris ont été traitées avec du PFOA, soit uniquement pendant la gestation (GD1-17) à 1 ou à 5 mg/kg/j (gavage : G1 et G5), soit pendant la gestation (gavage à 1 mg/kg/j) et aussi de façon continue par l'eau de boisson (5ppb) jusqu'à F2 (sauf périodes d'accouplement et début de gestation) : G1B, ou seulement par l'eau de boisson (5ppb : B). Soit 5 groupes : G1, G5, G1B, B et contrôles sans traitement (C).

Une évaluation de la galactogénèse est réalisée de manière indirecte, à PND10 pour les mères F1 (petits F2 allaités) par une mesure de la quantité têtée pendant 30 minutes après 3h de séparation avec la mère. Des autopsies des P0 sont conduites à PND22 ; des F1 à PND22 (1-2/groupe), PND42 (6-8/groupe), PND63 (6-8/groupe). Les femelles restantes F1 (7-10/groupe) sont accouplées à 7-8 semaines à mâles F1. Les mères F1 ainsi que 3 femelles F2/portée à PND10 ou PND22 ont été autopsiées. Les F2 restantes ont été autopsiées à PND42 ou PND63 (4-8/groupe).

Un score morphologique est attribué pour les glandes mammaires après coupe histologique classique (HE) ou après préparation « whole-mount » permettant l'analyse tridimensionnelle

des structures lactifères : scoring de 1 à 4. Les scores sont réalisés à l'aveugle par deux évaluateurs différents, pour les whole mounts.

Enfin, le PFOA sérique est mesuré chez les mères P0, F1 à PND22 ainsi que chez les filles F1 et F2 à PND 22, 42, et 63.

Les résultats montrent :

- ✓ Mères P0 et petits F1: l'exposition **pendant la gestation à la dose de 5 mg/kg/j entraîne une toxicité développementale (avortements, mortalité postnatale, réduction de croissance)**, non observée à 1 mg/kg/j, ni après exposition continue par l'eau de boisson. Au niveau de la glande mammaire, toutes les doses de PFOA ont conduit chez les mères P0 à des scores morphologiques supérieurs par rapport aux contrôles, avec un aspect à PND22 similaire à celui observé à PND10, sans involution des unités galactophores. **Ces retards à l'involution** ont été observés après 34 jours d'exposition par l'eau de boisson à 5ppb. L'hépatomégalie observée chez les femelles F1 à la plus forte dose a été réversible à PND63 (9 semaines). Chez les jeunes, aucune modification du ratio foie/poids corporel n'a été observée, mais une diminution des scores morphologiques (glande entière) de tous les groupes traités par rapport aux témoins jusqu'à PND63 est rapportée.

- ✓ Mères F1 et petits F2 :
 - Proliféricité diminuée chez les F1 (issues de G5) : moins d'implantations chez les mères F1 exposées pendant leur développement *in utero* (F1 issues des P0 G5) et augmentation de la mortalité post-natale des petits F1 femelles.
 - Survie postnatale des F2 normale
 - PND10 (F2) : test de lactation après 3h de séparation : réductions de quantité tétée (pesée des petits), mais NS (variabilité importante des données) ; F1 à PND10 : modifications morphologiques mammaires, sur coupes histologiques (n=4mères F1/groupe), réversibles à PND22, sauf pour le groupe G5, **sans répercussions fonctionnelles (évalué par le poids des F2)**. Les auteurs suggèrent que les petits F2 doivent avoir modifié leur comportement.
 - Scores morphologiques des femelles F2 non modifiés ni à PND10, ni à PND22, les auteurs soulèvent le problème de scores anormalement bas chez les témoins F2, qui expliqueraient l'absence de différence significative avec les groupes traités. A PND42, tous les groupes traités par l'eau de boisson (B et G1B) ont montré des différences significatives de développement par rapport aux contrôles (augmentation des TEBs dans les whole mounts (Fig3). Scores des petits F2 issus des F1 G5 cohérents avec des retards de différenciation (mais NS), avec formation des lobules retardée à l'histologie.
 - L'estimation de l'exposition moyenne par l'eau de boisson a été de 50 à 100 ng/jour/animal
 - PFOA sérique : chez les F1 à 9 semaines, les concentrations sériques après exposition continue par l'eau de boisson ne sont que 10 fois plus faibles qu'après exposition développementale à 5mg/kg/j de GD1 à 17 (G5) : 0.07

µg/mL environ contre 0.76 µg/mL. Les concentrations ne diffèrent pas entre les groupes B et G1B à la génération F2. L'exposition continue conduit à une imprégnation moyenne similaire des F1 et F2 (de l'ordre de 60 ng/mL sérique).

Les auteurs de cette étude concluent que l'exposition gestationnelle au PFOA retarde le développement de la glande mammaire et/ou la différenciation galactogène sur trois générations. L'exposition chronique, à faible dose par l'eau de boisson à des concentrations voisines de celles observées dans des eaux contaminées destinées à l'Homme a également été suffisante pour modifier le développement morphologique mammaire chez la Souris.

Les experts considèrent que l'article est bien rédigé, mais le protocole est complexe, et donc lecture délicate. Les limites et difficultés de cette étude concernent le recours à des scores d'une part, et le niveau d'exposition par l'eau de boisson (« exposition continue » des groupes B et BG1) d'autre part.

L'exposition effective par l'eau de boisson a été de l'ordre du µg/kg/j (2.5 à 7.5), alors que l'exposition moyenne totale dans la population générale est de l'ordre du ng/kg/j (Post et al., 2012) ; aussi les résultats ne peuvent pas être extrapolés à la population générale, car l'exposition expérimentale a été de 1000 fois supérieure. Concernant la LOAEL développementale estimée pour l'effet sur la glande mammaire de 1 mg/kg/j, elle est de l'ordre de 10⁶ fois l'exposition moyenne estimée de la population.

Les effets retenus, retards de développement chez les femelles F1 exposées pendant le développement, ont été basés sur des modifications histopathologiques et morphologiques, mais qui ne se traduisent pas par des déficits de lactation affectant les petits F2 (ni survie, ni croissance ne sont affectées). Aussi peut-on s'interroger sur le caractère « adverse » des effets retenus.

Les principaux apports de cette étude sont :

- L'estimation d'une **LOAEL développementale de 1 mg/kg/j** pour la modification du développement mammaire des petits femelles, lors d'exposition de la mère pendant la gestation (exposition GD1-17), mais celle-ci est très élevée, d'environ un million de fois supérieure à l'exposition moyenne actuelle estimée en Europe et aux USA dans la population générale.
- Les modifications morphologiques observées lors d'exposition continue par l'eau de boisson sur trois générations n'ont pas eu de conséquences fonctionnelles sur les F2 (survie et croissance), à des concentrations sériques moyennes à l'équilibre de 50.8 ng/mL (F2), 59.5 ng/mL (F1). Ces concentrations sont environ dix fois supérieures à celles de la population générale, mais dix fois inférieures à celles de populations exposées à de l'eau contaminée.

Dans l'étude de Zhao et al (2012), l'introduction rappelle les études antérieures récentes montrant un impact sur le développement de la glande mammaire chez la souris, exposée à différentes étapes critiques. Le rat n'a pas été retenu comme espèce modèle en raison d'une demi-vie trop courte du PFOA chez la femelle (4h env). Les travaux antérieurs ont mis en évidence des différences de sensibilité aux effets de PFOA sur le développement mammaire de deux souches consanguines, Balb/C et C57BL/6, dont la cause n'est pas connue. Le PFOA a été reconnu comme agoniste PPAR α , mais l'implication du récepteur PPAR α sur l'inhibition du développement mammaire par PFOA n'est pas connue. L'objectif de ce travail a été de comprendre les mécanismes potentiels expliquant les effets du PFOA sur la glande mammaire en développement, après exposition péripubertaire sur deux souches de souris consanguines sauvages (WT) Balb/C et C57BL/6), d'une part, et sur C57BL/6 PPAR α -/- (KO) d'autre part.

Deux modalités de traitement ont été suivies dans cette étude:

- Traitement de 4 semaines à partir du sevrage : 2,5 mg/kg/j (BalbC) et 7,5 mg/kg/j (C57BL/6 WT et KO), par gavage 5/7 j : 5 à 10 animaux/groupe. Une surveillance quotidienne de l'ouverture vaginale a été réalisée. Les animaux ont été euthanasiés après frottis vaginal (24 après la fin du traitement) et un prélèvement sanguin (PFOA). Les ovaires, utérus, glandes mammaires foies et reins ont été prélevés en vue de réaliser des coupes histologiques (coloration HE, immunofluorescence sur coupes de glandes mammaires), et whole mounts pour les glandes mammaires. L'ARN des reins (n=3 souris/groupe) a été extrait et des qPCR ont été faites pour les transporteurs d'anions organiques (OAT). Recherche de protéines d'intérêt par western blots sur tissus congelés (ovaires, glandes mammaires).
- Co-administration d'estradiol (E) et de progestérone (P) : traitement de 2 semaines des deux lignées sauvages WT à partir du sevrage : 2,5 mg/kg/j (BalbC) et 7,5 mg/kg/j (C57BL/6), par gavage 5/7 j : 5 à 10 animaux/groupe. Injection SC concomitante de E, P, ou E+P la deuxième semaine (n=5 animaux /groupe, 8 groupes). Souris non ovariectomisées.

Les résultats montrent :

La souris KO n'a pas montré d'inhibition du développement mammaire à la dose inhibant ce développement pour la WT (7,5 mg/kg/j), ce qui a été mis en relation avec une exposition interne différente.

BalbC a montré des concentrations sériques de 50 µg/mL après 2,5 mg/kg/j (4 semaines) alors que C57BL/6 WT après 7,5 mg/kg/j (4 semaines) a conduit à environ 90 µg/mL pour la WT et moins de 40 µg/mL pour la KO.

Le traitement par PFOA a altéré la fonction ovarienne :

- L'âge à la puberté a été retardé chez les deux souches WT traitées (retard à l'ouverture vaginale, pas de corps jaune ovarien, histologie utérine), ce qui n'a pas été observé chez les souris KO.
- Plusieurs protéines intervenant dans la synthèse de stéroïdes ovariens, ont été diminuées après traitement par le PFOA chez les souches WT (StAR, CYP11A1, HSD3β1, et HSD17β1, sans diminution de l'expression de l'aromatase), mais pas chez les souches KO. Plusieurs facteurs de croissance indispensables au développement mammaire ont été diminués par le PFOA chez les souches WT, mais pas chez les souches KO.
- Les traitements par stéroïdes E, P et E+P ont prévenu l'effet inhibiteur de PFOA sur la glande mammaire (à la 5^{ème} semaine d'âge, après une semaine de traitement par PFOA). L'effet des stéroïdes s'accompagne d'une augmentation des protéines Areg (facteur de croissance épithélial médié par Erc), EGFR, et PCNA ; E a augmenté significativement l'expression d'Areg dans les cellules épithéliales mammaires, sans modifier celle d'Erc.

Les auteurs concluent que les souris BalbC sont plus sensibles à l'effet inhibiteur de PFOA pendant la puberté, ce qui peut être dû, au moins en partie à l'exposition interne plus élevée. Les souris délétées pour PPARα ont montré les plus faibles expositions internes de PFOA, et pas d'inhibition du développement mammaire. Les souris WT ont présenté des signes de dysfonctionnement ovarien, prévenus par la supplémentation en P et en E. La conclusion est que les effets de PFOA sur le développement mammaire sont médiés par les ovaires, vraisemblablement par les stéroïdes ovariens, et que l'expression de PPARα est un facteur contributeur.

Les experts considèrent que cette étude n'est pas directement utilisable dans le cadre d'une ERS: l'exposition des souris (2,5 et 7,5 mg/kg/j) conduit en effet à une **exposition sérique 10 à 100 fois celle observée en milieu professionnel ou avec de l'eau de boisson polluée**, donc non extrapolable à l'exposition humaine. Il s'agit avant tout d'une étude mécanistique. Cette étude rappelle la NOAEL de 1mg/kg/j sur le développement de la glande mammaire pour les deux souches sauvages de souris (mise en évidence dans des études antérieures du même groupe), et identifie des doses inhibant le développement mammaire péripubertaire pour chacune des souches (2,5 et 7,5 mg/kg/j pour BalbC et C56Bl6 respectivement). A ces doses, le mécanisme d'inhibition du développement mammaire est exploré, avec l'hypothèse d'un dysfonctionnement ovarien. **La fonction ovarienne a été altérée chez les souris sauvages à des doses de PFOA perturbant le développement mammaire**, à la différence des souris délétées pour PPAR α . Cette étude apporte des arguments en faveur d'un effet indirect du PFOA sur le développement mammaire, par perturbation de la fonction ovarienne. Cependant, l'inhibition directe par PFOA de la fonction ovarienne n'a pas été démontrée. Cette publication remet en question une conclusion antérieure de Zhao *et al.* (Toxicol. Sci., 2010) et apporte des arguments en faveur de **l'implication de l'expression des récepteurs PPAR sur le développement de la glande mammaire.**

- Effets cancérogènes

Le PFOA entraîne des **tumeurs chez le rat** ; il a été classé « likely to be carcinogenic to humans » par l'US-EPA en 2006. Il augmente l'incidence des adénomes testiculaires (cellules de Leydig) dans 2 études chez le rat (Sibinski, 1987; Biegel *et al.*, 2001). Dans l'étude de Biegel conduite uniquement chez des rats mâle, l'incidence d'adénomes du foie et du pancréas est également augmentée. Ces effets sont observés à la dose de 13.6 mg/kg/j (10% d'augmentation par rapport aux rats du groupe contrôle). Le PFOA n'est pas considéré comme une substance mutagène.

- Effets sur le système reproducteur male

Dans une étude *in vitro* de Lindemann *et al.* (2012) qui est la seule sur l'appareil reproducteur mâle depuis l'expertise INSERM, 4 perfluorés ont été étudiés :

- PFOA (acide perfluorooctanoïque)
- PFNA (acide perfluorononanoïque)
- 8:2FTOH (1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-decanol)
- 6:2FTOH (1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol)

Des cellules testiculaires issues de jeunes rats Wistar : 68% de cellules haploïdes, 19% de cellules tétraploïdes (spermatocytes, cellules en division) et 13% de cellules diploïdes (cellules somatiques, spermatogonies, et spermatocytes secondaires) ont été exposées pendant 4, 24 ou 48h à 100 et 300 mM de perfluorés.

Les variables étudiées sont :

- Les dommages à l'ADN par le test comète en présence ou pas de formamidopyrimidine-DNA-glycolase (qui met en évidence des lésions par oxydation de l'ADN)
- Les modifications de l'expression de transporteurs ABC par RT-PCR pour les gènes Oat2 et Bcrp1 et par la mesure de la protéine P-gp par cytométrie d'efflux.

Les effets observés sont :

- Des lésions à l'ADN (effet modéré) : un seul PFC (le PFNA) induit cet effet qui n'est pas augmenté en présence de formamidopyrimidine-DNA-glycolase
- Un effet sur l'expression des transporteurs ABC : activation modérée du taux d'ARN messenger des transporteurs Oat2 et Bcrp1 par les PFCs ; activation modérée au niveau protéique de la P-gp par le PFNA (alors qu'un effet inhibiteur était attendu par les auteurs).

Les experts considèrent que cette étude est plutôt de bonne qualité mais qu'elle ne montre globalement pas d'effet. Une critique est peut-être que l'étude est réalisée sur une population cellulaire hétérogène (critique partagée par les auteurs au vu de leurs résultats). Une critique relevée serait là encore la dose élevée de PFCs utilisée pour observer un effet "modéré" (300 mM). Ces doses sont très supérieures aux doses environnementales (inférieures au mM).

Les PFCs sélectionnés dans cette étude montrent peu d'effet sur la formation de lésions à l'ADN excepté pour le PFNA. Une légère augmentation de l'expression des transporteurs ABS est observée.

2.2.2.5 Evaluation du risque cumulé

Borg *et al.* (2013) ont réalisé une évaluation du risque cumulé de 17 composés perfluorés concernant les effets hépatiques et reprotoxiques. Ils ont utilisé la méthode du « hazard index » (HI), consistant à additionner les quotients de dangers calculés pour chaque composé. Ce HI se lit de la même façon que le quotient de danger : s'il est inférieur à 1, le risque est écarté, et s'il est supérieur à 1, le risque ne peut pas être écarté. Concernant l'exposition, des données de biomonitoring de la population suédoise ont été utilisées. Les « points de départ » de chaque effet (NOAEL, LOAEL, BMD...) ont donc été transposés en dose interne pour le calcul des quotients de danger. Les données toxicologiques concernant l'hépatotoxicité et la toxicité de la reproduction étaient disponibles pour 10 et 8 composés respectivement. Les données pour les autres composés ont été extrapolées en utilisant la méthode du « *read across* ». Les auteurs ont réalisé l'évaluation du risque pour deux types de population : la population générale suédoise d'une part, et les professionnels de fartage de skis d'autre part. Concernant la population générale, aucun risque n'est détecté pour l'hépatotoxicité ou la toxicité pour la reproduction pour chaque composé individuellement, ou bien cumulé. Cependant, les auteurs ont identifié que les forts consommateurs de poissons contaminés avec du PFOS étaient une population à risque. Les professionnels du fartage de ski présentent des niveaux sériques de PFOS et de PFOA environ 200 et 10 fois supérieurs aux niveaux moyens de la population générale. Cela explique que le quotient de danger calculé soit de 3.8 pour le seul PFOA concernant l'hépatotoxicité et le HI de 5.5 pour ce même effet hépatotoxique. Le HI pour la toxicité de la reproduction est également supérieur à 1 (1.7) pour ce groupe de population.

Les auteurs ont également analysé l'incertitude liée à leur évaluation. Tout d'abord, les données toxicologiques concernant l'hépatotoxicité et la toxicité de la reproduction ne sont pas disponibles pour tous les composés. Cependant, ces deux effets étant bien définis pour les autres composés, et retrouvés à des niveaux sériques similaires, les auteurs considèrent la méthode du « *read across* » plutôt robuste. De plus, ils précisent que l'évaluation est très conservatrice. Le HI est en effet une méthode qui a tendance à surestimer le risque. Enfin,

les composés étudiés ici ne représentent que ceux mesurés dans la population suédoise. D'autres composés potentiellement pertinents ne sont donc pas inclus.

2.2.3 Références bibliographiques

- Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC. 2001. Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol Sci* 60(1):44–55.
- Borg, D., Lund, B.-O., Lindquist, N.-G., Håkansson, H. (2013). Cumulative health risk assessment of 17 perfluoroalkylated and polyfluoroalkylated substances (PFASs) in the Swedish population. *Environ Int.* 2013 Sep;59:112-23
- Butenhoff JL, Bjork JA, Chang SC, Ehresman DJ, Parker GA, Das K, Lau C, Lieder PH, van Otterdijk FM, Wallace KB (2012). Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies. *Reprod Toxicol.* 33(4):513-30
- Chen T, Zhang L, Yue JQ, Lv ZQ, Xia W, Wan YJ, Li YY, Xu SQ. (2012) Prenatal PFOS exposure induces oxidative stress and apoptosis in the lung of rat off-spring. *Reprod Toxicol.*;33(4):538-45
- DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM, Germolec DR. (2012) Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicol Pathol*;40(2):300-11
- Dixon D, Reed CE, Moore AB, Gibbs-Flournoy EA, Hines EP, Wallace EA, Stanko JP, Lu Y, Jefferson WN, Newbold RR, Fenton SE, Post GB, Cohn PD, Cooper KR (2012) Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environ Res.* 116:93-117.
- Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, Heilmann C. (2012) Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA.* 25;307(4):391-7.
- Hines EP, White SS, Stanko JP, Gibbs-Flournoy EA, Lau C, Fenton SE. (2009) Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Mol Cell Endocrinol.* 25;304(1-2):97-105
- Knox SS, Jackson T, Javins B, Frisbee SJ, Shankar A, Ducatman AM. (2011) Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(6):1747-53.
- Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB, Strynar MJ. (2006) Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci.* 90(2):510-8
- Lindeman B, Maass C, Duale N, Gützkow KB, Brunborg G and Andreassen T, (2012) Effects of per- and polyfluorinated compounds on adult rat testicular cells following in vitro exposure *Reprod Toxicol*;33(4):531-7.
- Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhatariya K, Mondal D, Ducatman A, Leonardi G. (2011) Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol.* 1;45(19):8160-6.
- Macon MB, Villanueva LR, Tatum-Gibbs K, Zehr RD, Strynar MJ, Stanko JP, White SS, Helfant L, Fenton SE. (2011) Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol Sci.*;122(1):134-45
- Post GB, Cohn PD, Cooper KR. (2012) Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environ Res.*;116:93-117.
- Raymer JH, Michael LC, Studabaker WB, Olsen GW, Sloan CS, Wilcosky T, Walmer DK. (2012) Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA)

and their associations with human semen quality measurements. [Reprod Toxicol.](#);33(4):419-27

Savitz DA, Stein CR, Bartell SM, Elston B, Gong J, Shin HM, Wellenius GA. (2012) Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. [Epidemiology.](#) 2012 May;23(3):386-92.

Savitz DA, Stein CR, Elston B, Wellenius GA, Bartell SM, Shin HM, Vieira VM, Fletcher T. (2012) Relationship of perfluorooctanoic acid exposure to pregnancy outcome based on birth records in the mid-Ohio Valley. *Environ Health Perspect.* 120(8):1201-7.

Sibinski L. 1987. Final report of a 2 year oral (diet) toxicity and carcinogenicity study of fluorochemical Fc-143 (perfluorooctane ammonium carboxylate) in rats. Vol. 1-4. Exp. No. 0281CR0012; 8EHQ-1087-0394. Minneapolis:3M Company/RIKER.

Specht IO, Hougaard KS, Spanò M, Bizzaro D, Manicardi GC, Lindh CH, Toft G, Jönsson BA, Giwercman A, Bonde JP. (2012) Sperm DNA integrity in relation to exposure to environmental perfluoroalkyl substances – A study of spouses of pregnant women in three geographical regions. [Reprod Toxicol.](#) 33(4):577-83.

Steenland K, Fletcher T, Savitz DA. (2010). Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Health Perspect.* 118(8):1100-8

Viberg H, Lee I, Eriksson P. (2013) Adult dose-dependent behavioral and cognitive disturbances after a single neonatal PFHxS dose. *Toxicology.* 2013 Feb 8;304:185-91.

White SS, Stanko JP, Kato K, Calafat AM, Hines EP, Fenton SE. (2011) Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. [Environ Health Perspect.](#) 2011 Aug;119(8):1070-6

Yang C, Tan YS, Harkema JR, Haslam SZ. (2009) Differential effects of peripubertal exposure to perfluorooctanoic acid on mammary gland development in C57Bl/6 and Balb/c mouse strains. *Reprod Toxicol.*;27(3-4):299-306

Zhao Y, Tan YS, Haslam SZ, Yang C. (2010) Perfluorooctanoic acid effects on steroid hormone and growth factor levels mediate stimulation of peripubertal mammary gland development in C57BL/6 mice. *Toxicol Sci.*;115(1):214-24

Zhao Y, Tan YS, Strynar MJ, Perez G, Haslam SZ, Yang C. (2012) Perfluorooctanoic acid effects on ovaries mediate its inhibition of peripubertal mammary gland development in Balb/c and C57Bl/6 mice. *Reprod Toxicol.*;33(4):563-76

2.3 Toxicocinétique

Selon l'expertise collective de l'Inserm, les demi-vies plasmatiques estimées pour le PFOS et le PFOA sont de l'ordre de quelques heures chez le rongeur, quelques jours chez le primate et quelques années chez l'Homme. Parmi les polluants bioaccumulables, ils sont moins persistants que d'autres substances plus lipophiles telles que les dioxines ou les PCB. Une élimination plus rapide chez la femelle a été montrée chez l'animal, cette différence étant toutefois moins significative dans l'espèce humaine. Par ailleurs, on observe une importante variabilité inter- et intra-espèce des paramètres pharmacocinétiques selon les composés et, en particulier, selon la longueur de la chaîne carbonée, les composés à plus longue chaîne présentant un caractère plus persistant. (Inserm, 2011)

2.4 Biomonitoring

Selon l'expertise collective de l'Inserm, la présence de plusieurs représentants de cette classe de composés dans des fluides et tissus biologiques humains est avérée. Dans le sérum, les teneurs observées sont de l'ordre de quelques ng à quelques dizaines de ng/ml. Le PFOS et le PFOA apparaissent comme étant deux principaux biomarqueurs d'exposition aux composés perfluorés. Une tendance à la diminution des niveaux d'imprégnation en population générale est observée aux États-Unis depuis 2002, date correspondant à l'arrêt de la production de l'une des principales sociétés productrices. En revanche, l'absence de données concernant les autres pays ne permet pas de généraliser cette observation. Plusieurs études ont fait état d'un transfert mère-foetus *via* le sang du cordon. Toutefois, les niveaux de concentration rapportés dans le sang du cordon sont systématiquement inférieurs aux teneurs observées dans le sang maternel (d'un facteur 1,5 à 3,5). L'existence d'une exposition du nourrisson allaité *via* le lait maternel est de même démontrée, même si cette voie de transfert de la mère à l'enfant apparaît plus limitée que pour d'autres classes de polluants organiques halogénés tels que les dioxines, les PCB, ou les retardateurs de flamme bromés. (Inserm, 2011).

Une analyse des études récentes postérieures à l'expertise Inserm a été réalisée dans le cadre de ce rapport. Plus de 100 publications ont ainsi été examinées. La liste de ces publications ainsi que le rapport complet de l'expert rapporteur est joint en annexe à ce rapport (cf annexe 3). Seuls les principaux points marquants et conclusions de ce rapport, ainsi que les éléments mis en avant par les experts du CES « évaluation des risques liés aux substances chimiques », sont repris dans ce chapitre.

- Données d'imprégnation dans le sang

Selon les études, la détermination des concentrations en perfluorés est rapportée dans le sang total, le plasma ou le sérum. Les niveaux d'exposition interne rapportés par ces différentes études apparaissent toutefois comparables moyennant l'application d'un facteur 2 aux mesures réalisées dans le sang total. En raison des liaisons possibles entre les PFAS et certaines protéines, une certaine sous-estimation des doses internes estimées peut être suspectée dans le cas de la seule mesure des formes « libres » sériques.

L'imprégnation de l'Homme aux PFAS est réelle, à l'état de trace (doses internes mesurées globalement de l'ordre de quelques ng/mL à quelques dizaines de ng/mL), et sujette à une grande variabilité (selon l'origine géographique, les sous-populations, les polymorphismes individuels).

Les profils de contamination rapportés sont principalement constitués du PFOS et PFOA, mais présentent également une forte variabilité. De façon synthétique :

- PFOS et PFOA comptent pour environ 75 à 90% de l'exposition interne rapportée ;
- PFHxS, PFNA et PFDA sont ensuite fréquemment détectés ;
- PFDaA, PFUnA, PFHpA et PFTrDA constituent un 3^{ème} ensemble de substances moins fréquemment détectées.
- Les autres représentants de cette vaste famille de substance sont non recherchés et/ou non détectés au niveau de performance des méthodes utilisées en terme de sensibilité

Les niveaux d'imprégnation rapportés par les principales études sont présentés dans les tableaux du rapport en annexe (cf annexe 3).

L'association avec l'âge est non consensuelle, les observations à ce sujet restant non convergentes en fonction de la substance et/ou de la sous-population considérée. Cette caractéristique distingue les PFAS d'autres classes de POPs « historiques », plus persistants et lipophiles.

Des niveaux d'imprégnation sériques inférieurs sont observés chez les femmes par rapport aux hommes (de l'ordre de 70 à 80%). Aucune explication définitive n'est aujourd'hui avancée pour expliquer ces différences. Une influence de la menstruation, de la gestation et de l'allaitement a été évoquée, mais les études montrent en même temps que les perfluorés ne semblent pas majoritairement éliminés dans le lait maternel (voir ci-dessous). Des différences au niveau pharmaco- et toxico-cinétique des composés (élimination ou métabolisme) sont également évoquées.

Une bonne corrélation entre les niveaux d'exposition interne dans le sang maternel et le sang du cordon est rapportée, ce qui démontre tout d'abord la réalité de l'imprégnation foétale. Le transfert materno-foetal est toutefois variable selon la substance considérée et ses propriétés structurales / physico-chimiques. La diversité de sources d'exposition entre la mère et le nouveau-né conduit à une modification de ce lien après la naissance.

Les relations (corrélations) entre les différents PFAS sont dépendantes des études. Sur ce point, les différentes études disponibles ne convergent donc pas. Au final, la diversité des sources et des profils d'exposition pour ces différentes substances semble devoir être considérée, et la mesure de l'une d'entre elle semble difficilement extrapolable pour une évaluation de l'exposition globale aux PFAS.

S'agissant de l'évolution temporelle des niveaux d'imprégnation de PFAS dans le sang chez l'Homme, une tendance à la diminution des taux d'imprégnation après le début des années 2000 semble confirmée par plusieurs études conduites sur plusieurs continents. Cette observation concerne toutefois plus clairement le PFOS, et les tendances observées dépendent toutefois des substances considérées au sein de cette vaste famille des PFAS. Certaines substances à plus longue chaîne (PFNA, PFDA) semblent ainsi caractérisées par une évolution inverse.

- Données d'imprégnation dans le lait maternel

Les concentrations mesurées dans le lait maternel sont globalement très inférieures à celles mesurées dans le sang (de l'ordre de quelques %) et globalement inférieures à 0.1 ng/mL.. Globalement, le PFOS, le PFOA et le PFHxS sont les trois substances les plus fréquemment détectées et les principaux contributeurs (plus de 80%) des profils de contamination en PFAS rapportés dans cette matrice par les différentes études. Une corrélation significative entre sérum et lait maternel est observée, avec un ratio lait/sérum toutefois variable selon la substance et ses propriétés physico-chimiques.

L'influence de l'âge, de la parité, du moment de collecte (cinétique d'allaitement) n'est pas globalement significative.

- Données d'imprégnation dans d'autres matrices biologiques

Quelques rares études rapportent la présence de PFAS dans le liquide amniotique. Les niveaux de concentration dans le liquide amniotique sont toutefois globalement très inférieurs à ceux dans le sang maternel (de l'ordre de quelques %). La corrélation entre les niveaux

observés dans le liquide amniotique et dans le sang maternel varient en fonction de la substance considérée.

Deux études rapportent un développement de méthode de mesure dans les phanères (cheveux et/ou ongles) et une première application de celle-ci à une échelle modeste. Les résultats montrent une détection de PFOS et de PFOA mais une grande disparité de concentration entre les continents asiatique et américain, en lien avec la diversité des sources et niveaux d'exposition. Les concentrations observées dans les ongles apparaissent par ailleurs significativement corrélées à celles mesurées dans le sérum des mêmes individus, avec un rapport de concentration ongle versus sérum d'environ 2 à 3 pour 1. Cette matrice particulière pourrait donc représenter un milieu d'investigation alternatif pour une estimation des niveaux d'exposition chroniques à ces polluants organiques semi-persistants. La caractérisation plus fine des phénomènes et mécanismes de fixation des PFAS dans les phanères (notamment à la kératine) restent toutefois à établir. La gestion des contaminations externes aux prélèvements, ainsi que la mise en place de procédures de traitement de ces échantillons assurant une complète accessibilité des analytes cible, restent par ailleurs deux challenges analytiques importants associés à cette approche.

Une autre méthode développée pour la recherche de PFAS dans le cheveu et l'urine rapporte un ensemble également assez limité de données et surtout des taux de détection très faibles voire nuls pour la plupart des composés cibles, et aucun composé détecté dans les prélèvements d'urine.

En conclusion, plusieurs éléments d'ordre méthodologique liés à la mesure quantitative des PFAS dans les matrices biologiques représentent une source d'hétérogénéité entre les différentes études disponibles, et induisent une certaine difficulté pour leur comparaison directe. Les seuils de détection, la gestion des valeurs non détectées, ou encore la prise en compte des formes linéaires et ramifiées de certains composés, sont notamment des points différenciant pouvant avoir une influence sur les résultats de distribution.

Le PFOS et le PFOA apparaissent comme les deux principaux biomarqueurs d'exposition aux PFC, mais sont également les plus systématiquement recherchés. Ils contribuent selon les études à 75-90% du profil d'exposition, même si celui-ci dépend du nombre d'autres substances recherchées. Le PFHxS, le PFNA et le PFDA sont ensuite fréquemment détectés dans un nombre conséquent d'études. Les PFDoA, PFUnA, PFHpA et PFTrDA constituent un autre ensemble de substances détectées essentiellement dans des études menées sur le continent asiatique. Ces proportions relatives entre les différents PFAS recherchés présentent une variabilité relativement importante, notamment en fonction de l'origine géographique des prélèvements collectés. Les autres représentants de cette famille de substances, en particulier leurs précurseurs (dérivés du PFOSA/PFOSE, fluorotélomères) sont beaucoup plus rarement recherchés et/ou détectés.

Dans le sérum de sujets adultes, les teneurs observées sont globalement de l'ordre de quelques µg/l à quelques dizaines de µg/l. L'existence d'une exposition fœtale et post-natale est également démontrée. Dans le sang du cordon, les niveaux mesurés sont toutefois entre 1.2 et 3 fois inférieurs environ à ceux mesurés dans le sang maternel, selon la substance considérée. Dans le lait, les concentrations observées sont encore plus faibles, i.e. plus de 10 fois inférieures environ par rapport à celles mesurées dans le sérum maternel.

Les taux de transferts de la mère au fœtus (sang du cordon, liquide amniotique) ou au nourrisson (lait maternel) sont variables d'une substance à une autre, en lien

notamment avec leurs propriétés structurales, physico-chimiques et pharmacocinétiques. Ce transfert est ainsi plus important pour le PFOA que pour le PFOS. Les formes ramifiées, longueurs de chaîne courtes, et groupements fonctionnels carboxylates favorisant ce transfert par rapport aux formes linéaires, longueurs de chaîne longues, et groupement sulfonates.

Une tendance séculaire à la diminution des niveaux d'imprégnation en population générale est observée pour le PFOS et ce, sur plusieurs continents depuis 2002, date correspondant à l'arrêt de la production de l'une des principales sociétés productrices. Cette tendance est néanmoins non transposable au PFOA pour lequel les études sont contradictoires, et d'autres substances de cette famille présentent au contraire des niveaux croissants sur la dernière décennie (PFNA, PFHxS). Une difficulté à connaître précisément l'ensemble de cette famille de substance telle qu'utilisée industriellement (dont certains précurseurs pouvant représenter une source d'exposition indirecte à certains PFAS) et les éventuelles relations entre ces différentes substances, contribuent probablement à ces observations de tendances imparfaitement convergentes.

Les corrélations entre les différents PFAS, mais également l'influence de l'âge ou de la parité des sujets sur les niveaux d'imprégnation mesurés, sont également des points pour lesquels les données disponibles sont contradictoires. La diversité des sources d'exposition, la variabilité des profils d'exposition dans le temps, ainsi que les polymorphismes individuels au niveau de certains paramètres pharmacocinétiques, sont autant d'éléments pouvant contribuer à cette non convergence d'observation.

Si le volume de données disponibles paraît relativement important pour le PFOS et le PFOA, une meilleure caractérisation de cette classe de substances dans toute sa diversité depuis les formulations techniques jusqu'aux produits de dégradation de ceux-ci peut être suggéré afin d'appréhender cette famille de contaminants dans toute sa complexité. La considération plus systématique des formes précurseurs (fluorotélomères, dérivés PFOSE/PFOA) et la distinction des formes linéaires et ramifiées sont deux exemples d'axe de travail qui seraient à approfondir.

Les articles de Fromme (2010) et de Gutzkow (2012) pourraient être considérés comme deux études clés dans ce contexte. Malgré un effectif relativement faible, ces études ont en effet été conduites au niveau Européen, sur une période d'échantillonnage récente, et chez une sous-population sensible (couples mères – nouveau-nés). Il est toutefois à noter que des données françaises sont attendues en 2014 dans le cadre notamment du suivi de la cohorte ELFE et du programme ANR-10-CESA-008 CONTREPERF.

Dans le cadre du **programme ANR CONTREPERF**, des prélèvements de sérum maternel (n=100), de serum de cordon ombilical (n=106) et de lait maternel (n=61) ont en effet été réalisés. Les composés recherchés sont le PFBA, le PFBS, le PFDA, le PFDS, le PFHpA, le PFHpS, le PFHxA, le PFHxS, le PFNA, le PFOA, le PFOS, le PFPA, le PFUnA, le PFTeDA, le PFTrDA, le PFDaA et le PFOSi. Une première analyse des données est disponible dans Cariou *et al.* 2013 et fera l'objet d'une analyse plus complète début 2014.

Dans le **cadre du projet ICAR**, des prélèvements de sérum sanguin ont été réalisés auprès 478 pêcheurs amateurs ou des membres de leur foyer. Ce nombre correspond aux échantillons sanguins restants pouvant être analysés. Le plan de sondage représente alors 15 990 foyers. Ces individus sont répartis autour de 6 grands fleuves : la Garonne, la Loire, la Somme, le Rhin/Moselle, la Seine et le Rhône. 14 composés ont été recherchés mais les

analyses descriptives ont été réalisées sur les 6 composés pour lesquels le taux de détection dépassait 80% : PFHxS, le PFHpS, le PFOS, le PFOA, le PFNA et le PFDA.

Les résultats montrent qu'un «effet-site» est présent, dans la population de l'étude, pour les imprégnations en PFOA, PFHxS et PFNA. Un dépassement de la valeur sérique moyenne globale en PFCs est quasiment à chaque fois observé pour les sites de la Loire et du Rhône. La Seine présente également un dépassement de cette valeur, mais seulement pour les PFOA ; de même pour la Somme avec les PFDA. Enfin, il est intéressant de noter que les imprégnations sériques sont, pour une substance donnée, globalement toujours plus élevées chez la classe des 45 ans et plus. Néanmoins, la Seine et la Somme présentent un inversement de ce phénomène, avec respectivement en cause, les PFOA, PFHxS et PFNA pour la Seine, et les PFDA, pour la Somme.

Les résultats montrent également qu'un «effet-sexe » est présent, dans la population de l'étude, pour les imprégnations en PFOS, PFOA, PFHXS et PFHpS. Les imprégnations en PFCs chez les hommes sont toujours plus importantes que celles relevées chez les femmes. De plus, un dépassement de la valeur sérique moyenne globale en PFCs est quasiment toujours observé chez les hommes, excepté pour l'imprégnation en PFDA, et jamais chez les femmes. Enfin, pour une substance et un sexe donnés, les imprégnations sériques paraissent toujours plus élevées chez la classe des 45 ans et plus; une seule exception est trouvée pour le PFDA chez les femmes. Ces résultats d'imprégnation seront mis au regard des déterminants externes, caractérisés par le biais de l'étude ICAR (Denys *et al.*, 2014).

- Références bibliographiques

Adamo C, Antignac JP, Auger J, Balaguer P, Bourc'his D, Bujan L, Chevrier C, Cotinot C, Cravedi JP, Laudet V, Livera G, Slama R (2011) *Expertise collective INSERM. Reproduction et Environnement*, éditions Inserm, Paris, 713 p.

Denys S, Fraize-Frontier S, Moussa O, Le Bizec B, Veyrand B, Volatier JL (2014) Is the fresh water fish consumption a significant determinant of the internal exposure to perfluoroalkylated substances (PFAS)? *Toxicology Letters* 231 (2014) 233–238

Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, Faber F, Hannibal I, Genzel-Boroviczény O, Koletzko B, Völkel W. (2012) Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). [Environ Sci Technol.](#) 2010 Sep 15;44(18):7123-9

Gützkow KB, Haug LS, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, Brunborg G. (2012) Placental transfer of perfluorinated compounds is selective--a Norwegian Mother and Child sub-cohort study. [Int J Hyg Environ Health.](#) 2012 Feb;215(2):216-9

3 Discussion – Perspectives

3.1 Biomonitoring

Concernant les études de biomonitoring, plusieurs éléments d'ordre méthodologique liés à la mesure quantitative des PFAS dans les matrices biologiques représentent une source d'hétérogénéité entre les différentes études disponibles et rendent difficile leur comparaison directe. Les seuils de détection, la gestion des valeurs non détectées, ou encore la prise en compte des formes linéaires et ramifiées de certains composés, sont notamment des points critiques pouvant avoir une influence sur les résultats de distribution des concentrations mesurées dans la population.

Le PFOS et le PFOA apparaissent comme les deux principaux biomarqueurs d'exposition aux PFC, mais sont également les plus systématiquement recherchés. Ils contribuent selon les études, à 75-90 % du profil d'exposition, même si celui-ci dépend du nombre d'autres substances recherchées. Le PFHxS, le PFNA et le PFDA sont ensuite fréquemment détectés dans de nombreuses études. Les PFDa, PFUnA, PFHpA et PFTrDA constituent un autre ensemble de substances détectées essentiellement dans des études menées sur le continent asiatique. Ces proportions relatives entre les différents PFAS recherchés présentent une variabilité relativement importante, notamment en fonction de l'origine géographique des prélèvements collectés. Les autres représentants de cette famille de substances, en particulier leurs précurseurs (dérivés du PFOSA/PFOSE, fluorotélomères) sont beaucoup plus rarement recherchés et/ou détectés.

Dans le sérum de sujets adultes, les teneurs observées sont globalement de l'ordre de quelques µg/l à quelques dizaines de µg/l. L'existence d'une exposition fœtale et post-natale est également démontrée. Dans le sang du cordon, les niveaux mesurés sont toutefois environ 1,2 à 3 fois inférieurs à ceux mesurés dans le sang maternel, selon la substance considérée. Dans le lait, les concentrations observées sont encore plus faibles, i.e. environ plus de 10 fois inférieures à celles mesurées dans le sérum maternel.

Les taux de transfert de la mère au fœtus (sang du cordon, liquide amniotique) ou au nourrisson (lait maternel) sont variables d'une substance à une autre, en lien notamment avec leurs propriétés structurales, physico-chimiques et pharmacocinétiques. Ce transfert est ainsi plus important pour le PFOA que pour le PFOS. Les formes ramifiées, les chaînes de longueur courte, et les groupements fonctionnels carboxylates favorisent ce transfert comparativement aux formes linéaires, aux formes à chaîne longues, et à celles comportant des groupements sulfonates.

Une tendance à la diminution des niveaux d'imprégnation en population générale est observée pour le PFOS et ce, sur plusieurs continents depuis 2002, date correspondant à l'arrêt de l'une des principales sociétés de production. Cette tendance est néanmoins non transposable au PFOA pour lequel les études sont contradictoires, et d'autres substances de cette famille présentent au contraire des niveaux croissants sur la dernière décennie (PFNA, PFHxS). Une difficulté à connaître précisément l'ensemble de cette famille de substances telles qu'utilisées industriellement (dont certains précurseurs pouvant représenter une source d'exposition indirecte à certains PFAS) et les éventuelles relations entre ces différentes substances, contribuent probablement à ces observations de tendances imparfaitement convergentes.

Les corrélations entre les différents PFAS, mais également l'influence de l'âge ou du genre sur les niveaux d'imprégnation mesurés, sont également des points pour lesquels les

données disponibles sont contradictoires. La diversité des sources d'exposition, la variabilité des profils d'exposition dans le temps, ainsi que les polymorphismes individuels au niveau de certains paramètres pharmacocinétiques, sont autant d'éléments pouvant contribuer à cette non-convergence d'observation.

Si le volume de données disponibles paraît relativement important pour le PFOS et le PFOA, une amélioration de la caractérisation de cette classe de substances dans toute sa diversité, depuis les formulations techniques jusqu'aux produits de dégradation de ceux-ci, peut être suggérée afin d'appréhender cette famille de contaminants dans toute sa complexité. La prise en considération plus systématique des formes précurseurs (fluorotélomères, dérivés PFOSE/PFOA) et la distinction des formes linéaires et ramifiées sont deux exemples d'axes de travail qui seraient à approfondir.

Les articles de Fromme (2010) et de Gutzkow (2012) pourraient être considérés comme deux études clés dans ce contexte. Malgré un effectif relativement faible, ces études sur les expositions ont en effet été conduites au niveau européen, sur une période d'échantillonnage récente, et chez une sous-population sensible (couples mères – nouveau-nés). Il est toutefois à noter que des données françaises sont attendues en 2014 notamment dans le cadre du suivi de la cohorte ELFE et du programme ANR-10-CESA-008 CONTREPERF.

3.2 Toxicité

Une valeur de dose journalière tolérable pour le PFOS égale à 150 ng/kg/jour et, pour le PFOA, à 1 500 ng/kg/jour a été proposée par l'EFSA en 2008. Ces valeurs apparaissent significativement supérieures aux valeurs d'exposition évaluées et disponibles dans la littérature (Inserm, 2011).

Selon l'Inserm (2011), le nombre d'études concernant les effets potentiels du PFOA et du PFOS sur la fonction de reproduction chez l'Homme est encore très limité. Excepté le poids de naissance (qui n'entraîne pas dans le champ de l'expertise de l'Inserm), les effets du PFOA et du PFOS sur les différents événements de la fonction de reproduction n'ont pas été étudiés ou dans le meilleur des cas dans une seule étude. L'expertise Inserm considère comme plausible un effet du PFOA sur le poids à la naissance, à partir d'un petit nombre d'études de cohortes de taille et de méthodologie satisfaisantes.

Comparativement aux composés à chaînes longues ($\geq C8$), les substances à courtes chaînes (C4-C7) sont considérées moins toxiques alors que des études montrent des effets de ces substances sur l'environnement et sur l'Homme. Les données sont encore largement insuffisantes dans ce domaine.

Les études épidémiologiques ont rapporté un effet possible des composés perfluorés (sans pouvoir l'attribuer spécifiquement au PFOS ou au PFOA) sur la fertilité des couples (augmentation du risque d'infécondité involontaire). Un effet sur la morphologie spermatique a été suggéré dans une unique étude humaine et appelle à de nouveaux travaux reposant sur une approche longitudinale. Pour les autres événements de santé faisant partie du champ de cette expertise, les études sont trop limitées pour indiquer un effet possible des composés perfluorés.

Steenland et al. (2010), dans leur revue récente couvrant un champ plus vaste que l'expertise collective de l'Inserm, estiment aussi que le *corpus* d'études épidémiologiques est encore trop limité en taille et en qualité. Les seuls résultats convaincants sont ceux sur l'augmentation du taux de cholestérol et dans une moindre mesure ceux sur l'acide urique. Cependant leur interprétation est difficile.

Une autre revue (Post et al., 2012) suggère, elle, de nombreux effets à partir d'une enquête récente mais la plupart des articles réalisés à partir de ces données ne sont pas encore publiés. Au final, il n'y a pas à ce jour d'éléments fondés sur des données épidémiologiques récentes remettant en cause les conclusions de l'expertise INSERM.

Concernant les études expérimentales, les études récentes confirment les effets des PFOS et PFOA. La glande mammaire semble être l'organe le plus sensible au PFOA, notamment lors d'exposition *in utero*. La période peri-pubertaire semble constituer également une période sensible vis-à-vis des effets des perfluorés. Excepté le PFOS et PFOA, très peu d'autres composés de la famille des perfluorés ont fait l'objet d'études permettant d'évaluer leur toxicité. Il convient de souligner les différences de sensibilité des espèces animales vis-à-vis des perfluorés. Par exemple, la souris est plus sensible que le rat vis-à-vis des effets du PFOA, notamment en raison d'une demi-vie plus courte chez le rat. Le choix du modèle expérimental le plus représentatif de l'Homme se pose donc pour l'étude de ces composés.

ANNEXES

Annexe 1 : Rapport sur les études épidémiologiques concernant les effets du PFOA sur la santé de l'homme

L'objet du présent rapport était de relire des études épidémiologiques publiées postérieurement à l'expertise collective de l'INSERM intitulée « Reproduction et environnement » (2011) et de vérifier si elles remettaient en cause les conclusions de cette expertise collective.

Quatre articles font partie de cette analyse : deux sont des revues de la littérature sur les effets des composés perfluorés sur la santé (Steenland *et al* 2010 et Post *et al* (2012)) et deux rapportent les résultats d'études sur les effets du PFOA et du PFOS sur la qualité du sperme (Spetch *et al* (2012), et Raymer *et al* (2012)).

Article de K Steenland, T Fletcher et DA Savitz. Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). Environmental Health Perspectives 2010 :

Après avoir rappelé les résultats des études animales et souligné que du PFOA est retrouvé dans le sérum de la plus grande partie de la population américaine (étude de Calafat 2007), les auteurs examinent les études épidémiologiques existantes en considérant les effets suivants :

- Lipides, acide urique, diabète, maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires
- Système immunitaire, Thyroïde, foie, fonction rénale et hormone sexuelles
- Reproduction et développement des enfants

1 Lipides, acide urique, diabète, maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

1.1 Lipides :

Une association positive avec le cholestérol est observé dans 6 études en milieu professionnel (Costa *et al* 2009 étude longitudinale ; Olsen and Zobel 2007 ; Olsen *et al*, 2000 étude longitudinale ; Sakr *et al* 2007a étude longitudinale, 2007b), dans 3 études en population hautement exposée (Emmett *et al* 2006b ; Frisbee 2010 ; Steenland, 2009b) et une en population générale (Nelson 2010). Pour six d'entre elles seulement, elle est significative tandis que dans les études en milieu professionnel (Olsen and Zobel et Olsen *et al*) et la plus petite étude en population générale (Emmett *et al*) elle ne l'est pas.

Un risque de cholestérol élevé est aussi augmenté en relation avec le PFOA dans certaines études. Ainsi l'étude de Steenland *et al* comparant le quartile le plus élevé à celui le plus bas montre un odds-ratio de 1,38 (CI 95% : [1,28-1,50]).

Beaucoup d'études montrent aussi une relation avec d'autres lipides : cholestérol LDL et triglycérides à l'exception du cholestérol HDL comme attendu. Plusieurs études montrent également des associations entre les lipides et le PFOA. Y aurait-il un mécanisme commun ? Ces deux substances sont en général corrélées dans le sérum sanguin.

Limites : Etant donné la nature transversale de la plupart des études il n'est pas clair si : a) le PFOA augmente le cholestérol et les autres lipides, b) le cholestérol et le PFOA sont affectés par une même substance ou un même mécanisme, c) les niveaux de lipides élevés augmentent le PFOA. Cette dernière hypothèse est peu probable car les sujets ayant pris des statines associées à une grande diminution de cholestérol ont les mêmes niveaux de PFOA que ceux qui n'en ont pas pris.

La force de l'association, très variable selon les études ne facilite pas l'interprétation. Plus la variation de PFOA est faible, plus le changement du cholestérol par unité de PFOA est important. En faisant l'hypothèse d'une relation linéaire, la pente de la courbe varie dans un rapport de 2 ou 3 ordres de grandeur. Une explication possible est que la pente serait aigüe aux faibles doses de PFOA et s'adoucirait ensuite en raison, par exemple de la saturation d'un chemin biologique. La plupart des études n'étudie pas la courbe dose-réponse en détail.

De plus, les résultats contredisent les études animales où le PFOA diminue le cholestérol au lieu de l'augmenter. Cependant, il n'est pas sûr que la prolifération du peroxysoxe, mécanisme avancé chez l'animal, soit pertinente chez l'homme.

1.2 Acide urique :

Trois études transversales rapportent une association positive entre le PFOA et l'acide urique. Deux sont des études en milieu professionnel (Costa *et al* 2009; Sakr *et al* 2007a) et la troisième est en population générale (Steenland 2010). Costa *et al* trouvent des niveaux moyens d'acide urique de 6,29 µg/mL chez les salariés exposés contre 5,73 µg/mL chez les non exposés. L'analyse des mesures répétées sur une période de 7 ans montre une association positive entre PFOA et acide urique.

Dans l'analyse transversale de Steenland (2010), à la fois le PFOA et le PFOS sont associés significativement avec l'acide urique. Le passage du plus bas au plus haut décile soit du PFOA, soit du PFOS était associé à une augmentation de 0,2-0,3 mg/dL d'acide urique. Le risque d'uricémie élevée augmentait modestement avec le PFOA. La tendance est moins nette pour le PFOS. L'introduction dans le modèle de l'albumine qui précipite avec le PFOA a peu d'effet sur les résultats.

Limites : la force de l'association dans les deux études est modeste et aucune causalité ne peut être inférée puisque ce sont des études transversales. Des mécanismes de causalité inverse peuvent être supposés. Par exemple, le PFOA et l'acide urique peuvent partager des systèmes de transport (transporteurs d'ion 1 et 3) régissant l'excrétion des deux substances. Cette hypothèse n'est peut-être pas pertinente chez l'homme.

1.3 Maladies cardiovasculaires :

Les résultats portant sur le cholestérol et l'acide urique incitent à étudier les effets sur les maladies cardiovasculaires. Cependant les données sur ces maladies sont limitées en qualité et en quantité et sont constitués principalement d'études de mortalité.

La mortalité des travailleurs de DuPont utilisant du PFOA entre 1948 et 2002 a été étudiée par Leonard *et al* (2008) et par Sakr *et al* (2007a). Le niveau moyen de PFOA est de 240

ng/mL pour l'ensemble des salariés et de 490 ng/mL pour les travailleurs exposés. Le SMR des cardiopathies ischémiques comparé à la population des USA est <1 en raison du « healthy worker effect ». Sakr *et al* (2009) ont conduit une analyse dose-réponse de ces mêmes données avec une matrice emploi-exposition qui utilisait les catégories d'emploi et les niveaux de PFOA de 1000 salariés. Les analyses dose-réponse pour les cardiopathies ischémiques en considérant diverses fenêtres (0, 5, 10, 15 et 20 ans) et diverses méthodes de calcul des quartiles (portant soit sur tous les salariés soit seulement sur les cas) ne montrent pas de tendances sauf l'analyse basée sur la distribution de PFOA de tous les salariés et une fenêtre de 10 ans (suggestion d'une tendance positive).

Les travailleurs de 3M dans le Minnesota constituent l'autre cohorte importante exposée au PFOA. Dans l'étude de mortalité la plus récente, celle de Lundin *et al* (2009), les salariés étaient divisés en non exposés, probablement exposés et exposés avec certitude, cette classification étant basée sur l'emploi. Les médianes des expositions dans les groupes probablement exposé et certainement exposé variaient de 300 à 1500 ng/mL dans le premier et de 2600 à 5 000 dans le second. Les risques relatifs de mortalité étaient de 1, 1,2 (CI 95% : [0,9-1,2]) et 0,9 (CI 95% : [0,4-2,1]). Les analyses utilisant les années d'exposition comme poids ne montrent pas non plus de tendance.

De toute façon, les deux études ne comprennent pas suffisamment de données pour pouvoir inférer une association entre PFOA et les maladies cardiovasculaires.

Finalement, Melzer *et al* (2010) ne trouvent aucune tendance dans l'enquête NHANES. Ces données sont limitées par la faible variation des niveaux de PFOA en population générale, la nature transversale de l'étude et le manque de validation des données de santé.

1.4 Maladies cérébro-vasculaires :

De nouveau, les études épidémiologiques se limitent aux deux études en milieu professionnel déjà décrites. Leonard (2008) trouve un déficit de mortalité cérébro-vasculaire en comparant les travailleurs de DuPont exposés aux non exposés (SMR= 0,86 ; CI95% : [0,6-1,20]). Lundin *et al* observent une possible tendance pour la mortalité par AVC en passant des non exposés aux probablement exposés et aux certainement exposés. Comme pour les pathologies cardiaques, les données sont trop éparses pour tirer des conclusions valables.

1.5 Diabète :

Leonard *et al* ont trouvé un déficit de mortalité par diabète chez les travailleurs de DuPont comparés à la population des USA mais un SMR double quand la comparaison porte sur les exposés comparés aux non exposés (SMR=1,97 CI95% : [1,23-2,98]). De même des comparaisons internes au sein des travailleurs de 3M effectuées par Lundin *et al* (2009) montre un excès de mortalité dans le groupe « probablement et certainement exposé » comparé aux non exposés. Ce résultat est beaucoup moins prononcé lorsque l'on pondère par les années d'exposition.

La mortalité n'est pas ce qu'il y a de mieux pour étudier une pathologie largement non létale. MacNeil *et al* (2009) ont étudié la prévalence du diabète dans une communauté exposée à de hauts niveaux de PFOA via la boisson d'eau contaminée par une usine DuPont. Il n'y avait pas de relation entre la prévalence du diabète rapportée par les sujets ou validée médicalement et le PFOA du sérum mesuré au moment de l'enquête. Une analyse cas-témoin nichée au sein de la cohorte restreinte aux sujets ayant au moins 20 ans de résidence dans la même région et aux cas validés médicalement survenant dans les 10 années précédant 2005 montre une tendance négative avec l'augmentation du PFOA.

1.6 Cancer :

Les données animales suggèrent une relation entre exposition au PFOA et cancer du pancréas, des testicules, du foie et peut-être du sein. Les études humaines se réduisent aux deux études en milieu professionnel déjà citées et une étude en population générale.

Leonard ne trouve aucune association pour le foie, le pancréas, les testicules ou le sein mais observe un doublement de la mortalité par cancer du rein. Lundin ne trouve pas non plus d'association globale pour le pancréas, la vessie et la prostate mais une tendance positive avec le cancer de la prostate basée sur les trois groupes d'exposition.

Enfin, il y a aussi l'étude danoise portant sur des adultes âgés de 50-65 ans enrôlés entre 1993 et 1997 et suivis jusqu'en 2006 (Eriksen *et al* 2009). Cette cohorte a été fusionnée avec le registre des cancers Danois. Les cas ayant été divisés en quartiles de PFOA, aucune tendance significative n'est observée pour les 4 cancers étudiés. On constate des tendances à la limite de la signification pour le pancréas et la prostate et absente ou négative pour la vessie et le foie. Des résultats parallèles sont observés pour le PFOS.

2 Système immunitaire, thyroïde, fonction rénale et hormones sexuelles :

2.1 Fonction immune :

Les études humaines à ce jour sont très limitées et incluent uniquement des tests peu spécifiques tels que le comptage des globules blancs et les niveaux d'immunoglobine. Emmett *et al* (2006 a) a examiné les effets du PFOA sur des paramètres hématologiques dans une étude transversale en population générale composée de résidents qui vivaient depuis au moins deux ans dans une aire géographique contaminée par l'eau. Ils n'ont trouvé aucune association entre le PFOA sérique et les lymphocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles. Il y avait une petite association significative entre le PFOA et le nombre de monocytes (cependant, aucun contrôle d'une infection récente n'avait été fait).

Costa *et al* (2009) ont mesuré les niveaux d'IgG, d'IgM et d'IgA chez 34 salariés engagés dans la production de PFOA. Le nombre de sujets et l'absence de témoins rendent les conclusions difficiles. De plus, les Igs qui représentent les anticorps circulants sont très variables et constituent des marqueurs peu sensibles des effets du système immunitaire.

2.2 Fonction thyroïdienne :

Après les résultats sur l'animal, rat et singe, montrant un effet des PFC réduisant T3 et T4, plusieurs études ont investigué ces marqueurs de la thyroïde chez l'Homme.

Emmett *et al* (2006b) ne trouvent pas de relation entre le PFOA et le TSH chez des sujets à haut niveau de PFOA (534ng/mL). Dans une petite communauté de pêcheurs de l'état de New-York, aucune association n'a été observée entre les concentrations de 8 PFC et les niveaux de TSH et de T4 libre (Bloom *et al*, 2010). Olsen *et al* (2003) ont conduit une étude transversale qui incluait deux usines de respectivement 255 et 263 travailleurs. Une régression linéaire multiple par quartile de PFOA et de PFOS ne montrait aucune association significative avec le T3, T4 ou le TSH. Une régression sur variable continue suggérait une association légèrement positive entre log(PFOA) et log(T3). Une étude longitudinale de 174 salariés de la même entreprise se révèle négative (Olsen *et al*, 2003).

Dans une étude plus récente sur 552 salariés de 3 usines, Olsen et Zobel (2007) ont effectué une régression log-log ajustée sur l'âge, le BMI, la consommation d'alcool montrant une pente négative avec le T4 libre et positive avec le T3 avec des résultats cohérents pour les 3 usines. Pour le T4 et le TSH, les corrélations entre usines et intra usines ne sont pas significatives.

Une récente étude transversale à partir de l'enquête NHANES a relevé une association significative chez les femmes pour le PFOA et les maladies de la thyroïde auto-rapportées (Melzer *et al* 2010). L'odds-ratio des femmes disant avoir eu une maladie thyroïdienne du quartile le plus élevé de PFOA par rapport au plus bas était de 1,64 CI 95% : [1,09-2,46] et de 1,86 (CI 95% : [1,12-3,09]) si l'on rajoute celles pour qui un traitement hormonal a été prescrit. Pour les hommes les résultats ne sont pas significatifs. Ces résultats frappants par rapport aux études en milieu professionnel doivent être relativisés vu les limites existantes (diagnostic non validé médicalement, non distinction entre hyper et hypothyroïdie, étude transversale...).

Surtout, les données concernant les sujets exposés à de hauts niveaux ne montrent pas la preuve d'une diminution de l'hormone thyroïdienne. De plus il faut faire attention aux méthodes analogiques de mesures car le T4 libre peut être affecté par la présence de PFOA.

2.3 Hormones sexuelles :

Les études chez l'Homme sont très limitées : 3 études en milieu professionnel explorent les relations entre PFOA sérique et œstradiol et testostérone : Olsen *et al* (1998) ne trouvent pas de relation significative chez 191 travailleurs répartis en 4 groupes d'exposition (mais la plus grande partie des sujets se trouvent dans les groupes de faible exposition). Costa *et al* (2009) non plus. Enfin Sakr *et al* (2007b) trouvent une association entre le PFOA et à la fois l'œstradiol et la testostérone chez des hommes mais pas chez les femmes.

2.4 Fonction du foie :

Emmett *et al* (2006b) rapportent une association entre l'exposition au PFOA et plusieurs enzymes du foie dans le sérum (ALP, AST, GGT...), chez 371 résidents d'une communauté exposés mais cette association n'est pas significative. Dans l'étude de Costa *et al* (2009) à partir d'un programme de surveillance de travailleurs exposés, ni la bilirubine ni 4 enzymes du foie ne semblent associées au PFOA dans une étude transversale. Mais dans une étude longitudinale portant sur 56 sujets ils observent une augmentation du niveau d'enzymes avec le PFOA, dont 3 significatives.

Sakr *et al* (2007b) trouvent une association significative entre le PFOA et AST. Une étude transversale sur 1025 salariés dans la même usine ne montre aucune association avec AST, ALP et la bilirubine totale mais une association positive avec GGT. Cependant cette association disparaissait lorsqu'on restreignait l'étude aux sujets sans médication anti-lipidique.

Olsen et Zobel observent une légère association dans l'étude de 552 sujets volontaires de 3 usines avec log(ALT) et log(GGT) mais elle n'est pas retrouvée dans les 3 usines. Pour la bilirubine, l'association est négative.

Lin *et al* (2010) étudient la relation entre ALT, GGT et la bilirubine et 4 PFC comprenant le PFOA et le PFOS mesurés dans le sérum des sujets des vagues 1999-2000 et 2003-2004 de l'enquête NHANES. Ils trouvent des tendances significatives pour les variations selon les quartiles de PFOA et dans une régression log transformée.

En résumé, 4 études indépendantes, dont 2 transversales et 2 longitudinales rapportent une réduction de la bilirubine et au moins 2 suggèrent une augmentation de AST et de GGT avec le PFOA. Cependant ces modifications sont faibles et la magnitude des effets inconsistante. Un effet biologique est peu probable.

2.5 Fonction du rein :

L'étude de Costa ne montre pas d'association entre le PFOA et l'urée ou la créatinine. Il en est de même pour celle d'Emmett *et al* (2006b).

3 Reproduction et développement foetal et infantile :

Observés chez l'animal, ces effets sont d'étude récente chez l'Homme et ont été initiés avec l'étude de la fertilité.

L'étude de Joesen *et al* (2009) analyse la qualité du sperme et constate un nombre accru d'anomalies morphologiques avec une augmentation simultanée du PFOA et du PFOS mais de faibles anomalies avec le PFOA seul.

Une mesure de la fertilité du couple, le délai de conception a été étudié par Fei *et al* (2009). Partant des plus de 100 000 participants de la Danish National Birth Cohort qui a recruté des femmes entre 1996 et 2002 et les a suivi pendant leur grossesse et ultérieurement, Fei *et al* sélectionnèrent 1400 femmes sans grossesse gémellaire et mesurèrent le taux de PFOA et de PFOS dans le premier trimestre de la grossesse. L'étude du délai de conception montra des cycles irréguliers dans les 3 plus hauts quartiles de PFOA par rapport au premier. L'odds-ratio d'infertilité (>12 mois sans conception) était plus élevé dans les 3 quartiles les plus élevés par rapport au premier (de 1,6 à 2,5).

Le déroulement de la grossesse incluant le risque de fausse couche et de pré-éclampsie a été étudié chez un ensemble de femmes exposées à des niveaux élevés de PFOA de la vallée du moyen Oyo (Stein *et al* 2009). Aucune association n'est trouvée avec le risque de fausse couche mais une faible association est observée pour le risque de pré-éclampsie (OR =1,3 CI 95% : [0,9-1,9] pour une exposition au PFOA > médiane). Nolan *et al* (2009a) ont utilisé l'information des certificats de naissance pour étudier les complications de grossesse chez ces mêmes femmes et rapportent des associations très peu précises avec une anémie et un travail d'accouchement difficile mais un risque global plus bas de complications au moment de l'accouchement.

L'ensemble le plus important d'études s'est consacré à l'examen du développement foetal, du poids à la naissance, de la durée de gestation et des indices de développement *in utero*. Sept études rapportent des mesures du poids à la naissance en fonction du PFOA (Apelberg *et al* (2007), Fei *et al* (2007), Ham *et al* (2009), Inoue *et al* (2004), Monroy *et al* (2008), So *et al* (2006), Washino *et al* (2009)). Deux d'entre elles (Apelberg et Fei) montrent une diminution nette du poids avec l'augmentation du PFOA et deux autres une diminution beaucoup moins nette (Ham et Washino). L'importance de l'association allait d'une diminution de 37 à 104 g pour une augmentation du log d'une unité de PFOA avec des degrés variables de précision. Trois études ne montrent aucune association du poids de naissance avec le PFOA (Inoue, Monroy et So). Le risque d'un poids de naissance < 2500g était élevé dans le plus haut quartile par rapport au premier dans l'étude de Fei mais n'était pas relié au PFOA après la prise en compte de l'âge gestationnel. Il en est de même dans l'étude de Ham. Une étude écologique (Nolan) ne trouve pas d'association ni celle de Stein. Finalement la suggestion d'une association vient surtout des études sur les femmes exposées.

D'autres indices de développement foetal ont été examinés avec la suggestion d'un effet adverse sur la circonférence de la tête et sur le poids (Apelberg) et sur le tour de taille et la taille à la naissance (Fei *et al* 2008). Les études s'intéressant à la naissance prématurée rapportent un risque augmenté pour des catégories d'exposition intermédiaires (Fei 2007) ou aucune association (Ham, Stein).

La santé et le développement de l'enfant n'ont fait l'objet que d'un nombre très réduit d'étude. Stein *et al* (2009) rapportent une association entre une exposition supérieure au 90^{ème}

percentile et des défauts à la naissance. Elle n'est pas retrouvée dans l'étude de Nolan, basée sur les certificats de naissance.

Discussion des auteurs :

Bien que le corpus d'études épidémiologiques sur les effets sanitaires du PFOA augmente rapidement, il reste limité en taille et en qualité. La plupart des études sont transversales et les autres études portent sur trop peu de sujets pour aboutir à des conclusions valables. Les expositions varient beaucoup selon les études et les résultats ne sont pas cohérents. Les résultats les plus convaincants portent sur le cholestérol et à un moindre degré sur l'acide urique.

Article de : JH Raymer, LC Michael, WB Studabaker, GW Olsen, CS Sloan, T Wilcosky and DK Walmer. Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements .Reproductive toxicology 33, (2012) 419-427 :

L'étude porte sur la qualité du sperme de 256 hommes de la région de Durham qui se sont présentés avec leur partenaire à la clinique de fertilisation in vitro pour un examen.

L'objectif de l'étude était de vérifier si les concentrations de PFOA et de PFOS dans le plasma et dans le sperme étaient associées avec la qualité du sperme et les hormones reproductives.

Matériel et méthode :

Les hommes ont été recrutés de 2002 à 2005. Les échantillons de sang et de sperme ont été rangés dans des containers en polypropylène avant analyse et conservés à -20°. Des questionnaires portant sur la santé reproductive (histoire médicale, activité sexuelle y compris la durée de la période d'abstinence avant l'examen) étaient remplis au moment de l'examen.

L'analyse du sperme comprenait des mesures de routine telles que la viscosité, le volume, le PH... et des tests sur la motilité (entre autres le test «30 mn swim-up » réalisé dans le centre de fécondation in vitro).

Six variables décrivaient la qualité du sperme :

- la liquéfaction (normale si obtenue après 60 ' à la température de la pièce)
- la viscosité (normale si pipétable)
- le volume (normal si : $\geq 1,5\text{mL}$)
- la concentration (normale si : $\geq 15 \times 10^6 / \text{mL}$)
- la progression modale (normale = $\geq 50\%$ du sperme progresse linéairement)
- test de motilité (normal : $\geq 28\%$)

La testostérone libre et totale, les hormones FSH et LH, la prolactine, la T3 et la T4 ont été mesurées. L'analyse chimique pour rechercher le PFOA et le PFOS a consisté à rinser avec du méthanol et à utiliser la méthode HPLC-MS/MC.

Pour l'analyse statistique, une approche en trois phases a été utilisée à la fois pour le modèle logistique (portant sur les variables catégorielles décrivant la qualité du sperme) et pour le modèle linéaire (portant sur les variables continues) :

- Un sous modèle avec le PFOA et le PFOS seuls comme variables explicatives sans correction sur l'âge, la durée d'abstinence et le tabac
- Un modèle complet avec ces trois variables
- Un modèle ascendant avec le PFOA et le PFOS imposés et en ajoutant l'âge, le tabac et la durée d'abstinence si leur rajout dans le modèle était significatif à 5%.

Résultats :

Des contrôles de qualité ont été effectués (analyse dupliquée de certains échantillons). Le seuil de détection du PFOA est de 1,2 ng/mL pour le sang et le plasma. 30 échantillons de plasma ont été analysés conjointement par le RTI international et par le laboratoire de la compagnie 3M : On constate des différences entre les deux types de mesures.

En ajustant sur l'âge, le tabac et la durée d'abstinence, il n'y a aucune indication d'une association entre le PFOA ou le PFOS et le volume, la concentration du sperme, le % de motilité, le test de motilité et la motilité directionnelle. La FSH n'était associée à aucun des deux perfluorés. La LSH était corrélée positivement au PFOS et au PFOA plasmatiques mais pas au PFOS du sperme. Il n'y avait pas de corrélation significative avec la testostérone totale ni avec l'œstradiol.

Limites : L'étude ne prenait pas en compte les mesures hormonales multiples nécessaires pour étudier les rythmes circadiens. L'étude, comme celle de Joensen *et al* indiquaient des taux de PFOA et de PFOS semblables à ceux observés en population générale mais les deux études montrent des différences en ce qui concerne les associations avec la qualité du sperme. Par exemple, Joensen *et al* observaient une diminution de 60% des spermatozoïdes entre les sujets à haute concentration en PFOA et PFOS et ceux à basse concentration alors qu'aucune association avec les paramètres mesurant la qualité du sperme n'est retrouvée dans la présente étude. Des différences entre les mesures de l'entreprise 3M et le RTI sont observées mais elles ne devraient pas affecter les résultats.

[IO Specht, KS Hougaard, M Spano, D Bizarro, GC Manichardi, CH Lindh, et al . Sperm DNA integrity in relation to exposure to environmental perfluoroalkyl substances- A study of spouses of pregnant women in three geographical regions. Reproductive toxicology 33\(2012\) 577-583](#)

Basée sur des études animales, l'étude explore les liens entre l'exposition environnementale aux PFOA et l'intégrité de l'ADN du sperme. Elle porte sur 604 hommes fertiles provenant de 3 régions : Groenland, Pologne, Ukraine. Ils étaient recrutés au moment de la première visite ante natale de leur femme. Les futurs pères étaient interviewés sur leur mode de vie, leur histoire professionnelle et leur histoire reproductive. Une information concernant le

tabagisme et le régime alimentaire de la période où le couple tentait la grossesse était également relevée. Les questionnaires traduits dans la langue des sujets puis retraduits en anglais étaient transcrits deux fois pour éviter les erreurs dues à la traduction.

Matériel et méthode :

Les échantillons de sperme ont été collectés entre mai 2002 et février 2004 et conservés à -80° pour une fragmentation ultérieure de l'ADN. Après liquéfaction, les échantillons ont été analysés pour la motilité et la concentration des spermatozoïdes.

La collecte du sang veineux a été réalisée la même semaine que celle du sperme exception faite des échantillons du Groenland. Après centrifugation immédiate, le sérum était conservé à -80° .

Tous les échantillons de sérum sanguin ont été analysés au département de médecine environnementale et professionnelle de Lund (Suède) par la méthode LC-MS/MS. Aux aliquotes de 100 μ L étaient ajoutés 25 μ L d'une solution comprenant 50% d'eau et 50% d'acétonitrile. Des contrôles de qualité ont été réalisés. Les échantillons en dessous de la valeur de détection ont été inclus dans les analyses avec une valeur égale à la moitié de la valeur du spectromètre de masse. PFDA, PUnDA et PDoDA n'ont pas été détectés dans respectivement 112, 357, et 409 échantillons et les analyses n'ont pas été faites pour ces composés.

Les dommages faits à l'ADN ont été mesurés à Rome par l'analyse SCSA en suivant un protocole strict et standardisé décrit par Evenson et al. Le pourcentage de sperme avec un index de fragmentation de l'ADN détectable a été analysé en utilisant une technique de flux cytométrique qui identifie les spermatozoïdes avec des enveloppes de chromatine anormale.

Tous les échantillons de sperme congelés ont été envoyés à Ancône pour une analyse TUNEL mettant en évidence la présence de 3 terminaux libres OH, indicative d'une cassure du brin.

De même la détermination de la positivité du sperme au Fas et au Bcl-xL a été faite à Ancône. Les résultats sont donnés en pourcentage de cellules positives.

Les concentrations en FSH, LH et œstradiol ont été analysées avec des techniques immunofluorescentes à Malmö (Suède). La limite détectable des mesures de testostérone est de 0,35nmol/L, celle du SHBG de 0,02 nmol/L, celle l'inhibine B de 15ng/L.

Des modèles linéaires généralisés ont été utilisés pour analyser les associations entre les concentrations sanguines en perfluorés et les dommages de l'ADN du sperme, les marqueurs apoptotiques et les hormones reproductives ainsi que pour l'analyse des tendances. Pour celles-ci, les niveaux des 4 expositions (PFOA, PFOS, PFNA et PFHxS) dans le sérum ont été divisés en tertiles dans chacune des 3 régions. Les variables expliquées (%DFI, positivité du test TUNEL, Fas, Bcl-xL, testostérone, œstradiol, inhibine B, FSH, LH et SHBG) ont été considérées comme des variables quantitatives. Toutes les analyses ont été stratifiées par région. Les variables confondantes suivantes ont été prises en compte : la période d'abstinence sexuelle, la consommation quotidienne de boissons à la caféine, la cotinine dans le sérum, l'âge, le BMI, une fièvre dans les 3 mois, l'existence d'infections génitales, des désordres testiculaires. La consommation d'alcool était inconnue pour un trop grand nombre de sujets pour être prise en compte.

Les interactions entre le PFOS et l'âge, le statut tabagique au moment du début de grossesse, les niveaux de cotinine dans le sérum et le PFOA ont été ensuite examinées.

Résultats :

Les concentrations dans le sérum des sept composés perfluorés différaient significativement selon les régions. La région où les concentrations étaient le plus élevées était le Groenland. Le PFOS arrive en premier suivi du PFOA. On observe des corrélations élevées entre les divers perfluorés au niveau individuel. Aucune variation saisonnière n'est observée.

Une association entre le PFOS, le PFOA, le PFNA ou les PFHxS avec la fragmentation de l'ADN du sperme n'a été observée dans aucune des trois régions considérées ni dans les analyses brutes ni dans les analyses ajustées sur les variables potentiellement confondantes.

Le PFOA du sérum était associé à un pourcentage augmenté de cellules positives au test TUNEL chez les hommes du Groenland mais pas dans les deux autres régions. Les autres perfluorés n'étaient pas associés à la positivité du test TUNEL.

Dans toutes les régions, plus la concentration sérique de PFOS était haute plus le pourcentage de cellules du sperme positives au test du marqueur pro-apoptique Fas était important mais l'analyse globale incluant toutes les régions n'atteignait pas la significativité statistique.

Les concentrations sériques en PFOA étaient associées à un SHGB plus élevé au Groenland et en Pologne. Les autres perfluorés n'étaient pas reliés de façon cohérente selon les régions à la testostérone, à l'œstradiol et aux gonadotrophines.

Discussion des auteurs:

Contrairement aux autres études qui s'intéressent à des hommes souffrant d'infertilité, cette étude est la première à étudier des hommes présentant tous les degrés de sous fécondité exception faite de la stérilité. Les résultats sont rassurants puisqu'ils ne montrent aucuns effets adverses exception faite d'une légère augmentation du % de cellules positives au test TUNEL et du SHBG avec le PFOA chez les hommes du Groenland.

GB Post, PD Cohn, KR Cooper. Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: A critical review of recent literature. Environmental research 116 (2012) 93-117

Le but de cet article est de passer en revue l'information actuelle disponible concernant l'évaluation du PFOA comme polluant des eaux de boisson. Il n'est pas centré sur l'épidémiologie.

En introduction, les auteurs rappellent les propriétés du PFOA, ses usages et ses deux principaux modes de fabrication : la fluorination électrochimique et la télomérisation. Les 8 principales entreprises qui, aux USA fabriquent et utilisent le PFOA se sont mises d'accord avec l'USEPA pour réduire les émissions et la production de PFOA de 95% en 2010 et de travailler à l'élimination des émissions et des produits en 2015. Cependant, on s'attend à la poursuite au-delà de cette date de l'exposition humaine en raison de sa persistance dans l'environnement, de sa formation à partir de ses précurseurs et de sa production par les autres entreprises aux USA et ailleurs.

Plusieurs revues se sont intéressées aux effets des perfluorés passant par l'environnement, en particulier par les eaux. Le PFOA est retrouvé dans les nappes phréatiques et dans les eaux de surface contaminées par les déchets d'entreprises mais parfois aucune source de pollution n'est mise en évidence. L'USEPA a recommandé en 2009 qu'une priorité soit donnée à la régulation des teneurs en PFOA dans les eaux de boisson, basée sur sa fréquence, ses effets sanitaires et la possibilité d'un traitement pour l'éliminer. De plus, le PFOA et 5 autres perfluorés ont été placés sur la liste des produits à surveiller, ce qui implique la surveillance au niveau national du réseau d'eau potable de façon à disposer des données utiles à sa gestion.

Contrairement à d'autres polluants organiques persistants tels que les PCB, les dioxines..., le PFOA et certains autres perfluorés sont des contaminants importants de l'eau de boisson passant du sol dans les eaux de sous sol. Sa demi-durée de vie est de plusieurs années et il s'accumule dans le sérum, le foie et le rein plutôt que dans les graisses.

1) Contamination lors du transport de l'eau de boisson :

1.1 Sources de contamination de l'eau :

Le PFOA comme d'autres contaminants environnementaux peut atteindre les nappes phréatiques à partir d'émissions dans l'air provenant d'entreprises suivies du dépôt dans le sol et de la migration dans le sous-sol. Dans l'ouest de la Virginie, l'eau de boisson de puits situés à 20 miles de sites industriels est polluée (teneur pouvant atteindre jusqu'à 4000ng/L). Des résultats semblables sont retrouvés dans le New Jersey. D'autres sources de contamination sont : les usines de traitement des eaux usées, les pluies d'orage, les restes de mousses pour traiter les incendies, l'application de boues de vidange dans les champs et l'utilisation de déchets industriels comme engrais.

1.2 Formation de PFOA à partir des ses précurseurs :

Une source supplémentaire de PFOA est le largage dans l'environnement de précurseurs tels que le FTOH (dans certains papiers d'emballage, dans les fibres de papier des moulins à papier). Les polymères fluoroacrylates peuvent aussi se dégrader en PFOA.

1.3 Chemins empruntés:

Deux chemins principaux ont été proposés pour expliquer le transport des perfluorés à de longues distances, y compris dans l'Arctique où ils ont été trouvés dans le milieu aquatique et la faune sauvage. Le premier implique le transport atmosphérique de composants volatiles tels que le FTOH, suivi d'une oxydation aboutissant au PFOA qui serait alors déposé sur le sol ou l'eau. Le second implique la circulation dans l'eau de carboxylates tels que le PFOA sous leur forme anionique transportée par les courants marins des océans.

2) Arrivée dans les eaux de boisson et les sources :

Beaucoup des études sur la contamination des eaux de surface ou des nappes phréatiques ont été faites dans des sites suspectés être pollués. En l'absence d'études réalisées à l'échelle nationale, il est difficile d'estimer la fréquence et les niveaux de contamination des réseaux publics d'eau potable ou des puits ou le nombre de personnes exposées au dessus de certains seuils. Aux USA ce sera le cas si la proposition de l'USEPA est mise en œuvre. Le PFOA peut être retiré de l'eau par du carbone activé. Des exemples de mesures dans l'eau de diverses régions des USA et d'Espagne sont donnés.

3) Exposition humaine et niveaux dans le sérum :

3.1 niveaux dans le sérum sanguin :

Comme le PFOA persiste dans le sérum humain avec une demi-vie de plusieurs années, les niveaux mesurés sont fiables et constituent une dose interne stable. Les mesures faites en différents endroits industrialisés du monde sont cohérentes, avec une moyenne arithmétique de 2 à 8 ng/mL dans la plupart des cas.

L'enquête NHANES 2007-2008 donne des valeurs > 0,1 ng/mL chez 99% des 2100 participants. La moyenne géométrique, les percentiles 75, 90, et 95 sont égaux respectivement à : 5,9 ng/mL, 7,9 et 9,7 ng/mL. Les concentrations étaient plus élevées chez les hommes que chez les femmes mais ne variaient pas selon l'âge. D'autres enquêtes en Grèce, en Belgique, en Italie montrent des chiffres similaires. En contraste avec les pays industrialisés, un niveau de PFOA > 0,5 ng/mL n'a été détecté que chez 12 sujets Afghans parmi 55 avec un maximum de 1,5 ng/mL. Des niveaux moins élevés sont observés dans les pays en voie de développement.

Les données archivées montrent aux USA comme en Norvège que l'exposition humaine au PFOA a augmenté dans les dernières décades et que l'exposition a cru de façon importante vers les années 1980. Par exemple le niveau de PFOA chez 40 femmes enceintes mesuré dans les années 1960-1963 en Californie était de 0,27 ng/mL approximativement 10 fois moins élevé que celui de 30 femmes dans la même région (2,71 ng/mL) en 1981-1986 et de 35 femmes mesuré en 2009 (2,08 ng/mL). En Norvège, on observe une augmentation de 1977 à 2001, suivi d'un déclin jusqu'en 2006.

Le niveau de PFOA des travailleurs fabriquant ou utilisant du PFOA est beaucoup plus élevé que celui de la population générale. On trouve aussi du PFOA dans le cordon ombilical et dans le lait maternel.

3.2 sources d'exposition :

La part des différentes sources dans l'exposition totale n'est pas connue. La plupart des études disent que le régime alimentaire est la principale source. L'exposition serait de 2 à 3 ng/kg et par jour en Europe et en Amérique du Nord mais certaines études avancent des chiffres plus hauts ou plus bas. Les méthodes d'évaluation manquent de sensibilité et les limites de détection varient selon le type de nourriture. Pour le même type de nourriture on observe aussi de grandes variations selon l'endroit. Le PFOA s'accumule moins dans les poissons que les autres perfluorés avec une chaîne carbone plus longue. La consommation de poisson provenant d'eaux contaminées n'implique pas une exposition plus importante comme c'est le cas pour les autres contaminants tels le PFOS. Cependant la consommation d'organismes aquatiques pourrait représenter une part importante de l'exposition dans certaines populations.

Certaines études récentes suggèrent que l'exposition au PFOA par l'air intérieur ou les poussières serait une source majeure d'exposition. Chez les jeunes enfants elle pourrait être spécialement importante en raison du temps passé sur des tapis traités.

3.3 Exposition par l'eau de boisson :

Les études sur l'exposition donnent des conclusions sur la part de la source « eau de boisson » très variables dépendant de la mesure du PFOA prise en compte : si l'on part d'un taux de concentration de 1ng/mL (Fromme et al 2009) ou de 2ng/mL (Cornelis et al) l'eau de boisson contribue à <1% de l'exposition totale. Avec une concentration de 9 ng/mL (Noorlander et al 2011) on atteint 55%.

Il a été montré que la concentration en PFOA du sérum serait égale à 100 fois la concentration de l'eau de boisson avec une augmentation plus importante encore chez les jeunes enfants.

4 Toxico-cinétique :

Le PFOA est complètement absorbé par voie orale, par voie cutanée et par inhalation de poussières. Chez l'animal, il se répartit dans le foie, le sérum et enfin le rein. Il est tout à fait marginal dans les autres organes. Dans le sérum, il est presque totalement lié à l'albumine et aux autres protéines. Il est éliminé dans l'urine et les fèces.

La demi-durée de vie varie selon les espèces et entre les genres dans certaines espèces en raison des taux de clairance rénale. La demi-durée de vie ne diffère pas entre hommes et femmes et a été estimée à 2,3 années chez des travailleurs retraités et à 3,25 ans chez 138 sujets après l'arrêt de l'exposition à de l'eau contaminée. Les différences de demi-durée de vie pourraient être dues à des différences dans le transport rénal par les OAT.

En raison de ces différences il est préférable d'étudier la dose interne (concentration du sérum) plutôt que la dose administrée. Le rat n'est sans doute pas le modèle idéal pour étudier chez l'homme les effets du PFOA sur le développement. La souris est plus appropriée.

Chez l'homme, la relation entre la dose externe et la dose interne est linéaire dans les cas d'exposition environnementale telle que l'eau de boisson (Clewell 2009) mais des relations non linéaires peuvent être observées en cas de haute exposition (professionnelle). Il est possible que l'élimination du PFOA soit biphasique et dépendante de la concentration du sérum.

4.1 Relation entre la concentration de l'eau de boisson et la concentration sérique :

Emmett et al (2006) rapportent un ratio médian de 105 :1 (25^{ème} percentile : 62 :1, 75^{ème} percentile : 162 :1) entre la concentration dans le sérum et dans l'eau chez 282 enfants âgés de 6 ans ou plus exposés pendant au moins 2 ans. Ces chiffres sont retrouvés (Post et al, 2009) dans une étude basée sur 70 000 résidents de l'Ohio et de la Virginie.

Le ratio : 100 :1 est cohérent avec diverses études d'observation et avec des modèles.

4.2 Toxico cinétique utile pour les expositions développementales :

Chez l'animal l'exposition pendant le développement a des effets connus. Après exposition pendant la gestation, du PFOA est retrouvé dans le placenta, le lait et le fœtus. Du PFOA et d'autres perfluorés sont observés dans le sang du cordon ombilical dans la population générale à travers le monde entier. Dans 7 études, à la fois le sang maternel et le sang du cordon étaient analysés. Le ratio entre les deux variait de 0,68 :1 à 1,26 :1.

Le PFOA est aussi détecté dans le lait humain dans le monde entier avec des niveaux semblables. La concentration en PFOA de l'enfant nourri au sein est proportionnellement plus forte que celle de la mère elle-même. Des expositions semblables sont rencontrées aussi chez des enfants nourris à la poudre de lait mélangée à de l'eau contaminée. (USEPA,2008).

4) Effets sur la santé :

4.1 Chez l'Homme :

Cette information est récente, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. Kennedy et al (2004) et Lau et al (2007) ont passé en revue ces effets de façon complète, l'article de Steenland et al (2010) venant remettre à jour cette information.

Les pathologies retrouvées associées au PFOA dans plus d'une étude sont données par les auteurs dans un tableau. Elles comprennent : les cancers (vessie, rein, prostate), les

maladies circulatoires (cholestérol et acide urique du sérum), le diabète, les maladies du foie (enzymes et bilirubine du sérum), du rein, de la thyroïde et les hormones reproductives. Les études citées sont celles déjà citées par Steenland et al ou par l'expertise collective de l'INSERM.

Après un bref résumé des différentes méthodes statistiques et des indicateurs d'association, les auteurs rapportent les résultats de l'étude C8 portant sur 70 000 résidents de l'Ohio et de Virginie ayant au moins un an de contamination par l'eau de boisson allant de ≥ 50 ng/L jusqu'à 3000 ng/L. Cette étude est unique par sa taille, la grande variation d'exposition, le nombre de paramètres étudiés et par le fait que l'on connaît la relation entre la dose externe (dans l'eau) et la dose interne (sérum) ainsi que les changements biologiques. La médiane est de 28,2 ng/mL et la médiane du plus haut décile de 482 ng/mL. Dans cette étude, beaucoup de maladies ou d'anomalies biologiques sont significativement associées au PFOA du sérum après ajustement sur les facteurs confondants potentiels. Entre autres : un cholestérol élevé et les autres lipides du sérum, un risque élevé d'acide urique, une augmentation de l'enzyme du foie ALT, des changements de plusieurs indicateurs d'inflammation et de réponse immunitaire, une puberté retardée chez les filles, une ménopause précoce, une augmentation de T4 et une diminution de T3, des maladies thyroïdiennes chez les femmes et les enfants. D'autres études évalueront le cas des cancers.

Discussion :

L'enquête NHANES montre des associations à partir de 10 ng/mL ou en dessous, en concordance avec l'étude C8, en particulier des liens avec le cholestérol et l'acide urique du sérum, une augmentation des maladies de la thyroïde, des enzymes du foie et des effets sur les paramètres du sperme.

Les études sur la fertilité ont des résultats variables. Celles sur le comportement des adolescents ou des jeunes enfants également. Une augmentation de l'IgE du sérum était associée au PFOA du sang du cordon ombilical chez des enfants de 2 ans tandis qu'un résultat inverse est observé dans une étude Japonaise (Okada et al, 2012). Enfin, le BMI et le tour de taille importants de jeunes danoises de 20 ans ont été trouvés associés au taux de PFOA sérique prénatal de leur mère. (Halldorson et al In press).

Dans l'étude C8, les associations montrent une courbe raide dans les basses doses de PFOA et les événements de santé puis un plateau. Cette étude ne trouve pas d'association entre un petit poids à la naissance et le PFOA pendant la grossesse de 12 000 femmes. Il en est de même dans l'étude de Stein et al 5009. Récemment, l'étude C8 et celle de Savitz (2012) ont noté une réduction du poids à la naissance avec l'augmentation du PFOA. Une explication possible serait un volume du plasma plus grand et donc une dilution plus grande du PFOA sérique chez les femmes qui donnent naissance à de gros enfants.

Un risque augmenté de pré-éclampsie était associé au PFOA dans l'étude C8 et était significative dans une étude de plus grande taille (11 737 femmes) (C8 2011g). Celui de franche éclampsie est significatif (OR = 7) mais pas celui de fausse couche, de mort à la naissance, de malformations congénitales.

L'étude C8 est cohérente avec les études de mortalité faites chez des travailleurs exposés. De nouvelles études sont attendues (Woskie *et al* sous presse). Le problème principal des études en milieu professionnel est qu'il s'agit d'études sur des volontaires, à faible taux de participation et transversales. De plus lorsqu'il est question d'études de mortalité l'information sur les maladies provient des certificats de décès peut être informatif sur des pathologies telles

que diabète ou cancer de la prostate. En milieu professionnel il y a peu de femmes et ces études ne permettent pas de suivre plusieurs générations.

Le cholestérol du sérum est la donnée disponible dans le plus grand nombre d'études épidémiologiques. La pente de la courbe du PFOA versus le cholestérol total varie entre 2 et 3 ordres de magnitude dans les 9 études où une association positive est observée. Comme l'exposition des groupes de travailleurs était dans les valeurs les plus élevées de l'étude C8 et que la courbe dose-réponse présente des plateaux, la comparaison des études en milieu professionnel et des études en population générale n'est pas forcément adéquate.

Après cette analyse des données épidémiologiques chez l'Homme, suivent : l'analyse des données sur les effets sanitaires chez l'animal avec un zoom sur tumeurs de la glande mammaire et sur les modes d'action possibles, un petit paragraphe sur les autres composés perfluorés et une discussion générale.

Conclusion :

L'expertise collective de l'INSERM conclut que le nombre d'études sur les effets potentiels du PFOA et du PFOS sur la fonction reproductive humaine est encore trop limité pour en tirer des conclusions valables. Elle considère comme plausible un effet du PFOA sur le poids à la naissance.

Steenland *et al*, dans leur revue estiment aussi que le corpus d'études épidémiologiques est encore trop limité en taille et en qualité. Les seuls résultats convaincants sont ceux sur le cholestérol et dans une moindre mesure ceux sur l'acide urique. Cependant leur interprétation est difficile. Les effets étudiés dans la revue de Steenland couvrent un champ plus vaste que l'expertise collective de l'INSERM qui ne fait qu'évoquer les effets sur les cancers, les maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires et les lipides. Pour les effets sur la reproduction, la fertilité et le développement fœtal, les études sont les mêmes dans les deux revues, mieux détaillées dans la revue de l'INSERM qui considère, contrairement à Steenland *et al* que les résultats sont cohérents mais manqueraient de puissance.

Les deux études sur la qualité du sperme sont négatives.

La revue de Post *et al* suggère, elle, de nombreux effets à partir de l'enquête C8 mais la plupart des articles réalisés à partir de ces données ne sont pas encore publiés. Il faudra donc analyser ces études ainsi que des études faites à partir d'autres enquêtes qui sont cités dans la revue de Post *et al*.

Annexe 2 : Rapport concernant deux études expérimentales sur les perfluorés : White et al., 2011 & Zhao et al., 2012

Date de réception du dossier : 20 juillet 2013

N° de la saisine : 2009-SA-0331

Date du rapport : 30 septembre 2013.

Les deux études concernent le PFOA (acide perfluorooctanoïque), utilisé dans la fabrication de produits chimiques fluorés, et produit de dégradation final de ces produits, car résistant aux décompositions biologiques et physico-chimiques.

Le PFOA contamine de façon persistante l'environnement. C'est un POP¹ hydrosoluble, qui existe sous forme d'un anion dans l'environnement (forme ionisée soluble), l'eau de boisson peut être une source importante d'exposition de l'Homme, à la différence d'autres POP. Sa demi-vie chez l'Homme est de plusieurs années, avec accumulation dans le sérum, le foie et le rein (pas les graisses, à la différence d'autres POP) ; l'accumulation sérique est proportionnelle à l'exposition, le ratio concentration sérique/concentration dans l'eau de boisson est estimée chez l'Homme à 100 :1 (Post et al., 2012). Dans la population générale, l'exposition moyenne totale par l'alimentation a été estimée à 2-3 ng/kg/j en Europe et aux USA, mais certaines études conduisent à des estimations supérieures (6.1 ng/kg/j, étude en Belgique), ou inférieures (0.2 ng/kg/j, étude en Norvège). La contribution de l'eau de boisson à l'exposition totale dépend étroitement de la contamination de celle-ci en PFOA. Des concentrations moyennes théoriques dans l'eau de boisson de 1, 10, 40, 100 et 400 ng/L consommées de façon chronique conduisent à des augmentations prévisibles de concentrations sériques de 0.1, 1, 4, 10 et 40 ng/mL respectivement, ce qui, à partir d'une concentration sérique de 4 ng/mL pourra augmenter celles-ci de 2.5%, 25%, 100%, 250%, et 1000% respectivement (conduisant à 4.1, 5, 8, 14, et 44 ng/mL dans le sérum). Le PFOA est considéré comme un polluant émergent de l'eau de boisson. Les effets sur le développement sont les effets sanitaires critiques (Post et al., 201).

White et al. Gestational and chronic low-dose PFOA exposure and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *EHP*, 2011

Contexte-Objectifs de l'étude

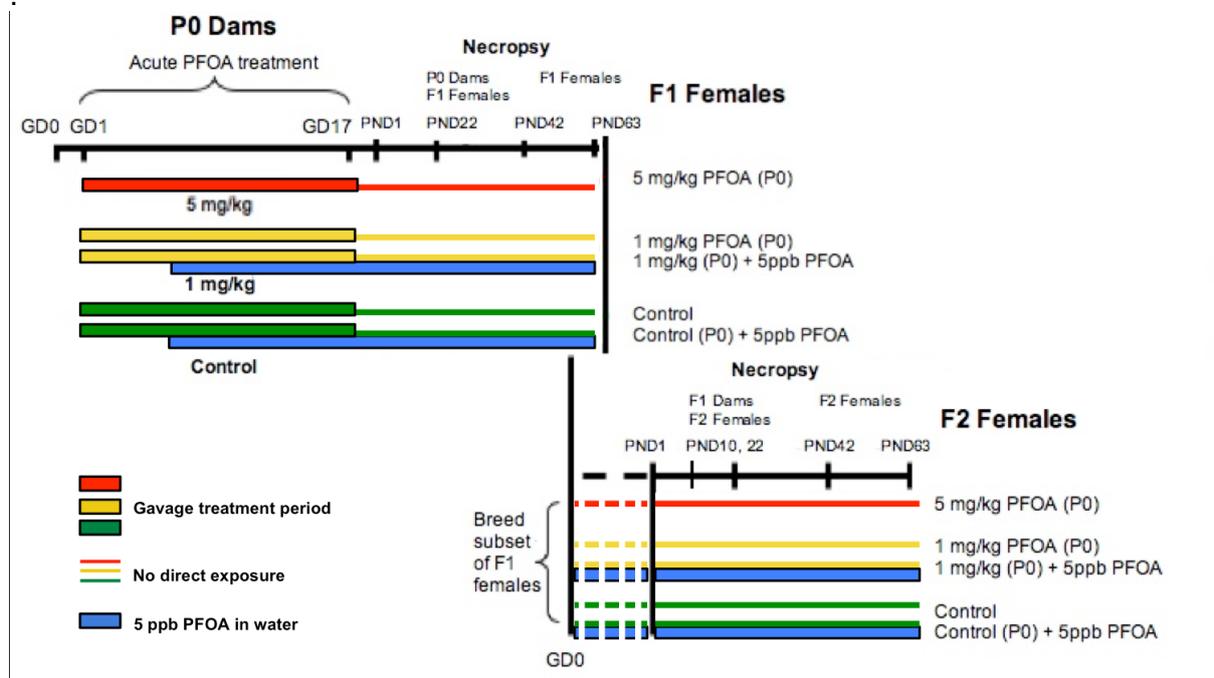
Etude trois générations chez la souris CD1, dans le prolongement d'études précédentes chez la souris, qui avaient mis en évidence la sensibilité de la glande mammaire comme effet critique lors d'expositions développementales (à 3mg/kg/j : White et al., 2009 ; jusqu'à 1 mg/kg/j : Macon et al., 2011), ou d'expositions prépubertaires. Cette étude inclut des expositions continues par l'eau de boisson (5ppb), combinée ou non à une exposition pendant la gestation de P0.

Méthodologie

Traitement par PFOA (sel d'ammonium, >98% pureté) de souris non consanguines CD1, exposées soit uniquement pendant la gestation (GD1-17) à 1 ou à 5 mg/kg/j (**gavage : G1 et G5**), soit pendant la gestation (gavage à 1 mg/kg/j) et aussi de façon continue par l'eau de boisson (5ppb) jusqu'à F2 (sauf périodes d'accouplement et début de gestation) : **G1B**, ou seulement par l'eau de boisson (5ppb : **B**). Soit 5 groupes : G1, G5, G1B, B et contrôles sans traitement (**C**).

¹ POP= Polluant Organique Persistant

GD0= premier jour de gestation (bouchon vaginal). Hébergement individuel en cages polypropylène. Solutions de gavage préparées quotidiennement (0.1 et 0.5 mg/mL), eau de boisson évaluée et préparée de façon hebdomadaire (5 ng/mL). Les cinq groupes sont décrits dans le schéma ci-dessous :



Lactational challenge : Évaluation de la galactogénèse de manière indirecte, à PND10 pour les mères F1 (petits F2 allaités) : évaluation de la quantité têtée pendant 30 minutes après 3h de séparation avec la mère.

Autopsies des P0 à PND22 ; F1 autopsiées à PND22 (1-2), PND42 (6-8/groupe), PND63 (6-8/groupe). Mères F1 (7-10/groupe) accouplées à 7-8 semaines à mâles F1. Autopsies à PND10 ou PND22. F2 autopsiées à PND42 ou PND63.

Scores morphologiques des glandes mammaires après coupe histologique classique (HE) ou après préparation « whole-mount » permettant l'analyse tridimensionnelle des structures lactifères : scoring de 1 à 4. Scores réalisés à l'aveugle par deux évaluateurs différents, pour les whole mounts.

PFOA sérique mesuré chez les mères P0, F1 à PND22 ainsi que chez les filles F1 et F2 à PND 22, 42, et 63.

Résultats

- ✓ Mères P0 et petits F1: l'exposition **pendant la gestation à la dose de 5 mg/kg/j entraîne une toxicité développementale (avortements, mortalité postnatale, réduction de croissance)**, non observée à 1 mg/kg/j, ni après exposition continue par l'eau de boisson. Au niveau de la glande mammaire, toutes les doses de PFOA ont conduit chez les mères P0 à des scores morphologiques supérieurs/contrôles, avec un aspect à PND22 similaire à celui observé à PND10, sans involution des unités galactophores. **Ces retards à l'involution** ont été observés après 34 jours d'exposition par l'eau de boisson à 5ppb. L'hépatomégalie observée chez les femelles F1 à la plus forte dose a été réversible à PND63 (9 semaines). Chez les jeunes, pas de modification du ratio foie/poids corporel, mais diminution des scores morphologiques (glande entière) de tous les groupes traités par rapport aux témoins jusqu'à PND63.
- ✓ Mères F1 et petits F2:

- Proliféricité diminuée chez F1 (issues de G5): Moins d'implantations chez mères F1 exposées pendant leur développement in utero (F1 issues des P0 G5) et augmentation de la mortalité post-natale des petits F1 femelles.
- Survie postnatale des F2 normale
- PND10 (F2) : test de lactation après 3h de séparation : réductions de quantité tétée (pesée des petits), mais NS (variabilité importante des données) ; F1 à PND10 : modifications morphologiques mammaires, sur coupes histologiques (n=4mères F1/groupe), réversibles à PND22, sauf pour le groupe G5, **sans répercussions fonctionnelles (évalué par le poids des F2)**. Les auteurs suggèrent que les petits F2 doivent avoir modifié leur comportement.
- Scores morphologiques des femelles F2 non modifiés ni à PND10, ni à PND22, les auteurs soulèvent le problème de scores anormalement bas chez les témoins F2 , qui expliqueraient l'absence de différence significative avec les groupes traités. A PND42, tous les groupes traités par eau de boisson (B et G1B) ont montré des différences significatives de développement par rapport aux contrôles (augmentation des TEBs dans les whole mounts (Fig.3). Scores des petits F2 issus des F1 G5 cohérents avec des retards de différenciation (mais NS), avec formation des lobules retardée à l'histologie.
- L'estimation de l'exposition moyenne par l'eau de boisson a été de 50 à 100 ng/jour/animal
- PFOA sérique : chez les F1 à 9 semaines, les concentrations sériques après exposition continue par l'eau de boisson ne sont que 10 fois plus faibles qu'après exposition développementale à 5mg/kg/j de GD1à17 (G5) : 0.07 µg/mL environ contre 0.76 µg/mL. Les concentrations ne diffèrent pas entre les groupes B et G1B à la génération F2. L'exposition continue conduit à une imprégnation moyenne similaire des F1 et F2 (de l'ordre de 60 ng/mL sérique)

Conclusions des auteurs : l'exposition gestationnelle au PFOA retarde le développement de la glande mammaire et/ou la différenciation galactogène sur trois générations. L'exposition chronique, à faible dose par l'eau de boisson à des concentrations voisines de celles observées dans des eaux contaminées destinées à l'Homme a également été suffisante pour modifier le développement morphologique mammaire chez la Souris.

Commentaires du rapporteur

Article bien rédigé, mais protocole complexe, et donc lecture délicate. Les limites et difficultés de cette étude concernent le recours à des scores d'une part, et le niveau d'exposition par l'eau de boisson (« exposition continue » des groupes B et BG1)

- *Concernant les scores morphologiques : intérêt pour quantifier les modifications histologiques et structurales, mais difficile de les analyser ensuite comme des données continues pour l'analyse statistique. Sur le plan statistique, manque de puissance limitant pour étayer certains effets qui sont mentionnés (scores).*
- *Il est dommage que l'histologie n'ait été réalisée que sur les mères P0 ET F1 et pas en parallèle aux « whole mounts » sur les jeunes F2. Il semble que l'analyse ait été faite, mais pas fournie (histologie). Dans les tableaux, il n'est pas toujours clair d'identifier s'il est question du score « histologique » (coloration HE et coupe de 5µM), ou de score sur « whole mounts » , plus*

controversée (pas utilisée de façon standardisée dans les études réglementaires).

- L'exposition effective par l'eau de boisson a été de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ (2.5 à 7.5), alors que l'exposition moyenne totale dans la population générale est de l'ordre du $\text{ng}/\text{kg}/\text{j}$ (Post et al., 2012) ; aussi les résultats ne peuvent pas être extrapolés à la population générale, car l'exposition expérimentale a été de 1000 fois supérieure. Concernant la LOAEL développementale estimée pour l'effet sur la glande mammaire de 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$, elle est de l'ordre de 10^6 fois l'exposition moyenne estimée de la population.
- **Les effets retenus, retards de développement chez les femelles F1 exposées pendant le développement, ont été basés sur des modifications histopathologiques et morphologiques, mais qui ne se traduisent pas par des déficits de lactation affectant les petits F2 (ni survie, ni croissance ne sont affectées). Aussi peut-on s'interroger sur le caractère « adverse » des effets retenus.**

Les principaux apports de cette étude sont :

- L'estimation d'une **LOAEL développementale de 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$** pour la modification du développement mammaire des petits femelles, lors d'exposition de la mère pendant la gestation (exposition GD1-17) , mais celle-ci est très élevée, d'environ un million de fois supérieure à l'exposition moyenne actuelle estimée en Europe et aux USA dans la population générale.
- Les modifications morphologiques observées lors d'exposition continue par l'eau de boisson sur trois générations n'ont pas eu de conséquences fonctionnelles sur F2 (survie et croissance), à des concentrations sériques moyennes à l'équilibre de 50.8 ng/mL (F2) , 59.5 ng/mL (F1) . Ces concentrations sont environ dix fois supérieures à celles de la population générale, mais dix fois inférieures à celles de populations exposées à de l'eau contaminée.

Zhao et al . Perfluorooctanoic acid effects on ovaries mediate its inhibition of peripubertal mammary gland development in Balb/c and C57Bl/6 mice. *Reproductive Toxicology*, 2012.

L'introduction rappelle les études antérieures récentes montrant un impact sur le développement de la glande mammaire chez la Souris, exposée à différentes étapes critiques. Le Rat n'a pas été retenu comme espèce modèle en raison d'une demi-vie trop courte du PFOA chez la femelle (4h env).

Les travaux antérieurs ont mis en évidence des différences de sensibilité aux effets de PFOA sur le développement mammaire de deux souches consanguines, Balb/C et C57BL/6, dont la cause n'est pas connue. PFOA a été reconnu comme agoniste PPAR α , mais l'implication du récepteur PPAR α sur l'inhibition du développement mammaire par PFOA n'est pas connue. L'objectif de ce travail a été de comprendre les mécanismes potentiels expliquant les effets du PFOA sur la glande mammaire en développement, après exposition péripubertaire sur deux souches de souris consanguines sauvages (WT) Balb/C et C57BL/6), d'une part, et sur C57BL/6 PPAR α -/- (KO) d'autre part.

Protocole expérimental

Deux modalités de traitement :

Traitement de 4 semaines à partir du sevrage : 2,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ (BalbC) et 7,5 (C57BL/6 WT et KO), par gavage 5/7 j : 5 à 10 animaux/groupe. Surveillance quotidienne de l'ouverture vaginale. Euthanasie après frottis vaginal (24 après fin du traitement) et

prélèvement sanguin (PFOA). Prélèvement des ovaires, utérus, glandes mammaires foies et reins, pour coupes histologiques (coloration HE, immunofluorescence sur coupes de glandes mammaires), et whole mounts pour les glandes mammaires. Extractions d'ARN des reins (n=3 souris/groupe) et qPCR pour les transporteurs d'anions organiques (OAT). WB sur tissus congelés (ovaires, glandes mammaires).

Co-administration d'E et de P : traitement de 2 semaines des deux lignées sauvages WT : 2,5 mg/kg/j (BalbC) et 7,5 (C57BL/6), par gavage 5/7 j : 5 à 10 animaux/groupe. Injection SC concomitante de E, P, ou E+P la deuxième semaine (n=5 animaux /groupe, 8 groupes). Souris non ovariectomisées.

Principaux résultats

La souris KO n'a pas montré d'inhibition du développement mammaire à la dose inhibant ce développement pour la WT (7,5 mg/kg/j), ce qui a été mis en relation avec une exposition interne différente.

BalbC a montré des concentrations sériques de 50 µg/mL après 2,5 mg/kg/j (4 semaines) alors que C57Bl6 WT après 7,5 mg/kg/j (4 semaines) a conduit à environ 90 µg/mL pour la WT et moins de 40 µg/mL pour la KO.

Le traitement par PFOA a altéré la fonction ovarienne :

- L'âge à la puberté a été retardé chez les deux souches WT traitées (retard à l'ouverture vaginale, pas de corps jaune ovarien, histologie utérine), ce qui n'a pas été observé chez les souris KO.
- Plusieurs protéines intervenant dans la synthèse de stéroïdes ovariens, ont été diminuées après traitement par PFOA chez les souches WT (StAR, CYP11A1, HSD3β1, et HSD17β1, mais pas de diminution de l'expression de l'aromatase), mais pas chez les souches KO. Plusieurs facteurs de croissance indispensables au développement mammaire ont été diminués par PFOA chez les souches WT, mais pas chez les souches KO.
- Les traitements par stéroïdes E, P et E+P ont prévenu l'effet inhibiteur de PFOA sur la glande mammaire (à la 5^{ème} semaine d'âge, après une semaine de traitement par PFOA). L'effet des stéroïdes s'accompagne d'une augmentation des protéines Areg (facteur de croissance épithélial médié par E α), EGFR, et PCNA ; E a augmenté significativement l'expression d'Areg dans les cellules épithéliales mammaires, sans modifier celle d'E α .

Conclusion des auteurs

Les souris BalbC sont plus sensibles à l'effet inhibiteur de PFOA pendant la puberté, ce qui peut être du, au moins en partie à l'exposition interne plus élevée. Les souris délétées pour PPAR α ont montré les plus faibles expositions internes de PFOA, et pas d'inhibition du développement mammaire. Les souris WT ont présenté des signes de dysfonctionnement ovarien, prévenus par la supplémentation en P et en E. **La conclusion est que les effets de PFOA sur le développement mammaire sont médiés par les ovaires, vraisemblablement par les stéroïdes ovariens, et que l'expression de PPAR α est un facteur contributeur.**

Commentaires du rapporteur

Points faibles

Dans le cadre de l'ERS, étude non directement utilisable : exposition des souris (2,5 et 7,5 mg/kg/j) conduit à une **exposition sérique 10 à 100 fois celle observée en milieu professionnel ou avec de l'eau de boisson polluée**, donc pas extrapolable à l'exposition humaine

Etude mécanistique , mais avec quelques questions sur le protocole :

- Protocole expérimental : pourquoi traiter 5/7 j (demi-vie =17j ?)
- Article qui présente plusieurs objectifs , et qui utilise des données issues de précédentes études (dosages sériques de PFOA, autres doses que celles de cette étude)
- Souris non ovariectomisées et pas de dosage de stéroïdes sexuels (mais effectifs faibles).

Apports de l'étude

Cette étude rappelle la NOAEL de 1mg/kg/j sur le développement de la glande mammaire pour les deux souches sauvages de souris (mise en évidence dans des études antérieures du même groupe), et identifie des doses inhibant le développement mammaire péripubertaire pour chacune des souches (2,5 et 7,5 mg/kg/j pour BalbC et C56Bl6 respectivement). A ces doses, le mécanisme d'inhibition du développement mammaire est exploré, avec l'hypothèse d'un dysfonctionnement ovarien. **La fonction ovarienne a été altérée chez les souris sauvages à des doses de PFOA perturbant le développement mammaire**, à la différence des souris délétées pour PPAR α . Cette étude apporte des arguments en faveur d'un effet du PFOA sur le développement mammaire indirect, par perturbation de la fonction ovarienne. Cette publication remet en question une conclusion antérieure de Zhao et al. (Toxicol. Sci., 2010) et met en évidence **l'implication de l'expression des récepteurs PPAR sur le développement de la glande mammaire**.

Annexe 3 : Rapport concernant l'analyse des données de biomonitoring existantes pour les composés perfluorés

SOMMAIRE

1. Préambule.....	3
2. Analyse des trois articles spécifiquement mentionnés dans la lettre de cadrage	3
3. Considérations générales et éléments méthodologiques	4
4. Données d'imprégnation dans le sang.....	7
5. Données d'imprégnation dans le lait.....	10
6. Données d'imprégnation dans d'autres matrices biologiques	11
7. Conclusions	13
8. Références	15
9. Tableau 1 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sang total.	20
10. Tableau 2 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le plasma.....	21
11. Tableau 3 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sérum.....	22
12. Tableau 4 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le plasma ou sérum du cordon.....	29
13. Tableau 5 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le lait maternel.	30
14. Tableau 6 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans d'autres matrices biologiques.	33

1. Préambule

La recherche bibliographique support du présent rapport a été conduite en juillet 2013. Les deux bases de données interrogées ont été le Web Of Science et PubMed. Les requêtes utilisées ont été basées sur le croisement des mots clés « Perfluorinated », « PFOS », « PFOA » ou « PFAS » avec « Human », « biomonitoring », « Milk », « Blood », « Serum », ou « Urine ». Compte tenu du périmètre fixé par la lettre de cadrage, cette recherche a été conduite sur les années 2011 à 2013, postérieures à celles prises en compte dans le cadre de l'expertise collective réalisée par l'INSERM et publiée en 2012 (Reproduction et environnement. Expertise Collective. © Les éditions Inserm, 2011 ISBN 978-2-85598-890-X).

Les trois études spécifiquement mentionnées dans la lettre de cadrage (Casas 2013, Stein 2012 et Gutschow 2012) ont de fait été intégrées dans ce travail de revue, et feront l'objet de la première section de ce rapport. Une seconde section sera consacrée à différentes considérations générales relatives à ces différentes études, s'agissant notamment d'aspects méthodologiques à prendre en compte dans ce travail d'analyse. La troisième section sera consacrée à la présentation et à l'analyse des données d'imprégnation disponibles chez l'Homme pour les PFAS, structurées selon les différentes matrices biologiques considérées. Une conclusion résumera enfin les principaux faits et enseignements issus de cette analyse.

2. Analyse des trois articles spécifiquement mentionnés dans la lettre de cadrage

- Article 1 : Casas M, Chevrier C, Den Hond E, Fernandez MF, Pierik F, et al. (2013) Exposure to brominated flame retardants, perfluorinated compounds, phthalates and phenols in European birth cohorts: ENRIECO evaluation, first human biomonitoring results, and recommendations. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216: 230-242.

Cet article de revue dresse un inventaire et un état des lieux concernant les principales cohortes humaines, au niveau Européen, à partir desquelles ont été - ou sont actuellement - générées des données d'exposition pour différentes classes de contaminants chimiques, dont les PFAS. Au total, ces différentes cohortes recensées sont au nombre de 22, chacune couvrant plus particulièrement une sous-population et une période d'échantillonnage donnée. 16 pays sont concernés, avec une représentation assez importante de l'Europe du Nord en termes d'effectifs (Royaume Uni, Allemagne, France, Belgique, Espagne, Italie, Norvège, Danemark, Pays-Bas, Suède, Finlande, Pologne, Slovaquie, Grèce et Iles Faroe). La grande majorité de ces études couvrent la période 2000-2010. L'existence de données de biosurveillance pour la famille particulière des PFAS est indiquée pour 7 de ces cohortes, ces données étant mentionnées comme en cours de génération pour 4 autres cohortes. Les données Françaises dans ce domaine concernent les cohortes EDEN, ELFE et PELAGIE, mais ne sont pas encore disponibles. L'essentiel des prélèvements biologiques analysés dans le cadre de ces études concerne la période pré- ou périnatale, plus rarement la période post-natale. La plupart des cohortes ont mesuré les niveaux de PFAS dans le sang, le lait maternel et l'urine ayant été considérés dans 2 et 1 seule d'entre elles, respectivement. Cet article ne détaille pas ces différentes données d'exposition, mais donne quelques éléments descriptifs rapides qui seront repris plus bas dans le présent rapport : niveaux dans le sang du cordon inférieurs aux niveaux

dans le sang maternel mais bonne corrélation entre les deux matrices, tendance séculaire à la diminution des taux de PFOS depuis l'arrêt de sa production en 2002, variabilité des niveaux moyens observés entre les différentes cohortes de l'ordre de deux ordres de magnitude même au sein de la même matrice biologique. Cet article émet ensuite certaines recommandations, notamment au plan méthodologique, pour favoriser l'exploitation et la comparabilité de ces différentes études. Au final, cet article aura permis d'identifier ces grandes études de biosurveillance conduites à large échelle au plan Européen, mais pas d'alimenter directement les tableaux de données présentés dans la suite de ce rapport.

- Article 2 : Stein CR, Wolff MS, Calafat AM, Kato K, Engel SM (2012) Comparison of polyfluoroalkyl compound concentrations in maternal serum and amniotic fluid: A pilot study. *Reproductive Toxicology* 34: 312-316.

Cet article présente des données d'exposition interne pour 8 PFAS, dans le sérum et le fluide amniotique de 28 femmes enceintes Américaines sur la période 2005-2008. Au-delà de l'effectif assez faible de cette étude, son originalité tient d'une part à l'extrême rareté de mesures dans le liquide amniotique et d'autre part à la recherche également très rare de 3 précurseurs (PFOSA, MePFOSA, EtPFOSA) à côté de 5 substances plus classiquement considérées dans ce type d'études (PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFDeA), même si l'étude montre pour eux des taux de détection très faibles à nuls. Cette étude rapporte également la non détection des substances recherchées dans l'urine des mêmes sujets. Elle discute ensuite notamment les relations entre les différentes substances mesurées dans ces deux compartiments (corrélations). Ces données d'imprégnation dans le sérum maternel et le liquide amniotiques ont été intégrées dans les tableaux et les analyses présentés dans la suite de ce rapport.

- Article 3 : Gutzkow KB, Haug LS, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, et al. (2012) Placental transfer of perfluorinated compounds is selective - A Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 215: 216-219.

Cet article présente des données d'exposition interne pour 7 PFAS (PFOS, PFOA, PHF_xS, PFNA, PFDA, PDUnDA, et PFTrDA), dans le plasma maternel et du cordon de 123 femmes Norvégiennes sur la période 2007-2008. Comme l'étude précédente, elle discute notamment les relations entre les différentes substances mesurées dans ces deux compartiments (corrélations), ainsi que le comportement différentiel de ces différentes substances vis-à-vis du transfert materno-foetal. Une originalité et rareté de cette étude concerne la caractérisation de la proportion de forme linéaire versus ramifiées du PFOS. Ces données d'imprégnation ont été intégrées dans les tableaux et les analyses présentés dans la suite de ce rapport.

3. Considérations générales et éléments méthodologiques

Il ressort tout d'abord de cette recherche bibliographique qu'un nombre assez important d'études faisant état de niveaux d'exposition interne en PFAS chez l'Homme ont été publiées entre 2011-2013. Ainsi, le nombre total d'articles examinés dans le cadre de ce rapport a été de 104, qui constitue la base bibliographique figurant à la dernière section de ce rapport. Certains de ces articles, récents et

dont l'objet est plutôt une caractérisation des dangers (étude du lien potentiel entre niveaux d'exposition et paramètres cliniques/biologiques), sont toutefois basés sur des données d'exposition interne déjà publiées antérieurement sur un plan plus descriptif. Dans ce cas, ces études n'ont pas forcément été intégrées dans la présente analyse, au profit des études originelles. Quelques exemples de telles études sont les suivantes : Eriksen 2013 et Eriksen 2011 basées sur Eriksen 2009 ; Chen 2012 basée sur Lien 2011 ; Cornelis 2012 basée sur Roosen 2010 ; Fletcher 2013, Gallo 2012, et Lopez-Espinosa 2011 basées sur Frisbee 2009 ; Grandjean 2013 basée sur Grandjean 2012 ; Andersen 2013 basée sur Fei 2007 ; Toft 2012 basée sur Lindh 2012 ; Vested 2013 basée sur Halldorsson 2012 ; Whitworth 2013 basée sur Whitworth 2012. D'autres études, reliant des niveaux d'exposition interne observés et certains paramètres cliniques, n'indiquent pas le détail des statistiques descriptives des distributions d'exposition, se limitant souvent uniquement à une moyenne géométrique (Glynn 2012 ; Grandjean 2012 ; la Rocca 2012). Ces quelques études n'ont par conséquent pas été intégrées dans les tableaux de synthèse présentés dans ce rapport. Les références exploitées en détail pour alimenter ces tableaux de données sont ainsi au nombre de 59, les autres références citées venant confirmer ou au contraire nuancer certaines observations, et/ou apporter des éléments d'éclairage.

On peut ensuite noter une hétérogénéité entre les différentes études publiées s'agissant d'une part des seuils de détection des méthodes de mesure utilisées (cf. tableaux 1 à 6), et d'autre part de la gestion des valeurs non détectées dans le calcul des statistiques descriptives. Ces valeurs non détectées peuvent ainsi avoir été supprimées (Lien 2011), remplacées par une valeur nulle (Kim SK 2011), remplacées par LOD (Sundström 2011 ; Antignac 2013), remplacées par LOD/2 (Fletcher 2013 ; Lin 2013 ; Chen 2012 ; Gump 2011 ; Kim SK 2011 ; Lin 2011 ; Liu W 2011 ; Zhang W 2011 ; Fromme 2010), remplacées par LOD/ $\sqrt{2}$ (Wen 2013 ; Kato 2011 ; Bao 2011 ; Olsen 2011 ; Schecter 2011 ; Woodruff 2011 ; Liu 2010), ou encore remplacée par $f \cdot \text{LOD}$ où f est le taux de détection (i.e. fraction des échantillons pour lesquels le niveau détecté est $> \text{LOD}$) (Roosens 2010). De fait, cette disparité peut avoir une influence sur les statistiques de position (moyenne, médiane) et donc induire une difficulté dans la comparaison directe des différentes études entre elles. Les conséquences réelles de cette hétérogénéité restent toutefois difficiles à appréhender. Il convient ensuite de noter que cette influence est plus problématique pour les milieux biologiques pour lesquels les niveaux détectés sont proches de ces seuils de détection. C'est notamment le cas pour le lait maternel (cf. tableau 5), contrairement aux compartiments sanguins (sang total, sérum, plasma ou du cordon) pour lesquels les niveaux observés sont systématiquement plus importants et en général significativement au-delà des performances de sensibilité des méthodes (cf. tableau 1 à 4).

Une absence d'homogénéité est également constatée s'agissant du choix des paramètres statistiques de position décrivant les distributions de niveaux d'exposition. Moyenne arithmétique, moyenne géométrique, ou médiane sont ainsi indifféremment rapportées par les différentes études, rendant de fait plus ou moins compte de valeurs individuelles atypiquement élevées. De même, la caractérisation de l'étendue de ces distributions n'est pas homogène entre les différentes études, certaines rapportant les valeurs minimales et maximales, d'autres l'intervalle interquartile Q1-Q3 (25%-75%), d'autres encore (plus rares) le 95^{ème} percentile.

Certaines des substances appartenant à la famille des composés perfluorés font aujourd'hui partie des contaminants chimiques ubiquitaires, dont les sources sont multiples et la présence dans l'environnement quasi systématique, dont celui des laboratoires (via certains consommables, solvants, et/ou éléments de l'instrumentation utilisées pour leur mesure). Certaines études font ainsi

état d'un « bruit de fond » analytique pour certains de ces PFAS (présence à bas niveau dans les échantillons blancs de procédure ou témoins négatifs). Pour certaines études, cette observation reste toutefois sans effet sur les valeurs quantifiées dans les prélèvements analysés (Kubwabo 2013 ; Raymer 2012). Pour d'autres études, ces valeurs de bruit de fond sont déduites des valeurs mesurées dans les échantillons, mais sans précision quant au nombre de mesures utilisées pour qualifier ce niveau de bruit de fond ou à l'éventuel facteur de confiance associé (Lin 2013 ; Kim SK 2011 ; Lin 2011 ; Roosens 2010). Une rare étude détaille davantage cette gestion des valeurs de blanc (Liu 2011). D'autres études (globalement les plus nombreuses) mentionnent enfin l'absence d'un tel bruit de fond via la maîtrise des conditions environnementales durant l'analyse et/ou l'utilisation de matériel de laboratoire approprié (Antignac 2013, Barbarossa 2013 ; Liu 2012 ; Ji 2012 ; Haug 2011 ; Guo 2011 ; Gump 2011 ; Sundström 2011 ; Wang 2011 ; Zhang W 2011). Comme déjà mentionné plus haut au sujet des performances de sensibilité des méthodes utilisées, il convient de noter que l'influence de ce bruit de fond environnemental est plus problématique pour les milieux biologiques pour lesquels les niveaux détectés sont proches de ces seuils de détection, donc notablement davantage pour le lait maternel et beaucoup moins pour le sang.

Plus globalement, on constate une hétérogénéité des méthodologies utilisées, notamment sur le plan (1) de la préparation des échantillons biologiques, (2) du niveau de procédures, critères, et éléments de contrôle qualité, et (3) des performances quantitatives. Ces disparités induisent de fait une variabilité qui amène à pondérer la comparabilité de l'ensemble des études disponibles, et l'appel à l'inclusion de matériaux de référence comme élément objectif permettant d'assurer un bon niveau de précision et de justesse est extrêmement rare (Reiner 2011 ; Wang 2011). On peut néanmoins constater qu'au niveau des méthodes de mesure, la grande majorité des études font appel à des couplages de chromatographie couplée à la spectrométrie de masse en tandem ou haute résolution avec un système d'étalonnage interne de haut niveau (dilution isotopique). Globalement, le niveau de confiance quant aux données disponibles peut ainsi être qualifié de satisfaisant à très satisfaisant.

Un autre élément d'importance à prendre en compte au plan méthodologique est lié à l'existence, pour certains des représentants de cette vaste famille de contaminants, de plusieurs formes chimiques existantes concomitamment. Certains PFAS (dont le PFOS) existent en effet à la fois sous une forme linéaire et sous des formes ramifiées (Arsenault 2008, Chu 2009, Keller 2010). La forme linéaire est la plus usuellement considérée tant sur le plan de la toxicologie que de l'expologie. Toutefois, en fonction de la procédure analytique utilisée, le signal finalement mesuré peut être parfois imputable à la somme des formes linéaires et ramifiées. Dans le cas où ces différentes formes sont séparées chromatographiquement, leur quantification soit distincte soit cumulée peut être l'option choisie. Cet aspect pourtant important sur le plan quantitatif reste assez rarement abordé dans les études antérieures à 2009, plus fréquemment dans les études plus récentes. Certains auteurs mentionnent ainsi la mesure cumulée des formes linéaires+ramifiées (Whitworth 2013 ; Grandjean 2012 ; Gützkow 2012 ; Halldorsson 2012 ; Haug 2011 ; Reiner 2011), d'autres uniquement la forme linéaire (Antignac 2013 ; Ode 2013 ; Olsen 2011), mais d'autres enfin (les plus nombreuses) ne précisent pas ce point (Andersen 2013 ; Fraser 2012 ; Lindh 2012 ; Ji 2012 ; Hölzer 2011 ; Kato 2011 ; Kim SK 2011 ; Schecter 2011 ; Zhang W 2011 ; Fromme 2010 ; Fei 2007). Or, la proportion des formes ramifiées du PFOS a été estimée aux environ de 20% en moyenne, avec une variabilité importante selon le milieu biologique considéré : de 9 à 29% dans le lait maternel (Haug 2011 ; Thomsen 2010), de 14 à 50% (Haug 2011) ou de 27 à 44% (Beesoon 2011) dans le sérum maternel, et

de 36 à 54% dans le sérum du cordon (Beesoon 2011). La proportion de PFOS ramifié dans le principal produit utilisé industriellement et historiquement (ECF PFOS, Société 3M) ainsi que dans des prélèvements de poussière intérieure a été déterminée à 30%, soit à des niveaux inférieurs à ceux pouvant être retrouvés dans les milieux biologiques (Beesoon 2011). Les hypothèses pour expliquer cette observation sont l'existence de sources d'exposition particulières au PFOS ramifié (directe via la voie alimentaire, indirecte via l'exposition environnementale aux précurseurs de PFOS), et/ou de paramètres pharmacocinétiques encore mal caractérisés chez l'Homme (allant dans le sens d'une bioaccumulation). La caractérisation exhaustive des différents dérivés ramifiés des PFAS dont le PFOS reste encore aujourd'hui très incomplète et représente un challenge conséquent au plan analytique (Wang Y 2011). Ce niveau de raffinement peut néanmoins avoir des conséquences sur le plan de la caractérisation à la fois de l'exposition et des dangers, et représente une autre source de difficulté pour appréhender l'ensemble des données disponibles publiées à ce jour.

4. Données d'imprégnation dans le sang

S'agissant des niveaux de PFAS observés dans le sang humain, certaines études ont été menées dans le sang total, d'autres dans le plasma, d'autres enfin dans le sérum. Au-delà de cette disparité méthodologique, l'équivalence des niveaux mesurés dans le plasma ou le sérum, et l'existence d'un ratio d'environ 2:1 entre sérum/plasma et sang total paraît aujourd'hui accepté (Ehresman 2007), ce qui permet néanmoins une comparabilité entre les différentes études. La proportion de certains PFAS (dont le PFOS et le PFOA) restant dans le culot après centrifugation des prélèvements sanguins pourrait néanmoins représenter entre 10% et plus de 20% de la quantité totale, ce qui peut amener une sous-estimation de l'exposition sur la seule base des concentrations sériques (Antignac JP, communication personnelle, programme ANR-10-CESA-008 CONTREPERF).

Au-delà de cette distribution au sein des différents compartiments sanguins, le caractère amphiphile des PFAS (ni hydrophiles, ni lipophiles, mais sujets à des interactions privilégiées avec certains protéines) pose la question de leur liaison éventuelle à des protéines porteuses, et de fait à l'adéquation des méthodes employées pour leur mesure à prendre en compte la totalité des formes en présence. A ce sujet, une étude rapporte une absence de liaison significative du PFOS et du PFOA avec les lipoprotéines plasmatiques (Butenhoff 2012). Les PFAS seraient plutôt liés à l'albumine sérique (Karrman 2010 ; Kulenyik 2004). Une diminution des niveaux sériques de PFAS observée chez des femmes enceintes entre le 1^{er} et le 3^{ème} trimestre de gestation a ainsi été reliée à une diminution du taux d'albumine, connue pour intervenir sur la même période (Glynn 2012). Au final, certains éléments pharmacocinétiques encore imparfaitement caractérisés pour les PFAS apparaissent influencer les niveaux d'imprégnation mesurés, induisant un autre niveau de difficulté pour la comparaison de données issues de différentes études et/ou sous-populations.

Les données disponibles concernant les niveaux de PFAS dans le sang humain sont présentées dans les tableaux 1 à 4. Globalement, le PFOS et le PFOA sont les principaux contributeurs des profils de contamination en PFAS rapportés dans cette matrice par les différentes études disponibles, ces deux substances représentant entre 75 et 90% de cette exposition en PFAS. Pour le PFOS et le PFOA, les niveaux d'imprégnation mesurés dans le sang sont globalement de l'ordre de quelques ng/mL à quelques dizaines de ng/mL, avec toutefois une variabilité très importante en fonction des sous-populations considérées (Tableaux 1 à 4). Les PFHxS, PFNA et PFDA sont les autres substances les

plus fréquemment détectées. Les PFDoA, PFUnA, PFHpA et PFTrDA constituent un autre ensemble de substances détectées essentiellement dans des études menées sur le continent asiatique. Ces proportions relatives entre les différents PFAS recherchés présentent en effet une variabilité relativement importante, notamment en fonction de l'origine géographique des prélèvements collectés, au sein de différents pays comme au sein de différentes régions au sein d'un même pays (Guo 2011). Très peu de données sont enfin disponibles concernant d'autres représentants de cette vaste famille de composés. C'est notamment le cas des formes précurseurs de type fluorotélomères, pourtant source potentielle d'une exposition indirecte à certains PFAS (PFOA et PFNA notamment), ou encore des dérivés du perfluorooctane sulfonamide (FOSA) et sulfonamidoethanol (FOSE).

Certaines études rapportent une association positive entre les niveaux sérique de PFAS et l'âge des sujets, au moins pour certains représentants de cette famille (Wen 2013 ; Lin 2013 ; Haug 2011 ; Ji 2012 ; Stein 2012 ; Kato 2011 ; Rylander 2009 ; Fromme 2007). D'autres études rapportent au contraire une association négative (Okada 2012). D'autres enfin font état d'une absence de corrélation significative (Antignac 2013 ; Ode 2013 ; Guo 2011 ; Olsen 2008 ; Jin 2007 ; Calafat 2006). L'existence d'une telle corrélation apparaît par ailleurs dépendante du sexe dans certaines études (Haug 2011 ; Bao 2011). L'existence d'une relation plus significative chez les enfants (de 0 à 12 ans) que chez l'adulte a également été posée (Schechter 2011). Le fait que les PFAS recouvrent un ensemble de substances dont l'usage et donc le profil d'exposition associé sont variables, notamment en fonction de la période de temps et de la zone géographique considérées, contribuent probablement à cette disparité et au final non convergence d'observations. Il peut être également mentionné que le caractère lipophile et bioaccumulable des PFAS est bien moins important que pour d'autres familles de polluants organiques persistants tels que les dioxines ou les polychlorobiphényles, et que la variabilité des sources et des fenêtres de temps d'exposition au cours de la vie est par ailleurs bien plus grande pour les PFAS que les autres POP « historiques ».

Une première observation consensuelle rapportée par les différentes études disponibles concerne les niveaux d'imprégnation significativement inférieurs chez les femmes par rapport à ceux mesurés chez les hommes (Wen 2013 ; Eriksen 2013 ; Lin 2013 ; Kim 2013 ; Haines 2012 ; Liu 2012 ; Ji 2012 ; Guo 2011 ; Hölzer 2008 ; Calafat 2007 ; Fromme 2007 ; Kärman 2006). Cette différence est confirmée pour des sujets appariés au sein de même familles (pères *versus* mères), ce qui semble indiquer une influence de facteurs physiologiques (pharmacocinétique, dont métabolisme) plutôt qu'une différence d'exposition dans cette observation (Liu 2012). D'autres auteurs suggèrent également l'influence directe de la gestation, de l'allaitement et/ou de la parité dans cette disparité entre homme et femmes (Fei 2010 ; Fromme 2010).

Une seconde observation récurrente au sein des différentes études est l'existence d'une corrélation positive entre les niveaux mesurés dans le sang maternel et ceux déterminés dans le sang du cordon (Ode 2013 ; Glynn 2012 ; Gützkow 2012 ; Kim 2011 ; Needham 2011 ; Fromme 2010 ; Monroy 2008) ou du nouveau né (Liu 2012). L'exposition fœtale semble donc représenter une part majeure dans le niveau d'exposition initial des nourrissons et jeunes enfants. La significativité statistique de cette corrélation dépend toutefois de la substance et/ou de l'étude considérée. Pour une étude conduite en Suède chez plus de 200 couples mères – nourrissons, celle-ci est ainsi plus importante pour le PFOS ($R^2=0.76$) que pour le PFOA ($R^2=0.74$) ou le PFNA ($R^2=0.51$) (Ode 2013). Des données générées au niveau Français en 2013 chez une centaine de couples mères enfant confirment ces mêmes corrélations entre sérum maternel et sérum du cordon pour le PFOS ($R^2=0.88$), le PFOA ($R^2=0.85$), le

PFHxS ($R^2=0.99$) et le PFNA ($R^2=0.89$) (Antignac JP, communication personnelle, programme ANR-10-CESA-008 CONTREPERF). Il est enfin à noter qu'une autre étude Chinoise mentionne une corrélation plus significative pour le PFOA que pour le PFOS pour des individus résidants dans une grande ville ($R^2= 0.95$ et 0.63 respectivement) alors que l'observation inverse est faite pour des individus résidant dans des zones rurales ($R^2= 0.74$ et 0.81 respectivement) (Liu 2012). Outre l'influence de certains paramètres pharmacocinétiques variables pour ces différents PFAS, une diversité de sources d'exposition entre les mères et les nouveau-nés peut également être avancée pour expliquer ces observations imparfaitement convergentes.

Les niveaux mesurés dans le sang du cordon apparaissent par ailleurs systématiquement inférieurs à ceux mesurés dans le sang maternel (Ode 2013 ; Gütschow 2012 ; Kim 2011 ; Needham 2011 ; Kim S 2011 ; Kim SK 2011 ; Liu 2011 ; Fromme 2010 ; Hanssen 2010 ; Fei 2007 ; Inoue 2004). Ce ratio entre les teneurs dans le sang du cordon *versus* maternel varie toutefois en fonction de la substance considérée (d'environ 0.7 à 0.9 pour le PFOA et entre 0.3 et 0.6 pour le PFOS), indiquant un transfert différentiel pour les différents PFAS notamment en fonction de la longueur de la chaîne (avec un transfert d'autant plus important que la chaîne est courte), le type de groupement fonctionnel (le sulfonate du PFOS ou PFHxS semble diminuer le taux de transfert), le nombre d'atomes de fluor, et la présence de forme ramifiées (le taux de transfert du PFOS semble moins important pour la forme linéaire que pour la forme ramifiée) (Gütschow 2012, Hanssen 2010 ; Kim 2011). On peut enfin noter qu'une étude rapporte une augmentation des taux d'imprégnation chez les nouveau-nés entre leur naissance et 6 mois, puis une décroissance à 19 mois (Fromme 2010). Au-delà des propriétés physico-chimiques et structurales des différents PFAS, le moment de collecte, et bien sûr les polymorphismes individuels impliqués dans la pharmacocinétique des xénobiotiques sont ainsi d'autres facteurs pouvant également avoir une influence sur les taux mesurés et donc sur les taux de transfert mère – enfant estimés.

Certaines études montrent ensuite une corrélation entre les niveaux mesurés pour les différents PFAS (Yeung 2013 ; Gütschow 2012 ; Ji 2012 ; Bao 2011 ; Eriksen 2011 ; Haug 2009 ; Haug 2010 ; Vestergren 2009 ; Liu 2012). Ce lien entre les substances constituant cette famille de contaminants n'est toutefois pas confirmé par d'autres études (Kim 2011), ou bien s'avère dépendant des congénères et/ou de sous populations étudiées, ou encore de la considération ou non de valeurs atypiques (Weng 2013 ; Antignac 2013 ; Lin 2013 ; Lindh 2012 ; Guo 2011 ; Kim SK 2011). Sur ce point, les différentes études disponibles ne convergent donc pas. Au final, la diversité des sources d'exposition pour ces différentes substances semble devoir être considérée, et la mesure de l'une d'entre elle semble difficilement extrapolable pour une évaluation de l'exposition globale aux PFAS.

S'agissant de l'évolution temporelle des niveaux d'imprégnation de PFAS dans le sang chez l'Homme, une augmentation en PFOS et PFOA a été rapportée entre 1978 et 2001 pour une population Suédoise (Ode 2013). La tendance séculaire à la diminution des taux d'imprégnation en PFAS après le début des années 2000 semble ensuite confirmée par plusieurs études conduites sur plusieurs continents (Yeung 2013 ; Haug 2009 ; Olsen 2008 ; Spiethoff 2008 ; Olsen 2011). Cette observation concerne toutefois plus clairement le PFOS, et les tendances observées dépendent toutefois des substances considérées au sein de cette vaste famille des PFAS. Sur une population suédoise de n=413 sujets (puis 36 pools selon l'année de collecte), les niveaux d'imprégnation entre 1996 et 2010 ont ainsi diminués pour le PFOS (8.4%/an), le PFOA (3.1%/an), le FOSA (22%/an), le PFDS (10%/an), mais augmentés pour le PFBS (11%/an), le PFHxS (8.3%/an), le PFNA (4.3%/an) et le PFDA (3.8%/an)

(Glynn 2012). Une autre étude américaine confirme à la fois la diminution de niveaux d'imprégnation pour le PFOS et une augmentation pour le PFNA et PFDA (Wang M 2011). Une autre étude menée sur une population Américaine (n=1562 à 2100 sujets selon l'année d'échantillonnage entre 1999 et 2008) rapporte globalement les mêmes tendances pour le PFOS et le PFNA mais pas pour le PFOA ou le PFHxS (Kato 2011). Au delà des réglementations et/ou décisions industrielles de stopper la production et l'utilisation de certains PFAS, qui contribuent à une diminution des expositions directes à ces substances, la synthèse et l'utilisation de précurseurs ou de mélanges plus complexes de composés perfluorés peuvent induire une exposition aux mêmes substances *in fine* via des processus de dégradation environnementale et/ou de biodégradation. Cette difficulté à connaître précisément l'ensemble de cette famille de substance telle qu'utilisée industriellement et les éventuelles relations entre ces différentes substances, et enfin à mettre en place les outils analytiques permettant leur caractérisation efficace, complique cette interprétation des tendances séculaire observées. L'amélioration continue des performances analytiques (diminution des seuils de détection) peut également avoir une influence sur ces analyses lorsque les mesures ont été réalisées à plusieurs années d'intervalle (Olsen 2011).

Quelques études rapportent enfin une influence (vers une décroissance) de la parité sur les niveaux d'imprégnations sériques (Ode 2013 ; Okada 2012 ; Fei 2011 ; Washino 2009 ; Apelberg 2007 ; Fei 2007) ou dans le liquide amniotique (Jensen 2012). Cette observation dépend toutefois de la substance considérée (Kim S 2011), sans règle plus globale quant à l'influence de cette parité sur l'ensemble des PFAS. D'autres études rapportent au contraire une absence d'association (Wu 2012 ; Jensen 2012). Sur ce point, les différentes études disponibles ne convergent donc pas.

Une étude fait état d'une bonne adéquation entre des niveaux d'exposition interne (sériques) et des niveaux calculés sur la base d'un modèle PBPK établis pour le PFOS et pour le PFOA par Egeghy 2010 (Haug 2011).

La commission de biomonitoring humain Allemande a défini en 2009 des valeurs de référence pour le PFOS et le PFOA dans le plasma. Ces valeurs sont pour le PFOS de 20, 25 et 10 ng/mL pour les femmes, les hommes et les enfants de moins de 10 ans, respectivement. Pour le PFOA, une valeur de 10 ng/mL a été fixée pour l'ensemble de ces sous-populations (Schulz 2011).

5. Données d'imprégnation dans le lait

Les données disponibles concernant les niveaux de PFAS dans le lait humain sont présentées dans le tableau 5. Globalement, le PFOS, le PFOA et le PFHxS sont les trois substances les plus fréquemment détectés et les principaux contributeurs (plus de 80%) des profils de contamination en PFAS rapportés dans cette matrice par les différentes études disponibles. Il est toutefois à noter que les niveaux de concentration mesurés dans le lait sont globalement très inférieurs à ceux observés dans le sang (de l'ordre de quelques %). De fait, ceux-ci apparaissent proches ou inférieurs aux seuils de détection des méthodes utilisées pour la plupart des autres représentants de cette famille de substances, induisant une certaine difficulté pour la comparaison des différentes études et l'établissement de profils de contamination de référence dans ce milieu. Les niveaux concentrationnels ainsi mesurés dans le lait maternel pour le PFOS, le PFOA ou le PFHxS sont globalement inférieurs à 0.1 ng/mL.

Une corrélation positive entre les niveaux observés dans le lait et le sérum maternel est ensuite rapportée par plusieurs études (Haug 2011 ; Liu 2011 ; Fromme 2010 ; Kärrman 2007). Des données générées au niveau Français en 2013 chez une centaine de couples mères enfant confirment ces mêmes corrélations entre lait et sérum maternel pour le PFOS ($R^2=0.85$) et le PFOA ($R^2=0.78$) (Antignac JP, communication personnelle, programme ANR-10-CESA-008 CONTREPERF). Une étude rapporte ensuite une corrélation entre les teneurs en PFOS et PFOA dans le lait maternel et le sang du nouveau-né à 6 mois (Fromme 2010). D'autres études rapportent au contraire une absence de corrélation significative entre les deux milieux (Kim SK 2011), nuanciant l'aspect prédictif des taux sériques maternel pour estimer l'exposition du nouveau-né allaité. Comme ce qui a été précédemment observé entre le sérum maternel et le sérum du cordon, le transfert du sang vers le lait semble plus important pour le PFOA que pour le PFOS, en lien notamment avec les caractéristiques structurales, physico-chimique et pharmacocinétiques de ces deux substances. La contribution du PFOA au profil de contamination en PFAS dans le sang maternel, le sang du cordon et le lait maternel est ainsi de l'ordre de 20%, 30% et 50% respectivement (Liu 2011 ; Antignac JP, communication personnelle, programme ANR-10-CESA-008 CONTREPERF). Le fait que le nombre de substances détectées concomitamment dans ces différents milieux peut varier doit toutefois être pris en compte. Par ailleurs, une absence de variation significative des teneurs dans le lait maternel pour des prélèvements multiples chez les mêmes mères entre 1 et 5 mois post-partum a été observée (Fromme 2010), confirmée à une échelle plus réduite au niveau Français (Antignac JP, communication personnelle, programme ANR-10-CESA-008 CONTREPERF).

S'agissant de l'évolution temporelle des niveaux d'imprégnation de PFAS dans le lait humain, une augmentation en PFOS et PFOA a été rapportée entre 1972 et 2001 pour une population Suédoise (Sundström 2011). Comme ce qui est observé dans le sang, la tendance séculaire à la diminution des taux d'imprégnation après le début des années 2000 semble toutefois confirmée pour certains PFAS (Sundström 2011). Cette observation concerne toutefois plus clairement le PFOS, et les tendances observées dépendent toutefois des substances considérées au sein de cette vaste famille des PFAS.

Quelques études rapportent enfin une influence (vers une décroissance) de la parité sur les niveaux d'imprégnations dans le lait maternel (Antignac 2013 ; Raab 2013). Cette observation dépend toutefois de la substance considérée, sans règle plus globale quant à l'influence de cette parité sur l'ensemble des PFAS. Comme dans le cas du sérum, les différentes études disponibles ne convergent donc pas sur ce point.

6. Données d'imprégnation dans d'autres matrices biologiques

De rares études rapportent la présence de PFAS dans le liquide amniotique (Jensen 2012 ; Stein 2012). La corrélation entre les niveaux observés dans ce liquide amniotique et les niveaux mesurés dans le sang maternel varient toutefois en fonction de la substance considérée (Stein 2012). Les niveaux de concentration dans le liquide amniotique sont par ailleurs globalement très inférieurs à ceux dans le sang maternel (de l'ordre de quelques %), dans une étude conduite toutefois avec un effectif assez faible ($n=28$) chez une population Américaine (Stein 2012). Ce transfert vers le liquide amniotique semble être environ deux fois plus important pour le PFOA que pour le PFOS. La même influence de la structure et des propriétés physico-chimique de ces différentes substances déjà mentionnée plus haut s'agissant des rapports de concentration entre sang maternel et sang du

cordon ou lait maternel peut être évoquée ici comme facteur contribuant à expliquer ce facteur d'environ 2 différenciant entre PFOS et PFOA.

Une étude (Li 2012) rapporte un développement de méthode de mesure dans les phanères (cheveux et ongles) et une première application de celle-ci à une échelle modeste (n=15 sujets, population générale Chinoise). Les résultats montrent un taux de détection de 100% pour le PFOS et le PFOA mais très faible pour d'autres PFAS recherchés. Pour le PFOS, les taux mesurés varient entre LOQ et 6.74 ng/g dans les cheveux et entre 0.15 et 5.09 ng/g dans les ongles. Pour le PFOA, les taux mesurés apparaissent plus faibles et varient entre LOQ et 1.68 ng/g dans les cheveux et entre LOQ et 0.43 ng/g dans les ongles. Une autre étude (Liu W 2011) rapporte de même des teneurs en PFAS dans les ongles à une échelle également assez modeste (n=28 sujets, population générale Américaine), sans différence significative entre les ongles des doigts et des orteils, mais environ 10 supérieures à la précédente étude (i.e. de 1,41 à 165 ng/g pour le PFOS et de LOQ à 16,4 ng/g pour le PFOA). La disparité des sources et niveaux d'exposition entre les continents asiatique et américain explique très probablement ces différences de teneurs mesurées dans les ongles humains. Les concentrations observées dans les ongles apparaissent par ailleurs significativement corrélées à celles mesurées dans le sérum des mêmes individus, avec un rapport de concentration ongle *versus* sérum d'environ 2 à 3 pour 1. Cette matrice particulière pourrait donc représenter un milieu d'investigation alternatif pour une estimation des niveaux d'exposition chroniques à ces polluants organiques semi-persistants. La caractérisation plus fine des phénomènes et mécanismes de fixation des PFAS dans les phanères (notamment à la kératine) restent toutefois à établir. La gestion des contaminations externes aux prélèvements, ainsi que la mise en place de procédures de traitement de ces échantillons assurant une complète accessibilité des analytes cibles, restent par ailleurs deux challenges analytiques importants associés à cette approche.

Une autre méthode développée pour la recherche de 21 PFAS dans le cheveu et l'urine (matrices non invasives) rapporte un ensemble également assez limité de données (entre 24 et 30 prélèvements analysés, population générale espagnole) et surtout des taux de détection très faibles voir nuls pour la plupart des composés cibles, et aucun composé détecté dans les prélèvements d'urine (Perez 2012).

S'agissant des déterminants des niveaux d'exposition interne, différentes études soulignent leur diversité et hétérogénéité selon les sous populations considérées (homme/femme/enfant, pays, age...). Ceux-ci recouvrent ainsi à la fois l'environnement intérieur (Haug 2011), le niveau d'urbanisation de la résidence, l'alimentation (Fromme 2009 ; Grandjean 2012) dont en particulier l'eau de boisson (Fromme 2009 ; Hölzer 2008) et le poisson notamment d'eau douce (Hölzer 2011). Certaines études rapportent une association négative entre les niveaux d'imprégnation sériques et la consommation de tabac (Eriksen 2011 ; Washino 2009 ; Fei 2007), non confirmée par d'autres études (Ode 2013).

7. Conclusions

- Plusieurs éléments d'ordre méthodologique liés à la mesure quantitative des PFAS dans les matrices biologiques représentent une source d'hétérogénéité entre les différentes études disponibles, et induisent une certaine difficulté pour leur comparaison directe. Les seuils de détection, la gestion des valeurs non détectées, ou encore la prise en compte des formes linéaires et ramifiées de certains composés, sont notamment des points différenciant pouvant avoir une influence sur les résultats de distribution.
- Le PFOS et le PFOA apparaissent comme les deux principaux biomarqueurs d'exposition aux PFC, mais sont également les plus systématiquement recherchés. Ils contribuent selon les études à 75-90% du profil d'exposition, même si celui-ci dépend du nombre d'autres substances recherchées. Le PFHxS, le PFNA et le PFDA sont ensuite fréquemment détectés dans un nombre conséquent d'études. Les PFDoA, PFUnA, PFHpA et PFTTrDA constituent un autre ensemble de substances détectées essentiellement dans des études menées sur le continent asiatique. Ces proportions relatives entre les différents PFAS recherchés présentent une variabilité relativement importante, notamment en fonction de l'origine géographique des prélèvements collectés. Les autres représentants de cette famille de substances, en particulier leurs précurseurs (dérivés du FOSA/FOSE, fluorotélomères) sont beaucoup plus rarement recherchés et/ou détectés.
- Dans le sérum de sujets adultes, les teneurs observées sont globalement de l'ordre de quelques $\mu\text{g/l}$ à quelques dizaines de $\mu\text{g/l}$. L'existence d'une exposition foetale et post-natale est également démontrée. Dans le sang du cordon, les niveaux mesurés sont toutefois entre 1.2 et 3 fois inférieurs environ à ceux mesurés dans le sang maternel, selon la substance considérée. Dans le lait, les concentrations observées sont encore plus faibles, i.e. plus de 10 fois inférieures environ par rapport à celles mesurées dans le sérum maternel.
- Les taux de transferts de la mère au fœtus (sang du cordon, liquide amniotique) ou au nourrisson (lait maternel) sont variables d'une substance à une autre, en lien notamment avec leurs propriétés structurales, physico-chimiques et pharmacocinétiques. Ce transfert est ainsi plus important pour le PFOA que pour le PFOS. Les formes ramifiées, longueurs de chaîne courtes, et groupements fonctionnels carboxylates favorisant ce transfert par rapport aux formes linéaires, longueurs de chaîne longues, et groupement sulfonates.
- Une tendance séculaire à la diminution des niveaux d'imprégnation en population générale est observée pour le PFOS et pour plusieurs continents depuis 2002, date correspondant à l'arrêt de la production d'une des principales sociétés productrices. Cette tendance est néanmoins non transposable au PFOA pour lequel les études sont contradictoires, et d'autres substances de cette famille présentent au contraire des niveaux croissants sur la dernière décennie (PFNA, PFHxS). Une difficulté à connaître précisément l'ensemble de cette famille de substance telle qu'utilisée industriellement (dont certains précurseurs pouvant représenter une source d'exposition indirecte à certains PFAS) et les éventuelles relations entre ces différentes substances, contribuent probablement à ces observations de tendances imparfaitement convergentes.
- Les corrélations entre les différents PFAS, mais également l'influence de l'âge ou de la parité des sujets sur les niveaux d'imprégnation mesurés, sont également des points pour lesquels les données

disponibles sont contradictoires. La diversité des sources d'exposition, la variabilité des profils d'exposition dans le temps, ainsi que les polymorphismes individuels au niveau de certains paramètres pharmacocinétiques, sont autant d'éléments pouvant contribuer à cette non convergence d'observation.

- Si le volume de données disponibles paraît relativement important pour le PFOS et le PFOA, et une meilleure caractérisation de cette classe de substance dans toute sa diversité depuis les formulations techniques jusqu'aux produits de dégradation de ceux-ci peut être suggérée afin d'appréhender cette famille de contaminants dans toute sa complexité. La considération plus systématique des formes précurseurs (fluorotélomères, dérivés FOSE/FOSA) et la distinction des formes linéaires et ramifiées sont deux exemples d'axe de travail qui seraient à approfondir.
- Les articles de Fromme (2010) et de Gutzkow (2012) pourraient être considérés comme deux études clés dans ce contexte. Malgré un effectif relativement faible, ces études ont en effet été conduites au niveau Européen, sur une période d'échantillonnage récente, et chez une sous-population sensible (couples mères – nouveau-nés). Il est toutefois à noter que des données Françaises sont attendues en 2014 dans le cadre notamment du suivi de la cohorte ELFE (INVS) et du programme ANR-10-CESA-008 CONTREPERF (Antignac JP, communication personnelle).

8. Références

- Andersen CS, Fei C, Gamborg M, Nohr EA, Sorensen TI, Olsen J (2013). Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometry at 7 years of age. *Am J Epidemiol* 178(6):921-927.
- Antignac JP, Veyrand B, Kadar H, Marchand P, Oleko A, Bizec BL et al. (2013). Occurrence of perfluorinated alkylated substances in breast milk of French women and relation with socio-demographical and clinical parameters: results of the ELFE pilot study. *Chemosphere* 91(6):802-808.
- Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL et al. (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.
- Arsenault G, Chittim B, Gu J, McAlees A, McCrindle R, Robertson V (2008). Separation and fluorine nuclear magnetic resonance spectroscopic (¹⁹F NMR) analysis of individual branched isomers present in technical perfluorooctanesulfonic acid (PFOS). *Chemosphere* 73(1 Suppl):S53-59.
- Bao J, Liu W, Liu L, Jin Y, Dai J, Ran X et al. (2011). Perfluorinated compounds in the environment and the blood of residents living near fluorochemical plants in Fuxin, China. *Environ Sci Technol* 45(19):8075-8080.
- Barbarossa A, Masetti R, Gazzotti T, Zama D, Astolfi A, Veyrand B et al. (2013). Perfluoroalkyl substances in human milk: a first survey in Italy. *Environ Int* 51(27-30).
- Beeson S, Webster GM, Shoeib M, Harner T, Benskin JP, Martin JW (2011). Isomer profiles of perfluorochemicals in matched maternal, cord, and house dust samples: manufacturing sources and transplacental transfer. *Environ Health Perspect* 119(11):1659-1664.
- Bonefeld-Jorgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Kruger T et al. (2011). Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environ Health* 10(88).
- Butenhoff JL, Pieterman E, Ehresman DJ, Gorman GS, Olsen GW, Chang SC et al. (2012). Distribution of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate into human plasma lipoprotein fractions. *Toxicol Lett* 210(3):360-365.
- Calafat AM, Kuklenyik Z, Caudill SP, Reidy JA, Needham LL (2006). Perfluorochemicals in pooled serum samples from United States residents in 2001 and 2002. *Environ Sci Technol* 40(7):2128-2134.
- Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Tully JS, Needham LL (2007). Serum concentrations of 11 polyfluoroalkyl compounds in the U.S. population: data from the national health and nutrition examination survey (NHANES). *Environ Sci Technol* 41(7):2237-2242.
- Casas M, Chevrier C, Den Hond E, Fernandez MF, Pierik F, Philippat C et al. (2013). Exposure to brominated flame retardants, perfluorinated compounds, phthalates and phenols in European birth cohorts: ENRIECO evaluation, first human biomonitoring results, and recommendations. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216(3):230-242.
- Chen MH, Ha EH, Wen TW, Su YN, Lien GW, Chen CY et al. (2012). Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PLoS One* 7(8):e42474.
- Chu S, Letcher RJ (2009). Linear and branched perfluorooctane sulfonate isomers in technical product and environmental samples by in-port derivatization-gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Chem* 81(11):4256-4262.
- Cornelis C, D'Hollander W, Roosens L, Covaci A, Smolders R, Van Den Heuvel R et al. (2012). First assessment of population exposure to perfluorinated compounds in Flanders, Belgium. *Chemosphere* 86(3):308-314.
- Ehresman DJ, Froehlich JW, Olsen GW, Chang SC, Butenhoff JL (2007). Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environ Res* 103(2):176-184.
- Eriksen KT, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjonneland A, Overvad K et al. (2013). Association between plasma PFOA and PFOS levels and total cholesterol in a middle-aged Danish population. *PLoS One* 8(2):e56969-e56969.
- Eriksen KT, Sorensen M, McLaughlin JK, Tjonneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O (2011). Determinants of plasma PFOA and PFOS levels among 652 Danish men. *Environ Sci Technol* 45(19):8137-8143.
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J (2010). Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scand J Work Environ Health* 36(5):413-421.
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J (2007). Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 115(11):1677-1682.
- Fei C, Olsen J (2011). Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years. *Environ Health Perspect* 119(4):573-578.

- Fletcher T, Galloway TS, Melzer D, Holcroft P, Cipelli R, Pilling LC *et al.* (2013). Associations between PFOA, PFOS and changes in the expression of genes involved in cholesterol metabolism in humans. *Environment international* 57-58(2-10).
- Fraser AJ, Webster TF, Watkins DJ, Nelson JW, Stapleton HM, Calafat AM *et al.* (2012). Polyfluorinated compounds in serum linked to indoor air in office environments. *Environ Sci Technol* 46(2):1209-1215.
- Frisbee SJ, Brooks AP, Jr., Maher A, Flensborg P, Arnold S, Fletcher T *et al.* (2009). The C8 health project: design, methods, and participants. *Environ Health Perspect* 117(12):1873-1882.
- Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, Steenland K, Savitz DA, Fletcher T *et al.* (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, Midasch O, Twardella D, Angerer J, Boehmer S, Liebl B (2007). Occurrence of perfluorinated substances in an adult German population in southern Bavaria. *Int Arch Occup Environ Health* 80(4):313-319.
- Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M *et al.* (2010). Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol* 44(18):7123-7129.
- Fromme H, Tittlemier SA, Volkel W, Wilhelm M, Twardella D (2009). Perfluorinated compounds--exposure assessment for the general population in Western countries. *Int J Hyg Environ Health* 212(3):239-270.
- Fujii Y, Yan J, Harada KH, Hitomi T, Yang H, Wang P *et al.* (2012). Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia. *Chemosphere* 86(3):315-321.
- Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa M-J, Frisbee SJ, Karlsson L *et al.* (2012). Serum Perfluorooctanoate (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) Concentrations and Liver Function Biomarkers in a Population with Elevated PFOA Exposure. *Environmental Health Perspectives* 120(5):655-660.
- Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S *et al.* (2012). Perfluorinated Alkyl Acids in Blood Serum from Primiparous Women in Sweden: Serial Sampling during Pregnancy and Nursing, And Temporal Trends 1996-2010. *Environmental Science & Technology* 46(16):9071-9079.
- Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jorgensen E, Nielsen F, Molbak K, Weihe P *et al.* (2012). Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds. *Jama-Journal of the American Medical Association* 307(4):391-397.
- Grandjean P, Budtz-Jorgensen E (2013). Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environmental Health* 12(35):(19 April 2013)-(2019 April 2013).
- Gump BB, Wu Q, Dumas AK, Kannan K (2011). Perfluorochemical (PFC) exposure in children: associations with impaired response inhibition. *Environ Sci Technol* 45(19):8151-8159.
- Guo F, Zhong Y, Wang Y, Li J, Zhang J, Liu J *et al.* (2011). Perfluorinated compounds in human blood around Bohai Sea, China. *Chemosphere* 85(2):156-162.
- Gutzkow KB, Haug LS, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, Brunborg G (2012). Placental transfer of perfluorinated compounds is selective - A Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 215(2):216-219.
- Haines DA, Murray J (2012). Human biomonitoring of environmental chemicals-Early results of the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey for males and females. *Int J Hyg Environ Health* 215(2):133-137.
- Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G *et al.* (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.
- Hanssen L, Rollin H, Odland JO, Moe MK, Sandanger TM (2010). Perfluorinated compounds in maternal serum and cord blood from selected areas of South Africa: results of a pilot study. *J Environ Monit* 12(6):1355-1361.
- Harada KH, Hitomi T, Niisoe T, Takanaka K, Kamiyama S, Watanabe T *et al.* (2011). Odd-numbered perfluorocarboxylates predominate over perfluorooctanoic acid in serum samples from Japan, Korea and Vietnam. *Environ Int* 37(7):1183-1189.
- Haug LS, Huber S, Becher G, Thomsen C (2011). Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds--comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environ Int* 37(4):687-693.
- Holzer J, Goen T, Just P, Reupert R, Rauchfuss K, Kraft M *et al.* (2011). Perfluorinated compounds in fish and blood of anglers at Lake Mohne, Sauerland area, Germany. *Environ Sci Technol* 45(19):8046-8052.
- Holzer J, Midasch O, Rauchfuss K, Kraft M, Reupert R, Angerer J *et al.* (2008). Biomonitoring of perfluorinated compounds in children and adults exposed to perfluorooctanoate-contaminated drinking water. *Environ Health Perspect* 116(5):651-657.

- Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S et al. (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.
- Jensen MS, Norgaard-Pedersen B, Toft G, Hougaard DM, Bonde JP, Cohen A et al. (2012). Phthalates and perfluorooctanesulfonic acid in human amniotic fluid: temporal trends and timing of amniocentesis in pregnancy. *Environ Health Perspect* 120(6):897-903.
- Ji K, Kim S, Kho Y, Paek D, Sakong J, Ha J et al. (2012). Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: Dietary sources and potential impact on thyroid hormones. *Environment international* 45(78-85).
- Jin Y, Saito N, Harada KH, Inoue K, Koizumi A (2007). Historical trends in human serum levels of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in Shenyang, China. *Tohoku J Exp Med* 212(1):63-70.
- Kadar H, Veyrand B, Barbarossa A, Pagliuca G, Legrand A, Boshier C et al. (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.
- Karrman A, Domingo JL, Llebarria X, Nadal M, Bigas E, van Bavel B et al. (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.
- Karrman A, Mueller JF, van Bavel B, Harden F, Toms LM, Lindstrom G (2006). Levels of 12 perfluorinated chemicals in pooled Australian serum, collected 2002-2003, in relation to age, gender, and region. *Environ Sci Technol* 40(12):3742-3748.
- Kato K, Wong LY, Jia LT, Kuklennyik Z, Calafat AM (2011). Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. Population: 1999-2008. *Environ Sci Technol* 45(19):8037-8045.
- Keller JM, Calafat AM, Kato K, Ellefson ME, Reagen WK, Strynar M et al. (2010). Determination of perfluorinated alkyl acid concentrations in human serum and milk standard reference materials. *Anal Bioanal Chem* 397(2):439-451.
- Kim HY, Kim SK, Kang DM, Hwang YS, Oh JE (2013). The relationships between sixteen perfluorinated compound concentrations in blood serum and food, and other parameters, in the general population of South Korea with proportionate stratified sampling method. *Sci Total Environ*.
- Kim S, Choi K, Ji K, Seo J, Kho Y, Park J et al. (2011). Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environ Sci Technol* 45(17):7465-7472.
- Kim SK, Lee KT, Kang CS, Tao L, Kannan K, Kim KR et al. (2011). Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environ Pollut* 159(1):169-174.
- Kubwabo C, Kosarac I, Lalonde K (2013). Determination of selected perfluorinated compounds and polyfluoroalkyl phosphate surfactants in human milk. *Chemosphere* 91(6):771-777.
- Kuklennyik Z, Reich JA, Tully JS, Needham LL, Calafat AM (2004). Automated solid-phase extraction and measurement of perfluorinated organic acids and amides in human serum and milk. *Environ Sci Technol* 38(13):3698-3704.
- La Rocca C, Alessi E, Bergamasco B, Caserta D, Ciardo F, Fanello E et al. (2012). Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: Preliminary results of the PREVIENI project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 215(2):206-211.
- Li J, Guo F, Wang Y, Liu J, Cai Z, Zhang J et al. (2012). Development of extraction methods for the analysis of perfluorinated compounds in human hair and nail by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 1219(54-60).
- Lien GW, Wen TW, Hsieh WS, Wu KY, Chen CY, Chen PC (2011). Analysis of perfluorinated chemicals in umbilical cord blood by ultra-high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 879(9-10):641-646.
- Lin CY, Wen LL, Lin LY, Wen TW, Lien GW, Chen CY et al. (2011). Associations between levels of serum perfluorinated chemicals and adiponectin in a young hypertension cohort in Taiwan. *Environ Sci Technol* 45(24):10691-10698.
- Lin C-Y, Wen L-L, Lin L-Y, Wen T-W, Lien G-W, Hsu S-H et al. (2013). The associations between serum perfluorinated chemicals and thyroid function in adolescents and young adults. *Journal of Hazardous Materials* 244(637-644).
- Lindh CH, Rylander L, Toft G, Axmon A, Rignell-Hydbom A, Giwercman A et al. (2012). Blood serum concentrations of perfluorinated compounds in men from Greenlandic Inuit and European populations. *Chemosphere* 88(11):1269-1275.
- Liu J, Li J, Liu Y, Chan HM, Zhao Y, Cai Z et al. (2011). Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environ Int* 37(7):1206-1212.

- Liu J, Li J, Zhao Y, Wang Y, Zhang L, Wu Y (2010). The occurrence of perfluorinated alkyl compounds in human milk from different regions of China. *Environ Int* 36(5):433-438.
- Liu W, Dong G, Luo Y, Liu L, Cao Z, Li X et al. (2012). Estimation of reference values for PFOS and PFOA in human biomonitoring and relevance of exposure among family members in China. *Journal of Environmental Protection* 3(4):353-361.
- Liu W, Xu L, Li X, Jin YH, Sasaki K, Saito N et al. (2011). Human nails analysis as biomarker of exposure to perfluoroalkyl compounds. *Environ Sci Technol* 45(19):8144-8150.
- Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhatriya K, Mondal D et al. (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.
- Monroy R, Morrison K, Teo K, Atkinson S, Kubwabo C, Stewart B et al. (2008). Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ Res* 108(1):56-62.
- Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jorgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG, Jr. et al. (2011). Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol* 45(3):1121-1126.
- Nordström Joensen U, Veyrand B, Antignac J-P, Jensen MB, Petersen JH, Marchand P et al. (2013). PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men. *Human Reproduction* 28(3):599-608.
- Ode A, Rylander L, Lindh CH, Kallen K, Jonsson BA, Gustafsson P et al. (2013). Determinants of maternal and fetal exposure and temporal trends of perfluorinated compounds. *Environ Sci Pollut Res Int*.
- Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S et al. (2012). Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environmental Research* 112(118-125).
- Olsen GW, Ellefson ME, Mair DC, Church TR, Goldberg CL, Herron RM et al. (2011). Analysis of a homologous series of perfluorocarboxylates from American Red Cross adult blood donors, 2000-2001 and 2006. *Environ Sci Technol* 45(19):8022-8029.
- Olsen GW, Mair DC, Church TR, Ellefson ME, Reagen WK, Boyd TM et al. (2008). Decline in perfluorooctanesulfonate and other polyfluoroalkyl chemicals in American Red Cross adult blood donors, 2000-2006. *Environ Sci Technol* 42(13):4989-4995.
- Perez F, Llorca M, Farre M, Barcelo D (2012). Automated analysis of perfluorinated compounds in human hair and urine samples by turbulent flow chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 402(7):2369-2378.
- Raab U, Albrecht M, Preiss U, Volkel W, Schwegler U, Fromme H (2013). Organochlorine compounds, nitro musks and perfluorinated substances in breast milk - Results from Bavarian Monitoring of Breast Milk 2007/8. *Chemosphere* 93(3):461-467.
- Raymer JH, Michael LC, Studabaker WB, Olsen GW, Sloan CS, Wilcosky T et al. (2012). Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements. *Reproductive Toxicology* 33(4):419-427.
- Reiner JL, Phinney KW, Keller JM (2011). Determination of perfluorinated compounds in human plasma and serum Standard Reference Materials using independent analytical methods. *Anal Bioanal Chem* 401(9):2899-2907.
- Roosens L, D'Hollander W, Bervoets L, Reynders H, Van Campenhout K, Cornelis C et al. (2010). Brominated flame retardants and perfluorinated chemicals, two groups of persistent contaminants in Belgian human blood and milk. *Environ Pollut* 158(8):2546-2552.
- Rylander C, Phi DT, Odland JO, Sandanger TM (2009). Perfluorinated compounds in delivering women from south central Vietnam. *J Environ Monit* 11(11):2002-2008.
- Schechter A, Malik-Bass N, Calafat AM, Kato K, Colacino JA, Gent TL et al. (2012). Polyfluoroalkyl compounds in Texas children from birth through 12 years of age. *Environ Health Perspect* 120(4):590-594.
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M, Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment A (2011). Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 215(1):26-35.
- Seals R, Bartell SM, Steenland K (2011). Accumulation and clearance of perfluorooctanoic acid (PFOA) in current and former residents of an exposed community. *Environ Health Perspect* 119(1):119-124.

- Splithoff HM, Tao L, Shaver SM, Aldous KM, Pass KA, Kannan K *et al.* (2008). Use of newborn screening program blood spots for exposure assessment: declining levels of perfluorinated compounds in New York State infants. *Environ Sci Technol* 42(14):5361-5367.
- Stein CR, Wolff MS, Calafat AM, Kato K, Engel SM (2012). Comparison of polyfluoroalkyl compound concentrations in maternal serum and amniotic fluid: A pilot study. *Reproductive Toxicology* 34(3):312-316.
- Sundstrom M, Ehresman DJ, Bignert A, Butenhoff JL, Olsen GW, Chang SC *et al.* (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.
- Thomsen C, Haug LS, Stigum H, Froshaug M, Broadwell SL, 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.
- Toft G, Jonsson BAG, Lindh CH, Giwercman A, Spano M, Heederik D *et al.* (2012). Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in arctic and European populations. *Human Reproduction* 27(8):2532-2540.
- Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, Bonde JP, Kristensen SL, Halldorsson TI *et al.* (2013). Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environmental Health Perspectives* 121(4):453-458, 458e451-455.
- Vestergaard S, Nielsen F, Andersson A-M, Hjollund NH, Grandjean P, Andersen HR *et al.* (2012). Association between perfluorinated compounds and time to pregnancy in a prospective cohort of Danish couples attempting to conceive. *Human Reproduction* 27(3):873-880.
- Vestergren R, Cousins IT (2009). Tracking the pathways of human exposure to perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol* 43(15):5565-5575.
- Wang M, Park JS, Petreas M (2011). Temporal changes in the levels of perfluorinated compounds in California women's serum over the past 50 years. *Environ Sci Technol* 45(17):7510-7516.
- Wang Y, Beesoon S, Benskin JP, De Silva AO, Genuis SJ, Martin JW (2011). Enantiomer fractions of chiral Perfluorooctanesulfonate (PFOS) in human sera. *Environ Sci Technol* 45(20):8907-8914.
- Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K *et al.* (2009). Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 117(4):660-667.
- Wen LL, Lin LY, Su TC, Chen PC, Lin CY (2013). Association Between Serum Perfluorinated Chemicals and Thyroid Function in U.S. Adults: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Whitworth KW, Haug LS, Baird DD, Becher G, Hoppin JA, Skjaerven R *et al.* (2012). Perfluorinated Compounds in Relation to Birth Weight in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 175(12):1209-1216.
- Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM (2011). Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 119(6):878-885.
- Wu K, Xu X, Peng L, Liu A J, Guo Y, Huo X (2012). Association between maternal exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) from electronic waste recycling and neonatal health outcomes. *Environment international* 48:1-8.
- Wu LL, Gao HW, Gao NY, Chen FF, Chen L (2009). Interaction of perfluorooctanoic acid with human serum albumin. *BMC Struct Biol* 9(31).
- Yamaguchi M, Arisawa K, Uemura H, Katsura-Kamano S, Takami H, Sawachika F *et al.* (2013). Consumption of Seafood, Serum Liver Enzymes, and Blood Levels of PFOS and PFOA in the Japanese Population. *J Occup Health*.
- Yeung LW, Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA (2013). Part II. A temporal study of PFOS and its precursors in human plasma from two German cities in 1982-2009. *Environ Sci Technol* 47(8):3875-3882.
- Zhang T, Sun H, Lin Y, Wang L, Zhang X, Liu Y *et al.* (2011). Perfluorinated compounds in human blood, water, edible freshwater fish, and seafood in China: daily intake and regional differences in human exposures. *J Agric Food Chem* 59(20):11168-11176.
- Zhang W, Lin Z, Hu M, Wang X, Lian Q, Lin K *et al.* (2011). Perfluorinated chemicals in blood of residents in Wenzhou, China. *Ecotoxicol Environ Saf* 74(6):1787-1793.

9. Tableau 1 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sang total.

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Ocup.	Population - sous type	Ref.	
Sang total	PFOS	50	0.25	29.80	12.50		12.20	100.0	85		Chine	2009	Gén.	Adulte	Zhang (T) 2011	
		608				5.80		5.80			0.200	Japon	2008-2010	Gén.	Adultes	Yamaguchi 2013
		83	5.29	91.90	21.60		19.10	100.0			0.200	USA		Gén.	Enfants (Adolescents)	Gump 2011
	141	0.43	59.15	6.67		5.02	100.0		52		Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011	
	PFOA	50	0.10	3.49	0.49		0.22	77.0	2		0.100	Chine	2009	Gén.	Adulte	Zhang (T) 2011
		608				2.10		2.10			0.320	Japon	2008-2010	Gén.	Adultes	Yamaguchi 2013
		83	0.43	5.87	3.23		3.28	100.0			1.000	USA		Gén.	Enfants (Adolescents)	Gump 2011
	141	0.33	7.98	2.32		1.89	100.0		19		Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011	
	PFHxS	50	0.10	1.22	0.34		0.28	84.0			0.100	Chine	2009	Gén.	Adulte	Zhang (T) 2011
		83	0.29	53.50	6.06		3.67	100.0				USA		Gén.	Enfants (Adolescents)	Gump 2011
		141	0.05	6.82	0.87		0.70	100.0		7		Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011
	PFNA	50	0.10	2.36	0.50		0.36	73.0			0.100	Chine	2009	Gén.	Adulte	Zhang (T) 2011
		83	0.10	4.14	0.82		0.72	98.8			0.100	USA		Gén.	Enfants (Adolescents)	Gump 2011
		141	0.09	3.95	0.82		0.67	100.0		7		Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011
	PFDA	50	0.10	2.48	0.14		0.10	51.0			0.100	Chine	2009	Gén.	Adulte	Zhang (T) 2011
		83	0.10	0.82	0.26		0.26	87.9			0.100	USA		Gén.	Enfants (Adolescents)	Gump 2011
		141	<LOD	1.54	0.37		0.32	99.0				Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011
	PFDoA	141	<LOD	0.27	0.08		0.06	70.0				Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011
	PFUnA	50	0.10	2.17	0.22		0.12	74.0			0.100	Chine	2009	Gén.	Adulte	Zhang (T) 2011
		141	<LOD	3.11	0.62		0.50	99.0				Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011
PFTriDA	141	<LOD	1.66	0.29		0.19	98.0				Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011	
PFHxA	141	<LOD	2.23	0.51		0.40	99.0				Chine	2008	Gén.	Enfants (Adolescents)	Guo 2011	

10. Tableau 2 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le plasma.

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Occup.	Population - sous type	Ref.
Plasma	PFOS	105	1.10	650.00						0.100	Allemagne	2008	Occup.	Adultes	Hölzer 2011
		551				7.78		98.4		0.220	Japon	1992-2000	Gén.	Adultes	Lin 2013
		645		1656.00		34.90	35.80	99.8		4.300	USA	2000-2001	Gén.	Adultes	Olsen 2011
		600		77.90		14.50	14.20	98.3			USA	2006	Gén.	Adultes	Olsen 2011
		600		102.00		8.30	8.60	99.8		0.400	USA	2010	Gén.	Adultes	Olsen 2011
		1504				7.07		99.8			Canada	2007-2009	Gén.	Adultes [Femmes]	Haines 2012
		652					34.90				Danemark	1993-1997	Gén.	Adultes [Hommes]	Eriksen 2011
		1376					11.13		99.9		Canada	2007-2009	Gén.	Adultes [Hommes]	Haines 2012
		252	6.40	151.00	37.40		32.30	100.0		0.400	USA	2002-2005	Gén.	Adultes [Hommes]	Raymer 2012
		1399	6.40	106.70	35.30		33.80	100.0		1.000	Danemark	1996-2002	Gén.	Adultes [Mères]	Andersen 2013
		123			5.37		4.99		69.7	0.040	Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Gützkow 2012
		787	7.30	106.70	36.10		34.40				Danemark	1998-2002	Gén.	Femmes enceintes	Fei 2011
		105	2.10	170.00						0.100	Allemagne	2008	Occup.	Adultes	Hölzer 2011
		551				2.67		61.2		1.500	Japon	1992-2000	Gén.	Adultes	Lin 2013
		645		52.30		4.70	4.70	92.2		2.100	USA	2000-2001	Gén.	Adultes	Olsen 2011
600		28.10		3.44	3.60	99.5		1.000	USA	2006	Gén.	Adultes	Olsen 2011		
600		22.20		2.44	2.50	100.0		0.400	USA	2010	Gén.	Adultes	Olsen 2011		
1504				2.17		98.3			Canada	2007-2009	Gén.	Adultes [Femmes]	Haines 2012		
652					6.80				Danemark	1993-1997	Gén.	Adultes [Hommes]	Eriksen 2011		
1376				2.94		99.5			Canada	2007-2009	Gén.	Adultes [Hommes]	Haines 2012		
250	1.30	66.30	10.40		9.20	99.0		1.200	USA	2002-2005	Gén.	Adultes [Hommes]	Raymer 2012		
1399	0.50	21.90	5.60		5.25	99.9		1.000	Danemark	1996-2002	Gén.	Adultes [Mères]	Andersen 2013		
123			1.25		1.12		16.3	0.040	Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Gützkow 2012		
787	0.50	21.90	5.70		5.40				Danemark	1998-2002	Gén.	Femmes enceintes	Fei 2011		
105	0.40	17.00						0.100	Allemagne	2008	Occup.	Adultes	Hölzer 2011		
645		66.30		2.25	1.50	52.4		1.300	USA	2000-2001	Gén.	Adultes	Olsen 2011		
600		56.50		1.52	1.50	95.7		0.500	USA	2006	Gén.	Adultes	Olsen 2011		
600		19.20		1.34	1.30	95.5		0.050	USA	2010	Gén.	Adultes	Olsen 2011		
123			0.34		0.28		4.4	0.040	Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Gützkow 2012		
551				1.01		41.7		0.750	Japon	1992-2000	Gén.	Adultes	Lin 2013		
645		2.70		0.57	0.60	100.0		0.100	USA	2000-2001	Gén.	Adultes	Olsen 2011		
600		5.10		0.97	1.00	100.0		0.100	USA	2006	Gén.	Adultes	Olsen 2011		
600		10.80		0.83	0.80	100.0		0.040	USA	2010	Gén.	Adultes	Olsen 2011		
123			0.40		0.34		5.2	0.040	Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Gützkow 2012		
PFDA	123			0.10		0.07		0.040	Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Gützkow 2012		
PFUnA	551				5.81		75.1	1.500	Japon	1992-2000	Gén.	Adultes	Lin 2013		
	123			0.19		0.16		2.4	0.040	Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Gützkow 2012	
PFTDA	123			0.06		0.04		0.040	Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Gützkow 2012		

11. Tableau 3 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sérum.

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Occup.	Population - sous type	Ref.		
Sérum	PFOS	50	0.05	31.66	14.18		15.23	98.0		0.050	Chine	2008-2009	Gén.	Adultes	Zhang (W) 2011		
		120	0.01	33.00	2.70		1.00	94.0	20	0.010	Chine	2009	Occup.	Adultes	Bao 2011		
		633					7.96	100.0		0.040	Corée	2008	Gén.	Adultes	Il 2012		
		1562					30.40	30.20	100.0		0.200	USA	1999-2000	Gén.	Adultes	Kato 2011	
		2094					20.70	21.20	99.9		0.400	USA	2003-2004	Gén.	Adultes	Kato 2011	
		2120					17.10	17.50	99.9		0.200	USA	2005-2006	Gén.	Adultes	Kato 2011	
		2100					13.20	13.60	99.8		0.200	USA	2007-2008	Gén.	Adultes	Kato 2011	
		106						11.50	96.1		0.240	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013	
		50					4.44				0.020	USA	2009	Gén.	Adultes	Lee 2011	
		287						8.93	98.3		0.220	Chine	2006-2008	Gén.	Adultes	Lin 2011	
		28	0.82	64.30			14.30	10.50	100.0			USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011	
		110	<0.03	22.60	2.93			1.92	97.0		0.010	Chine	2007	Gén.	Adultes	Liu 2012	
		22 (pools)	9.10	171.00				62.50			0.400	Belgique	2002-2003	Gén.	Adultes	Roovers 2010	
		1181						14.20	99.8		0.200	USA	2007-2010	Gén.	Adultes	Wen 2013	
		31	2.80	67.00				11.00			0.200	USA	2009	Gén.	Adultes - Travailleurs bureaux	Fraser 2012	
		41	2.30	15.00			6.90					Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Femmes]	Haug 2011	
		30					30.60				0.080	USA	1980s	Gén.	Adultes [Femmes]	Wang 2011	
		35					9.44		8.94	100.0		0.080	USA	2009	Gén.	Adultes [Femmes]	Wang 2011
		400						16.26	15.50	100.0		0.400	USA	2003-2004	Gén.	Adultes [Femmes]	Woodruff 2011
		98	1.50	172.00				21.90			0.1-0.4	Greenland	2000-2003	Gén.	Adultes [Femmes] - cancer du sein -	Bonfeld-Jorgensen 2011	
		31	11.60	124.00				45.60			0.1-0.4	Greenland	2000-2003	Gén.	Adultes [Femmes] - cancer du sein +	Bonfeld-Jorgensen 2011	
		93						35.75			0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse -	Vestergaard 2012	
		129						36.29			0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse +	Vestergaard 2012	
		196	12.30	161.00	51.90			44.70	100.0	80	0.200	Greenland	2002-2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012	
		190	8.20	40.20	18.60			18.50	100.0	69	0.200	Pologne	2002-2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012	
		203	2.77	29.90	8.08			7.60	100.0	68	0.200	Ukraine	2002-2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012	
		247			8.46			7.79	100.0		0.010	Danemark	2008-2009	Gén.	Adultes [Hommes]	Nordström-Jensen 2013	
		15	1.53	32.04	10.96			10.81	100.0		0.050	Chine	2008-2009	Gén.	Adultes [Hommes] - infertiles	Zhang (W) 2011	
		20			5.50							Canada	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Beeoon 2011	
		587						27.30				Iles Faroe	1997-2000	Gén.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012	
		532						16.70				Iles Faroe	1997-2000	Gén.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012	
		44	2.08	4.36				2.93	100.0		0.040	Corée	2008-2009	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011	
		20	3.30	9.40	5.60				100.0			Corée	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (SK) 2011	
		50	0.83	13.19	3.38			2.92	100.0		0.021	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu (J) 2011	
		12						19.70			0.100	Iles Faroe		Gén.	Adultes [Mères]	Needham 2011	
		237					17.00		15.00	100.0		Suède	1978-2001	Gén.	Adultes [Mères]	Ode 2013	
		143	1.30	16.20	5.60			5.20	100.0		0.500	Japon	2002-2005	Gén.	Adultes [Mères]	Okada 2012	
		38			3.50			3.20	100.0		0.100	Allemagne	2007-2009	Gén.	Adultes [Mères] - à l'accouchement	Fromme 2010	
		47			3.20			2.90	100.0		0.100	Allemagne	2007-2009	Gén.	Adultes [Mères] - accouchement + 6M	Fromme 2010	
		300		93.30	4.10	96.0					0.200	USA	2009	Gén.	Enfants	Schecter 2011	
		10546	0.25	202.10	22.90			20.20	100.0			USA	2005-2006	Occup.	Enfants	Stein 2011	
		24			2.20			1.90	100.0		0.100	Allemagne	2007-2009	Gén.	Enfants [19M]	Fromme 2010	
		40			3.30			3.00	100.0		0.100	Allemagne	2007-2009	Gén.	Enfants [6M]	Fromme 2010	
		22 (pools)	34.90	64.40				44.80			0.400	Belgique	2002-2003	Gén.	Enfants [Adolescents]	Roovers 2010	
		44					3.50		3.20	100.0		0.100	Allemagne	2007-2009	Gén.	Femmes enceintes	Fromme 2010
		665						21.50			0.050	Danemark	1988-1989	Gén.	Femmes enceintes	Haldorsson 2012	
		28	3.60	28.70				8.20	100.0		0.200	USA	2005-2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012	
		40			45.90			42.14	100.0		0.080	USA	1960s	Gén.	Femmes enceintes	Wang 2011	
		901						13.00	100.0		0.050	Norvège	2003-2004	Gén.	Femmes enceintes	Whitworth 2012	
		76						12.29	12.00	99.0		0.400	USA	2003-2004	Gén.	Femmes enceintes	Woodruff 2011

Tableau 3 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sérum (suite).

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Occup.	Population - sous type	Ref.
Sérum	PFCA	50	0.17	11.777	6.94	4.40	4.49	96.0		0.170	Chine	2008-2009	Géné.	Adultes	Zhang (W) 2011
		120	0.02	94.00	8.20	4.40	5.50	96.0	6.1	0.040	Chine	2009	Occup.	Adultes	Bao 2011
		50	0.85	6.05		2.44		100.0		0.050	Japon (Sendai)	2008	Géné.	Adultes	Harada 2011
		50	0.87	7.59		2.65		100.0		0.050	Japon (Sendai)	2004	Géné.	Adultes	Harada 2011
		50	0.82	11.25		2.51		100.0		0.050	Japon (Takayama)	2008	Géné.	Adultes	Harada 2011
		50	1.46	20.28		4.19		100.0		0.050	Japon (Takayama)	2004	Géné.	Adultes	Harada 2011
		40	2.60	16.52		5.28		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2009	Géné.	Adultes	Harada 2011
		40	2.69	19.64		7.12		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2002	Géné.	Adultes	Harada 2011
		50	5.59	201.68		14.48		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2008	Géné.	Adultes	Harada 2011
		10	20.80	45.20		29.58		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2004	Géné.	Adultes	Harada 2011
		45	2.77	9.80		4.67		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2008	Géné.	Adultes	Harada 2011
		40	1.19	7.44		4.69		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2000	Géné.	Adultes	Harada 2011
		29	1.72	9.64		4.11		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	1994	Géné.	Adultes	Harada 2011
		46	1.22	4.64		2.29		100.0		0.050	Corée du Sud (Seoul)	2007	Géné.	Adultes	Harada 2011
		24	0.89	4.09		2.09		100.0		0.050	Corée du Sud (Seoul)	1994	Géné.	Adultes	Harada 2011
		47	0.20	1.44		0.61		100.0		0.050	Vietnam (Hanoi)	2007-2008	Géné.	Adultes	Harada 2011
		644						100.0		0.040	Corée	2008	Géné.	Adultes	Kim 2011
		1562				5.21	2.74	100.0		0.100	USA	1999-2000	Géné.	Adultes	Kato 2011
		2094				4.95	4.10	99.7		0.100	USA	2004-2004	Géné.	Adultes	Kato 2011
		2120				4.92	4.20	99.8		0.100	USA	2005-2006	Géné.	Adultes	Kato 2011
		2100				4.14	4.40	99.9		0.100	USA	2007-2008	Géné.	Adultes	Kato 2011
		406						99.7		0.760	Corée	2009	Géné.	Adultes	Kim 2014
		50				1.76				0.020	USA	2009	Géné.	Adultes	Lee 2011
		287						50.5		1.500	Chine	2006-2008	Géné.	Adultes	Lin 2011
		28	0.96	14.80		4.08	2.49	100.0		0.100	USA	2009	Géné.	Adultes	Lu (W) 2011
		110	<0.04	7.70	0.16		<0.04	6.0		0.040	Chine	2007	Géné.	Adultes	Lu 2012
		22 (pool4)	1.40	4.40			2.00			0.400	Belgique	2002-2004	Géné.	Adultes	Roosens 2010
		45276					24.40				USA	2005-2006	Occup.	Adultes	Shin 2011
		1181				4.15		99.8		0.100	USA	2007-2010	Géné.	Adultes	Wen 2014
		18068					44.00				USA	2005-2006	Occup.	Adultes - Résidents actuels	Smith 2011
		1672					46.50				USA	2005-2006	Occup.	Adultes - Résidents précédents	Smith 2011
		41	1.10	8.90		4.70		100.0		0.100	USA	2009	Géné.	Adultes - Travailleurs Bureau	Fraser 2012
		41	0.28	22.00	2.00		1.40	100.0			Norvège	2007-2008	Géné.	Adultes [Femmes]	Haug 2011
		40			4.17		2.71	100.0		0.190	USA	1990s	Géné.	Adultes [Femmes]	Wang 2011
		45			2.21		1.78	100.0		0.190	USA	2009	Géné.	Adultes [Femmes]	Wang 2011
		400				4.19	4.20	99.0		0.100	USA	2004-2004	Géné.	Adultes [Femmes]	Woodruff 2011
		98	0.20	7.60			1.40	100.0		0.10-4	Danemark	2000-2004	Géné.	Adultes [Femmes] - cancer du sein -	Bonfeldt-Sørensen 2011
		41	0.70	7.20			2.50	100.0		0.10-4	Danemark	2000-2004	Géné.	Adultes [Femmes] - cancer du sein -	Bonfeldt-Sørensen 2011
		94					5.38	100.0		0.040	Danemark	1992-1995	Géné.	Adultes [Femmes] - grossesse -	Vestergaard 2012
		129					5.61	100.0		0.040	Danemark	1992-1995	Géné.	Adultes [Femmes] - grossesse -	Vestergaard 2012
		196	1.52	14.70	4.84		4.34	100.0	7	0.600	Danemark	2002-2004	Géné.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		190	1.48	16.00	5.25		4.84	100.0	19	0.600	Pologne	2002-2004	Géné.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		204	<0.00	45.00	1.79		1.29	92.1	15	0.600	Lituanie	2002-2004	Géné.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		247			4.46		4.02	100.0		0.050	Danemark	2008-2009	Géné.	Adultes [Hommes]	Nordstrøm-Jensen 2014
		15	0.17	7.59		1.80	4.44		86.7	0.170	Chine	2008-2009	Géné.	Adultes [Hommes] - infectés	Zhang (W) 2011
		20									Canada	2007-2008	Géné.	Adultes [Mères]	Bessoon 2011
		587				4.20					Iles Féroé	1997-2000	Géné.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012
		542				4.06					Iles Féroé	1997-2000	Géné.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012
		44	1.15	1.91			1.46	100.0		0.040	Corée	2008-2009	Géné.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011
		20	0.86	4.20	1.60		1.26	100.0			Corée	2007	Géné.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011
		50	0.45	5.88	1.66		4.20			0.024	Chine	2009	Géné.	Adultes [Mères]	Li (J) 2011
		12								0.050	Iles Féroé		Géné.	Adultes [Mères]	Grandjean 2011
		247			2.40		2.10	100.0			Suède	1978-2001	Géné.	Adultes [Mères]	Ohde 2014
		444	<0.00	5.40	1.40		1.40	94.6		0.500	Japon	2002-2005	Géné.	Adultes [Mères]	Okada 2012
		48			2.40		1.90	100.0		0.400	Allemande	2007-2009	Géné.	Adultes [Mères] - à l'accouchement	Fromme 2010
		47			1.70		1.50	100.0		0.400	Allemagne	2007-2009	Géné.	Adultes [Mères] - accouchement + 6M	Fromme 2010
		400		14.50			2.85	98.0		0.100	USA	2009	Géné.	Enfants	Schecter 2011
		10546	0.60	2070.60	66.40		28.20	100.0		0.400	USA	2005-2006	Occup.	Enfants	Stein 2011
		4			5.10		4.20	100.0		0.400	Allemagne	2007-2009	Géné.	Enfants [FMS]	Fromme 2010
		40			8.00		6.90	100.0		0.400	Allemagne	2007-2009	Géné.	Enfants [FMS]	Fromme 2010
		22 (pool4)	1.80	4.80			2.90			0.400	Belgique	2002-2004	Géné.	Enfants [Adolescents]	Roosens 2010
		44			2.60		2.40	100.0		0.400	Allemande	2007-2009	Géné.	Femmes enceintes	Fromme 2010
		665	0.10	19.80			4.70			0.050	Danemark	1988-1989	Géné.	Femmes enceintes	Haldrupson 2012
		28	1.40	7.90			2.90	100.0		0.100	USA	2005-2008	Géné.	Femmes enceintes	Stein 2012
		40			0.40		0.27	88.0		0.190	USA	1960s	Géné.	Femmes enceintes	Wang 2011
		903					2.20	100.0		0.050	Népal	2004-2004	Géné.	Femmes enceintes	Wu (W) 2012
		76				2.89	2.60	99.0		0.100	USA	2004-2004	Géné.	Femmes enceintes	Woodruff 2011
		59	4.40	40.00	9.76		8.70	100.0		0.100	Chine	2007	Géné.	Femmes enceintes	Wu 2012
		108	5.50	58.50	18.42		16.95	100.0		0.100	Chine	2007	Occup.	Femmes enceintes	Wu 2012

Tableau 3 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sérum (suite).

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Ocup.	Population - sous type	Ref.	
Sérum	PFHxS	50	0.03	1.41	0.45		0.43	54.0		0.030	Chine	2008 2009	Gén.	Adulte	Zhang (W) 2011	
		120	0.01	1.60	0.33	0.17	0.22	93.0		0.020	Chine	2009	Occup.	Adultes	Bao 2011	
		633					1.51	99.7		0.060	Corée	2008	Gén.	Adultes	Ji 2012	
		1562				2.13	2.10	99.6		0.100	USA	1999 2000	Gén.	Adultes	Kato 2011	
		2094				1.93	1.90	98.3		0.300	USA	2003 2004	Gén.	Adultes	Kato 2011	
		2120				1.67	1.80	96.9		0.100	USA	2005 2006	Gén.	Adultes	Kato 2011	
		2100				1.96	2.00	99.2		0.100	USA	2007 2008	Gén.	Adultes	Kato 2011	
		306						2.30	94.4		0.260	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013
		50				1.19					0.050	USA	2009	Gén.	Adultes	Lee 2011
		28	< 0.08	10.30			0.98	0.37	66.0		0.080	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
		1181					2.00		99.3		0.100	USA	2007 2010	Gén.	Adultes	Wen 2013
		31	0.20	13.00			1.50		100.0		0.100	USA	2009	Gén.	Adultes Travailleurs bureaux	Fraser 2012
		41	0.16	4.10		0.57		0.39	100.0			Norvège	2007 2008	Gén.	Adultes [Femmes]	Haug 2011
		30				1.77		1.06	100.0		0.010	USA	1980s	Gén.	Adultes [Femmes]	Wang 2011
		35				0.88		0.73	100.0		0.010	USA	2009	Gén.	Adultes [Femmes]	Wang 2011
		93					1.12				0.030	Danemark	1992 1995	Gén.	Adultes [Femmes] grossesse	Vestergaard 2012
		129					1.22				0.030	Danemark	1992 1995	Gén.	Adultes [Femmes] grossesse +	Vestergaard 2012
		196	0.91	20.50		2.88		2.18	100.0		0.060	Groenland	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		190	0.43	3.78		1.22		1.18	100.0		0.060	Pologne	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		203	<LOD	3.42		0.40		0.34	99.5		0.060	Ukraine	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		247				0.81		0.67	100.0		0.070	Danemark	2008 2009	Gén.	Adultes [Hommes]	Nordström Joensen 2013
		15	0.03	1.02		0.22		0.03	46.7		0.030	Chine	2008 2009	Gén.	Adultes [Hommes] infertiles	Zhang (W) 2011
		20				1.70						Canada	2007 2008	Gén.	Adultes [Mères]	Beeson 2011
		587					4.41					Iles Faroe	1997 2000	Gén.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012
		532					0.63					Iles Faroe	1997 2000	Gén.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012
		44	0.46	0.85				0.55	100.0		0.060	Corée	2008 2009	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011
		20	0.43	1.40		0.89			100.0			Corée	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (Sk) 2011
		50	< 0.012	0.36		0.08		0.07	98.0		0.012	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu (J) 2011
		12						12.30			0.050	Iles Faroe		Gén.	Adultes [Mères]	Needham 2011
		38				0.60		0.50	97.0		0.200	Allemagne	2007 2009	Gén.	Adultes [Mères] à l'accouchement	Fromme 2010
		47				0.40		0.30	96.0		0.200	Allemagne	2007 2009	Gén.	Adultes [Mères] - accouchement + 6M	Fromme 2010
		300			31.20			1.20	93.0		0.100	USA	2009	Gén.	Enfants	Schecter 2011
		10546	0.25	276.40		9.30		5.20	100.0			USA	2005 2006	Occup.	Enfants	Stein 2011
		24				0.70		0.60	100.0		0.200	Allemagne	2007 2009	Gén.	Enfants [19M]	Fromme 2010
		40				0.70		0.60	98.0		0.200	Allemagne	2007 2009	Gén.	Enfants [6M]	Fromme 2010
		44				0.60		0.50	98.0		0.200	Allemagne	2007 2009	Gén.	Femmes enceintes	Fromme 2010
		28	0.10	7.60				0.90	100.0		0.100	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
		40				1.77		1.56	100.0		0.010	USA	1960s	Gén.	Femmes enceintes	Wang 2011
		76					1.14	1.20	90.0		0.300	USA	2003 2004	Gén.	Femmes enceintes	Woodruff 2011

Tableau 3 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sérum (suite).

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Occup.	Population - sous type	Ref.
		120	0.02	4.00	1.30	1.00	1.30	100.0		0.010	Chine	2009	Occup.	Adultes	Bao 2011
		50	0.90	3.58		1.80		100.0		0.050	Japon (Sendai)	2008	Gén.	Adultes	Herada 2011
		50	0.21	4.94		1.01		100.0		0.050	Japon (Sendai)	2003	Gén.	Adultes	Herada 2011
		50	1.01	4.50		1.78		100.0		0.050	Japon (Tekeyama)	2008	Gén.	Adultes	Herada 2011
		50	0.64	9.88		1.30		100.0		0.050	Japon (Tekeyama)	2003	Gén.	Adultes	Herada 2011
		30	1.34	4.40		2.78		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2009	Gén.	Adultes	Herada 2011
		30	0.81	5.37		2.09		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2002	Gén.	Adultes	Herada 2011
		50	0.85	14.57		3.54		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2008	Gén.	Adultes	Herada 2011
		10	3.07	9.22		6.41		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2004	Gén.	Adultes	Herada 2011
		35	1.02	3.89		1.91		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2008	Gén.	Adultes	Herada 2011
		30	0.89	3.61		1.77		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2000	Gén.	Adultes	Herada 2011
		29	< 0.10	5.20		1.35	97.4			0.050	Corée du Sud (Busan)	1994	Gén.	Adultes	Herada 2011
		36	0.74	2.01		1.13		100.0		0.050	Corée du Sud (Seoul)	2007	Gén.	Adultes	Herada 2011
		24	< 0.10	1.73		0.65	95.8			0.050	Corée du Sud (Seoul)	1994	Gén.	Adultes	Herada 2011
		37	0.35	1.65		0.89		100.0		0.050	Vietnam (Hanoi)	2007-2008	Gén.	Adultes	Herada 2011
		633					2.09	100.0		0.130	Corée	2008	Gén.	Adultes	Ji 2012
		1562				0.55	0.60	94.6		0.100	USA	1999-2000	Gén.	Adultes	Kato 2011
		2094				0.97	1.00	98.8		0.100	USA	2003-2004	Gén.	Adultes	Kato 2011
		2120				1.09	1.10	99.3		0.100	USA	2005-2006	Gén.	Adultes	Kato 2011
		2100				1.49	1.50	99.5		0.100	USA	2007-2008	Gén.	Adultes	Kato 2011
		306					2.65	95.8		0.160	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013
		287	0.38	25.40			1.68	55.7		0.750	Chine	2006-2008	Gén.	Adultes	Lin 2011
		28	0.56	1.71		1.03	1.04	100.0			USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
		1181				1.54		99.6		0.100	USA	2007-2010	Gén.	Adultes	Wen 2013
		31	0.60	3.30		1.60		100.0		0.100	USA	2009	Gén.	Adultes - Travailleurs bureaux	Fraser 2012
Sérum	PFNA	41	0.28	1.30	0.64		0.63	100.0			Norvège	2007-2008	Gén.	Adultes [Femmes]	Haug 2011
		30			0.38		0.34	70.0		0.140	USA	1980s	Gén.	Adultes [Femmes]	Wang 2011
		35			1.01		0.82	100.0		0.140	USA	2009	Gén.	Adultes [Femmes]	Wang 2011
		93					0.45			0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse -	Vestergaard 2012
		129					0.51			0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse +	Vestergaard 2012
		196	0.53	11.60	2.26		1.74	100.0		0.200	Greenland	2002-2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		190	0.48	6.11	1.32		1.19	100.0		0.200	Pologne	2002-2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		203	0.25	4.19	1.13		1.02	100.0		0.200	Ukraine	2002-2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		247			1.23		1.07	100.0		0.100	Danemark	2008-2009	Gén.	Adultes [Hommes]	Nordström Joensen 2013
		20			0.90						Canada	2007-2008	Gén.	Adultes [Mères]	Beeoon 2011
		587				0.60					Iles Faroe	1997-2000	Gén.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012
		532				1.00					Iles Faroe	1997-2000	Gén.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012
		44	0.23	0.62			0.44	84.0		0.130	Corée	2008-2009	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011
		20	0.43	1.30	0.79			100.0			Corée	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (SK) 2011
		50	0.11	1.15	0.55		0.48	100.0		0.013	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu (J) 2011
		12					0.76			0.050	Iles Faroe		Gén.	Adultes [Mères]	Needham 2011
		237			0.31		0.24	82.0			Suède	1978-2001	Gén.	Adultes [Mères]	Ode 2013
		38			0.80		0.60	83.0		0.400	Allemagne	2007-2009	Gén.	Adultes [Mères] - à l'accouchement	Fromme 2010
		47			0.70		0.50	83.0		0.400	Allemagne	2007-2009	Gén.	Adultes [Mères] - accouchement + 6M	Fromme 2010
		300		55.80		1.20	97.0			0.100	USA	2009	Gén.	Enfants	Schwartz 2011
		10546	0.25	24.10	1.70		1.50	100.0			USA	2005-2006	Occup.	Enfants	Stein 2011
		24			0.70		0.60	83.0		0.400	Allemagne	2007-2009	Gén.	Enfants [19M]	Fromme 2010
		40			1.10		1.00	90.0		0.400	Allemagne	2007-2009	Gén.	Enfants [6M]	Fromme 2010
		44			0.80		0.60	86.0		0.400	Allemagne	2007-2009	Gén.	Femmes enceintes	Fromme 2010
		665					0.30			0.050	Danemark	1988-1989	Gén.	Femmes enceintes	Halldorsson 2012
		28	0.50	2.90			1.20	100.0		0.100	USA	2005-2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
		40			< 0.14		< 0.14	3.0		0.140	USA	1960s	Gén.	Femmes enceintes	Wang 2011

Tableau 3 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sérum (suite).

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Ocup.	Population - sous type	Ref.
		120	0.02	3.70	0.65	0.44	0.65	94.0		0.030	Chine	2009	Occup.	Adultes	Bao 2011
		50	0.31	1.58		0.72		100.0		0.050	Japon (Sendai)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
		50	0.09	1.57		0.52		100.0		0.050	Japon (Sendai)	2003	Gén.	Adultes	Harada 2011
		50	0.26	2.68		0.85		100.0		0.050	Japon (Takayama)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
		50	0.18	2.26		0.65		100.0		0.050	Japon (Takayama)	2003	Gén.	Adultes	Harada 2011
		30	0.60	2.25		1.10		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2009	Gén.	Adultes	Harada 2011
		30	0.35	2.54		0.91		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2002	Gén.	Adultes	Harada 2011
		50	0.36	2.80		1.11		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
		10	1.41	4.17		2.38		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2004	Gén.	Adultes	Harada 2011
		35	0.44	1.76		0.91		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
		30	0.32	1.47		0.84		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2000	Gén.	Adultes	Harada 2011
		29	0.25	2.98		0.89		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	1994	Gén.	Adultes	Harada 2011
		36	0.32	1.00		0.58		100.0		0.050	Corée du Sud (Seoul)	2007	Gén.	Adultes	Harada 2011
		24	<0.10	1.18		0.45		95.8		0.050	Corée du Sud (Seoul)	1994	Gén.	Adultes	Harada 2011
		37	0.19	2.03		0.82		100.0		0.050	Vietnam (Hanoi)	2007 2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
		633					0.91	100.0		0.140	Corée	2008	Gén.	Adultes	ji 2012
		306					1.25	97.4		0.140	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013
		28	<0.14	0.81		0.26	0.21	82.0		0.140	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
Sérum	PFDA	41	0.10	0.59	0.25		0.23	100.0			Norvège	2007 2008	Gén.	Adultes [Femmes]	Haug 2011
		93					0.10		0.030		Danemark	1992 1995	Gén.	Adultes [Femmes] grossesse	Vestergaard 2012
		129					0.11		0.030		Danemark	1992 1995	Gén.	Adultes [Femmes] grossesse +	Vestergaard 2012
		196	<LOD	5.92	1.08		0.87	97.9		0.200	Groenland	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		190	<LOD	1.37	0.41		0.38	94.2		0.200	Pologne	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		203	<LOD	0.96	0.23		0.21	51.2		0.200	Ukraine	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012
		247			0.38		0.35	99.0		0.070	Danemark	2008 2009	Gén.	Adultes [Hommes]	Nordström Joensen 2013
		20			0.40						Canada	2007 2008	Gén.	Adultes [Mères]	Beesoon 2011
		587				0.28					Iles Faroe	1997 2000	Gén.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012
		532				0.28					Iles Faroe	1997 2000	Gén.	Adultes [Mères]	Grandjean 2012
		44	0.24	0.39			0.31	93.0		0.140	Corée	2008 2009	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011
		20	0.19	0.79	0.36			100.0			Corée	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (SK) 2011
		50	0.05	1.27	0.58		0.59	100.0		0.024	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu (J) 2011
		12					0.34			0.050	Iles Faroe		Gén.	Adultes [Mères]	Needham 2011
		38						21.0		0.400	Allemagne	2007 2009	Gén.	Adultes [Mères] à l'accouchement	Fromme 2010
		47						19.0		0.400	Allemagne	2007 2009	Gén.	Adultes [Mères] - accouchement + 6M	Fromme 2010
		24						4.0		0.400	Allemagne	2007 2009	Gén.	Enfants [19M]	Fromme 2010
		40						23.0		0.400	Allemagne	2007 2009	Gén.	Enfants [6M]	Fromme 2010
		44						32.0		0.400	Allemagne	2007 2009	Gén.	Femmes enceintes	Fromme 2010

Tableau 3 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sérum (suite).

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Ocup.	Population - sous type	Ref.		
Sérum	PFDoA	120	0.02	1.50	0.17	0.09	0.11	81.0		0.200	Chine	2009	Occup.	Adultes	Bao 2011		
		50	< 0.1	0.52		0.17		82.0		0.100	Japon (Sendai)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		50	< 0.1	0.37		0.10		58.0		0.100	Japon (Sendai)	2003	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		50	< 0.1	0.61		0.20		82.0		0.100	Japon (Takayama)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		50	< 0.1	0.51		0.14		80.0		0.100	Japon (Takayama)	2003	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		30	< 0.1	0.99		0.28		93.3		0.100	Japon (Kyoto)	2009	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		30	< 0.1	0.37		0.12		66.7		0.100	Japon (Kyoto)	2002	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		50	< 0.1	0.75		0.16		68.0		0.100	Japon (Osaka)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		10	< 0.1	0.51		0.25		90.0		0.100	Japon (Osaka)	2004	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		35	< 0.1	0.81		0.20		85.7		0.100	Corée du Sud (Busan)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		30	< 0.20	0.39		0.14		33.3		0.100	Corée du Sud (Busan)	2000	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		29	< 0.20	1.03		0.11		7.7		0.100	Corée du Sud (Busan)	1994	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		36	< 0.10	0.38		0.12		66.7		0.100	Corée du Sud (Seoul)	2007	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		24	< 0.20	0.31		0.10		4.2		0.100	Corée du Sud (Seoul)	1994	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		37	< 0.10	0.26		0.09		51.4		0.100	Vietnam (Hanoi)	2007 2008	Gén.	Adultes	Harada 2011		
		28						0.0			USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011		
		633						0.92	76.3	0.200	Corée	2008	Gén.	Adultes	Ji 2012		
		306						0.33	45.8	0.350	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013		
		196	< LOD	1.68	0.19		0.14	80.6	0.070	0.070	Groenland	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012		
		190	< LOD	0.23				< LOD	8.4	0.070	Pologne	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012		
		203	< LOD	0.10				< LOD	2.9	0.070	Ukraine	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012		
		50	< 0.029	0.15	0.08			0.08	96.0	0.029	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu (J) 2011		
		Sérum	PFUnA	50	1.15	8.08		3.00		100.0		0.050	Japon (Sendai)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
				50	0.32	5.70		1.68		100.0		0.050	Japon (Sendai)	2003	Gén.	Adultes	Harada 2011
				50	1.28	7.13		3.12		100.0		0.050	Japon (Takayama)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
				50	0.77	7.81		2.74		100.0		0.050	Japon (Takayama)	2003	Gén.	Adultes	Harada 2011
				30	1.20	11.26		3.20		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2009	Gén.	Adultes	Harada 2011
				30	0.72	5.44		1.89		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2002	Gén.	Adultes	Harada 2011
				50	1.01	8.79		3.05		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
				10	3.19	9.01		5.45		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2004	Gén.	Adultes	Harada 2011
				35	1.03	7.62		2.91		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2008	Gén.	Adultes	Harada 2011
				30	0.58	3.95		2.06		100.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2000	Gén.	Adultes	Harada 2011
				29	< 0.20	13.16		1.37		92.3		0.050	Corée du Sud (Busan)	1994	Gén.	Adultes	Harada 2011
36	1.10			5.62		2.18		100.0		0.050	Corée du Sud (Seoul)	2007	Gén.	Adultes	Harada 2011		
24	< 0.20			3.59		0.54		70.8		0.050	Corée du Sud (Seoul)	1994	Gén.	Adultes	Harada 2011		
37	0.57			3.95		1.55		100.0		0.050	Vietnam (Hanoi)	2007 2008	Gén.	Adultes	Harada 2011		
287								7.11	73.5	1.500	Chine	2006 2008	Gén.	Adultes	Lin 2011		
633								1.75	100.0	0.270	Corée	2008	Gén.	Adultes	Ji 2012		
306								1.74	96.7	0.160	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013		
31	< LOD			2.80		0.28		71.0		0.200	USA	2009	Gén.	Adultes Travailleurs bureaux	Fraser 2012		
41	0.08			1.10	0.44		0.42	100.0			Norvège	2007 2008	Gén.	Adultes [Femmes]	Haug 2011		
196	< LOD			13.40	1.76		1.28	94.4	0.300	0.300	Groenland	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012		
190	< LOD			0.70				< LOD	11.6	0.300	Pologne	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012		
203	< LOD			0.53				< LOD	12.3	0.300	Ukraine	2002 2003	Gén.	Adultes [Hommes]	Lindh 2012		
44	0.50			0.99			0.60	61.4	0.270	0.270	Corée	2008 2009	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011		
50	0.09	1.25	0.56		0.54	100.0		0.033	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu (J) 2011				

Tableau 3 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le sérum (suite).

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Occup.	Population - sous type	Ref.	
Sérum	PFHpA	50	< 0.05	0.37		0.06		58.0		0.050	Japon (Sendai)	2008	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		50	< 0.05	1.25		0.15		72.0		0.050	Japon (Sendai)	2003	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		50	< 0.05	0.49		0.04		38.0		0.050	Japon (Takeyama)	2008	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		50	< 0.05	1.72		0.11		88.0		0.050	Japon (Takeyama)	2003	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		30	< 0.05	0.31		0.11		96.7		0.050	Japon (Kyoto)	2009	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		30	0.08	1.25		0.23		100.0		0.050	Japon (Kyoto)	2002	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		50	< 0.05	1.11		0.07		48.0		0.050	Japon (Osaka)	2008	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		10	0.05	0.45		0.21		100.0		0.050	Japon (Osaka)	2004	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		35	< 0.05	0.16		0.04		40.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2008	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		30	< 0.10	0.28		0.10		30.0		0.050	Corée du Sud (Busan)	2000	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		29	< 0.10	0.32		0.10		35.9		0.050	Corée du Sud (Busan)	1994	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		36	< 0.05	0.12		0.03		13.9		0.050	Corée du Sud (Seoul)	2007	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		24	< 0.10			0.08		0.0		0.050	Corée du Sud (Seoul)	1994	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		37	< 0.05			0.03		0.0		0.050	Vietnam (Hanoi)	2007-2008	Gén.	Adultes	Herada 2011	
		30b						0.65		21.6	0.170	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013
		PFTrDA	633							7.4	0.050	Corée	2008	Gén.	Adultes	ii 2012
		30b						0.24		0.3	0.220	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013
		633						0.39		99.7	0.070	Corée	2008	Gén.	Adultes	ii 2012
	30b						0.65		57.8	0.320	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013	
	PFTrDA	28							0.0		USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011	
	44	0.17	0.31				0.24		97.7	0.070	Corée	2008-2009	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011	
	50	< 0.027	0.16	0.08			0.07		88.0	0.027	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu (J) 2011	
	PFBA	30b							0.35	4.9	0.210	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013
	PFHxA	30b							0.17	12.7	0.190	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013
	PFnA	30b							1.26	51.3	0.310	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013
	PFDeA	31	<LOD	2.50		0.36			94.0	0.200	USA	2009	Gén.	Adultes - Travailleurs bureaux	Fraser 2012	
	28	0.20	0.70				0.30		89.3	0.200	USA	2005-2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012	
	PFBS	120	0.01	1.30	0.19	0.11	0.12		93.0	0.060	Chine	2009	Occup.	Adultes	Beo 2011	
	30b						0.09		1.6	0.290	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013	
	PFDS	633							0.0	0.070	Corée	2008	Gén.	Adultes	ii 2012	
	30b						0.08		7.2	0.130	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013	
	633						0.21		99.4	0.040	Corée	2008	Gén.	Adultes	ii 2012	
	30b						0.38		82.7	0.250	Corée		Gén.	Adultes	Kim 2013	
	PFHpS	247				0.29			100.0	0.070	Danemark	2008-2009	Gén.	Adultes [Hommes]	Nordström Joensen 2013	
	44	0.06	0.10				0.09		65.9	0.040	Corée	2008-2009	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011	
	93						0.10		0.030	0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse -	Vestergaard 2012	
	129						0.11		0.030	0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse +	Vestergaard 2012	
	665						1.10		0.050	0.050	Danemark	1988-1989	Gén.	Femmes enceintes	Haldorsen 2012	
	28								0.0	0.100	USA	2005-2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012	
	93						2.12		0.030	0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse -	Vestergaard 2012	
	129						1.79		0.030	0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse +	Vestergaard 2012	
	633								0.9	0.120	Corée	2008	Gén.	Adultes	ii 2012	
	28								0.0	0.200	USA	2005-2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012	
	93						0.45		0.030	0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse -	Vestergaard 2012	
	129						0.39		0.030	0.030	Danemark	1992-1995	Gén.	Adultes [Femmes] - grossesse +	Vestergaard 2012	
633								12.6	0.070	Corée	2008	Gén.	Adultes	ii 2012		
28	0.20	1.20				0.30		64.3	0.200	USA	2005-2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012		
31	<LOD	1.90						52.0	0.200	USA	2009	Gén.	Adultes - Travailleurs bureaux	Fraser 2012		

12. Tableau 4 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le plasma ou sérum du cordon.

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Occup.	Population - sous type	Ref.	
Plasma du Cordon	PFOS	123			1.78		1.52	0.040		0.040	Norvège	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Gutzkow 2012	
		444		67.80	7.65		5.67	98.9	52.7	0.066	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
	PFOA	123			1.03		0.88	0.040		0.040	Norvège	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Gutzkow 2012	
		444		18.90	4.42		3.75	81.9	30.6	1.230	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
	PFHxS	123			0.23		0.20	0.040		0.040	Norvège	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Gutzkow 2012	
		444		2.67	0.45		0.36	20.5	7	0.072	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
	PFNA	123			0.16		0.12	0.040		0.040	Norvège	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Gutzkow 2012	
		444		64.50	10.50		7.70	67.6	4.8	0.670	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
	PFDA	123			0.04		0.04	0.040		0.040	Norvège	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Gutzkow 2012	
		444		11.80	6.24		6.30	1.8		0.063	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
	PFUnA	444		105.00	22.40		19.00	85.1		2.400	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
		123			0.06		0.04	0.040		0.040	Norvège	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Gutzkow 2012	
	PFTrDA	123			0.07		0.04	0.040		0.040	Norvège	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Gutzkow 2012	
		444		1.29	0.78		0.75	9.9		0.093	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
	PFDA	444		3.81	1.98		1.92	2.7		0.042	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
		444		0.57	0.24		0.21	9.9		0.042	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
	MeFOSAA	444		19.60	2.85		1.26	2.9		0.120	0.040	Chine	2004-2005	Gen.	Adultes (Mères)	Lien 2011
		20			1.80							Canada	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Beesoon 2011
	PFOS	43	0.81	1.82			1.26	100.0		0.040	0.040	Corée	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011
		20	0.69	3.60	2.00			100.0				Corée	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (SK) 2011
50		0.52	6.67	1.69		1.47	100.0		0.021	0.010	Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
12				7.40		6.60	99.6				Îles Féroé	1978-2001	Gen.	Adultes (Mères)	Needham 2011	
237				7.40		6.50	99.6				Suède	1978-2001	Gen.	Adultes (Mères)	Ode 2013	
22 (pools)		0.80	15.80			5.10			0.400	0.400	Belgique	2002-2003	Gen.	Adultes (Mères)	Roosens 2010	
55		0.05	63.06	6.19		4.88	98.2		0.050	0.050	Chine	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Zhang (W) 2011	
33				1.10		1.00	100.0		0.100	0.100	Allemagne	2007-2009	Gen.	Adultes (Mères) - à l'accouchement	Fromme 2010	
20				1.10							Canada	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Beesoon 2011	
43		0.95	1.86			1.15	100.0		0.030	0.030	Corée	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011	
PFOA	20	0.50	2.70	1.10			100.0				Corée	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (SK) 2011	
	50	0.22	6.44	1.50		1.12	100.0		0.024	0.024	Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
	12			3.10		3.10	100.0		0.050	0.050	Îles Féroé	1978-2001	Gen.	Adultes (Mères)	Needham 2011	
	237			2.80		1.70	98.7				Suède	1978-2001	Gen.	Adultes (Mères)	Ode 2013	
	22 (pools)	<LOD	9.50			0.60			0.300	0.300	Belgique	2002-2003	Gen.	Adultes (Mères)	Roosens 2010	
	55	0.17	18.13	6.01		5.35	94.5		0.170	0.170	Chine	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Zhang (W) 2011	
	33			1.70		1.40	100.0		0.400	0.400	Allemagne	2007-2009	Gen.	Adultes (Mères) - à l'accouchement	Fromme 2010	
	20			0.70							Canada	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Beesoon 2011	
	43	0.27	0.51			0.34	100.0		0.060	0.060	Corée	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011	
	20	0.23	1.10	0.58			100.0				Corée	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (SK) 2011	
PFHxS	50	< 0.012	0.28	0.06		0.06	96.0		0.012	0.012	Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
	12			9.10		9.10	100.0		0.050	0.050	Îles Féroé	1978-2001	Gen.	Adultes (Mères)	Needham 2011	
	55	0.03	12.24	1.00		0.03	41.8		0.030	0.030	Chine	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Zhang (W) 2011	
	33			0.30		0.20	73.0		0.200	0.200	Allemagne	2007-2009	Gen.	Adultes (Mères) - à l'accouchement	Fromme 2010	
	20			0.40							Canada	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Beesoon 2011	
	43	0.23	0.66			0.45	63.0		0.130	0.130	Corée	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011	
PFNA	20	0.20	0.77	0.37			100.0				Corée	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (SK) 2011	
	50	0.08	0.97	0.33		0.32	100.0		0.013	0.013	Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
	12			0.37		0.37	100.0		0.050	0.050	Îles Féroé	1978-2001	Gen.	Adultes (Mères)	Needham 2011	
	237			0.26		0.20	34.0				Suède	1978-2001	Gen.	Adultes (Mères)	Ode 2013	
	33			0.40			30.0		0.400	0.400	Allemagne	2007-2009	Gen.	Adultes (Mères) - à l'accouchement	Fromme 2010	
	20			0.10							Canada	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Beesoon 2011	
PFDA	43	0.16	0.20			0.19	40.0		0.140	0.140	Corée	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011	
	20	0.06	0.24	0.12			100.0				Corée	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (SK) 2011	
	50	0.04	0.62	0.24		0.23	100.0		0.024	0.024	Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
	12			0.10		0.10	100.0		0.050	0.050	Îles Féroé	1978-2001	Gen.	Adultes (Mères)	Needham 2011	
	33			0.40			19.0		0.400	0.400	Allemagne	2007-2009	Gen.	Adultes (Mères) - à l'accouchement	Fromme 2010	
	20			0.10							Canada	2007-2008	Gen.	Adultes (Mères)	Beesoon 2011	
PFUnA	50	-	-	-		-	-		0.029	0.029	Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
	50	0.05	0.76	0.30		0.29	100.0		0.033	0.033	Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
PFTrDA	43	0.06	0.11			0.07	32.6		0.050	0.050	Corée	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011	
	43	0.36	0.73			0.47	100.0		0.070	0.070	Corée	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011	
PFHpS	50	0.04	0.32	0.14		0.13	100.0		0.027	0.027	Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
	43	0.05	0.08			0.06	32.6		0.040	0.040	Corée	2008-2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011	

13. Tableau 5 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le lait maternel.

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Occup.	Population - sous type	Ref.		
Lait	PFOS	19	0.04	0.25	0.09		0.09	100.0			Norvège	2007 2008	Gen.	Adultes (Femmes)	Haug 2011		
		48	0.05	0.33	0.09		0.08	90.0	38	0.050		France	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Antignac 2013	
		201	<LOD	0.11			0.04	72.0		0.030		Allemagne	2007 2009	Gen.	Adultes (Mères)	Fromme 2010	
		30	0.02	0.17	0.08		0.07	100.0		0.020		France	2008 2010	Gen.	Adultes (Mères)	Kadar 2011	
		35	0.00	0.10			0.06	31.0		0.050		Corée	2008 2009	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (S) 2011	
		17	0.03	0.13	0.06			100.0				Corée	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Kim (SK) 2011	
		24 (pools)	0.01	0.14		0.05	0.05	100.0		0.002		Chine	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Liu 2010	
		50	0.01	0.20	0.06		0.04	100.0		0.002		Chine	2009	Gen.	Adultes (Mères)	Liu (J) 2011	
		302	<LOD	0.26	0.06		0.05	100.0		0.030		Allemagne	2007 2008	Gen.	Adultes (Mères)	Raab 2013	
		22 (pools)	<LOD	28.30				2.90		0.400		Belgique	2002 2003	Gen.	Adultes (Mères)	Roosens 2010	
		75				0.02				0.005		Suède	1972	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		78				0.06				0.005		Suède	1976	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		116				0.10				0.005		Suède	1980	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		102				0.17				0.005		Suède	1984/1985	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.21				0.005		Suède	1988	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.20				0.005		Suède	1990	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.22				0.005		Suède	1992	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.22				0.005		Suède	1994	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.21				0.005		Suède	1995	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.22				0.005		Suède	1996	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.24				0.005		Suède	1997	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.21				0.005		Suède	1998	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.23				0.005		Suède	1999	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.21				0.005		Suède	2000	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.20				0.005		Suède	2001	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.21				0.005		Suède	2002	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		15				0.18				0.005		Suède	2003	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.19				0.005		Suède	2004	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		20				0.12				0.005		Suède	2007	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		18				0.08				0.005		Suède	2008	Gen.	Adultes (Mères)	Sundström 2011	
		16			<LOD	0.10	0.04			68.8	0.02		Italie	2010	Gen.	Adultes (Mères) Multipares	Barbarossa 2013
		21			<LOD	0.24	0.08			81.0	0.02		Italie	2010	Gen.	Adultes (Mères) Primipares	Barbarossa 2013

Tableau 5 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le lait maternel (suite)

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Ocup.	Population - sous type	Ref.	
Lait	PFOA	19	<0.018	0.08	0.08		0.03	53.0			Norvège	2007 2008	Gén.	Adultes [Femmes]	Haug 2011	
		48	0.05	0.22	0.08		0.08	98.0	37	0.050		France	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Antignac 2013
		201	<LOD	0.25					2.0	0.150		Allemagne	2007 2009	Gén.	Adultes [Mères]	Fromme 2010
		30	<LOD	0.19	0.09	0.08	0.09	93.3		0.040		Japon	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012
		30	<LOD	0.17	0.06	0.06	0.06	80.0		0.040		Corée	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012
		30	<LOD	0.12	0.05	0.04	0.05	63.3		0.040		Chine	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012
		30	0.02	0.10	0.06		0.06	100.0		0.030		France	2008 2010	Gén.	Adultes [Mères]	Kadar 2011
		35	0.03	0.07			0.05	83.0		0.020		Corée	2008 2009	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (S) 2011
		17	<0.043	0.08	0.04			47.0				Corée	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Kim (SK) 2011
		13	<LOD	0.52	0.25			85.0				Canada	2003 2004	Gén.	Adultes [Mères]	Kubwaba 2013
		24 (pools)	<LOD	0.81		0.05	0.03	87.5		0.014		Chine	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Liu 2010
		50	0.03	1.44	0.18		0.12	100.0		0.019		Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu (J) 2011
		302	<LOD	0.29	0.08					2.0	0.150	Allemagne	2007 2008	Gén.	Adultes [Mères]	Raab 2013
		22 (pools)	<LOD	3.50				0.30			0.300	Belgique	2002 2003	Gén.	Adultes [Mères]	Roosens 2010
		75				0.02					0.005	Suède	1972	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		78				0.04					0.005	Suède	1976	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		116				0.06					0.005	Suède	1980	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		102				0.08					0.005	Suède	1984/1985	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.15					0.005	Suède	1988	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.11					0.005	Suède	1990	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.11					0.005	Suède	1992	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.11					0.005	Suède	1994	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.14					0.005	Suède	1995	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.11					0.005	Suède	1996	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.14					0.005	Suède	1997	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.13					0.005	Suède	1998	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.12					0.005	Suède	1999	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.12					0.005	Suède	2000	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.98					0.005	Suède	2001	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.12					0.005	Suède	2002	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		15				0.10					0.005	Suède	2003	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20				0.10					0.005	Suède	2004	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
20				0.09					0.005	Suède	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011		
18				0.07					0.005	Suède	2008	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011		
16	<LOD	0.12	0.04				62.5		0.02	Italie	2010	Gén.	Adultes [Mères] Multipares	Barbarossa 2013		
21	<LOD	0.29	0.06				90.5		0.02	Italie	2010	Gén.	Adultes [Mères] Primipares	Barbarossa 2013		

Tableau 5 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans le lait maternel (suite)

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux de détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Ocup.	Population - sous type	Ref.	
Lait	PFHxS	48	0.04	0.07	0.05		0.05	100.0	25	0.050	France	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Antignac 2013	
		201	<LOD	0.03				3.0		0.020	Allemagne	2007 2009	Gén.	Adultes [Mères]	Fromme 2010	
		17	0.00	0.02	0.01				88.0			Corée	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Kim [SK] 2011
		50	-	-	-				-		0.145	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu [J] 2011
		302	<LOD	0.03	0.01				2.0		0.020	Allemagne	2007 2008	Gén.	Adultes [Mères]	Raab 2013
		75			<0.005						0.005	Suède	1972	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		78			<0.005						0.005	Suède	1976	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		116			0.01						0.005	Suède	1980	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		102			0.01						0.005	Suède	1984/1985	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	1988	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.01						0.005	Suède	1990	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.01						0.005	Suède	1992	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	1994	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.03						0.005	Suède	1995	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	1996	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	1997	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.03						0.005	Suède	1998	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	1999	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	2000	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	2001	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.03						0.005	Suède	2002	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		15			0.03						0.005	Suède	2003	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	2004	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		20			0.02						0.005	Suède	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		18			0.01						0.005	Suède	2008	Gén.	Adultes [Mères]	Sundström 2011
		PFNA	30	<LOD	0.07	0.03	0.03	0.03	90.0		0.010	Japon	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012
			30	<LOD	0.04	0.01	0.01	0.02	66.7		0.010	Corée	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012
			30	<LOD	0.05	0.02	0.01	0.02	70.0		0.010	Chine	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012
			17			<0.009			0.0			Corée	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Kim [SK] 2011
			50	0.01	0.10	0.03		0.02	100.0		0.005	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu [J] 2011
		PFDA	30	<LOD	0.07	0.02	0.02	0.02	66.7		0.015	Japon	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012
			30	<LOD	0.02	<0.015	<0.015	<0.015	13.3		0.015	Corée	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012
30	<LOD		0.03	<0.015	<0.015	<0.015	13.3		0.015	Chine	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012		
17				<0.018			0.0			Corée	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Kim [SK] 2011		
PFDoA	50	<0.001	0.07	0.02		0.02	78.0		0.001	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu [J] 2011		
PFluA	50	<0.001	0.07	0.03		0.02	72.0		0.001	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu [J] 2011		
	30	<LOD	0.10	0.04	0.03	0.04	93.3		0.010	Japon	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012		
	30	<LOD	0.05	0.02	0.02	0.02	73.3		0.010	Corée	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012		
	30	<LOD	0.05	0.02	0.01	0.02	56.7		0.010	Chine	2004 2006	Gén.	Adultes [Mères]	Fujii 2012		
PFTriDA	50								0.010	Chine	2009	Gén.	Adultes [Mères]	Liu [J] 2011		
PFBA	48	0.07	0.13	0.08		0.08	17.0		0.070	France	2007	Gén.	Adultes [Mères]	Antignac 2013		

14. Tableau 6 : Données publiées concernant la présence de PFAS dans d'autres matrices biologiques.

Matrice	Substance	n	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Moyenne arithmétique (ng/mL)	Moyenne géométrique (ng/mL)	Médiane (ng/mL)	Taux détection (%)	Contribution au profil (%)	LOD (ng/mL)	Pays	Année (sampling)	Population Gén./Occup.	Population - sous type	Ref.
Fluide amniotique	PFOs	300		4.50			1.10	98.0		0.200	Danemark	1980 1996	Gén.	Femmes enceintes	Jensen 2012
		28	0.20	1.80			0.40	32.1		0.200	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
	PFOA	28	0.10	1.80			0.30	85.7		0.100	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
	PFHxS	28	0.10	1.20			0.40	14.3		0.100	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
	PFNA	28	0.10	0.90			0.20	35.7		0.100	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
	PFDeA	28		0.30				3.6		0.200	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
	FOSA	28						0.0		0.100	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
	EtFOSAA	28						0.0		0.200	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
	MeFOSAA	28						0.0		0.200	USA	2005 2008	Gén.	Femmes enceintes	Stein 2012
Ongles des doigts	PFOs	28	1.41	165.00		44.70	33.50	100.0		0.070	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFOA	28	< 0.38	16.40		1.75	0.19	30.0		0.120	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFHxS	28						0.0		0.080	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFNA	28	2.15	199.00		28.70	20.40	100.0		0.390	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFDA	28	1.07	23.00		7.41	5.84	100.0		0.130	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFDoA	28	2.32	62.10		11.80	8.94	100.0		0.240	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFTiDA	28	1.53	43.10		9.82	8.42	100.0		0.100	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
Ongles des orteils	PFOs	28	4.15	153.00		33.50	26.10	100.0		0.070	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFOA	28	< 0.38	9.54		0.60	0.19	16.0		0.120	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFHxS	28						0.0		0.080	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFNA	28	3.28	149.00		22.70	16.80	100.0		0.390	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFDA	28	0.99	32.20		7.41	5.87	100.0		0.130	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFDoA	28	1.45	23.40		7.97	6.02	100.0		0.240	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011
	PFTiDA	28	0.54	32.30		6.66	5.72	100.0		0.100	USA	2009	Gén.	Adultes	Liu (W) 2011



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr

www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)