

Distr. générale  
9 octobre 2018

Français  
Original : anglais



## Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants

Comité d'étude des polluants organiques persistants  
Quatorzième réunion  
Rome, 17–21 septembre 2018

### Rapport du Comité d'étude des polluants organiques persistants sur les travaux de sa quatorzième réunion

#### Additif

#### Descriptif des risques concernant l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), ses sels et les composés apparentés

#### Note du Secrétariat

À sa quatorzième réunion, le Comité d'étude des polluants organiques persistants a, par sa décision POPRC-14/1, adopté un descriptif des risques concernant l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), ses sels et les composés apparentés sur la base du projet figurant dans la note du Secrétariat (UNEP/POPS/POPRC.14/2), tel que révisé au cours de la réunion. Le texte du descriptif des risques tel qu'adopté figure dans l'annexe du présent additif. La version originale anglaise dudit texte n'a pas été revue par les services d'édition.

**Annexe**

**Acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS),  
ses sels et les composés apparentés**

**DESCRIPTIF DES RISQUES**

**Septembre 2018**

## Table des matières

Résumé.....	4
1. Introduction.....	6
1.1 Identité chimique.....	6
1.2 Conclusion du Comité d'étude concernant les informations demandées à l'Annexe D.....	8
1.3 Sources des données.....	8
1.4 Statut de la substance au regard des réglementations nationales et des forums internationaux.....	9
2. Résumé des informations pertinentes pour le descriptif des risques.....	10
2.1 Sources.....	10
2.1.1 Production, commerce, stocks.....	10
2.1.2 Utilisations.....	12
AFFF anti-incendie.....	12
Revêtements métalliques.....	12
Textiles, cuir et capitonnage.....	13
Agents de polissage et produits de nettoyage/lavage.....	13
Revêtements et imprégnation/imperméabilisation.....	13
Fabrication de semiconducteurs.....	13
Autres utilisations potentielles.....	13
2.1.3. Rejets dans l'environnement.....	14
2.2. Devenir dans l'environnement.....	15
2.2.1 Persistance.....	15
2.2.2 Présence de composés apparentés au PFHxS et dégradation.....	16
2.2.3 Bioaccumulation et toxicocinétique.....	17
2.2.4 Potentiel de propagation à longue distance dans l'environnement.....	19
2.3 Exposition.....	21
2.3.1 Niveaux et tendances dans l'environnement.....	21
2.3.2 Exposition humaine.....	23
2.4 Évaluation des dangers du point de vue des effets préoccupants.....	27
2.4.1 Toxicité pour les organismes aquatiques et les oiseaux.....	27
2.4.2 Toxicité chez les rongeurs pertinente pour l'être humain.....	28
2.4.3 Épidémiologie humaine.....	30
2.4.4 Toxicité des mélanges et effets conjugués de multiples facteurs de stress.....	33
3. Synthèse des informations.....	34
4. Conclusion.....	38
5. Références.....	39

## Résumé

1. Le Comité d'étude des polluants organiques persistants a conclu lors de sa treizième réunion que l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS) répondait bien aux critères de sélection énoncés à l'Annexe D et décidé qu'il convenait de se pencher sur les questions relatives à l'inscription des sels de PFHxS et des composés apparentés au PFHxS susceptibles de se dégrader en PFHxS lors de l'élaboration du projet de descriptif des risques (décision POPRC 13/3). Les substances couvertes par ce descriptif des risques incluent le PFHxS (n° CAS : 355-46-4), ses sels et les composés apparentés, à savoir toute substance qui comporte le groupe fonctionnel C6F13SO2 parmi ses éléments structurels et est susceptible de se dégrader en PFHxS.
2. Le PFHxS, ses sels et les composés apparentés sont, ou ont été, largement utilisés dans les mousses anti-incendie, en tant qu'agents tensioactifs, dans les revêtements métalliques ainsi que dans les produits de nettoyage, d'encaustiquage, les agents de polissage et autres produits de traitement de surface, et/ou dans les revêtements imperméabilisants et antitaches pour les moquettes, le papier, le cuir et les textiles, dans la plupart des cas en remplacement de l'acide perfluorooctane sulfonique (SPFO). Il se retrouve également dans les régions arctiques, loin de toute source d'émission. En outre, le PFHxS, ses sels et les composés apparentés ont été utilisés dans certains biens de consommation à base de substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées (PFAS). Les PFHxS sont, et ont été, produits de manière non intentionnelle par les procédés de fluoration électrochimique (FEC) de certains autres PFAS.
3. Par le passé, 3M était très vraisemblablement le principal fabricant de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés, avec une production annuelle d'environ 227 tonnes du composé parent, à savoir le fluorure de perfluorohexane sulfonyle (PFHxSF) aux États-Unis en 1997. Les fabricants actuels comprennent au moins un producteur en Italie et quelques producteurs en Chine. Les informations disponibles publiquement concernant la production actuelle et les volumes de PFHxS produits par le passé sont très limitées.
4. Peu de recherches ont été effectuées sur les rejets de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés dans l'environnement. De façon générale, les rejets dans l'environnement proviennent de la production du composé parent (à savoir le PFHxSF) et ses dérivés (c'est-à-dire le PFHxS, ses sels et les composés apparentés), des procédés de traitement, d'utilisation et d'élimination, ainsi que des biens de consommation contenant les dérivés. Les rejets de PFHxS et de sulfonamides perfluorohexane (FHxSA) issus des biens de consommation sont attestés par la détection de ces substances dans les poussières d'intérieur et dans les eaux usées, les boues et les lixiviats de décharge ainsi que dans les émissions dues à l'utilisation de mousses à formation de pellicule aqueuse (AFFF) contenant du PFHxS et des composés apparentés tels que le FHxSA.
5. Le PFHxS est extrêmement persistant dans l'environnement. De nombreuses études ont fait état de fortes concentrations de PFHxS dans le sol, l'eau et divers biotes. Une contamination par le PFHxS est particulièrement apparente dans les zones proches des aires d'entraînement à la lutte anti-incendie du fait de l'utilisation passée (et actuelle) de mousses contenant du PFHxS. Le groupe perfluoroalkyle C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>- est de manière générale très résistant à la dégradation chimique, thermique et biologique en raison de ses fortes liaisons carbone-fluor (C-F). Selon la méthode des extrapolations, on peut induire des conclusions concernant la persistance de l'acide perfluorobutanesulfonique, du SPFO et de l'APFO que le PFHxS n'est pas dégradé dans des conditions naturelles et qu'il est très persistant dans l'eau, les sols et les sédiments. Du fait des propriétés hydrophiles et hydrophobes conjuguées ainsi que de la dissociation acide élevée du PFHxS (pK<sub>a</sub> ≈ -5,8 à -3,3), il est très difficile de mesurer expérimentalement le log K<sub>ow</sub> de l'acide non dissocié. Il convient de noter que le PFHxS est présent sous sa forme anionique dans des conditions environnementales, du fait de son faible pK<sub>a</sub>. En outre, l'ion PFHxS est relativement soluble dans l'eau et se lie aux protéines dans les organismes cibles. Chez les poissons, la substance n'est généralement pas accumulée par l'organisme mais est excrétée assez rapidement par les branchies, ce qui entraîne des valeurs inférieures à la valeur seuil de 5 000 énoncée à l'Annexe D pour les facteurs de bioaccumulation (FBAC)/facteurs de bioconcentration (FBC). Du fait du processus de bioaccumulation associé à la liaison protéique, les indicateurs standards que sont les FBC et FBAC dans les organismes aquatiques sont moins pertinents pour déterminer la bioaccumulation des PFAS, y compris du PFHxS. Toutefois, la bioamplification a bien lieu, avec des facteurs de bioamplification (FBA) et des facteurs d'amplification trophique (FAT) d'une valeur supérieure à 1 (fourchette de valeurs pour les FBA : 1,4-48 et pour les FAT : 0,1-4,3) disponibles pour le PFHxS, y compris chez les organismes dans les chaînes alimentaires en Arctique. La demi-vie d'élimination sérique estimée du PFHxS chez l'être humain est plus élevée que celle des autres PFAS, avec une moyenne de 8,5 (fourchette de 2,2 à 27 ans).

6. Le PFHxS est répandu dans l'environnement notamment dans les centres urbains, les zones rurales et dans les régions qui produisent ou utilisent le PFHxS ou ses précurseurs dans le traitement et la fabrication de produits commerciaux. Les données de surveillance de l'eau, de l'air, des sédiments et des biotes (notamment l'être humain) recueillies dans des régions reculées du monde entier ont indiqué la présence de PFHxS. Dans le Svalbard en Norvège, une modification annuelle des niveaux de PFHxS chez des ours polaires a été observée, très vraisemblablement due à une propagation de la substance par l'eau et l'air jusqu'à l'Arctique. C'est chez les ours polaires que les concentrations de PFHxS les plus fortes mesurées dans le biote ont été relevées. La propagation directe par les courants océaniques est probablement le mécanisme de propagation principal jusqu'aux régions reculées, outre le transport par voie atmosphérique du PFHxS et de ses précurseurs. Le PFHxS a été détecté dans l'air, la neige, l'eau de fonte, l'eau de pluie et dans le lichen, ce qui suggère qu'une propagation par voie atmosphérique de précurseurs pouvant se dégrader localement en PFHxS s'est produite. En outre, la présence de PFHxS ainsi que de FHxSA a été observée dans des lixiviats de décharges recevant des déchets de nombreuses sources différentes, ce qui indique de possibles utilisations de précurseurs du PFHxS dans les biens de consommation.

7. Pour la population générale, l'exposition a lieu par la consommation d'aliments, d'eau de boisson, par l'inhalation d'air intérieur et l'absorption par voie respiratoire et orale de poussières contenant du PFHxS, ses sels et des composés apparentés. Du PFHxS a été détecté dans le sang humain et dans le lait maternel dans beaucoup de régions ; il est l'un des PFAS les plus présents et les plus fréquemment détectés dans le sang humain, avec le SPFO, l'acide perfluorooctanoïque (APFO) et l'acide perfluorononanoïque (PFNA). Le fœtus est exposé au PFHxS par le sang du cordon ombilical, et le lait maternel peut être une source d'exposition importante pour le nourrisson. Chez les femmes après la ménarche et chez les hommes, les niveaux de PFHxS augmentent avec l'âge et, de manière générale, c'est chez les hommes que les taux les plus élevés ont été observés.

8. Dans les régions où des réglementations et des mesures d'abandon progressif ont été mises en œuvre, les concentrations de SPFO, d'acide perfluorodécane sulfonique (PFDS) et d'APFO chez l'être humain sont généralement en baisse, alors que les concentrations de PFHxS précédemment en augmentation ont commencé à se stabiliser. Cependant, on observe également une non-diminution, voire une hausse, des niveaux de PFHxS dans les mêmes régions, ce qui est le plus souvent lié à une contamination de l'approvisionnement en eau potable des ménages par le PFHxS, mais également, dans quelques cas, à une exposition à partir de sources inconnues. Les données disponibles relatives aux niveaux et tendances de PFHxS chez l'être humain sont limitées pour l'Asie, où la production s'est poursuivie après l'abandon de la substance par 3M.

9. Le PFHxS affecte la fonction hépatique, le métabolisme des lipides et des lipoprotéines et active le récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR-alpha). Des études menées sur des rongeurs ont mis en évidence un accroissement du poids du foie, ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire marquée, une stéatose et une nécrose. En outre, des modifications des taux sériques de cholestérol, de lipoprotéines, de triglycérides et de phosphatase alcaline ont été observées chez les rongeurs après une exposition au PFHxS. Des effets sur le métabolisme lipidique et les enzymes sériques ont été observés dans des études épidémiologiques chez l'être humain. Des effets sur la reproduction (réduction de la taille de la portée vivante) ont été observés chez les souris après une exposition au PFHxS. Le PFHxS se lie à la protéine de transport thyroïdienne, et a été associé à des modifications des taux sériques d'hormones thyroïdiennes chez plusieurs espèces. Certaines données suggèrent que l'exposition au PFHxS peut nuire au développement du cerveau et du système immunitaire. Des effets sur la production d'anticorps suite à la vaccination ont été mis en évidence par des études épidémiologiques.

10. Le PFHxS est omniprésent dans les compartiments environnementaux tels que les eaux de surface, les eaux des profondeurs océaniques, l'eau potable, les stations de traitement des eaux usées et les lixiviats de décharges, les sédiments, les eaux souterraines, les sols, l'atmosphère, les poussières, ainsi que les biotes (notamment la faune sauvage) et les êtres humains au niveau mondial. Le PFHxS est persistant, bioaccumulable, toxique pour les animaux, notamment l'être humain, et se propage jusqu'à des endroits éloignés des lieux de production et d'utilisation. Par conséquent, il a été conclu que le PFHxS, ses sels et les composés apparentés sont susceptibles, du fait de leur propagation à longue distance dans l'environnement, d'avoir des effets nocifs sur la santé humaine et/ou l'environnement justifiant l'adoption de mesures au niveau mondial.

## 1. Introduction

11. En mai 2017, la Norvège a présenté une proposition visant à inscrire l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS) ses sels et les composés apparentés dans les Annexes A, B et/ou C à la Convention. La proposition (UNEP/POPS/POPRC.13/4) a été soumise conformément à l'article 8 de la Convention, et examinée par le Comité d'étude des polluants organiques persistants à sa treizième réunion tenue en octobre 2017.

12. Le PFHxS, ses sels et les composés apparentés appartiennent au groupe des substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées (PFAS). Les PFAS se composent de chaînes de carbone de différentes longueurs, dans lesquelles les atomes d'hydrogène sont entièrement (perfluorés) ou partiellement (polyfluorés) substitués par des atomes de fluor (Buck *et al.*, 2011). La liaison très stable entre le carbone et le fluor ne peut être rompue que par un apport énergétique élevé (voir aussi 2.2.1 Persistance). Par conséquent, les substances telles que le PFHxS ne sont pas dégradables dans l'environnement. Cependant, les composés apparentés au PFHxS peuvent se dégrader en PFHxS dans des conditions environnementales et sont donc dites « précurseurs ». Un certain nombre de substances apparentées au PFHxS ont été identifiées, notamment certains polymères (voir sections 2.1.1 et 2.1.2 ; Agence norvégienne pour l'environnement, 2017a, M-792/2017 ; OCDE 2018 ; <http://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/>) et inclus dans la proposition soumise par la Norvège (UNEP/POPS/POPRC.13/4).

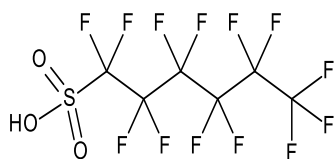
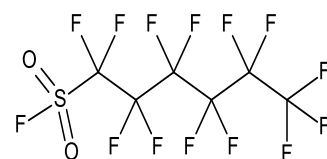
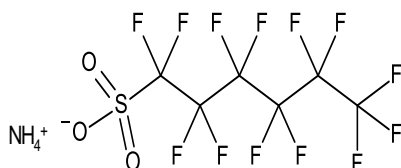
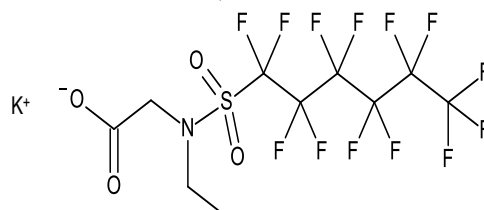
13. La méthode des extrapolations a été appliquée principalement pour le critère de persistance dans le présent document. Les directives de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, 2017c) et de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE, 2014) ont servi d'orientation pour la définition des regroupements de substances et l'utilisation de la méthode. Généralement, la méthode des extrapolations peut être appliquée dans le cas de substances dont les propriétés physicochimiques et/ou toxicologiques et/ou écotoxicologiques sont probablement similaires ou suivent un schéma régulier en raison de leur similarité structurelle. Le PFHxS appartient à un groupe de PFAS parmi lesquelles plusieurs substances similaires ont déjà été évaluées en termes de leurs propriétés en tant que polluants organiques persistants (POP) ou en termes de persistance, de bioaccumulation et de toxicité. Les substances de ce groupe ont une structure chimique hautement similaire, avec une chaîne de carbone perfluorée et un groupe terminal acide, acide sulfonique (PFSA) ou acide carboxylique (PFCA), ce qui justifie l'emploi de la méthode des extrapolations. Lorsque celle-ci a été utilisée, le présent document l'indique clairement.

### 1.1 Identité chimique

14. Les composés inclus dans la proposition d'inscription du PFHxS, de ses sels et des composés apparentés ont été définis dans le document UNEP/POPS/POPRC.13/4 et dans la décision POPRC-13/3 (UNEP/POPS/POPRC.13/7). Conformément à la décision POPRC-13/3, les substances suivantes sont concernées :

- a) L'acide perfluorohexane sulfonique (n° CAS : 355-46-4, PFHxS) ;
- b) Toute substance qui comporte le groupe fonctionnel C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>SO<sub>2</sub>- parmi ses éléments structurels et est susceptible de se dégrader en PFHxS.

15. Un certain nombre de substances chimiques sont comprises dans le groupe du PFHxS, de ses sels et des composés apparentés, y compris des isomères. Certains exemples en sont fournis dans la Figure 1. L'OCDE a identifié 72 substances apparentées/précurseurs/polymères pour le PFHxS, y compris le PFHxS (n° CAS : 355-46-4) (voir l'appendice 1 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4) qui contiennent toutes le groupe alkyle fluoré C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>SO<sub>2</sub> (OCDE 2018 ; <http://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/>). Une étude publiée par l'Agence norvégienne pour l'environnement a identifié 79 composés disponibles sur le marché, notamment le PFHxS et le PFHxSF, en s'appuyant sur une étude des publications disponibles et une évaluation théorique des voies de dégradation abiotique aboutissant au PFHxS (Agence norvégienne pour l'environnement, 2017a, M-792/2017 ; UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4, appendice 2).

a) Acide perfluorohexane sulfonique  
(n° CAS : 355-46-4)

 b) Fluorure de perfluorohexane sulfonyle  
(n° CAS : 423-50-7)

 c) Sel d'ammonium de l'acide  
perfluorohexane sulfonique (n° CAS :  
68759-08-5)

 d) Potassium N-éthyl-N-  
[(tridécafluorohexyl)sulfonyle] glycinate (n°  
CAS : 67584-53-6)


**Figure 1.** Formule développée du PFHxS a), de sa matière première, le PFHxSF b), et exemples de ses composés apparentés : PFHxSNH<sub>4</sub> c) et potassium N-éthyl-N-[(tridécafluorohexyl) sulfonyle] glycinate d). Des listes non exhaustives de composés sont fournies dans le document UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4.

16. Le PFHxS est un acide fort qui comporte six carbones entièrement fluorés, ayant à la fois des propriétés hydrophobes et hydrophiles (Kissa, 2001). Les données expérimentales sur les propriétés physicochimiques du PFHxS sont limitées (Kim et al., 2015) ; cependant, des études (Wang et al., 2011 ; Ding et Peijnenburg, 2013 ; Kim et al., 2015) ont fait état de certaines propriétés physicochimiques empiriques et estimées du PFHxS et de ses composés apparentés.

17. Le tableau 1 ci-dessous présente l'identité chimique du PFHxS, et le tableau 2 recense les propriétés physicochimiques modélisées et expérimentales pertinentes pour le PFHxS.

**Tableau 1. Identité chimique du PFHxS**

Numéro CAS	355-46-4
Nom UICPA	Acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridécafluorohexane-1-sulfonique
Numéro CE	206-587-1
Nom CE	Acide perfluorohexane-1-sulphonique
Formule moléculaire	C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> SO <sub>3</sub> H
Masse moléculaire	400,11
Synonymes	PFHxS PFHS acide perfluorohexane sulfonique ; acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridécafluorohexane-1-sulfonique ; acide tridécafluorohexane-1-sulfonique ; acide 1-hexane sulfonique, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridécafluoro- ; acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridécafluoro-1-hexane sulfonique ; acide tridécafluorohexane sulfonique
Noms commerciaux	RM70 (n° CAS : 423-50-7), RM75 (3871-99-6), et RM570 (n° CAS : 41997-13-1) (substances apparentées au PFHxS produites par Miteni SpA, Italie). FC-95 de la marque Fluorad, agent tensioactif fluoré (n° CAS : 3871-99-6). Contient du PFHxS-K produit par 3M.

**Tableau 2. Aperçu des propriétés physicochimiques pertinentes pour le PFHxS**

Propriété	Valeur	Référence
État physique à 20 °C et 101,3 kPa	Poudre blanche solide pour le PFHxSK	Comme indiqué dans ECHA, 2017a (données fournies par la société)
Point de fusion	320 K (41°C)	Kim <i>et al.</i> , 2015
Point d'ébullition	238–239°C	Kosswig, 2000 (mesuré)
pK <sub>a</sub>	-3,45 -3,3±0,5 -5,8±1,3	Wang <i>et al.</i> , 2011 (COSMOtherm) ACD/Percepta 14.2.0 (Classic) ACD/Percepta 14.2.0 (GALAS)
Pression de vapeur	58,9 Pa (0,0046 mmHg)	Wang <i>et al.</i> , 2011 (COSMOtherm)*
Solubilité dans l'eau	1,4 g/L (PFHxSK ; 20–25°C) 2,3 g/L (non-dissocié)	Campbell <i>et al.</i> , 2009 (mesuré) Wang <i>et al.</i> , 2011 (COSMOtherm)*
Coefficient de partage air/eau, K <sub>ae</sub> (valeur log)	-2,38	Wang <i>et al.</i> , 2011 (COSMOtherm)*
Coefficient de partage n-octanol/eau, K <sub>oe</sub> (valeur log)	5,17	Wang <i>et al.</i> , 2011 (COSMOtherm)*
Coefficient de partage octanol-air K <sub>oa</sub> (valeur log)	7,55	Wang <i>et al.</i> , 2011 (COSMOtherm)*
Coefficient de partage carbone organique/eau K <sub>oc</sub> (valeur log) (mobilité)	2,05 2,40 2,31 (fourchette 1,8 – 2,76)	Guelfo et Higgins, 2013 (mesuré) D'Augustino et Mabury, 2017 (mesuré) Chen <i>et al.</i> , 2018 (terrain)

\* Les estimations fournies par Wang *et al.* (2011) se rapportent à la forme neutre du PFHxS uniquement. Il convient de noter que le PFHxS est présent sous sa forme anionique dans des conditions environnementales en raison de son faible pK<sub>a</sub>. Par conséquent, pour décrire la répartition des formes neutres et des formes ionisées du PFHxS dans l'environnement, les coefficients de partage estimés de la forme neutre doivent être convertis respectivement en rapports de distribution, comme il a été suggéré dans Schwarzenbach *et al.* (2002) et Wang *et al.* (2011).

18. Comme le souligne l'analyse menée dans ECHA, 2017a, la détermination expérimentale des coefficients de partage est rendue difficile en raison des propriétés tensioactives des PFSA ioniques. La présence de PFSA ioniques dépend de la dissociation des PFSA en milieu aqueux. Des modèles sont disponibles, tels que COSMOtherm qui servent à calculer les coefficients de partage des PFSA neutres. COSMOtherm est une méthode quantique fondée sur la chimie, qui ne nécessite aucun étalonnage spécifique ; c'est la méthode utilisée dans Wang *et al.*, 2011. Par conséquent, COSMOtherm est censée pouvoir estimer les propriétés des PFSA et des PFCA. Des études ont montré que les propriétés estimées à partir de la méthode COSMOtherm présentaient une bonne concordance avec les données expérimentales pour un certain nombre de PFSA (Arp *et al.*, 2006 ; Wang *et al.*, 2011).

## 1.2 Conclusion du Comité d'étude concernant les informations demandées à l'Annexe D

19. Le Comité d'étude des polluants organiques persistants a examiné la proposition présentée par la Norvège visant à inscrire le PFHxS, ses sels et les composés apparentés aux annexes de la Convention, ainsi que des informations scientifiques supplémentaires fournies par les membres et les observateurs à sa treizième réunion. Le Comité a conclu que le PFHxS répondait aux critères de sélection spécifiés à l'Annexe D (décision POPRC-13/3). Il a été décidé d'examiner plus avant la proposition et d'établir un projet de descriptif des risques conformément à l'Annexe E de la Convention, et que les questions relatives à l'inscription du PFHxS, de ses sels et des composés apparentés qui sont susceptibles de se dégrader en PFHxS doivent être examinées lors de l'élaboration du projet de descriptif des risques.

## 1.3 Sources des données

20. Le projet de descriptif des risques s'appuie sur les sources de données suivantes :

a) La proposition visant à inscrire l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), ses sels et les composés apparentés présentée par la Norvège (UNEP/POPS/POPRC.13/4) ;

b) Des informations soumises par les Parties et observateurs suivants conformément à l'Annexe E de la Convention : Australie, Canada, Danemark, Équateur, Allemagne, Japon, Monaco, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni, États-Unis, Alaska Community Action on Toxics et Réseau



international pour l'élimination des POP (ACAT/IPEN), Council of Chemists of the Province of Treviso, FluoroCouncil, Basel and Stockholm Conventions Regional Centre in China ;

c) Le dossier à l'intention de l'Union européenne appuyant l'identification du PFHxS comme substance extrêmement préoccupante (SVHC), rassemblé par la Suède, où le PFHxS a récemment été identifié comme très persistant et très bioaccumulable (vPvB) (ECHA, 2017a, b) ;

d) Des revues scientifiques à comité de lecture ainsi que des informations issues de rapports et autre documentation grise ;

e) Diverses évaluations de niveau II du Programme national australien d'évaluation et de notification des produits chimiques industriels (NICNAS) pour les perfluoroalcanes sulfonés (C5–C7) (NICNAS, 2017a, b, c, d) ;

f) AMAP, 2017. Évaluation de l'AMAP sur les nouvelles substances préoccupantes dans l'Arctique, 2016 (AMAP Assessment 2016: *Chemicals of Emerging Arctic Concern*). Programme de surveillance et d'évaluation de l'Arctique (AMAP), Oslo, Norvège. xvi+353pp.

#### 1.4 Statut de la substance au regard des réglementations nationales et des forums internationaux

21. En 2017, le PFHxS et ses sels ont été identifiés comme substances extrêmement préoccupantes (SVHC) et ajoutés à la liste des substances identifiées en vue de leur inclusion dans REACH en raison de leur propriétés persistantes et bioaccumulables (ECHA, 2017a). La toxicité et l'écotoxicité n'ont pas été évaluées dans le cadre de l'évaluation SVHC L'inclusion dans cette liste signifie que les substances peuvent faire l'objet d'une procédure d'autorisation au titre de laquelle elles ne peuvent être utilisées qu'à des fins spécifiquement autorisées dans des conditions strictement contrôlées. De plus, l'industrie est tenue, sur demande, d'informer les consommateurs de la présence dans les biens de consommation de substances inscrites à la liste lorsque leur concentration dépasse 0,1 %.

22. En Norvège, le PFHxS, ses sels et les composés apparentés ont récemment été ajoutés à la liste nationale des substances prioritaires (Prioritetslista, <http://www.miljostatus.no/prioritetslisten>), l'objectif du pays étant d'en abandonner l'utilisation d'ici 2020. Certaines des substances apparentées aux PFHxS figurent sur la Liste intérieure des substances établie par le Canada (LIS) (Environnement Canada, 2013), qui dresse l'inventaire des substances fabriquées, importées ou utilisées au Canada de façon commerciale. Toute personne qui se propose d'importer ou de fabriquer au Canada une substance ne figurant pas sur la LIS (comme par exemple le PFHxS ou le PFHxSF) doit soumettre une déclaration, exigée par le Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles. Ces réglementations permettent d'assurer que les substances nouvelles ne soient pas introduites sur le marché canadien avant d'avoir été évaluées en termes des risques qu'elles pourraient poser pour la santé humaine et l'environnement. Des mesures de gestion pourront être imposées dans le cadre de cette procédure afin d'atténuer les risques éventuels pour l'environnement ou la santé humaine. Aux États-Unis, les nouvelles utilisations de substances chimiques de ce groupe sont interdites sans autorisation préalable de l'Agence américaine de protection de l'environnement (US EPA) (Gouvernement des États-Unis, 2002 ; 2007). Celle-ci a publié en 2009 un plan d'action pour les PFAS à longue chaîne, notamment le PFHxS, et leurs sels et précurseurs. Toutes les substances ont été identifiées comme persistantes, bioaccumulables et toxiques (US EPA, 2009). En Australie, NICNAS a élaboré un plan d'action pour l'évaluation et la gestion des substances chimiques qui peuvent se dégrader en PFCA, PFAS et substances similaires. Ce plan d'action se fonde en premier lieu sur l'hypothèse selon laquelle les substances comportant une chaîne perfluorée se terminant par un groupe sulfonyle se dégraderont en perfluoroalkylsulfonate (de même longueur de chaîne) (NICNAS 2017, a, b, c ou d).

23. Les produits chimiques perfluorés ont été identifiés par l'Approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques (SAICM) comme une nouvelle question préoccupante. Les efforts sont axés sur la collecte et l'échange d'informations sur les substances perfluorées et le soutien à la transition vers des solutions de remplacement plus sûres (voir le site <http://www.saicm.org/tabid5478/Default.aspx>).

24. L'OCDE a fourni un aperçu récent des approches de réduction des risques pour les PFAS dans l'ensemble des pays (OCDE, 2015). Les réponses des pays participants ont indiqué que les approches de réduction des risques pour les PFAS sont en grande partie couvertes par les cadres réglementaires existants au niveau national et /ou régional et visent principalement les PFAS à longue chaîne et leurs précurseurs et sels. Le type d'approche de réduction des risques mis en œuvre dans les différents pays varie, mais l'on observe souvent une utilisation conjuguée d'approches volontaires et réglementaires.

25. Il n'existe pas de classification ou d'étiquetage harmonisé pour le PFHxS dans l'Union européenne ou au niveau mondial. Toutefois, en Australie, les composés apparentés au PFHxS sont inclus dans le cadre IMAP (inventaire d'évaluation et de classement à plusieurs niveaux, « Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation »), qui inclut à la fois des évaluations relatives à la santé humaine et à l'environnement (NICNAS 2017c). Sur la base du plan d'action NICNAS, visant l'évaluation et la gestion des produits chimiques qui peuvent se dégrader en acides carboxyliques perfluorés, en sulfonates perfluoroalkyliques ou autres substances chimiques similaires, lorsque des données se rapportant spécifiquement à ces substances chimiques n'étaient pas disponibles, les informations sur la dangerosité du sulfonate de perfluorooctane (SPFO) ont été utilisées pour estimer le danger systématique pour la santé du PFHxS de potassium, du PFHxS d'ammonium, du PFHxS de diéthanolammonium et du PFHxSF. Pour ce qui est des risques pour la santé humaine, le PFHxS de potassium, le PFHxS d'ammonium, le PFHxS de diéthanolammonium et le PFHxSF ont été identifiés d'après le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques comme appartenant aux catégories : toxique en cas d'ingestion - Cat. 3 (H301) ; provoque une sérieuse irritation des yeux - Cat. 2A (H319) ; risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée en cas d'ingestion - Cat. 1 (H372) ; susceptible de provoquer le cancer - Cat. 2 (H351). Dans l'Union européenne, des autoclassifications ont été soumises par l'industrie avec notification à l'inventaire C&L, conformément à la législation européenne, pour le PFHxS et plusieurs autres substances apparentées, concernant la toxicité aiguë de catégorie 4, la classification « corrosif cutané de catégorie 1B », STOT SE 3 (inhalation, poumon), sensibilisant cutané de catégorie 2, irritant oculaire de catégorie 2 (<https://www.echa.europa.eu/en/information-on-chemicals/cl-inventory-database>).

## 2. Résumé des informations pertinentes pour le descriptif des risques

### 2.1 Sources

#### 2.1.1 Production, commerce, stocks

26. Comme dans le cas du SPFO, de ses sels et des composés apparentés, le PFHxS, ses sels et les composés apparentés ont été produits à partir d'un composé parent commun, le fluorure de perfluorohexane sulfonyle (PFHxSF). Le PFHxSF peut se former de manière intentionnelle en tant que sous-produit pendant la fluoration électrochimique (FEC) du chlorure d'hexanesulfonyle ( $C_6H_{13}SO_2Cl + 14 HF \rightarrow C_6F_{13}SO_2F + HCl + \text{sous-produits}$ ) avec un rendement d'environ 36 % (Gramstad et Haszeldine, 1957).

27. En outre, le PFHxSF peut être produit de manière non intentionnelle lors de la FEC du fluorure ou du chlorure d'octanesulfonyle, le procédé de production du fluorure de perfluorooctane sulfonyle (FSPFO) (Gramstad et Haszeldine, 1957 ; Jiang et al., 2015). À moins que les fabricants n'éliminent le PFHxSF du FSPFO, celui-ci resterait dans le FSPFO et entrerait également en réaction avec des substances réactives pour former du PFHxS, des sels de cet acide et des composés apparentés, en tant que sous-produits dans le SPFO et ses composés apparentés, comme il est décrit, par exemple, dans 3M, 2015 ; Herzke et al., 2012 ; Huang et al., 2015. Le rapport entre les quantités de PHxSF et de FSPFO produites au cours de la fabrication du FSPFO est probablement compris entre 4 % (Gramstad et Haszeldine, 1957) et 14,2 % (données fournies par un fabricant chinois ; Ren, 2016). Ceci est corroboré par le rapport PFHxS/SPFO mesuré dans le SPFO commercial, à savoir 3,5 %–9,8 % dans le FC-95 de 3M (3M, 2015) et 11,2 %–14,2 % dans trois produits de Chine (Jiang et al., 2015). Le PFHxS produit en tant qu'impuretés dans le procédé de FEC utilisé par 3M pour fabriquer le SPFO comprend également des isomères ramifiés du PFHxS. Un lot comportait, par exemple, 4,7 % d'impuretés PFHxS, dont 18 % d'isomères ramifiés (Benskin et al. 2010).

28. Le PFHxS et ses sels peuvent apparaître à l'issue de l'hydrolyse du PFHxSF (Gramstad et Haszeldine, 1957). Comme pour le FSPFO (3M, 1999), on peut ensuite faire réagir le PFHxSF avec de la méthylamine ou de l'éthylamine pour obtenir du N-méthyl ou N-éthyl sulfonamide perfluorohexane (N-MeFHxSA ou N-EtFHxSA), qui peut par la suite réagir avec du carbonate d'éthylène pour produire des N-méthyl ou N-éthyl éthanols perfluorohexane sulfonamide (N-MeFHxSE ou N-EtFHxSE). Le N-MeFHxSA, le N-EtFHxSA, le N-MeFHxSE et le N-EtFHxSE peuvent être utilisés comme éléments de départ pour l'obtention de composés apparentés au PFHxS (3M, 1999).

29. Les informations rendues publiques concernant la production de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés sont rares, et souvent de nature qualitative plutôt que quantitative. Toutefois, ces substances sont produites et disponibles sur le marché mondial ; certaines d'entre elles (n° CAS : 423-50-7 ; 355-46-4 ; 3871-99-6 ; 68259-08-5 ; 41997-13-1 ; 68259-15-4 ; 34455-03-3) ont été notifiées à l'inventaire des classifications et étiquetages de l'Union européenne (Inventaire C&L, <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>), ce qui montre qu'elles sont

produites, utilisées et/ou importées sur le marché européen. Toutefois, après la date limite finale pour l'inscription de substances en quantité supérieure à 1 000 kg selon le REACH, aucun PFHxS ou substance apparentée n'a été enregistrée (base de données ECHA), ce qui signifie que ces substances ne sont plus produites ou utilisées dans l'Union européenne au-delà d'une tonne. De plus, il convient de noter que le PFHxS, ses sels et de nombreux composés apparentés ont été inscrits sur les listes de nombreux inventaires nationaux de substances chimiques (voir UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4, tableau 2 et annexe 1), ce qui indique que des produits contenant ces substances ont été produits, importés et/ou utilisés dans le passé ou le sont encore à l'heure actuelle. Auparavant, 3M était probablement le premier fabricant mondial de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés, avec une production annuelle d'environ 227 tonnes de PFHxSF aux États-Unis en 1997 (3M, 2000a) ; en 2000-2002, 3M a cessé sa production de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés (3M, 2000a). Parmi les autres fabricants ou fournisseurs passés et/ou actuels de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés, on compte au moins Miteni en Italie (Miteni, 2018) ainsi que Hubei Hengxin (Hengxin, 2018), Wuhan Defu (Defu, 2018), Wuhan Yangtze River (Yangtze River, 2018), Wuhan Fengfan (Huang et al., 2015), Shanghai Vatten (Vatten, 2018 ; Huang et al., 2015) et Time Chemical (Time, 2018) en Chine.

30. En 2016, Fu et al. ont rapporté que les volumes approximatifs de production annuels de SPFO et de PFHxS à l'usine chimique de Hengxin (Yingcheng, province de Hubei, Chine) étaient de 60 et 0 tonnes en 2008, respectivement. Sa production de SPFO ayant considérablement baissé à la suite de la réglementation de cette substance par la Convention de Stockholm en 2009, elle s'est tournée vers le PFHxS. C'est ainsi qu'en 2009, 2010 et 2011, sa production de SPFO a été de 30, 10 et 10 tonnes, et celle de PFHxS de 10, 10 et 30 tonnes, respectivement. En outre, il a été signalé qu'en 2012, elle a augmenté sa production annuelle de SPFO à 65 tonnes et abandonné la production de PFHxS face aux exigences en évolution constante du marché. En parallèle, la synthèse d'agents de finissage pour textiles à base de PFHxS s'est poursuivie en 2012, en utilisant les réserves de PFHxS (Fu et al., 2016).

31. En s'appuyant sur des rapports d'étude de marché pour le PFHxS (n° CAS : 355-46-4) et le PFHxSF (n° CAS : 423-50-7), sur l'examen de publications revues par des pairs, sur d'autres sources d'information publiques et sur les consultations des parties prenantes, l'Agence norvégienne pour l'environnement (rapport M-961/2018) a mené un projet visant à faire la lumière sur les sources de PFHxS dans l'environnement. Des informations concernant la production et l'utilisation mondiales de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés et leur présence dans les biens de consommation ont été collectées. Il est ressorti de l'ensemble des sources d'information évaluées, ainsi que de la consultation des parties prenantes, telles que les fabricants et les producteurs potentiels de biens de consommation, qu'il existe un manque d'informations accessibles au public concernant les volumes de production et la description des utilisations spécifiques du PFHxS et des composés apparentés pour chaque produit. Un manque de volonté de la part des parties prenantes de communiquer ces informations a également été observé. En outre, la qualité des rapports d'étude de marché est sujette à caution et ne couvrirait pas les producteurs mondiaux, seuls deux producteurs chinois étant pris en compte dans ces derniers. Les données relatives à la production ou aux importations passées de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés aux États-Unis sont tirées de la base de données nationale (« Inventory Update Reporting Database ») établie au titre de la loi sur le contrôle des substances toxiques (Toxic Substances Control Act (TSCA)) et résumées dans le tableau 3 ci-dessous. De plus, d'après une enquête effectuée par l'OCDE en 2004, des quantités supérieures à 4 000 kg de PFHxSF, 1 500 kg de PFHxS, et 600 kg de FHxSA ont été produites en 2003 en Italie (OCDE, 2005). De même, les deux enquêtes ultérieures menées par l'OCDE ont signalé la production d'une certaine quantité de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés, mais sans fournir d'informations sur leurs volumes et lieux de production respectifs (OCDE, 2006, 2010).

**Tableau 3. Aperçu des sels de PFHxS et des composés apparentés au PFHxS fabriqués ou importés aux États-Unis (source : ' US TSCA Inventory Update Reporting)**

Numéro CAS	Substance chimique	Années de déclaration (en tonnes)				
		1986	1990	1994	1998	2002
423-50-7	PFHxSF	4,5-226	4,5-226	Pas de rapports	4,5-226	Pas de rapports
3871-99-6	PFHxSK	Pas de rapports	4,5-226	Pas de rapports	Pas de rapports	Pas de rapports
34455-03-3	EtFHxSE	4,5-226	4,5-226	4,5-226	4,5-226	Pas de rapports
50598-28-2	Dérivé de FhxSA	Pas de rapports	4,5-226	4,5-226	4,5-226	10 – 500
68555-75-9	MeFHxSE	4,5-226	4,5-226	4,5-226	4,5-226	Pas de rapports
67584-57-0	MeFHxSE-acrylate	4,5-226	4,5-226	4,5-226	4,5-226	Pas de rapports

38850-58-7	Dérivé de FhxSA	4,5–226	> 226–450	4,5–226	Pas de rapports	Pas de rapports
73772-32-4	Dérivé de FhxSA	Pas de rapports	Pas de rapports	Pas de rapports	4,5–226	Pas de rapports
68815-72-5	Ester de PFHxS	4,5–226	4,5–226	4,5–226	4,5–226	Pas de rapports

32. Bien qu'ils ne soient fabriqués que dans un nombre limité de pays, le PFHxS, ses sels et les composés apparentés se retrouvent dans le monde entier par suite du commerce de produits contenant ces substances, en particulier certaines mousses à formation de pellicule aqueuse (AFFF) de l'ancienne génération, précédemment appelées « AFFF à base de SPFO » (pour plus de détails concernant de tels produits, voir la section qui suit).

### 2.1.2 Utilisations

33. Du fait de la stabilité thermique et chimique et des propriétés hydrophobes et oléophobes du groupe perfluoroalkyle ( $C_nF_{2n+1}$ ), le PFHxS, ses sels et les composés apparentés peuvent être utilisés en tant qu'agents tensioactifs et/ou de protection de surface efficaces. Le PFHxS est présent à des quantités élevées dans l'environnement et est utilisé en remplacement du SPFO (Agence suédoise des produits chimiques, KEMI 2015 ; Chen *et al.*, 2018a). D'après les informations récemment obtenues par l'Agence norvégienne pour l'environnement (M-961/2018) et issues d'autres sources publiques, le PFHxS, ses sels et les composés apparentés ont été utilisés de manière intentionnelle dans les applications suivantes, au minimum : 1) AFFF anti-incendie ; 2) revêtements métalliques ; 3) textiles, cuir et capitonnage ; 4) agents de polissage et produits de nettoyage/lavage ; 5) revêtements, imprégnation/imperméabilisation (pour une protection contre l'humidité, les champignons, etc.) ; et 6) dans la fabrication de dispositifs électroniques et de semi-conducteurs. En outre, d'autres utilisations potentielles incluent les pesticides et les retardateurs de flamme. On trouvera ci-après une description plus approfondie de ces utilisations identifiées et potentielles. De plus, il convient de noter que des informations sur les volumes et les utilisations de nombreux PFHxS, sels de cet acide et composés apparentés ont été communiquées aux autorités compétentes au Danemark, en Suède et en Norvège, mais la plus grande partie de ces informations a été déclarée informations commerciales confidentielles (SPIN, 2018 ; Agence norvégienne pour l'environnement M-961/2018).

#### AFFF anti-incendie

34. Par le passé, 3M a utilisé le PFHxS dans la production de ses formulations d'AFFF (Olsen *et al.*, 2005). Selon Olsen *et al.*, 3M produisait du PFHxS (ou PFHS) en tant qu'élément de départ pour la fabrication de composés incorporés dans les mousses anti-incendie, information qui cadre avec les brevets déposés par cette entreprise (3M, 1972, 1973, 1992) et par un autre ancien producteur possible (examiné dans Agence norvégienne pour l'environnement M-961/2018). 3M (1992) indique notamment que des composés apparentés au PFHxS et du SPFO ont probablement été utilisés dans les mêmes formulations d'AFFF, à savoir celles précédemment appelées « AFFF à base de SPFO » (par exemple le FC-600). Cette information concorde avec les résultats de l'analyse des formulations d'AFFF, dont quelques-unes d'anciennes générations, qui montrent qu'elles contiennent des composés apparentés au PFHxS (D'Agostino *et al.*, 2014 ; Barzen-Hanson *et al.*, 2017 ; Place et Field, 2012 ; Backe *et al.*, 2013) et du PFHxS à des concentrations de  $820 \pm 140$  mg/kg (Vecitis *et al.*, 2010), 370 mg/L (Herzke *et al.*, 2012), 500–1 400 mg/L (Houtz *et al.*, 2013), 20,0–1 330 mg/L (Weiner *et al.*, 2013), 760–1 700 mg/L (Backe *et al.*, 2013) et 0,2–1 025,5 mg/kg (Favreau *et al.*, 2017). Elle est également corroborée par les concentrations dans l'environnement mesurées sur les sites d'impact des AFFF (Backe *et al.*, 2013 ; Houtz *et al.*, 2013 ; Baduel *et al.*, 2017 ; Barzen-Hanson *et al.*, 2017 ; Bräunig *et al.*, 2017 ; Lanza *et al.*, 2017) et les taux sériques relevés chez des pompiers (Jin *et al.*, 2011 ; Rotander *et al.*, 2015), qui font apparaître des niveaux de PFHxS comparables ou supérieurs à ceux de SPFO et, dans certains cas, des niveaux élevés de composés apparentés au PFHxS. Il est possible que ces « AFFF à base de SPFO » contenant des composés apparentés au PFHxS aient été abandonnées après que 3M en a cessé la production mondiale en 2000–2002 (3M, 2000a), mais la production par des sociétés autres que 3M ne peut être exclue. Par ailleurs, il se peut qu'il reste d'importants stocks de telles AFFF d'anciennes générations à travers le monde (ONU-Environnement, 2011 ; Zushi *et al.*, 2017). De plus, Shanghai Vatten a récemment développé et commercialisé au moins un nouvel agent tensioactif amphotère apparenté au PFHxS pour les extincteurs à mousse chimique (Vatten, 2018 ; Huang *et al.*, 2015).

#### Revêtements métalliques

35. Un certain nombre de brevets (Dainippon, 1979, 1988 ; 3M, 1981 ; Hengxin, 2015) autorisant l'utilisation du PFHxS, ses sels et les composés apparentés dans les revêtements métalliques comme traitements anti-buée ont été identifiés, donnant à penser que cette utilisation peut avoir eu lieu. Il est probable que le sel de potassium de PFHxS ait été commercialisé au moins par Hubei Hengxin en Chine pour la métallisation (Hengxin, 2018). En outre, il convient de noter que la fabrication

(y compris l'importation) ou la transformation d'un sel de PFHxS (acide tridécafluorohexane sulfonique, combiné avec du 2,2'-iminodiéthanol (1:1) ; n° CAS : 70225-16-0) en vue de son utilisation en tant que composant d'un agent de gravure, notamment un agent tensioactif ou un supprimeur de fumée, utilisé dans le processus d'application de revêtement métallique pour produire des dispositifs électroniques, ne doit pas être considéré comme une nouvelle utilisation importante devant être notifiée au titre de la Règle relative à de nouvelles utilisations importantes de l'Agence américaine pour la protection de l'environnement concernant les sels d'acide perfluoroalkylsulfonique et -carboxylique à longue chaîne (US EPA, 2013).

### **Textiles, cuir et capitonnage**

36. Traditionnellement, 3M a utilisé des composés apparentés au PFHxS dans certains de ses produits du marché secondaire (post-production) pour la protection des moquettes (Olsen *et al.*, 2005), comme par exemple les agents protecteurs de moquettes et garnitures contenant du FC-228 (ITEM, 2004). Ceci concorde avec les taux sériques mesurés, plus élevés pour le PFHxS (comprises entre 27,5 et 423 ng/mL) que pour le SPFO (comprises entre 15,2 et 108 ng/mL), ainsi qu'avec les niveaux très élevés de PFHxS mesurés dans la poussière et les moquettes chez un ménage canadien, dont les moquettes avaient été traitées huit fois avec des formulations Scotchgard en l'espace de 15 ans (Beeson *et al.*, 2012). Il est possible que de tels produits du marché secondaire pour la protection des moquettes et garnitures qui étaient produits par 3M aient été abandonnés après que l'entreprise en a cessé la production mondiale en 2000–2002 (3M, 2000a). Cependant, il a été indiqué que des agents de finition imperméabilisants pour textiles, à base de composés apparentés au PFHxS, ont récemment été mis au point au moins par Hubei Hengxin Chemical Co., Ltd. (n° CAS : 68259-15-4, (tridécafluoro-N-méthylhexanesulfonamide) ; n° CAS : 68555-75-9 (tridécafluoro-N-(2-hydroxyéthyl)-N-méthylhexanesulfonamide) ; et n° CAS : 67584-57-0, (2-[méthyl[(tridécafluorohexyl)sulfonyl]amino]éthyl acrylate)) et par Wuhan Fengfan Surface Engineering Co. Ltd. en Chine (Huang *et al.*, 2015 ; Hengxin, 2018), en tant que solutions de remplacement des composés à base de SPFO (Huang *et al.*, 2015). Les activités industrielles utilisant des agents imperméabilisants en C-6 pour les textiles dans la région du lac Tai en Chine pourraient être une source de PFHxS dans les endroits où une production et une utilisation récentes de PFHxS en tant que solution de remplacement du SPFO et de l'APFO ont été signalées (Ma *et al.*, 2017).

### **Agents de polissage et produits de nettoyage/lavage**

37. Il a été indiqué qu'un composé apparenté au PFHxS (n° CAS : 67584-53-6, [N-Éthyl-N-(tridécafluorohexyl) sulfonyl]glycine, sel de potassium) a été utilisé dans des agents de polissage et de nettoyage/lavage, tout au moins entre 2000 et 2015 au Danemark, en Norvège et en Suède, les volumes d'utilisation ayant été déclarés informations commerciales confidentielles (SPIN, 2018). Par exemple, les produits FCP102 Floor Sealer et FCP300 Duro Gloss Floor Sealer & Finish de la marque Fritztile contiennent ce composé (Fritztile, 2018a,b).

### **Revêtements et imprégnation/imperméabilisation**

38. L'utilisation d'un composé apparenté au PFHxS (n° CAS : 67584-61-6, 2-[Méthyl[(tridécafluorohexyl) sulfonyl]amino]éthyl méthacrylate) a été signalée dans des agents d'imprégnation/imperméabilisation pour assurer une protection contre l'humidité, les champignons, etc. dans au moins quatre produits entre 2003 et 2009 au Danemark (SPIN, 2018).

### **Fabrication de semiconducteurs**

39. Lors de la treizième réunion du Comité d'étude des polluants organiques persistants en 2017, un représentant de l'industrie a fait observer que le PFHxS, ses sels et les composés apparentés sont actuellement utilisés en remplacement du SPFO, de l'APFO et des composés apparentés dans l'industrie des semiconducteurs. Ces renseignements sont confirmés par des informations publiées indiquant que le PFHxS est utilisé dans l'industrie des semiconducteurs dans la province chinoise de Taïwan (Lin *et al.*, 2010). Le PFHxS (133–330 ng/L), conjointement avec le SPFO (128–670 ng/L), était l'un des principaux contaminants sur le site de déversement des effluents aquatiques d'une usine de fabrication de semiconducteurs. Les deux PFSA sont présents dans les effluents en quantités comparables, ce qui montre que le PFHxS est l'une des principales substances dans ce processus et que sa présence sur ce site n'est pas non intentionnelle.

### **Autres utilisations potentielles**

40. Hubei Hengxin a commercialisé le sel de potassium de PFHxS et des composés apparentés (n° CAS : 68259-15-4, tridécafluoro-N-méthylhexanesulfonamide) pour des utilisations potentielles en tant que retardateur de flamme et dans des pesticides, respectivement (Hengxin, 2018). Le PFHxS a par ailleurs été détecté dans des matériaux d'emballage de denrées alimentaires (Schneider *et al.*, 2017).

Des informations ont également été fournies concernant l'utilisation de PFHxS dans une société qui met au point, fabrique et distribue des produits d'imagerie analogique et numérique (communication faite par les Pays-Bas aux travaux intersessions sur les APFO, 2018).

### 2.1.3. Rejets dans l'environnement

41. À ce jour, peu de recherches ont été menées pour étudier spécifiquement les rejets de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés dans l'environnement, avec pour conséquence un manque d'informations quantitatives sur ces rejets. Diverses études ont, cependant, détecté l'omniprésence du PFHxS dans l'environnement (pour plus de détails, voir ci-dessous la section « Niveaux et tendances dans l'environnement »). La présence de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés dans l'environnement est due à leur production, utilisation et élimination par les êtres humains, puisque ces substances n'existent pas dans la nature. Il est probable que le PFHxS, ses sels et les composés apparentés produits de manière non intentionnelle, qui sont des sous-produits contenus dans le SPFO, ses sels et les composés apparentés, aient les mêmes voies de rejet que le SPFO, ses sels et les composés apparentés respectifs décrits précédemment de manière approfondie (3M, 2000b ; ONU-Environnement, 2006). Ceci cadre avec des études récentes menées sur l'identification des sources du PFHxS présent dans des échantillons d'eaux souterraines (n=102) provenant de zones non industrielles en Chine et des échantillons d'eau de boisson prélevés aux États-Unis (n=36977), et montre que le PFHxS s'agglomérait/était conjointement présent avec le SPFO. Par conséquent, pour ces sites, il se peut que le PFHxS provienne de sources similaires à celles dont provient le SPFO, à savoir les AFFF, les applications de pesticides, les lixiviats de décharge et les effluents de stations d'épuration des eaux usées (Wei *et al.*, 2018 ; Guelfo et Adamson *et al.*, 2018). Cependant, cela n'était pas le cas dans une étude réalisée par Ma *et al.*, (2018), dans laquelle les niveaux de PFHxS étaient supérieurs aux niveaux de SPFO dans le lac Tai (Ma *et al.*, 2018). Cette augmentation du taux de PFHxS était liée à la production et à l'utilisation de PFHxS en tant que solution de remplacement, du fait de la réglementation récente du SPFO (et des APFO et composés apparentés) (Ma *et al.*, 2018). Selon un rapport sur les concentrations dans les cours d'eau en Chine, paru récemment, les charges estimatives de PFHxS y étaient de 21,6 tonnes en 2016, contre 0,09 tonne en 2013 (Pan *et al.*, 2018).

42. En outre, comme pour l'APFO, le SPFO et leurs composés apparentés (3M, 2000b ; ONU-Environnement, 2006, 2016), le PFHxS et ses composés apparentés produits de manière intentionnelle sont susceptibles d'être libérés à tous les stades de leur cycle de vie : en effet, des rejets peuvent se produire au moment de leur production, au stade d'assemblage en un produit commercial, pendant la distribution et l'utilisation par l'industrie ou par les consommateurs, ainsi qu'au niveau des installations de traitement des déchets telles que les décharges et les stations d'épuration des eaux usées (Shafique *et al.*, 2017), notamment en cas d'épandage de boues d'épuration contaminées comme amendement. Les études montrent que le PFHxS reste relativement inchangé au cours des étapes successives de traitement (Kunacheva *et al.*, 2011, Thompson *et al.*, 2011). En outre, les composés apparentés au PFHxS peuvent être transformés en PFHxS dans l'environnement et les biotes (pour plus de détails, voir ci-dessous la section sur les précurseurs du PFHxS et la dégradation).

43. Dans une étude, le PFHxS s'est révélé être la principale PFAS contenue dans les effluents finaux d'une usine de semi-conducteurs produisant une quantité de déchets estimée à plus de 5 000 tonnes/jour. La masse correspondante de PFHxS générée chaque jour par le processus de fabrication était estimée à plus de 0,67 kg (Lin *et al.*, 2009). Dans cette même étude, l'analyse de la teneur en PFAS des effluents bruts d'une usine de matériel électronique/opto-électronique a toutefois montré qu'ils contenaient principalement de l'APFO, et que le PFHxS n'était présent qu'à de faibles niveaux.

44. La contribution respective des différentes étapes à l'ensemble des rejets tout au long du cycle de vie, et dans les milieux récepteurs de l'environnement, peut varier en fonction des composés et des applications. En général, les processus de fabrication représentent une source majeure de rejets de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés dans l'environnement local, comme l'illustrent les concentrations élevées de PFHxS dans l'eau et chez la population à proximité d'une usine de production dans le Minnesota, aux États-Unis (Oliaei *et al.*, 2012). En outre, certaines utilisations de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés peuvent produire des rejets directs dans l'environnement. Par exemple, l'utilisation d'AFFF adaptés à l'entraînement à la lutte contre l'incendie et les incidences réelles, ainsi que les rejets accidentels, contribuent de manière substantielle à la quantité de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés aboutissant dans l'environnement (par exemple, Backe *et al.*, 2013 ; Houtz *et al.*, 2013 ; Ahrens *et al.*, 2015 ; Baduel *et al.*, 2017 ; Barzen-Hanson *et al.*, 2017 ; Bräunig *et al.*, 2017 ; Lanza *et al.*, 2017). Certaines autres utilisations du PFHxS, de ses sels et des composés apparentés peuvent en revanche conduire à des rejets dans l'environnements intérieur, par exemple via la poussière (Agence norvégienne pour

l'environnement, rapport M-806/2017c), à l'exemple de ceux produits par les moquettes traitées (Beesoon *et al.*, 2012).

## 2.2. Devenir dans l'environnement

### 2.2.1 Persistance

45. Certaines caractéristiques sont valables pour l'ensemble du groupe des PFAS, et donc également pour le PFHxS : électronégativité élevée, polarisabilité faible, et de fortes énergies de liaison font des alcanes hautement fluorés des composés organiques extrêmement stables. Au vu de la persistance de toutes les autres PFAS, on peut supposer que le PFHxS est également persistant, ce qui a été la conclusion de l'Union européenne lorsque le PFHxS a été identifié comme substance très persistante et très bioaccumulable. Cette conclusion était fondée sur les connaissances concernant la stabilité des liaisons C-F et les extrapolations (ECHA, 2017c) à partir des propriétés du SPFO et de l'APFO (ECHA, 2017a, b).

46. Les PFAS sont très résistantes à la dégradation chimique, thermique et biologique du fait de leurs liaisons C-F fortes (Kissa, 2001), cette résistance à la dégradation les rendant persistantes dans l'environnement. La stabilité des PFAS a été décrite de manière approfondie (Siegemund *et al.*, 2000 cité dans ECHA, 2017a). Lorsque toutes les valences d'une chaîne de carbone sont saturées de fluor, le squelette carboné se tord hors de son plan, prenant la forme d'une hélice, et cette structure le protège des attaques chimiques. Plusieurs autres propriétés de la liaison carbone-fluor contribuent au fait que les alcanes hautement fluorés sont les composés organiques les plus stables, grâce notamment à leur polarisabilité et leurs énergies de liaison élevées, qui augmentent à mesure que la substitution par le fluor augmente. L'influence du fluor est la plus forte dans les composés hautement fluorés et perfluorés (Siegemund *et al.*, 2000 cité dans ECHA, 2017a).

47. Les données expérimentales concernant la persistance du PFHxS sont très rares. Cependant, dans une étude de terrain sur la photolyse du PFHxS en milieu aqueux, réalisée à haute altitude sur les monts Mauna et Tateyama, aucune photolyse n'a été observée pour le PFHxS après respectivement 106 et 20,5 jours d'exposition (Taniyasu *et al.*, 2013 ; Wang *et al.*, 2015a).

48. On trouve du PFHxS dans le sol, l'eau et divers biotes (voir UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4, tableaux 1.1 – 1.5) à proximité des aires d'entraînement à la lutte contre l'incendie du fait de l'utilisation passée (et actuelle) de mousses contenant du PFHxS (Braunig *et al.*, 2017 ; Filipovic *et al.*, 2015). Bien qu'aucune étude n'ait été menée sur leur dégradation, les résultats montrent que le PFHxS est persistant et ne subit pas de dégradation abiotique ou biotique significative dans des conditions environnementales normales après utilisation d'AFFF.

49. Il n'existe pas de données expérimentales disponibles concernant la biodégradation du PFHxS dans l'eau ou le sol. La biodégradation de l'analogue structurel SPFO a été évaluée dans un certain nombre de tests dans plusieurs études. La biodégradation aérobie a été testée dans des boues d'épuration activées, des cultures de sédiments et des cultures de sols (ECHA, 2017a). La biodégradation anaérobie a été testée dans des boues d'épuration. Le SPFO n'a montré aucun signe de biodégradation dans aucun de ces tests (UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.5). La classification « très persistant » (vP, selon les critères de persistance dans l'eau, dans les sédiments et dans le sol énoncés dans le règlement REACH ([https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r11\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en.pdf)), qui sont similaires aux critères de persistance figurant dans l'Annexe D de la Convention de Stockholm attribuée à l'APFO a également été confirmée (ECHA, 2013). En outre, Quinete *et al.* (2010) ont démontré que l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS) n'est pas biodégradable et devrait être un produit de transformation hautement stable, en lequel plusieurs précurseurs finissent par se dégrader (Quinete *et al.* 2010 ; D'Agostino *et al.* 2017 ; Wang *et al.*, 2013). De plus, les résultats d'un essai de biodégradabilité immédiate du sulfonate de perfluorobutane effectué conformément aux Bonnes pratiques de laboratoire, communiqués par le Japon dans un document de séance, montrent que le PFBS n'est pas immédiatement biodégradable. La mesure de la DBO et l'analyse chimique de la substance parente, effectuées dans le cadre de cette étude, ne faisaient apparaître aucune biodégradation. La stabilité des PFSA étant généralement basée sur la stabilité de la chaîne de carbone fluorée, on peut également conclure qu'aucune biodégradation du PFHxS ne devrait se produire, que ce soit dans l'eau, dans le sol ou dans les sédiments (ECHA, 2017a).

50. De multiples études d'évaluation menées en Australie sur une gamme de PFAS, y compris les homologues C4 et C8 du PFHxS, n'ont trouvé aucune preuve d'un potentiel de biodégradation, d'hydrolyse ou de photolyse en milieu aqueux dans des conditions ambiantes normales (NICNAS, 2017a ; 2017b ; 2017c).

51. Il y a lieu de penser que le PFHxS ne se dégrade ni par hydrolyse, ni par photolyse, ni par voie biologique. Comme les autres PFAS, il se révèle difficile à éliminer dans les installations de traitement des eaux usées (ministère danois de l'Environnement, 2015). En se fondant sur la méthode des extrapolations, on peut induire des conclusions appliquées à la persistance des PFBS, SPFO et APFO, que le PFHxS n'est pas dégradé dans des conditions naturelles et qu'il est très persistant dans l'eau, dans le sol et dans les sédiments.

### 2.2.2 Présence de composés apparentés au PFHxS et dégradation

52. Une évaluation théorique des voies de dégradation abiotiques en PFHxS a été effectuée (Agence norvégienne pour l'environnement, 2017a, M-792/2017). Sur la base des données disponibles concernant la dégradation des précurseurs du PFBS et du SPFO, il peut être escompté que les précurseurs du PFHxS se dégradent en PFHxS dans l'environnement. Les résultats de cette étude ont indiqué que les substances contenant le groupe fonctionnel  $C_6F_{13}SO_2$  sont susceptibles de subir une dégradation abiotique entraînant le rejet de PFHxS et de PFCA en  $C_6$ . Cependant, on peut s'attendre, par comparaison avec les études menées sur la dégradation du SPFO, à ce que les produits majeurs de la dégradation abiotique soient plutôt des PFCA (PFHxA) que du PFHxS (10:1) (Agence norvégienne pour l'environnement, 2017a, M-792/2017 et références citées), et que les produits majeurs de la dégradation biotique soient au contraire presque exclusivement du PFHxS (Wang *et al.*, 2014).

53. Les méthodes d'analyse visant à identifier et quantifier les composés apparentés au PFHxS (par exemple, les sulfonamides perfluorohexane (FHxSA)) sont à ce jour très limitées. Deux études utilisant une analyse non ciblée ont détecté des FHxSA dans de l'eau souterraine contaminée par des AFFF, dans d'anciens AFFF de 3M, et dans des biens de consommation ainsi que dans l'eau potable (Barzen-Hanson *et al.*, 2017 ; Kabore *et al.* 2018). Bien que ces données ne soient pas quantitatives, elles montrent que des précurseurs du PFHxS ont été utilisés, qu'ils sont présents dans l'environnement, et que l'exposition humaine peut avoir lieu par le biais de l'eau de boisson. D'après une étude récente menée par D'Agostino et Mabury, 2017, les précurseurs du PFHxS sont largement présents dans les eaux de surface ayant pâti de l'urbanisation et contaminées par des AFFF au Canada. Du FHxSA a été détecté dans l'eau de surface sur des sites impactés par des AFFF et des sites sans sources connues de FHxSA (D'Agostino et Mabury, 2017). Le FHxSA était omniprésent dans l'ensemble des eaux urbaines, mais à des taux nettement inférieurs aux taux des eaux impactées par des AFFF. L'étude ne révèle pas si le FHxSA détecté résultait d'une utilisation directe de FHxSA ou d'une utilisation indirecte non intentionnelle due à la contamination, mais les auteurs concluent que ces précurseurs sont présents dans les eaux de surface ayant pâti de l'urbanisation et contaminées par des AFFF au Canada et qu'ils ont, à ce jour, rarement été étudiés (D'Agostino et Mabury, 2017). Cependant, le FHxSA a été détecté précédemment dans des AFFF ainsi que dans de l'eau, des sols et des solides aquifères impactés par des AFFF (Houtz *et al.*, 2013 ; McGuire *et al.*, 2014) et dans l'eau du robinet au Canada, aux États-Unis, en Côte d'Ivoire et en Chine (Kabore *et al.*, 2018).

54. Une étude réalisée dans le nord de la Suède a montré que la concentration de PFHxS augmentait sur une période de 1 à 14 jours dans un manteau nival pendant la fonte saisonnière. En outre, les concentrations de PFHxS détectées à différentes profondeurs étaient les plus élevées dans la couche la plus profonde (Codling *et al.*, 2014). La raison de cette augmentation pendant la fonte est inconnue, mais une explication possible est que des précurseurs du PFHxS, transportés par l'air, précipitent localement et se photodégradent en PFHxS pendant la fonte des neiges (Codling *et al.*, 2014). Meyer *et al.*, 2011, ont également observé ce phénomène d'enrichissement dans le manteau nival en fonte d'un bassin hydrographique urbain à Toronto au Canada. Le devenir du PFHxS et/ou de ses précurseurs pendant la maturation du manteau nival et le rejet durant les périodes de fonte pourraient par conséquent influencer sur leur charge dans les eaux de surface et souterraines. En outre, dans une étude néerlandaise, du PFHxS était détecté dans des eaux de pluie infiltrées et les auteurs suggéraient que la présence de PFHxS pouvait être due à la dégradation de précurseurs dans l'atmosphère (Eschauzier *et al.*, 2010).

55. Divers biens de consommation (textiles, papiers, moquettes, etc.) et emballages contenant des PFAS et des précurseurs de PFAS sont envoyés aux décharges municipales à la fin de leur durée de vie utile. D'après une étude récente, des PFAS sont systématiquement détectés dans les lixiviats de décharges, les PFAS (C4–C7) étant les plus abondantes, ce qui peut indiquer non seulement une plus grande mobilité de ces substances, mais aussi une tendance à privilégier les substances à chaîne plus courte (Hamid *et al.*, 2018). De plus, les PFAS C4–C7 sont plus facilement libérées et susceptibles de se lixivier des décharges en raison de leur hydrosolubilité plus élevée et de leur log Koc plus faible que les PFAS à plus longue chaîne (Guelfo & Higgins, 2013). Après leur mise en décharge, les déchets laissent échapper, par lixiviation aussi bien biologique qu'abiotique, des PFAS provenant soit de la dégradation (biologique ou abiotique) de précurseurs de ces substances ou de l'utilisation directe de PFAS telles que le PFHxS ou le SPFO (Allred *et al.*, 2015). Dans une étude effectuée par Allred *et al.*,



2014, plusieurs précurseurs du PFHxS (FHxSAA, MeFHxSAA, EtFHxSAA) ont été détectés dans des lixiviats de décharges, ce qui indique que ces précurseurs et/ou leurs composés parents peuvent avoir été utilisés dans diverses applications, vu que les décharges contenaient des déchets ménagers et commerciaux, des déchets de construction et de démolition, des biosolides de stations d'épuration des eaux usées, ainsi que des déchets industriels non dangereux. La détection de précurseurs du PFHxS concorde avec celle de précurseurs du PFBS et du SPFO dans d'autres matrices (voir section 2.2.4 ; Stock et al., 2007 ; Del Vento et al., 2012 ; Dreyer et al., 2009). Une étude des eaux usées et des boues d'épuration en amont et en aval de stations d'épuration a établi une augmentation de la teneur massique nette en PFHxS entre les affluents et les effluents, sur le site de trois stations d'épuration différentes en Suède, ce qui suggère que la dégradation des précurseurs pendant le traitement peut contribuer à la contamination de l'environnement par le PFHxS (Eriksson et al., 2017).

56. L'application de la méthode des extrapolations (voir section 1.) et les résultats d'études menées sur d'autres PFAS indiquent que les composés apparentés au PFHxS peuvent se dégrader en PFHxS dans l'environnement. Les données disponibles concernant la biodégradation de l'alcool C8N-éthylperfluorooctanesulfonamidoéthyle (n° CAS : 1691-99-2) démontrent une conversion, le produit final de la biodégradation étant le SPFO (Hekster, et al., 2002 ; Martin, et al., 2010). On peut s'attendre à ce que d'autres substances contenant le groupe des perfluorooctanesulfonates soient susceptibles de subir un processus de biotransformation similaire (Martin, et al., 2010). En outre, les données disponibles pour l'alcool C4N-méthylperfluorobutanesulfonamidoéthyle (n° CAS : 34454-97-2) indiquent un potentiel de dégradation atmosphérique en PFBS par le biais d'une oxydation par les radicaux hydroxyle (Deon, et al., 2006 ; Martin, et al., 2010). De plus, il est prévisible que le PFBS soit un produit de transformation hautement stable, en lequel plusieurs précurseurs finissent par se dégrader (Quinete et al. 2010 ; D'Agostino et Mabury, 2017 ; Wang et al., 2013 ; Agence norvégienne pour l'environnement, 2017a, M-792/2017).

### 2.2.3 Bioaccumulation et toxicocinétique

57. En raison des propriétés tensioactives du PFHxS, la mesure expérimentale de son log K<sub>ow</sub> est impossible, car il est à prévoir que la substance forme plusieurs couches dans un mélange octanol/eau (OECD, 2002 ; 2006 ; Conder et al., 2008). En outre, le PFHxS est relativement hydrosoluble et il a été démontré qu'il se lie de préférence aux protéines dans le foie et le sang (Jones et al., 2003 ; Ahrens et al., 2009 ; Martin et al., 2003 ; Goeritz et al., 2013). Par conséquent, le log K<sub>ow</sub> ne convient pas pour décrire le potentiel de bioaccumulation du PFHxS et des composés apparentés. Même si les FBC et FBAC signalés pour le PFHxS sont inférieurs au critère minimum de 5 000, (Martin et al., 2003 ; Yeung et Mabury, 2013 ; Kwadijk et al., 2010 ; Casal et al., 2017 ; Ng et Hungerbühler, 2014 ; Naile et al., 2013), le critère minimum pour les FBC et FBAC ne convient pas dans le cas du PFHxS, puisque celui-ci ne suit pas le comportement traditionnel des composés hydrophobes s'accumulant de préférence dans les tissus adipeux (UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8). Comme il a été mentionné plus haut, le PFHxS se lie de préférence aux protéines dans l'organisme et, du fait de sa solubilité dans l'eau, devrait être rapidement excrété par perméation au niveau des branchies chez les organismes à respiration branchiale tels que les poissons (Martin et al., 2003 ; Goeritz et al., 2013).

58. Des études sur l'absorption du PFHxS présent dans le sol par des vers de terre ont également été réalisées. Dans ces études, la faible bioaccumulation dans les vers de terre était indiquée par des facteurs d'accumulation biote-sol (Zhao et al., 2013 ; 2014). En outre, il a également été signalé que les PFSA peuvent être absorbés par les racines des plantes d'un sol artificiellement chargé, selon l'ordre suivant : SPFO>PFHxS>PFBS (Felizeter et al., 2012).

59. Certains facteurs comme, par exemple, la forte bioaccumulation chez d'autres espèces, ainsi que les données de surveillance indiquent que le potentiel de bioaccumulation du PFHxS est suffisant pour justifier son examen dans le cadre de la Convention de Stockholm. Les FBA et les FAT tiennent explicitement compte de la bioamplification due au transfert trophique lorsque la concentration de la substance dans un organisme est supérieure à celle dans l'organisme situé à un niveau inférieur de la chaîne alimentaire (examiné par Conder et al., 2012). Comme il a été examiné dans le dossier proposant la substance pour inscription (UNEP/POPS/POPRC.13/4), un certain nombre d'études ont indiqué des FBA supérieurs à 1. Des recherches menées sur la bioamplification chez certaines espèces de différentes régions arctiques, y compris l'Arctique européen et l'Arctique canadien, ont indiqué des FBA compris entre 6,9 et 22 (Haukås et al., 2007 ; Routti et al., 2016 ; Tartu et al., 2017). En outre, Houde et al., 2006, ont étudié l'accumulation de PFHxS dans le réseau trophique des proies de grands dauphins à deux endroits différents aux États-Unis et la fourchette des FBA allait de 1,8 à 14. De plus, dans le dossier SVHC (ECHA, 2017a), les auteurs ont calculé, en se basant sur les travaux de Riget et al., 2013, un FBA de 16,7 pour la chaîne alimentaire ours polaire-phoque annelé. Les données de surveillance révèlent également que les ours polaires présentent les plus forts taux de PFHxS de tous les animaux étudiés (Voir tableau 1.3 UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4).

60. Dans une étude menée sur des cochons nourris avec des aliments contenant du PFHxS à des concentrations connues, les FBA alimentaires calculés pour le PFHxS pour l'animal entier, la viande et le foie étaient respectivement de 20,1, 13,1 et 48 (Numata et al., 2014).

61. Un aperçu des valeurs de FBA obtenues dans les études susmentionnées est fourni dans le tableau 4. Les limites de ces études portant sur les FBA/FAT ont été analysées dans le dossier proposant la substance pour inscription (UNEP/POPS/POPRC.13/4). Le dossier SVHC examine également certaines des études menées sur la bioaccumulation, dont le détail figure dans le tableau 4 (ECHA, 2017a).

**Tableau 4. FBA et FAT disponibles provenant de différentes chaînes alimentaires et études de régime alimentaire**

Espèce/Réseau trophique	Tissu	FBA	FAT	Référence
Oiseau/Poisson (Arctique)	Foie	6,0–8,5		Haukås <i>et al.</i> , 2007
Ours polaire /Phoque annelé (Arctique)	Plasma	22		Calculés à partir de Routti et al., 2016, et Tartu et al., 2017
Dauphin/Poisson	Plasma/entier	1,8–14	Dauphin 0,2 ± 0,9 (plasma) Dauphin 0,1 ± 0,4 (entier)	Houde <i>et al.</i> , 2006
Poisson/Zooplankton	Entier	9,1–10		Houde <i>et al.</i> , 2006
Ours polaire /Phoque annelé (Arctique)	Foie	16,7		Riget <i>et al.</i> , 2013 (comme indiqué dans ECHA 2017a)
Poisson/Chironomidés	Filet/ entier	1,43–4,70		Babut <i>et al.</i> , 2017
Étude menées sur des cochons	Entier /viande/ Foie	13,1–48		Numata <i>et al.</i> , 2014
Benthique (sole/poisson plat/crabe/palourde et polychètes)	Entier		4,3	Munoz <i>et al.</i> , 2017
Bentho-pélagique(démersal : prédateurs supérieurs, loup de mer et maigre)	Entier		1,5	Munoz <i>et al.</i> , 2017

62. Les études portant sur l'amplification trophique du PFHxS dans les réseaux alimentaires sont limitées. Les FAT ont été estimés dans un réseau trophique marin, en utilisant des calculs basés sur les taux plasmatiques et sur les taux estimés pour le corps entier (Houde et al., 2006). Les chiffres obtenus se situaient dans une fourchette allant de 0,2 ± 0,9 à 0,1 ± 0,4 avec, toutefois, de fortes variations qui se traduisent par des erreurs types plus grandes que les FAT correspondants. Un certain nombre de facteurs peuvent influencer sur les résultats, notamment la température, la période de l'échantillonnage, le statut de reproduction, la migration, l'âge, et la méthode de calcul, qui peut porter sur un tissu ou sur le corps entier (Borgå et al., 2012 ; Franklin, 2016). Dans une étude récente, deux sous-réseaux trophiques estuariens interdépendants ont été examinés. Les FAT indiqués pour le PFHxS étaient de 4,3 dans le réseau benthique et de 1,5 dans le réseau bentho-pélagique (Munoz et al., 2017 ; voir tableau 4 ci-dessus).

63. Outre les FBA et les FAT, il est utile d'avoir également recours à la demi-vie d'élimination comme indicateur du potentiel de bioaccumulation qui devrait être considéré dans une évaluation de la valeur probante de bioaccumulation (Franklin, 2016). La demi-vie moyenne du PFHxS, du SPFO et du APFO chez l'homme est de 8,5, 5,4 et 3,8 ans, respectivement. La demi-vie du PFHxS est donc approximativement 1,5 fois plus longue que celle du SPFO. La demi-vie d'élimination a également été relevée chez d'autres espèces (Sundstrom et al., 2012). La demi-vie signalée du PFHxS chez les hommes est en moyenne de 8,5 ans (fourchette 2,2-27 ans) (Olsen et al., 2007). Toutefois, des estimations atteignant 35 ans ont été faites (voir le tableau 3 du document UNEP/POPS/POPRC.14/INF.4), la valeur la plus élevée parmi toutes les PFAS pour lesquelles des données sont disponibles. La demi-vie du PFHxS est comparable aux demi-vies d'élimination les plus longues enregistrées chez l'être humain pour les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT)/vPvB et POP connus, tels que certains polychlorobiphényles (PCB) (ECHA, 2017a). La demi-vie d'élimination sérique du PFHxS, du SPFO et de l'APFO a été mesurée chez 26 ouvriers à la retraite (22 hommes et 2 femmes) d'une usine de produits chimiques (Olsen et al., 2007). Cependant, les études pharmacocinétiques chez les espèces non humaines ont démontré que les demi-vies d'élimination sérique du PFHxS peuvent varier considérablement d'une espèce à l'autre (Sundstrom et al., 2012 ; Numata et al., 2014) et, dans certains cas, entre les sexes au sein d'une même espèce (Hundley et al., 2006 ; Sundstrom et al., 2012). Elles sont toutefois généralement beaucoup plus courtes que les demi-vies d'élimination sérique observées chez l'être humain. En outre, chez l'être humain, la menstruation chez les femmes ainsi que l'accouchement ont une incidence sur les temps

d'élimination sériques (Gomis et al., 2017).

64. Le caractère propre à chaque espèce et à chaque sexe de l'élimination du PFHxS est clairement manifeste dans l'étude menée par Sundstrom et al., 2012. L'élimination sérique y était étudiée chez des rats mâles et femelles, les résultats montrant que les femelles éliminaient le PFHxS beaucoup plus efficacement que les mâles. De plus, l'élimination du PFHxS semblait plus efficace chez les rats et les souris que chez les singes (Sundstrom *et al.*, 2012). Voir le tableau 3 (UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4) pour une comparaison des demi-vies. Le PFHxS se lie fortement aux protéines plasmatiques (Kim *et al.*, 2017 ; Jones *et al.*, 2003) et les études pharmacocinétiques ont révélé que certaines PFAS interagissent avec les protéines (par exemple l'albumine, les protéines de liaison aux acides gras du foie, les transporteurs d'anions organiques) et que leur élimination est fonction de l'espèce, du genre et de la longueur de chaîne (Andersen *et al.*, 2008 ; Ng et Hungerbuhler, 2014).

65. La capacité d'une substance chimique à se lier fortement aux protéines sanguines ainsi que la faible élimination et la lente excrétion via les urines ont récemment été proposées comme les meilleurs facteurs de prévisibilité d'un potentiel de bioaccumulation et d'une longue demi-vie de la substance (Tonnelier *et al.*, 2012). Dans une étude menée sur des cochons auxquels on administrait de la nourriture contaminée par des PFAS, c'est le PFHxS qui avait l'excrétion urinaire la plus lente et la demi-vie sérique la plus élevée parmi les PFAS étudiés (Numata *et al.*, 2014). En outre, le plasma sanguin contenait la plus grande quantité de PFHxS non excrété. Il est intéressant de noter que les études menées sur des vaches ont révélé un profil différent de répartition du PFHxS dans le sang, le foie et les tissus comestibles (Kowalczyk *et al.*, 2013). Chez les vaches laitières, les tissus musculaires contenaient les concentrations les plus élevées de PFHxS, indiquant une tendance moindre du PFHxS à s'accumuler dans le plasma qu'il n'a été observé chez les cochons (Numata *et al.*, 2014). En outre, dans l'étude sur les vaches laitières, le PFHxS était détecté dans les urines et dans le lait pendant la période d'expérimentation, ce qui montre un taux d'élimination plus élevé chez les vaches que chez les cochons. Ces études indiquent que l'élimination du PFHxS et d'autres PFAS, ainsi que leur distribution dans les tissus, sont spécifiques à l'espèce.

66. Dans une étude d'autopsie humaine réalisée en Espagne, on a trouvé du PFHxS dans tous les organes/tissus (population générale) étudiés, à savoir le foie, les reins, les os, le cerveau et les poumons, les niveaux les plus élevés ayant été observés dans les poumons et les reins, et la plus haute fréquence de détection dans les poumons (43 %) (Perez *et al.*, 2013). On trouve les concentrations les plus élevées de PFHxS dans le sang, le foie, les reins et les poumons. Le transfert dans le lait maternel semble être une voie d'élimination importante pendant l'allaitement. Des analyses de l'évolution dans le temps indiquent que le potentiel de bioaccumulation du PFHxS chez l'être humain peut être plus élevé que celui du SPFO (ECHA, 2017a).

## 2.2.4 Potentiel de propagation à longue distance dans l'environnement

67. Le potentiel de propagation à longue distance du PFHxS a été examiné dans le dossier proposant la substance pour inscription (UNEP/POPS/POPRC.13/4). Les données à l'appui d'une propagation à longue distance montrent que le PFHxS est présent dans divers compartiments environnementaux dans des régions reculées de l'Arctique, notamment dans l'air, la neige, et le sol, ainsi que dans le biote (notamment chez l'être humain). Dans l'Antarctique, le PFHxS a été trouvé dans le biote et dans la neige, ce qui renforce les résultats selon lesquels le PFHxS peut être transporté sur de longues distances loin de sa source primaire. Pour les données de surveillance de l'Arctique et de l'Antarctique, voir UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4, tableaux 1.1, 1.2 et 1.3 pour les milieux biotiques et tableau 1.4 pour les milieux abiotiques.

68. Si les scientifiques s'accordent à considérer que les PFAS sont propagés à longue distance dans l'environnement, les voies régissant la propagation à longue distance dans l'environnement de chaque PFAS dépendent des propriétés physicochimiques de la substance et de l'emplacement géographique (Butt *et al.*, 2010 ; Ahrens *et al.*, 2011 ; Rankin *et al.*, 2016). Parmi les processus qui propagent le PFHxS, ses sels et les composés apparentés jusqu'à l'environnement arctique, on peut citer le transport direct des composés dans l'air ou dans l'eau et/ou le transport indirect de composés précurseurs volatils et semi-volatils neutres qui peuvent se dégrader par oxydation atmosphérique ou par dégradation biologique (Butt *et al.*, 2010 ; Ahrens *et al.*, 2011 ; Alava *et al.*, 2015, Wang *et al.*, 2015 ; Rauert *et al.*, 2018a,b). Le PFHxS détecté dans des échantillons environnementaux de régions reculées peut donc être, en partie, le produit de la dégradation biologique ou abiotique de tels précurseurs, avant ou après leur dépôt (D'Eon *et al.*, 2006 ; Xu *et al.*, 2004 ; Tomy *et al.*, 2004). En outre, des apports issus d'activités anthropiques au niveau local peuvent être une autre source de PFHxS dans les régions arctiques (étudié dans Butt *et al.*, 2010). Une étude récente a mesuré les PFAS (y compris le PFHxS) dans un certain nombre de matrices du Svalbard dans l'Arctique norvégien, dans des lieux proches, mais aussi reculés, et constaté que la quantité de PFHxS détectée dépendait de la distance entre le site d'échantillonnage et les sources locales telles que les sites d'entraînement à la

lutte anti-incendie. Les niveaux mesurés sur les sites de référence se sont révélés peu élevés et la contamination de l'eau mer près des zones portuaires était également faible (PFHxS <0,005 ng/L). Les auteurs ont par conséquent conclu que les sources potentielles locales de PFAS ne contribuent pas encore de manière importante à la pollution locale marine et terrestre (Skaar *et al.*, 2018).

69. Des données récentes recueillies dans le Svalbard indiquent que les niveaux de PFAS détectés chez les ours polaires ne sont vraisemblablement pas dus aux sources locales, mais plutôt aux émissions globales. Les concentrations de PFAS chez les ours polaires étaient plus élevées (30–35 %) chez les animaux qui ont un domaine vital plus étendu (les ours du grand large) que chez ceux qui vivent dans les zones côtières proches (Tartu *et al.*, 2018). En outre, il a été montré en utilisant l'analyse isotopique que les ours polaires dont le domaine vital est plus étendu consomment davantage d'aliments marins que ceux qui vivent près des côtes, dont une large proportion de l'alimentation est constituée d'aliments terrestres (Tartu *et al.*, 2017b ; 2018). Dans les zones où l'étendue de glace de mer est plus grande, telles que celles utilisées par les ours du grand large, les niveaux environnementaux de PFAS étaient susceptibles d'être plus élevés que dans les zones avec moins de glace de mer, telles que la côte de Svalbard. La corrélation positive entre les concentrations de PFAS chez les ours polaires et la longitude de leur domaine vital concordent avec les résultats d'une étude qui a montré que les concentrations de PFAS dans les œufs de mouettes blanches de colonies situées plus à l'est sur l'archipel François-Joseph étaient légèrement plus élevées que les concentrations dans les œufs au Svalbard (Miljeteig *et al.*, 2009).

70. Le PFHxS est hydrosoluble et transporté par l'eau jusqu'à des régions reculées. Yamashita *et al.*, 2005, ont décrit pour la première fois la présence à l'échelle mondiale de PFHxS et d'autres PFAS dans les eaux de pleine mer. Depuis, un certain nombre d'études ont signalé la détection fréquente de PFHxS en haute mer et dans les eaux côtières du monde entier (examiné dans Butt *et al.*, 2010 ; González-Gaya *et al.*, 2014 ; Rosenberg *et al.*, 2008 ; Busch *et al.*, 2010 ; Benskin *et al.*, 2012 ; Zhao *et al.*, 2012 ; Ahrens *et al.*, 2010 ; Wei *et al.*, 2007 ; Brumovský *et al.*, 2016). Un certain nombre d'études ont indiqué la détection de PFHxS dans l'eau de mer de l'Arctique (Caliebe *et al.*, 2005 cité dans González-Gaya *et al.*, 2014 ; Rosenberg *et al.*, 2008 ; Busch *et al.*, 2010 ; Cai *et al.*, 2012 ; Benskin *et al.*, 2012 ; Zhao *et al.*, 2012 ; Yeung *et al.*, 2017). En revanche, il a été suggéré que le transport océanique à longue distance du PFHxS et d'autres PFAS jusqu'à l'Antarctique a été plus limité. Les courants océaniques et les effets de dilution qui y sont liés provoquent une baisse du gradient de concentration de l'Europe du Nord à l'Océan atlantique Sud (Ahrens *et al.*, 2010), ce qui explique les concentrations plus faibles détectées dans l'océan Austral. D'autres explications possibles indiquées incluent la distance éloignée des régions sources majeures dans l'hémisphère nord, une fabrication chimique limitée de PFAS dans l'hémisphère sud, une faible efficacité de l'apport jusqu'à l'Antarctique par la voie atmosphérique et un faible rendement de PFSA ioniques produits par l'oxydation atmosphérique (Bengtsson Nash *et al.*, 2010 ; Alava *et al.*, 2015).

71. La fréquence et les niveaux plus élevés de PFHxS détectés dans les eaux océaniques, par comparaison avec les mesures relevées pour l'air, ainsi que son hydrosolubilité relativement élevée, indiquent que les courants océaniques constituent l'une des principales voies de transport du PFHxS jusqu'à des régions reculées (analysé dans UNEP/POPS/POPRC.13/4). L'océan joue un rôle de réservoir à long terme de PFAS. L'apport de PFHxS vers l'Arctique se poursuivra donc vraisemblablement pendant longtemps, d'autant plus que le volume des masses d'eau de l'Atlantique transportées vers le nord a augmenté au cours des deux dernières décennies (Hansen *et al.*, 2015 ; Routti *et al.*, 2017 ; UNEP/POPS/POPRC.13/4). En outre, Llorca *et al.*, 2012, ont prévu en utilisant le résultat de la modélisation de Lohmann *et al.* (2007) que le PFHxS, comme la plupart des autres acides perfluoroalkylés, est un « nageur », c'est-à-dire une substance chimique qui devrait subir une propagation à longue distance dans l'eau.

72. La présence de PFHxS dans l'air et dans la neige de l'Arctique montre qu'une propagation atmosphérique à longue distance du PFHxS et/ou des composés apparentés se produit (Theobald *et al.*, 2007 cité dans Butt *et al.*, 2010 ; Stock *et al.*, 2007 ; Genualdi *et al.*, 2010 ; Butt *et al.*, 2010 ; Wong *et al.*, 2018 ; Agence norvégienne pour l'environnement M-757, 2017b). Selon une étude récente indiquant une augmentation significative des concentrations atmosphériques de PFHxS ( $p < 0.006$ ) dans l'Arctique canadien et norvégien sur la période 2009-2015, une augmentation de la propagation à longue distance s'est produite (Rauert *et al.*, 2018a). Le PFHxS a également été détecté récemment dans l'air dans des endroits reculés de la région de l'Amérique latine et des Caraïbes (Rauert *et al.*, 2018b). En outre, des niveaux plus élevés de PFHxS ont été détectés dans les eaux côtières du Groenland comparés aux niveaux relevés dans l'eau de mer, résultat imputable aux précipitations au niveau du Groenland continental, sous forme de pluie, de neige et/ou de neige fondante (Busch *et al.*, 2010). Une source atmosphérique pourrait être les composés apparentés neutres, comme pour c'est le cas pour les PFBS et SPFO (Martin *et al.*, 2006 ; D'Eon *et al.*, 2006). Un certain nombre d'études

démontrent que les précurseurs du PFSA sont transportés par l'air et se dégradent, par exemple, en PFBS ou SPFO (Stock et al., 2007 ; Dreyer et al., 2009 ; Del Vento et al., 2012) et, très vraisemblablement, en PFHxS également. Le potentiel de propagation atmosphérique à longue distance du PFHxS dans l'environnement est en outre corroboré par la détection de PFHxS dans du lichen de la péninsule Antarctique. Les lichens accumulent les polluants de l'air et sont utilisés comme indicateurs biologiques de la pollution atmosphérique (Augusto et al., 2013). Le PFHxS a également été détecté dans les plumes d'un oiseau du genre *Accipiter* dans les zones rurales du Tibet (Li et al., 2017). Cet argument se trouve renforcé par la détection de quantités croissantes de PFHxS pendant la fonte des neiges (Codling et al., 2014 ; Meyer et al., 2011) et la détection de PFHxS dans l'eau de pluie (Eschauzier et al., 2010). Pour plus de détails, voir la section 2.2.2.

73. Des études récentes menées chez les ours polaires de l'Arctique norvégien ont montré que les niveaux de PFSA ( $\Sigma$ PFSA ; PFHxS et SPFO) étaient supérieurs à ceux des autres POP déjà réglementés. Les concentrations totales (ng/g poids humide) étaient de  $264,35 \pm 12,45$  pour les  $\Sigma$ PFSA (PFHxS 30 ng/g poids humide ; SPFO 233 ng/g poids humide), de  $39,98 \pm 3,84$  ng/g poids humide pour les  $\Sigma$ PCB, et de  $0,18 \pm 0,01$  ng/g poids humide pour les  $\Sigma$ PBDE (Bourgeon et al., 2017). Dans ces études, la concentration de PFHxS est donc similaire aux concentrations totales en PCB. De manière générale, les taux de SPFO détectés chez les animaux de l'Arctique norvégien sont de 2 à 18 fois supérieurs aux taux de PFHxS, et la quantité de PFHxS est de 2 à 7 fois supérieure à la quantité d'APFO (Miljeteig et al., 2009 ; Byttingsvik et al., 2012 ; Aas et al., 2014 ; Routti et al., 2017).

74. En résumé, des éléments probants montrent que le PFHxS est transporté jusqu'à des régions reculées par l'eau et les courants océaniques et des éléments indiquent également une propagation à longue distance par transport atmosphérique du PFHxS et de ses précurseurs.

## 2.3 Exposition

### 2.3.1 Niveaux et tendances dans l'environnement

75. La surveillance environnementale montre que le PFHxS est omniprésent dans l'environnement. De nombreuses études ont signalé la détection de PFHxS au niveau mondial dans des compartiments tels que les eaux de surface, les eaux des profondeurs océaniques, l'eau potable, les effluents de stations de traitement des eaux, les sédiments, les eaux souterraines, les sols, l'atmosphère, les poussières ainsi que les biotes et les êtres humains (ECHA2017a, annexe II, tableau 13 ; tableaux 1.1–1.12 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). La dégradation des substances apparentées au PFHxS peut s'ajouter à l'exposition totale. Il existe vraisemblablement de nombreux précurseurs, dont bon nombre sont inconnus. La quantification de ces substances est un problème dans la mesure où des normes analytiques commerciales sont rarement disponibles.

76. Les fortes concentrations de PFHxS mesurées dans l'environnement se trouvent dans des zones urbaines et/ou industrielles, aussi bien en termes de matrices biotiques qu'abiotiques (Gewurst et al., 2013 ; Ma et al., 2018). En Chine, le PFHxS (taux compris entre 45,9–351 ng/L) s'est révélé être la PFAS prédominante dans les eaux du lac Tai et ses rivières (Ma et al., 2018). Les rivières sont considérées comme étant la principale voie de pénétration du PFHxS dans le lac, certaines d'entre elles recueillant principalement les eaux d'écoulement des villes relativement grandes abritant des usines utilisant des PFAS. Le niveau de PFHxS dans le lac a augmenté sur la période allant de 2009 à 2014 alors que les niveaux d'APFO et de SPFO sont restés sensiblement les mêmes, ce qui peut indiquer une utilisation directe accrue de PFHxS et/ou de composés apparentés (Ma et al., 2018).

77. De nombreuses études ont fait état d'une contamination de l'environnement due à l'utilisation d'AFFF à base d'agents tensioactifs fluorés (examiné dans Dauchy et al., 2017). Le PFHxS et/ou ses composés apparentés peuvent être présents dans ces mousses, soit en tant que contaminants non intentionnels dus à l'utilisation de SPFO, soit en tant qu'ingrédients ajoutés, vraisemblablement sous forme de dérivés de FHxSA (Barzen-Hanson et al., 2017 ; D'Agostino & Mabury, 2017). Au Canada, on a trouvé du PFHxS dans diverses matrices, notamment dans les eaux de surface urbaines et rurales, l'air, les eaux de l'océan Arctique et les sédiments (peu souvent) dans des sites contaminés et non contaminés par des AFFF (D'Agostino et Mabury 2017 ; Lescord et al., 2015 ; Wong et al., 2018 ; Genualdi et al., 2010 ; Gewurtz et al., 2013). Le PFHxS a été détecté dans les eaux souterraines et de surface à proximité des aéroports et des installations de métallisation, dans les eaux de surface à proximité de stations d'épuration des eaux usées, et dans les boues et l'eau des affluents/effluents d'installations de gestion des déchets en Suède (Ericson Jogsten et Yeung, 2017 ; Eriksson et al., 2017 ; Agence norvégienne pour l'environnement M-806, 2017c ; Swedish EPA, 2016 ; Hu et al., 2016). Aux Pays-Bas, du PFHxS (0,3 – 25 pg/L) provenant vraisemblablement du transport atmosphérique de précurseurs a été détecté dans les eaux de pluie infiltrées (Eschauzier et al., 2010).

78. Selon un certain nombre d'études, la contamination dans des zones limitées (telles que manteau nival ou l'eau de fonte) peut être attribuée à une propagation à longue distance dans l'environnement (Zhao et al., 2012 ; Routti et al., 2017 ; Codling et al., 2014 ; Kwok et al., 2013 ; Yeung et al., 2017 ; Li et al., 2017). Par exemple, du PFHxS a été détecté dans le manteau nival dans une région reculée du nord de la Suède (Codling et al., 2014), dans la neige et les eaux de surface au Svalbard en Norvège (Kwok et al., 2013) et dans les eaux océaniques de surface en Arctique et en Antarctique (Zhao et al., 2012). Dans une étude menée par Yeung et al., 2017, du PFHxS a été détecté dans la neige/l'eau des mares de fonte ainsi que dans les eaux océaniques des régions arctiques.

79. En outre, des études récentes montrent que les ours polaires sont, de toutes les espèces, celle qui présente les plus fortes concentrations de PFHxS, lequel constitue la troisième PFAS la plus abondante dans leurs tissus (Tartu et al., 2017a ; Routti et al., 2017 ; Agence norvégienne pour l'environnement 2017d, M-817/2017 ; tableau 1.3 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). De même, pour les ours polaires de la Baie d'Hudson au Canada, le PFHxS arrivait au deuxième rang après le SPFO en termes de concentrations dans le foie (Letcher et al., 2018). Dans le plasma des ours polaires du Svalbard (Norvège), les taux de PFHxS étaient compris entre 4,9 et 70 ng/g poids humide pour la période allant de 2000 à 2014 (Routti et al., 2017). Les concentrations relevées chez les ours polaires du Svalbard sont similaires à celles qui ont été mesurées chez des êtres humains vivant à proximité d'une usine de fabrication de substances fluorées en Chine (ces dernières étant d'un ordre de grandeur supérieures aux concentrations mesurées chez la population générale en Chine) (Fu et al., 2015). Les taux de PFHxS mesurés chez les ours polaires ont nettement diminué entre 2003 et 2009 (-8,8 %, à partir de 12,5 % jusqu'à 4,8 % dans un intervalle de confiance de 95 %), tandis que la variation annuelle durant la période 2009-2014 était de +5 %. Cependant, cette variation n'était pas significative dans l'intervalle de confiance de 95 %. La variation annuelle se situait entre -1 % et +11 % dans l'intervalle de confiance de 95 % (Routti et al., 2017<sup>7</sup>). Les auteurs estiment en outre que la chute dans les concentrations de PFAS par suite de l'abandon des perfluoroalkylsulfonates en C6-8 était due à une diminution du transport de précurseurs volatils par voie éolienne, alors que l'augmentation récente des niveaux de PFHxS est très vraisemblablement due au transport océanique des PFAS, beaucoup plus lent (Routti et al., 2017). Cependant, une étude des concentrations atmosphériques de PFHxS dans l'Arctique norvégien a révélé que des quantités appréciable et croissantes (<0.007 – 2.2 pg/m<sup>3</sup> ; p<0.006) ont été détectées de 2009 à 2015 (Rauert et al., 2018a). Ces résultats s'accordent avec l'augmentation des niveaux mesurés chez les ours polaires, décrite ci-dessus dans Routti et al. (2017). Dans l'étude réalisée par Routti et al., les niveaux de PFHxS relevés dans le foie de renards arctiques entre 1997 et 2014 se situaient dans la fourchette <0.05–139 ng/g poids humide. Les concentrations de PFHxS relevées chez les renards arctiques ont diminué de 11 % par an de 2002 à 2014, et la variation annuelle avec une probabilité de 95 % était comprise entre -17 % et -5 %. Les tendances observées pour le PFHxS chez les ours polaires et chez les renards arctiques étaient similaires avant et après qu'elles aient été corrigées pour refléter la variation liée au climat dans les habitudes alimentaires et la disponibilité des aliments, le premier facteur reflétant les tendances réelles chez les animaux et le deuxième reflétant les tendances dans leur réseau trophique.

80. Les résultats indiquent que les concentrations de PFAS chez les ours polaires et les renards arctiques sont principalement affectées par les émissions. Dans une étude antérieure menée chez des ours polaires dans cinq endroits de l'Arctique nord-américain et deux endroits de l'Arctique européen ainsi qu'au Groenland, le PFHxS était détecté chez les ours polaires dans l'ensemble des endroits (Smithwick et al., 2005a,b). Chez les ours du Svalbard, dans l'Arctique européen, une concentration moyenne de 2940 ng/g (fourchette de 2 260 à 4 430 ng/g poids humide) a été détectée dans le foie, ce qui, à notre connaissance, est la concentration la plus élevée de PFHxS mesurée chez des ours polaires. Chez ceux de l'est du Groenland et dans des échantillons collectés en 2006, une étude menée sur la distribution dans les tissus a montré que les niveaux de PFHxS étaient les plus élevés dans le foie, suivis du sang, puis du cerveau, des muscles et des tissus adipeux, mais étaient systématiquement de deux ordres de grandeur inférieurs aux niveaux de SPFO. Pour le PFHxS, les concentrations étaient de loin les plus élevées dans le foie ( $30,9 \pm 2,1$  ng/g) et le sang ( $18,0 \pm 1,1$  ng/g), et celles mesurées dans le cerveau, les muscles et les tissus adipeux étaient sensiblement les mêmes ( $1,37 \pm 0,10$  ;  $1,87 \pm 0,1$  ;  $1,55 \pm 0,20$  ng/g, respectivement). Dans le foie, les valeurs étaient nettement plus élevées chez les femelles, ce qui peut être dû, selon les auteurs, à une distribution des sexes non homogène (14 mâles et 6 femelles) et au nombre limité d'études portant sur les femelles (Greaves et al., 2012). Dans une étude complémentaire portant sur diverses régions du cerveau des mêmes ours polaires, les concentrations de PFHxS étaient systématiquement les mêmes dans l'ensemble du cerveau (Greaves et al., 2013). D'autres études ont également détecté du PFHxS chez des mammifères marins (Fair et al., 2012). Voir tableaux 1.1 – 1.4 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4 pour des données supplémentaires sur les niveaux d'exposition dans les régions reculées et dans d'autres régions.

81. Un certain nombre d'études ont signalé des tendances temporelles pour le PFHxS dans diverses espèces et matrices. Cependant, ces données présentent des divergences, les tendances étant à la hausse (Rauert et al., 2018a ; Holmstrom et al., 2010), à la baisse (Lam et al., 2016 ; Huber et al., 2012), et sans évolution particulière (Routti et al., 2017 ; Ullah et al., 2014; Roos et al., 2013). Dans un examen systématique des études de tendance, la plupart des données sur le PFHxS ne montraient aucune évolution significative même si des tendances à la hausse ou à la baisse étaient observées dans quelques matrices et régions (Land et al., 2018). Cependant, comme il a été mentionné plus haut, l'évolution des concentrations de PFHxS fait apparaître une variation annuelle de 5 % (bien que non significative dans l'intervalle de confiance à 95 %) chez les ours polaires de l'Arctique européen (Svalbard, Norvège) sur la période de 2010 à 2014, alors qu'elle est à la baisse chez les renards arctiques de cette région (Routti et al., 2017). La tendance observée chez les ours polaires (Routti et al., 2017) concorde avec une étude récente indiquant des tendances à la hausse dans l'air arctique durant la même période (Rauert et al., 2018a). La tendance temporelle dans chaque cas dépend donc très vraisemblablement des sources d'émission, de l'alimentation (terrestre, marine) et de l'endroit (urbain ou rural), entre autres facteurs.

### 2.3.2 Exposition humaine

82. Les voies d'exposition aux PFAS, notamment aux PFHxS, incluent les poussières intérieures, l'alimentation, l'eau de boisson et l'air intérieur/extérieur (ECHA 2017a ; tableaux 1.4 et 1.6 à 1.8 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). Le PFHxS, avec le SPFO et l'APFO, est la PFAS la plus fréquemment détectée dans des échantillons sanguins de la population générale au niveau mondial (ECHA 2017a, annexe II, tableau 14 ; Tableau 1.10 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4) et est présent dans le sang du cordon ombilical et le lait maternel (Kärman et al., 2007 ; Gützkow et al., 2012). Le PFHxS est transmis au fœtus à travers le placenta chez les humains et est excrété via la lactation. Le lait maternel peut donc être une source importante d'exposition pour les nourrissons allaités. Des facteurs liés au mode de vie contribuent à l'exposition : la consommation d'aliments cuits au micro-ondes et la faible fréquence du dépoussiérage intérieur à l'aspirateur sont liés à des taux sériques de PFHxS et autres PFAS plus élevés (Siebenaler et al., 2017), ainsi que l'utilisation fréquente d'ustensiles de cuisine en TPE, d'aliments préchauffés emballés et de moquettes comme revêtement de sol (Hu et al., 2018), ou encore l'usage accru de produits antitaches (Kingsley et al 2018).

83. Un certain nombre d'études ont indiqué la présence de PFHxS dans des denrées alimentaires (EFSA 2012 ; Gebbink et al., 2015a ; Noorlander et al., 2011 ; Food Standards Australia New Zealand, 2016 ; tableau 1.7 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). Dans une étude réalisée par la Suède, une diminution de l'exposition humaine par voie alimentaire a été observée sur la période de 1999 à 2010 (de 55 à 20 pg/kg de poids corporel (p.c.)/jour), les œufs et le poisson représentant le plus gros apport dans l'exposition par voie alimentaire au PFHxS chez l'être humain (Gebbink et al., 2015a). Dans une étude menée aux Pays-Bas, les crustacés, les poissons maigres, la farine et le beurre (44, 23, 18 et 16 pg/g poids sec, respectivement) présentaient les niveaux de PFHxS les plus élevés ; des concentrations faibles (<10 pg/g poids sec) étaient également trouvées dans les poissons gras, l'huile industrielle, les produits de boulangerie et le poulet (Noorlander et al., 2011). Les niveaux de PFHxS relevés dans 2 948 échantillons de denrées alimentaires destinées à la consommation humaine vendues sur le marché européen étaient de 2 % pour les légumes, 21 % pour les fruits, 1 % pour la viande, 2 % pour les poissons et autres fruits de mer et 12 % pour l'eau potable (EFSA, 2012). Le projet PERFOOD a permis de mettre au point des outils analytiques robustes et fiables, y compris des matériaux de référence pour la détermination du PFAS, y compris du PFHxS, dans les produits alimentaires. Selon cette étude, la limite supérieure calculée de l'apport alimentaire pour différents pays européens se situe entre 35 et 105 pg/kg poids corporel par jour chez l'adulte et entre 69 et 329 pg/kg poids corporel par jour (estimations moyennes) chez l'enfant (<https://ibed.fnwi.uva.nl/perfood/>). Une étude de cohorte réalisée dans le nord de la Norvège pour évaluer la présence de polluants chez les mères et leurs enfants (Northern-Norway Mother-Child Contaminant Cohort Study, 2007–2009) a déterminé que les personnes consommant de grosses quantités de gibier présentaient des taux élevés de PFHxS, avec « une différence de 20 % entre le groupe ayant la consommation la plus forte et celui ayant la consommation la plus faible » (Berg et al., 2014, traduit par nos soins). Une étude utilisant des données de l'enquête nationale américaine sur l'examen de la santé et de la nutrition (enquête NHANES) réalisée en 2013-2014 chez les enfants âgés de trois à onze ans a établi que des taux sériques plus élevés de PFHxS étaient associés à la consommation de fruits et de jus de fruits (Jain 2018). Des données indiquent par ailleurs que les matériaux d'emballage de denrées alimentaires constituent une source d'exposition humaine au PFHxS (Hu et al., 2018), de même que les aliments en conserve (Averina et al., 2018).

84. Une étude réalisée en Australie portant sur les taux de PFHxS dans des échantillons environnementaux provenant essentiellement de denrées alimentaires et d'eau prélevés sur des sites contaminés a trouvé les plus fortes concentrations maximales moyennes de PFHxS dans la viande bovine (13.31 µg/kg), la viande de lapin (4.94 µg/kg) et les œufs (4.27 µg/kg). Les autres aliments dans lesquels ont été détectés de fortes concentrations étaient les crustacés, le foie de poisson et la viande ovine (Food Standards Australia New Zealand, 2016).
85. On estime que la consommation d'eau potable provenant de sources proches de zones contaminées ou situées dans ces zones est l'une des voies principales d'exposition aux PFAS pour l'être humain. Les études de biosurveillance humaine ont conclu que l'exposition au PFHxS (et autres PFAS) à travers l'eau de boisson peut mener à des taux sériques beaucoup plus élevés que chez les groupes non exposés, comme cela a été observé aux États-Unis, en Allemagne, en Suède et en Italie (Hu et al., 2016 ; Wilhelm et al., 2009 ; Li et al., 2018 ; Annexe E communiquée par le conseil des chimistes de la province de Trévise, en Italie. En Suède, l'exposition au PFHxS par l'eau de boisson a conduit à des taux sériques 180 fois plus élevés que chez le groupe de référence (Li et al., 2018). À partir de février 2014, l'Agence nationale suédoise de l'alimentation a réalisé une enquête sur l'eau potable en Suède. Les résultats indiquent qu'un peu plus d'un tiers de la population suédoise, soit 3,6 millions de personnes, obtiennent leur eau potable d'une source contaminée par des PFAS, notamment le PFHxS (Banzhaf et al., 2017). En 2010-2015 aux États-Unis, le PFHxS a été détecté dans l'eau potable de 23 États sur 134 sociétés de distribution d'eau desservant 5,5 millions de personnes (base de données sur l'eau potable du groupe de travail sur l'environnement EWG « EWG's Tap Water Database »). Le PFHxS a été détecté dans plus de 200 échantillons de plus de 5 000 réseaux publics de distribution d'eau testés pour leurs teneurs en PFAS aux États-Unis (Guelfo et Adamson, 2018). Une contamination de l'eau du robinet par le PFHxS à des niveaux faibles a été observée mondialement (Mak et al. 2009 ; Kabore et al., 2018 ; Zafeiraki et al., 2015 ; Boiteux et al., 2012 ; Ericson et al., 2009, voir tableau 1.6 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4 pour plus de détails).
86. L'exposition peut également avoir lieu par l'intermédiaire de l'air intérieur, en particulier via les particules en suspension. Chez un ménage canadien, dont les moquettes avaient été régulièrement traitées avec des formulations Scotchgard au cours des 20 années précédentes, la moquette dans la pièce principale contenait environ 3 000 ng/g de PFHxS et les taux sanguins mesurés chez les membres de la famille étaient compris entre 27,3 et 423 ng/mL, le plus jeune enfant présentant les taux les plus élevés (Beeson et al., 2012). Dans une étude menée aux États-Unis, Hu et al. ont également signalé une corrélation entre les sols partiellement ou intégralement recouverts de moquette et une augmentation de 37,2 % des taux sériques de PFHxS chez les enfants (Hu et al., 2018). En outre, les taux sériques de PFHxS relevés lors de la visite des 8 ans chez des enfants participant à l'étude américaine sur les mesures environnementales et les effets sur la santé (« Health Outcomes and Measures of the Environment ») étaient 33 % plus élevés chez ceux qui indiquaient avoir déjà utilisé des produits antitaches, par rapport à ceux qui n'en avaient jamais utilisé (Kingsley et al., 2018). Une étude canadienne (Kup.c.abo et al., 2005) met en évidence un taux médian de 23,1 ng/g dans les poussières de l'environnement intérieur et de 45,5 ng/g dans les habitations et les crèches aux États-Unis (Strynar et Lindstrom 2008). Récemment, les niveaux de PFHxS relevés dans les poussières d'un magasin de mobilier et d'un hôtel en Norvège étaient compris entre 600 et 2 300 ng/g. Le PFHxS était la PFAS majoritaire de l'échantillon avec le 6:2 diPAP, trouvé à des niveaux également élevés compris dans la fourchette 330–3300 ng/g (Agence norvégienne pour l'environnement, rapport M-806/2017c). Voir aussi tableau 1.9 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4 pour plus de détails sur la détection de PFHxS dans les produits.
87. Le PFHxS a été détecté mondialement chez l'être humain, avec des taux élevés (1790 µg/L dans le sérum sanguin) relevés chez les personnes consommant de l'eau de boisson contaminée au PFHxS (Li et al., 2018). Les taux sériques sont compris dans la fourchette <1–1790 µg/L, (ECHA 2017a, annexe II, tableau 14 ; tableau 1.10 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). Le taux de détection du PFHxS était supérieur à 98 % chez les femmes enceintes dans des cohortes de naissances de Shanghai, du nord de la Norvège, du Groenland et deux du Danemark (Bjerregaard-Olesen et al., 2017). On a détecté du PFHxS dans chaque échantillon de sang maternel ainsi que de sang total et de plasma du cordon ombilical dans une étude menée sur des femmes et leurs nouveaux nés (n=7) de Russie arctique (Hanssen et al., 2013). Une différence marquée dans l'élimination a été observée entre les hommes et les femmes, les femmes âgées de 15 à 50 ans excrétaient le PFHxS de manière plus efficace que les hommes, avec des demi-vies de 4,7 et 7,4 ans, respectivement (Li et al., 2018).



88. De plus, le PFHxS a été détecté dans le sang du cordon ombilical (ECHA 2017a, annexe II, tableau 14 ; tableau 1.11 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4) et semble être transmis à l'embryon dans une mesure plus importante que celle signalée pour le SPFO (Kim et al., 2011 ; Gützkow et al., 2012 ; Pan et al., 2017). La sérumbumine du cordon était un facteur positif pour une plus grande efficacité du transfert, alors que l'albumine du plasma maternel était un facteur négatif (Pan et al., 2017).
89. Les nourrissons sont également exposés au PFHxS via le lait maternel ; toutefois, l'efficacité du transfert de PFHxS du sang au lait maternel semble moindre que pour le SPFO (Kim et al., 2011 ; Mogensen et al., 2015). Après les premiers six mois, les taux sériques chez les nourrissons étaient multipliés par 4 et par 3,5 pour le SPFO et le PFHxS, respectivement, pour ce qui est du sang du cordon ombilical (Fromme et al., 2010, Winkens et al. 2017). On a détecté du PFHxS dans plus de 70 % des échantillons de lait maternel analysés au Japon, en Malaisie, aux Philippines et au Vietnam à des concentrations moyennes comprises entre 6,45 (Malaisie) et 15,8 (Philippines) pg/mL (Tao et al., 2008). D'autres études indiquent des niveaux se trouvant dans la fourchette <0,005 – 0,3 ug/L (ECHA 2017a, annexe II, tableau 14 ; tableau 1.12 dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). L'allaitement peut être une voie efficace d'élimination du PFHxS du sang maternel. Des comparaisons de taux sériques effectuées entre des femmes qui allaitaient leurs enfants et des femmes qui ne le faisaient pas ont montré que l'allaitement réduisait de manière significative les taux sériques de PFHxS, SPFO et APFO chez la mère (Bjermo et al., 2013 ; Brandtsæter et al., 2013 ; Papadopoulou et al., 2015). Une réduction de 3 % des taux sériques de SPFO et d'APFO et de 1% des taux de PFHxS par mois d'allaitement a fréquemment été observée chez la mère (Kim et al., 2011). Dans une étude de surveillance réalisée en Suède, les taux de PFHxS dans des échantillons de lait maternel de Stockholm et Gothenburg ont été analysés. Pour Stockholm, les concentrations de PFHxS (fourchette de pg/mL basse) ont augmenté sur l'ensemble de la période allant de 1972 à 2015, bien que, si l'on considère uniquement les 10 dernières années, il semble y avoir eu une diminution durant ces 10 ans pour Stockholm comme pour Gothenburg (Nyberg et al., 2017). Du PFHxS a été détecté chez tous les enfants âgés de 3 à 11 ans participant à l'enquête NHANES menée en 2013-2014, à des concentrations similaires à celles relevées pour les adultes et adolescents dans la même enquête. Ceci suggère une exposition courante au PFHxS ou à ses précurseurs au sein de la population des États-Unis et chez les enfants âgés de 3 à 11 ans, dont la plupart sont nés après l'abandon de l'utilisation du SPFO aux États-Unis en 2002 (Ye et al., 2018).
90. Dans une étude de la tendance temporelle des taux sériques de différentes PFAS chez des femmes primipares à Uppsala en Suède, une augmentation significative des taux sériques de PFHxS a été observée entre 1996 et 2010 (8,3 %/an), les concentrations atteignant approximativement 6,5 ng/mL en 2010, soit le même niveau que pour le SPFO (Glynn et al., 2012 et informations à l'appui). Un temps de doublement de 11,7 ans a été observé pour le PFHxS chez le même groupe avec des échantillons prélevés de 1997 à 2012 (Gebbink et al. 2015b). Une tendance importante à la baisse a été observée pour le SPFO linéaire, à l'inverse du SPFO linéaire + ramifié, durant ladite période, mais seulement une réduction non significative a été relevée pour les PFHxS (Gebbink et al., 2015b). Il a par la suite été constaté que cela était dû à une contamination de l'eau potable provenant de l'utilisation de longue durée d'AFFF sur le site fermé d'un aéroport militaire (Gyllenhammar et al., 2015). Les niveaux de PFHxS dans les eaux souterraines et l'eau potable étaient compris entre 16 ng/L (en amont de l'aéroport) et 690 ng/L (en aval de l'aéroport). La concentration dans le puits d'eau communal était de 83 ng/L.
91. Dans la région d'Arnberg en Allemagne, un incident de grande ampleur de contamination de l'environnement par des PFAS s'est produit en 2006. Wilhelm et al. ont, en 2009, évalué les concentrations de certaines PFAS, notamment le PFHxS, dans des échantillons de sang humain prélevés avant la contamination (durant la période 1977–2004), et les concentrations plasmatiques de PFHxS avaient augmenté de manière régulière ( $p < 0.001$ ) de 1977 à 2004. Ces données contrastaient avec celles concernant le SPFO et l'APFO, qui étaient restées relativement stables, avec une légère augmentation pendant les 10-15 premières années, suivie d'une diminution à partir de 1990-1995 environ. La concentration totale médiane de PFHxS pour l'entière période était de 1,7 µg/L (compris entre 0,5 et 4,6 µg/L).
92. Dans une étude de biosurveillance humaine récemment effectuée dans la ville de Ronneby en Suède, des personnes ont été exposées à de fortes concentrations de PFAS, notamment de PFHxS (1700 ng/L en 2013) via l'eau potable provenant d'un aéroport militaire situé à proximité. Les niveaux de PFHxS étaient les plus élevés jamais enregistrés en Suède (277 ng/mL, fourchette 12–1660) (Li et al., 2018).

93. Une tendance à l'augmentation du PFHxS a également été observée dans des échantillons de sérum archivés en Norvège (Haug et al., 2009). Les taux sériques de PFHxS chez les hommes (âgés de 40 à 50 ans) ont augmenté de 1976 jusqu'au début des années 1990, où une stabilisation a été observée jusqu'en 2006. Les concentrations de PFHxS étaient comprises entre un minimum de 0,1 µg/L en 1977 et un maximum de 3,4 µg/L en 2000, la concentration relevée en 2006 étant de 1,4 µg/L. Aucune tendance temporelle particulière n'a été observée pour les PFHxS dans des échantillons de sérum archivés de deux villes allemandes prélevés de 1980 à 2010 (Yeung et al., 2013). Une baisse de 61 % a été observée pour les concentrations moyennes géométriques de PFHxS ajustées en fonction de l'âge et du sexe entre 2000-2001 et 2015 dans des échantillons de donneurs de sang adultes prélevés par la Croix-Rouge américaine (Olsen et al., 2017). Aucune baisse des taux sériques de PFHxS n'a été observée chez des femmes californiennes âgées de 50 à 80 ans entre 2011 et 2015, contrairement aux autres PFAS qui ont diminué de manière importante (Hurley et al., 2018), ce qui a également été mis en évidence en éliminant les données de participantes pour lesquelles une exposition par l'eau potable était connue. Dans une étude longitudinale menée sur des hommes en Norvège, les concentrations de SPFO et d'APFO étaient les plus élevées durant la période de 1994 à 2001 et en 2001, respectivement, alors que les niveaux de PFHxS ont augmenté jusqu'en 2001, mais n'ont pas diminué entre 2001 et 2007 (Nøst et al., 2014). Dans une étude de prélèvements sanguins néonataux sur papier buvard effectuée à New York aux États-Unis de 1997 à 2007, les niveaux de PFHxS (et de SPFO et de perfluorooctane sulfonamide (PFOSA)) ont augmenté jusqu'à atteindre un pic en 2000, puis diminué par la suite. Les niveaux de SPFO et de PFOSA ont décliné bien en dessous des niveaux de 1997, mais ceux de PFHxS étaient seulement légèrement inférieurs aux chiffres de 1997 (Spliethoff et al., 2008). Dans un échantillon groupé de sérum humain provenant d'Australie, les niveaux de PFHxS étaient compris entre 1,2 et 5,7 ng/mL (08/09) et entre 1,4 et 5,4 ng/mL (10/11) mais, dans l'ensemble, les niveaux moyens de PFHxS n'ont pas changé de manière significative depuis 20002 (Toms et al., 2014). Dans un examen systématique excluant les données liées à l'exposition professionnelle et/ou aux populations exposées à des sources ponctuelles telles que de l'eau potable contaminée, les concentrations de SPFO, PFDS, et APFO chez l'être humain sont, de façon générale, en baisse, et les concentrations en hausse de PFHxS ont commencé à se stabiliser au cours des dernières années (Land et al., 2018). Cependant, dans une étude qui reconstituait l'exposition humaine par le passé en utilisant des données de surveillance humaine des États-Unis et d'Australie selon un modèle pharmacocinétique basé sur la population, des baisses importantes ont été observées pour le SPFO et l'APFO mais aucune tendance particulière n'a été observée pour le PFHxS (Gomis et al., 2017). En outre, les taux sériques de PFHxS suivaient un autre profil des âges que ceux de SPFO, indiquant que l'exposition au PFHxS se poursuit de par le monde et n'a pas décliné de manière significative depuis le début des années 2000.

94. L'exposition professionnelle peut entraîner des taux sériques élevés de PFHxS. Les taux sériques de SPFO et de PFHxS mesurés chez des pompiers étaient situés dans une fourchette de 92–343 et 49–326 ng/mL respectivement (alors que pour le groupe témoin, les niveaux de SPFO et de PFHxS étaient de 1–40 et 0,2–22 ng/mL, respectivement) (Rotander et al., 2015). Dans une usine chinoise de produits chimiques fluorés fabriquant des composés apparentés au SPFO, les poussières intérieures (67,3 %) et l'alimentation (31,6 %) se sont révélées être les sources majeures d'exposition humaine au PFHxS (Gao et al., 2015). Dans cette étude, la concentration moyenne de PFHxS dans l'eau potable était de 0,80 ng/L. Les taux sériques de PFHxS étaient compris entre 12,8 et 10546 ng/mL, et les niveaux mesurés dans les poussières intérieures allaient du non détectable à 257201 ng/g (moyenne = 15726) (Gao et al., 2015). Dans une autre étude réalisée dans une usine de fabrication de substances fluorées dans le même district, les taux sériques de PFHxS relevés chez les membres de la famille des employés de l'usine étaient compris entre 4,33 et 3164 ng/mL et les niveaux de PFHxS mesurés dans la poussière des habitations reliées à l'usine étaient de 0,44 à 708 ng/g, valeurs nettement supérieures à celles relevées chez les autres habitants résidant dans la zone de l'usine. Les taux de PFHxS relevés dans l'alimentation variaient entre 0,067 et 0,448 ng/g poids humide, et ceux mesurés dans l'eau potable entre le non détectable et 3,2 ng/L (Fu et al., 2015). Dans l'étude menée par Fu et al. en 2016, les taux sériques de PFHxS chez les employés sur site étaient compris entre des valeurs inférieures au seuil de détection et 19,837 ng/mL (médiane=764 ng/mL). Les taux sériques de PFHxS chez les travailleurs exposés montraient, de toute évidence, une tendance à la hausse en fonction de leur temps de service. Les concentrations relevées dans les urines étaient comprises entre des valeurs inférieures au seuil de détection et 77,1 ng/mL (médiane=1,7 ng/mL).

## 2.4 Évaluation des dangers du point de vue des effets préoccupants

### 2.4.1 Toxicité pour les organismes aquatiques et les oiseaux

95. Les données concernant l'écotoxicité du PFHxS sont limitées, et les études concernant sa toxicité pour les poissons font défaut. Les résultats disponibles pour d'autres acides perfluorés indiquent que la toxicité est d'autant plus forte que la chaîne carbonée est longue, et que les sulfonates sont plus actifs que les carboxylates (Giesy *et al.*, 2010, Hagenaaars, *et al.*, 2011 ; Ulhaq, *et al.*, 2013). Les résultats disponibles pour les acides perfluorés autres que le PFHxS indiquent que la préoccupation majeure en termes de toxicité pour ces substances est la toxicité chronique intergénérationnelle. Les extrapolations à partir des résultats obtenus pour les homologues C4 et C8 (PFBS et SPFO) pourraient indiquer des effets potentiels résultant d'une exposition au PFHxS. Les données concernant la toxicité chez les poissons qui sont disponibles pour l'homologue en C8, le SPFO, indiquent une augmentation potentielle de la mortalité de la progéniture lorsque la génération des parents est exposée à des concentrations aussi basses que 0,01 mg/L (Ji *et al.*, 2008). Bien qu'il ait été prouvé que le PFBS provoque une faible toxicité aiguë chez les poissons (examiné dans Giesy *et al.*, 2010), il a récemment été démontré que le PFBS cause des perturbations du système thyroïdien sur plusieurs générations chez le medaka marin exposé sur la durée de sa vie à des concentrations comparables à celles trouvées dans l'environnement (Chen *et al.*, 2018c). L'exposition au PFBS (0, 1,0, 2,9 et 9,5 µg/L) avait lieu chez la génération F0 du stade de l'œuf jusqu'à la maturité sexuelle, alors que les générations F1 et F2 n'étaient pas exposées. Le poids corporel était sensiblement réduit chez les femelles comme chez les mâles de la génération F0 de poissons exposés à des doses de 2,9 µg/L et 9,5 µg/L pendant six mois, et chez les femelles F0 les concentrations plasmatiques de T3 étaient diminuées de manière importante (41 %) chez le groupe exposé à 9,5 µg/L. Chez les larves de génération F1, une augmentation significative des T3 était observée dans un groupe exposé à 1 µg/L. Un retard d'éclosion était associé aux niveaux élevés de T3 chez les larves de génération F1. Des perturbations dans les taux d'hormones thyroïdiennes se manifestaient par ailleurs chez les larves de génération F2, avec une augmentation des niveaux de T4 (augmentation importante dans le groupe exposé à 9,5 µg/L) renforcée par une altération de l'expression des gènes liés aux hormones thyroïdiennes (iodothyronine désiodase 1 et globuline liant la thyroxine) (Chen *et al.*, 2018c).'

96. Dans une étude de la toxicité chronique sur un cycle biologique à une concentration nominale de SPFO se situant dans une fourchette de 1 à 100 µg/L, les valeurs de CE 50 pour le chironomidé *Chironomus tentans* étaient d'environ 95 µg/L pour les critères survie, croissance et émergence, soit de deux à trois ordres de grandeur plus basses que celles indiquées pour les autres organismes aquatiques (MacDonald *et al.*, 2004). Cela pourrait refléter des effets sur l'hémoglobine, les larves étant progressivement devenues pâles, perdant la coloration associée à l'hémoglobine. Les microorganismes et les algues d'un écosystème aquatique pourraient être affectés par l'effet de membrane des PFAS dans leur environnement. Fitzgerald *et al.* (2018) ont observé une augmentation de la perméabilité membranaire et une réponse de détection du quorum (« quorum sensing », importante dans le déclenchement de réactions bactériennes telles que la production de biofilms, de toxines ou d'antibiotiques) chez une bactérie modèle exposée au PFBS, au PFHxS ou au SPFO. Une tendance à une augmentation de la puissance à mesure de l'augmentation de la longueur de chaîne a été observée ; des modifications significatives ont été observées à 50 mg/L pour le PFHxS alors que le SPFO montrait des effets significatifs à 0,3 mg/L.

97. Des effets sublétaux du PFHxS sur les amphibiens à des concentrations trouvées dans l'environnement ont été observés dans une étude (Hoover *et al.*, 2017). Les têtards (n=36 x 2 réplicats) de la grenouille léopard (*Rana pipiens*) ont été exposés à des doses de 0, 10, 100 ou 1 000 µg/L de PFHxS, SPFO, APFO ou de 6:2 sulfonate fluorotélomère (6:2 FTS) pendant 40 jours. Le taux de survie pour tous ces traitements était supérieur à 90 %. Bien que le SPFO ait montré un FBC plus élevé (de deux ordres de grandeur) que les autres composés testés dans cette étude, le PFHxS était plus actif pour les critères « stade de Gosner » (développement) et « longueur museau-cloaque » au 40e jour. Un résultat statistiquement significatif était observé pour toutes les doses de PFHxS testées et pour les deux doses les plus fortes de SPFO. Cependant, toutes les PFAS testées ont montré la même tendance à causer un retard de développement chez la grenouille.

98. Une étude menée sur des têtards de la xénope du Cap (*Xenopus laevis*) indique un possible potentiel de perturbation endocrinienne avec des doses de PFBS et de SPFO de 0, 0,1, 1, 100 et 1 000 µg/L à partir du stade 46/47 jusqu'à 2 mois après la métamorphose. Le SPFO utilisé dans cette étude était pur à 98 %, et des taux détectables de PFHxS compris entre 3,4–4,8 et 18,1–42,6 µg/L ont été observés dans l'eau avec des concentrations de SPFO de 100 et 1 000 µg/L, respectivement. Il est cependant à prévoir que les effets observés sont causés par le SPFO. Le taux de survie était supérieur à 85 % pour l'ensemble des traitements et aucune réduction de poids corporel n'a été observée après 4 mois d'exposition. Le SPFO et le PFBS favorisaient tous deux l'expression des récepteurs

d'œstrogènes et d'androgènes dans le cerveau, et des récepteurs d'œstrogènes dans le foie, à partir de niveaux d'exposition de 0,1 µg/L pendant 2 mois. Des altérations de l'histologie hépatique (dégénérescence des hépatocytes, hypertrophie des hépatocytes et augmentation des sinusoides sanguins) ont été observées à de fortes concentrations (100–1 000 µg/L) pour le SPFO ainsi que le PFBS, cependant aucun changement de l'indice hépato-somatique n'a été observé. Le SPFO à des concentrations de 1, 100 et 1 000 µg/L entraînait une dégénérescence des spermatogonies alors qu'un tel effet n'était pas observé pour le PFBS (Lou *et al.*, 2013). Les extrapolations à partir des résultats obtenus pour les homologues C4 et C8 (PFBS et SPFO) pourraient indiquer des effets potentiels résultant d'une exposition au PFHxS.

99. Des études réalisées chez les oiseaux ont montré que le PFHxS influence les voies des hormones thyroïdiennes et les gènes liés au développement neuronal à des concentrations comprises entre 8,9 et 38 000 ng/g (Cassone *et al.*, 2012 a,b). Lorsqu'il était injecté dans les œufs, la concentration minimale avec effet observé (CMEO) était de 890 ng/g poids humide pour des embryons de poulets Leghorn en développement (T4 libres plasmatiques) (Cassone *et al.*, 2012b). Les niveaux de T4 libres plasmatiques diminuaient proportionnellement à la dose dans les embryons exposés au PFHxS à partir de 8,9 ng/g, des changements statistiquement significatifs se produisant à 890 ng/g (Cassone *et al.*, 2012b). Des effets sur l'expression des gènes ont été observés sur des cultures primaires de neurones aviaires dans une fourchette de concentrations allant de 0,1 à 10 µM (Vongphachan *et al.*, 2011). En outre, on a établi des corrélations négatives entre le taux plasmatique de PFHxS et le ratio d'hormones thyroïdiennes T3 totales/T3 libres chez des oiseaux de mer de l'Arctique (*Rissa tridactyla*) (Nøst *et al.*, 2012).

#### 2.4.2 Toxicité chez les rongeurs pertinente pour l'être humain

100. Des études expérimentales sur des rongeurs exposés au PFHxS ont montré invariablement des effets nocifs sur le foie (Butenhoff *et al.*, 2009 ; Bijland *et al.*, 2011 ; Chang *et al.*, 2018 ; Das *et al.*, 2016), et des effets associés sur le métabolisme, tels que des modifications des taux sériques de cholestérol, de lipoprotéines, de triglycérides et d'acides gras libres (Butenhoff *et al.*, 2009 ; Das *et al.*, 2016 ; Bijland *et al.*, 2011). Les effets sur le foie incluent une augmentation proportionnelle à la dose de l'hypertrophie hépatocellulaire, associée à un accroissement significatif de la taille du foie (augmentation de 56 % du poids absolu du foie) chez des rats mâles après 42 jours d'exposition à des doses de 10 mg/kg p.c./jour, et une augmentation significative du poids relatif du foie à des doses de 3 et 10 mg/kg/jour (Butenhoff *et al.*, 2009). Dans une autre étude, une augmentation de 110 % du poids absolu du foie a été observée après 28 jours d'exposition au PFHxS à des doses de 6 mg/kg/jour chez des souris mâles génétiquement modifiées (APO3\*-Leiden.CETP (E3L.CETP) qui ont un taux plus élevé d'élimination des apolipoprotéines B (Bijland *et al.*, 2011). L'exposition a causé une hépatomégalie avec stéatose ainsi qu'une diminution des taux sériques totaux de cholestérol et de triglycérides. Les auteurs ont formulé l'hypothèse que l'altération par le PFHxS de la sécrétion de lipoprotéines est le mécanisme sous-jacent qui conduit à l'accumulation de lipoprotéines et de triglycérides dans le foie, provoquant hépatomégalie, stéatose et diminution des taux sériques de lipoprotéines et de triglycérides (Bijland *et al.*, 2011). Dans une étude de la toxicité pour le développement/la reproduction chez les souris, une augmentation significative des poids du foie était observée chez des mâles et femelles F0 à partir de doses de 1 mg/kg p.c./jour administrées pendant 42 jours (Chang *et al.*, 2018). À la dose la plus élevée, à savoir 3 mg/kg p.c./jour, l'augmentation du poids du foie était associée à une hypertrophie hépatocellulaire, une stéatose, une nécrose monocellulaire et une augmentation de la phosphatase alcaline allant de modérées à fortes, ainsi qu'une réduction significative du cholestérol sérique. Une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 0,3 mg/kg p.c./jour a été établie sur la base de la diminution des taux sériques totaux de cholestérol à toutes les doses et des travaux de Butenhoff *et al.*, 2009. Une augmentation des poids absolu et relatif du foie chez les rats mâles et une hypertrophie hépatocellulaire a été observée dans cette étude, à partir de 3 mg/kg p.c./jour.

101. On estime que les effets du PFHxS sur le foie sont, au moins en partie, induits via l'activation de récepteurs nucléaires. Plusieurs études ont examiné les effets mécanistiques du PFHxS sur la fonction hépatique, l'expression des gènes et l'activation du récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR-alpha). Dans une étude réalisée par Wolf *et al.* en 2008, le PFHxS se révélait activer *in vitro* le récepteur PPAR-alpha chez la souris comme chez l'homme, avec des concentrations minimales avec effet observé (CMEO) de 8,76 et 4,38 µg/mL, respectivement, (équivalentes à 20 et 10 µM) dans des cellules de singe vert d'Afrique (COS-1) transfectées transitoirement. Dans un test de transactivation, il a également été observé que le PFHxS activait les récepteurs PPAR-alpha des phoques du Baïkal de manière proportionnelle à la dose (Ishibashi *et al.*, 2011). Dans une étude réalisée sur des souris sauvages et des souris PPAR-alpha-null, exposées à des doses orales de 10 mg/kg/jour de PFHxS pendant 7 jours, les effets sur le foie (accroissement significatif du poids du foie, stéatose) étaient observés chez les deux souches, alors qu'une exposition à un agoniste de PPAR-alpha, le WY-14643, n'a pas eu cet effet chez les souris PPAR-alpha-null,

indiquant que les effets sur le foie provoqués par le PFHxS se produisent aussi indépendamment du PPAR-alpha (Das *et al.*, 2017; Rosen *et al.*, 2017). Le profil d'expression génique indique également que certaines PFAS peuvent activer le récepteur constitutif des androstanes et le PPAR-gamma (Rosen *et al.*, 2017). Le PFHxS affectait également l'expression hépatique de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et du cholestérol chez les souris (Bijland *et al.*, 2011 ; Das *et al.*, 2017 ; Rosen *et al.*, 2017). Dans une culture de pré-adipocytes, le PFHxS était plus actif que le SPFO pour induire une accumulation de triglycérides, et les deux PFAS provoquaient de fortes modifications dans l'expression des gènes, similaires à celles observées avec l'agoniste de PPAR-gamma (Watkins *et al.*, 2015). Dans une autre étude, il a été démontré que le PFHxS inhibe rapidement la communication intercellulaire par jonction lacunaire de manière dose-dépendante et réversible (Hu *et al.*, 2002).

102. Il a également été prouvé que l'exposition au PFHxS altère les paramètres hématologiques chez les rats mâles exposés pendant 42 jours (Butenhoff *et al.*, 2009). L'hématocrite et le nombre des érythrocytes étaient réduits de manière significative à des doses de 3 mg/kg p.c./jour, la concentration en hémoglobine réduite de manière significative à partir de 1 mg/kg/jour et le temps de prothrombine était altéré à toutes les doses testées, sauf à celle de 1 mg/kg p.c./jour. Cependant, aucune altération des paramètres hématologiques n'était observée chez les rats mâles exposés au PFHxS à des doses de 3 mg/kg p.c. pendant 42 jours (Chang *et al.*, 2018).'

103. Une toxicité thyroïdienne a été observée suite à l'exposition au PFHxS. Chez des rats mâles F0 exposés à des doses de 0, 0,1, 1,0, 3,0 ou 10 mg/kg de PFHxS pendant 42 jours, une augmentation liée à la dose de l'hypertrophie/hyperplasie de l'épithélium folliculaire thyroïdien a été observée. Aucun effet n'avait été constaté chez les femelles F0, cependant les taux sériques chez les rats femelles étaient approximativement huit fois plus bas que chez les mâles (Butenhoff *et al.*, 2009). Il a été estimé que le mécanisme sous-jacent de ces effets sur la thyroïde était une augmentation du renouvellement de la thyroxine plasmatique (T4) entraînant une stimulation de la thyrotrophine (TSH) et une hypertrophie/hyperplasie vicariante. Une DMENO de 0,3 mg/kg p.c. par jour a pu être déterminée pour l'hyperplasie des cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes (non indiquée dans l'étude). Certaines études mécanistiques ont examiné les effets du PFHxS sur la voie des hormones thyroïdiennes. Le PFHxS entrait en compétition avec la thyroxine (T4) pour se lier à la transthyréine (TTR), protéine de transport de l'hormone thyroïdienne chez l'être humain, qui est le transporteur principal de T4 dans le liquide céphalo-rachidien, et manifestait des taux élevés durant la vie prénatale et postnatale précoce (Larsen et Delallo, 1989). Le PFHxS inhibait également *in vitro*, de façon proportionnelle à la dose, la croissance des cellules dépendantes de la triiodothyronine (T3) à de faibles concentrations (10<sup>-8</sup> à 10<sup>-5</sup> molaire (M)) mais augmentait la prolifération des cellules à des concentrations plus élevées (10<sup>-4</sup> M) (Long *et al.*, 2013).

104. Dans une étude de la toxicité pour le développement/la reproduction chez des souris CD-1 exposées à des doses de PFHxS de 0, 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg p.c./jour, une réduction significative de la taille moyenne de la portée vivante a été observée à partir de 1,0 mg/kg p.c./jour et un indice de fertilité diminué était observé à 3,0 mg/kg p.c./jour, mais sans différence significative par rapport au groupe témoin (Chang *et al.*, 2018). Cependant, l'étude n'indiquait pas une relation dose-effet nette pour ces réponses et la dose la plus élevée est considérée comme faible. À titre de comparaison, le SPFO s'est révélé réduire la taille de la portée par mortalité périnatale à des doses de 2 mg/kg pour les rats et 10 mg/kg pour les souris (Lau *et al.*, 2003). Aucun effet nocif sur les paramètres liés au développement ou à la reproduction chez les mères ou la progéniture n'a été démontré chez les rats (Butenhoff *et al.*, 2009, Ramhøj *et al.*, 2018). Cependant, une réduction notable du taux de T4 a été observée à la fois chez les mères et chez la progéniture, cette réduction étant significative à partir de 5 mg/kg/jour, pour des doses administrées oralement aux mères à partir du 7e jour de la gestation (Ramhøj *et al.*, 2018).

105. Des troubles cognitifs et du comportement proportionnels à la dose ont été observés chez des souris adultes, suite à l'administration d'une seule dose néonatale de PFHxS pendant la période vulnérable de développement du cerveau (9,2 mg/kg p.c., dose orale unique administrée au 10e jour postnatal) (Viberg *et al.*, 2013). Le PFHxS affecte le système nerveux cholinergique, entraînant des troubles du comportement induits par la nicotine chez les animaux adultes, ce qui concorde avec les résultats antérieurs concernant l'APFO et le SPFO (Viberg *et al.*, 2013). Les concentrations de certaines protéines importantes dans la poussée de croissance du cerveau qui indique un développement normal du cerveau et une fonction cognitive normale étaient affectées 24 heures après l'exposition, et les niveaux de taurine dans le cortex cérébral étaient différents de ceux observés chez le groupe témoin à 4 mois chez les mâles (Lee et Viberg, 2013). Dans une autre étude des effets sur le développement chez les rats, aucun effet sur l'activité motrice n'a été observé chez des rats exposés *in utero* et via la lactation à des doses de 0,3–10 mg/kg/jour (Butenhoff *et al.*, 2009) ou des souris recevant une dose de 0 à 3 mg/kg p.c./jour (Chang *et al.*, 2018). Cependant, la différence de temps d'élimination entre rats femelles et souris (2 jours et 30 jours) peut contribuer aux résultats

divergents observés entre rats et souris concernant les effets sur le développement du système nerveux.

106. Les effets neurotoxiques du PFHxS ont été étudiés de manière plus approfondie, et il a été démontré que le PFHxS réduisait l'activité neuronale impliquée dans l'apprentissage et la mémorisation. Des doses de 100 µM de PFHxS diminuaient la potentialisation à long terme dans l'aire CA1 de l'hippocampe chez des rats adultes, avec une activité comparable à celle du SPFO (Zhang et al., 2016). En outre, une augmentation de la fréquence des courants postsynaptiques miniatures spontanés ainsi que de l'influx de calcium dépendant de la tension a été observée après exposition de cultures primaires de neurones de l'hippocampe à des doses de PFHxS de 100 µM (Liao et al., 2009). Il a également été montré que le PFHxS induit l'apoptose *in vitro* dans la lignée cellulaire neuronale dopaminergique (PC12) et les cellules primaires glutamatergiques (cellules granulaires cérébelleuses). Les doses testées correspondaient à l'étude *in vivo* réalisée par Butenhoff et al., 2009 (0,3–10 mg/kg/jour) qui donnait des taux sériques de 111–505 µM (Lee et al., 2014a, 2014b et 2016).

107. Les modalités endocriniennes ont été étudiées *in vitro* pour le PFHxS. Le PFHxS inhibe l'isozyme 2 11-bêta-déshydrogénase (11b-HSD2) impliquée dans le métabolisme hormonal des corticostéroïdes chez l'être humain et les microsomes rénaux chez le rat. La concentration inhibitrice 50 (CI50) des activités de la 11b-HSD2 chez l'être humain et le rat était de 18,97 et 62,87 µM de PFHxS, respectivement (Zhao et al., 2011). Il a été montré que le PFHxS a une activité anti-androgène et de faibles effets œstrogéniques *in vitro* (Kjeldsen et Bonfeld-Jørgensen 2013). Le PFHxS inhibe la transactivation induite des récepteurs des androgènes *in vitro* (IC50=30 µM), et la transactivation induite des récepteurs des œstrogènes entre 10<sup>-5</sup> et 10<sup>-4</sup> M (20 % de l'activation de E2). Cependant, lors d'une exposition simultanée à E2 (25 pM), le PFHxS accroissait la réponse des récepteurs des œstrogènes induite par E2 jusqu'à 187 % (un accroissement similaire a été observé avec l'APFO et le SPFO) (Kjeldsen et Bonfeld-Jørgensen 2013). Le PFHxS avait un effet inhibiteur faible sur l'activité de l'aromatase (CYP19), CI50=298 µM (carcinomes placentaires humains JEG-3) (Gorochategui et al., 2014), et déplaçait la corticostérone des protéines de liaison sériques isolées chez des poussins et des pygargues à tête blanche (Jones et al., 2003).

108. L'effet immunotoxique du PFHxS n'a pas été étudié dans des expériences *in vitro* ou *in vivo*. Toutefois, dans une étude *in vitro*, diverses PFAS apparentées (PFBS, SPFO, PFOSA, APFO, acide perfluorodécanoïque (PFDA) et alcool fluorotélomère 8:2 (FTOH)) ont montré un potentiel immunosuppresseur (Corsini et al., 2012), ce qui suggère que cela pourrait se produire pour le PFHxS selon les mêmes mécanismes que ceux observés pour le PFBS et le SPFO.

### 2.4.3 Épidémiologie humaine

109. La plupart des études épidémiologiques qui s'intéressent au lien entre les niveaux de PFHxS et les effets sur la santé sont transversales (mesurant en même temps l'effet et l'exposition) et s'accompagnent des limites inhérentes à toute étude de ce type. Bien que la longue demi-vie du PFHxS (8,5 ans, avec une fourchette de 2,2 à 27 ans) augmente la probabilité que les mesures sériques actuelles représentent une exposition passée qui serait biologiquement pertinente du point de vue de l'effet observé, il est probable qu'il y ait un certain degré d'erreur dans la classification de l'exposition. Des études prospectives évaluant les effets chez les enfants par rapport aux expositions survenues dans la petite enfance pourraient augmenter le degré de fiabilité de cet ensemble de données. Le protocole et les co-variables de l'étude diffèrent également d'une étude à l'autre et, dans certaines d'entre elles, les niveaux de PFHxS sont étudiés en étroite corrélation avec d'autres PFAS sériques, ce qui affaiblit les résultats observés pour le PFHxS. Un aperçu des résultats et protocoles des études identifiées réalisées sur les lipides sériques et les effets sur la thyroïde est présenté dans les tableaux 4.1 et 4.2, respectivement, dans UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4. Il convient également de noter la différence dans les temps d'élimination d'une espèce à l'autre et selon le sexe, résumées dans le tableau 3, UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4.

110. Les études épidémiologiques ont montré le lien entre les taux sériques de PFAS et de PFHxS et les taux sériques de cholestérol, de lipoprotéines, de triglycérides et d'acides gras libres (Fisher *et al.*, 2013 ; Steenland *et al.*, 2009 ; Starling *et al.*, 2014). Dans une évaluation d'études épidémiologique sur le PFAS, des augmentations des enzymes sériques ont été observées pour l'APFO et le PFHxS, indiquant une possible lésion du foie (ATSDR 2018). Dans une analyse transversale menée sur des adultes au Canada, une nette corrélation entre le PFHxS et les taux de cholestérol (cholestérol total (TC), cholestérol lipoprotéique de basse densité (LDL), ratio TC/lipoprotéine haute densité (HDL) et cholestérol non-HDL) a été mise en évidence après pondération de la stratégie d'échantillonnage (Fisher *et al.*, 2013). Aucun élément n'a été observé qui permettrait d'appuyer le lien entre APFO et SPFO et les taux de cholestérol. Une augmentation positive monotone des taux de cholestérol avec un décile croissant de PFHxS, ainsi que pour l'APFO et le SPFO, a été observée dans une étude menée dans le cadre du projet C8 Health sur une population vivant à proximité d'une usine chimique (Steenland *et al.*, 2009). Cependant, Nelson *et al.*, 2010 ont établi un lien négatif avec le

PFHxS et le cholestérol TC, non-HDL et LDL dans la population générale aux États-Unis (NHANES 2002-3), alors que des liens positifs ont été observés pour l'APFO, le SPFO et le PFNA. Chez des femmes enceintes en Norvège, une association positive avec le cholestérol HDL a été observée pour cinq PFAS, dont le PFHxS (Starling *et al.*, 2014). Une étude réalisée sur des femmes enceintes en Espagne a établi que le SPFO et le PFHxS étaient positivement liés à une altération de la tolérance au glucose et un diabète sucré gestationnel (Matilla-Santander *et al.*, 2017).

111. Les effets du PFHxS sur la voie des hormones thyroïdiennes ont été démontrés dans des études épidémiologiques. On a trouvé que les concentrations totales de T4 augmentaient en même temps que les taux de PFHxS chez la population générale des États-Unis, et des associations positives mais non significatives ont également été observées avec les niveaux totaux de T4, de SPFO et d'APFO (Jain, 2013). Dans une autre étude réalisée sur la même population, des taux sériques plus élevés de PFHxS étaient liés à une augmentation des concentrations totales de T3 et de T4 chez les femmes (Wen *et al.*, 2013). Chez les hommes, un lien négatif a été observé pour les taux sériques de PFHxS et les taux de T4 libres de la population générale des États-Unis (Wen *et al.*, 2013). Les auteurs ont également constaté que le risque d'hyperthyroïdie infraclinique chez les femmes augmentait avec les niveaux de PFHxS (Wen *et al.*, 2013). Dans une étude cas-témoins menée chez des femmes enceintes au Canada, aucun lien de causalité n'a été observé entre les taux sériques de PFHxS, d'APFO et de SPFO et le risque d'hypothyroïdisme (Chan *et al.*, 2011). Dans une étude rétrospective réalisée sur des cohortes de naissance en République de Corée, le lien entre certaines PFAS et les hormones thyroïdiennes dans le sang ombilical a été examiné. Une analyse tenant compte du sexe des sujets a montré que l'exposition prénatale au PFHxS était liée positivement aux taux de T3 chez les filles et que le SPFO n'était associé à aucun paramètre lié à la thyroïde (Shah-Kulkarni *et al.*, 2016). Les niveaux de T4 chez les nouveaux-nés de sexe masculin montraient une corrélation négative avec des taux croissants d'exposition prénatale au PFHxS dans une étude réalisée sur des cohortes de naissance aux États-Unis (Preston *et al.*, 2018). Webster (*et al.*, 2016) ont utilisé des données recueillies chez la population générale des États-Unis et ont établi que deux indicateurs facteurs de stress, à savoir l'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et le bilan d'iode, ne modifiaient pas l'association entre certaines PFAS et l'hormone thyroïdienne seule. Toutefois, le PFHxS et le SPFO étaient liés négativement aux T4 libres. Dans le petit groupe exposé conjointement à des taux élevés d'anti-TPO et de faibles concentrations d'iode, un lien positif a été établi entre, d'une part, le PFHxS, l'APFO, le SPFO et le PFNA et, d'autre part, les T3 libres, les T3/T4 libres, la TSH et la concentration de T3 totale (Webster *et al.*, 2016). Un examen systématique de certains effets des PFAS chez les femmes enceintes et les enfants a mis en évidence des éléments établissant un lien positif entre exposition au PFHxS et au SPFO et niveaux de TSH dans le sang maternel, mais pas de lien significatif avec les taux de T3 et de T4 (Ballesteros *et al.*, 2017).

112. Les études épidémiologiques menées chez l'être humain se sont penchées sur la corrélation entre les taux sériques de PFAS, notamment le PFHxS, et les effets neurotoxiques ou affectant le neurodéveloppement chez les enfants. Stein et Stavitz (2011) se sont appuyés sur le projet C8 Health pour examiner le lien transversal chez les enfants (âge 5–18 ans ; n=10,456) entre les taux sériques de SPFO, APFO, PFNA et PFHxS et le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) autodéclaré, signalé par les parents ou diagnostiqué par un médecin, l'enfant étant ou non sous traitement médical. Bien que la population étudiée ait présenté l'exposition la plus élevée à l'APFO, la plus forte association entre exposition et résultat a été observée pour le PFHxS, avec des rapports des cotes pour les quartiles 2-4 (par comparaison avec les quartiles les plus bas) compris entre 1,44 et 1,59 (les niveaux de PFHxS étaient compris entre 0,25 et 276,4 ng/mL). Aucun lien fort avec le TDAH n'a été observé avec le SPFO, l'APFO et le PFNA (Stein et Stavitz, 2011). Un risque de TDAH considérablement accru a également été établi dans une autre étude menée aux États-Unis utilisant des données des enquêtes NHANES de 1999–2000 et 2003–2004, avec une augmentation de 1 µg/mL du niveau sérique de PFHxS, n=571 (Hoffman *et al.*, 2010). Cependant dans cette étude, l'APFO, le SPFO et le PFNA étaient également positivement liés au TDAH signalé par les parents. Dans une étude examinant les niveaux sanguins de divers composés perfluorés chez les enfants et leur association avec l'inhibition comportementale, les résultats ont montré que les niveaux sanguins de PFHxS étaient liés de manière significative aux déficits d'inhibition comportementale chez les enfants (n=83) (Gump *et al.*, 2011). Comparativement à de faibles niveaux d'exposition prénatale au PFHxS, des niveaux d'exposition prénatale élevés étaient également associés à des troubles du comportement, selon l'évaluation basée sur le questionnaire sur les points forts et les difficultés (Strengths and Difficulties Questionnaire) dans une étude prospective d'enfants âgés de 5 à 9 ans du Groenland et d'Ukraine (n=1023) (Høyer *et al.*, 2018). Voung *et al.* (2016) ont observé une tendance à la hausse mais pas de lien significatif entre les niveaux prénataux de PFHxS (et de SPFO) et la régulation du comportement chez des enfants âgés de 5 à 8 ans dans une cohorte des États-Unis (n=256).

113. Les études épidémiologiques indiquent des effets immunotoxiques ou de modulation, causés

par une exposition prénatale et pendant l'enfance à certaines PFAS et au PFHxS. Le lien entre l'exposition prénatale à certaines PFAS et la fréquence de maladies infectieuses de zéro à quatre ans a été étudié chez 1 558 couples mère-enfant au Japon. Il a été établi que l'exposition prénatale au SPFO et au PFHxS était associée à l'apparition de maladies infectieuses (telles que l'otite moyenne, la pneumonie, le virus respiratoire syncytial, la varicelle) au cours de la petite enfance. Pour le PFHxS, l'association n'était observée que chez les filles (rapport des cotes : 1,55, (intervalle de confiance à 95 %) : 0,976, 2,45) ; valeur  $p=0.045$ ) (Goudarzi *et al.*, 2017). Une corrélation inverse a été observée entre les taux sériques maternels de PFHxS et le niveau des anticorps anti-rubéole (également observé pour l'APFO, le SPFO et le PFNA) ( $n=50$ ). Une corrélation positive a été observée entre les taux sériques de PFHxS et le nombre d'épisodes de gastro-entérite à l'âge de trois ans (également observé pour l'APFO) ( $n=56$ ) (Granum *et al.*, 2013). Grandjean *et al.*, 2012 ont observé, dans une étude de cohorte réalisée de façon satisfaisante, un rapport des cotes de 1,78 (intervalle de confiance à 95 % = 1,08 ; 2,93) pour des concentrations d'anticorps insuffisantes à l'âge de sept ans dans le cadre de la vaccination antitétanique, avec doublement de la concentration sérique de PFHxS à l'âge de cinq ans. Dans une étude de suivi regroupant deux cohortes de naissance des Îles Féroé (1997–2000 et 2007–2009), une réduction significative du taux sérique d'anticorps anti-tétaniques pré-injection de rappel à l'âge de cinq ans était associée à un doublement des taux sériques de PFHxS à la naissance. Une réduction similaire a été constatée pour l'APFO (Grandjean *et al.*, 2017a). Des modèles d'équations structurelles ont montré qu'un doublement de l'exposition aux PFAS à l'âge de sept ans était associé à des pertes de 10 à 30 % en concentrations d'anticorps anti-diphthérie à l'âge de treize ans pour les cinq PFAS. La présente étude confirme les résultats précédents montrant des réponses anticorpsales déficientes chez cette cohorte à un plus jeune âge et vient donc appuyer la notion selon laquelle une prévention substantiellement renforcée contre l'exposition aux PFAS est recommandée (Grandjean *et al.*, 2017b). En outre, une incidence accrue de l'asthme a été signalée chez les enfants exposés au PFHxS (Dong *et al.*, 2013 ; Zhu *et al.*, 2016 ; Qin *et al.*, 2017). Chez les enfants asthmatiques ( $n=132$ ), un lien significatif entre l'augmentation des taux sériques de PFHxS et des détériorations de la fonction pulmonaire a été observé (Qin *et al.*, 2017). L'exposition aux PFAS (PFHxS, SPFO et PFCA C8-10) à l'âge de cinq ans a été associée à un risque d'asthme accru chez un petit sous-groupe d'enfants n'ayant pas reçu le vaccin anti-rougeole-oreillons-rubéole (vaccin ROR). Cette association s'inversait chez le groupe ayant reçu le vaccin ROR, mais un doublement des taux sériques de PFHxS à l'âge de 5 ans était associé à un risque accru d'asthme non atopique et de dermatite atopique à l'âge de 13 ans, résultat qui pourrait, cependant, être lié au hasard (Timmermann *et al.*, 2017). Toutefois, aucun lien n'était observé entre les taux sériques de PFHxS et l'asthme ou le sifflement respiratoire dans une étude transversale menée chez des enfants âgés de 12 à 19 ans aux États-Unis ( $n = 1877$ ) (Humblet *et al.* 2014). Une étude canadienne ( $n=1242$ ) de l'exposition prénatale au PFHxS et des marqueurs de l'immunité du sang ombilical (IgE, IL-33, TSLP) n'a indiqué aucun lien significatif (Ashley-Martin *et al.*, 2015). Une étude prospective de cohortes de naissances menée chez 1 056 femmes a établi que l'exposition prénatale à l'APFO, au PFDA, au PFDOA et au PFHxS augmentait de manière significative le risque de dermatite atopique pendant l'enfance chez les filles au cours des 24 premiers mois (Chen *et al.*, 2018b).

114. Certaines études indiquent que le PFHxS et certaines PFAS pourraient avoir un impact sur la reproduction chez l'être humain. Les études épidémiologiques et *in vitro* suggèrent que les acides perfluoroalkylés pourraient influencer la signalisation des cellules ovariennes et les mesures de la santé génésique globale. Dans une étude récente, du sang et du liquide folliculaire ont été recueillis chez 36 sujets subissant une fécondation *in vitro* aux États-Unis. Les résultats ont montré que le comptage de référence des follicules était inversement lié aux concentrations plasmatiques de PFHxS, signalant cette PFAS spécifique comme un potentiel composé intéressant dans le contexte des pathologies ovariennes (McCoy *et al.*, 2017). Dans une étude cas-témoins réalisée au Danemark, un fort lien significatif entre les taux sériques de PFAS (PFDA et PFNA) et les fausses couches et un lien presque significatif avec le PFHxS ont été observés, avec un rapport des cotes ajusté de 1,53 (intervalle de confiance à 95% = 0,99, 2,38), alors qu'aucun lien n'était observé avec l'APFO et le SPFO ( $n= 56$  cas (fausse couche) et 336 témoins (naissance)) (Jensen *et al.*, 2016). Dans une étude de cohortes de naissances menée au Canada de 2008 à 2011,  $n=1625$ , une augmentation des concentrations d'APFO et de PFHxS dans le plasma des femmes était liée à une diminution de la fécondabilité, mesurée par un temps plus long mis à concevoir et un risque accru d'infertilité, alors qu'aucun lien significatif n'était observé pour le SPFO (Velez *et al.*, 2015).

115. Chez la population ( $n=1 566$ ) ayant fait l'objet de l'enquête NHANES de 2009–2010 menée aux États-Unis, la prévalence de l'ostéoporose était nettement plus élevée pour les quartiles les plus hauts de PFHxS sérique que pour les quartiles les plus bas, avec un rapport des cotes de 13,2 (intervalle de confiance à 95 % = 272–64,15), et des rapports des cotes significatifs étaient également observés pour l'APFO et le PFNA (Khalil *et al.*, 2016). Dans une étude cas-témoins ( $n=77$  cas et 81 témoins) portant sur le lien entre les taux sériques de certains POP et le risque de cancer du sein chez



les femmes inuit groenlandaises, Wielsøe *et al.* ont établi un lien positif significatif entre le risque de cancer du sein et les taux de PFHxS (Wielsøe *et al.*, 2017).

#### 2.4.4 Toxicité des mélanges et effets conjugués de multiples facteurs de stress

116. La section qui suit résume un certain nombre d'études publiées, aussi bien des études expérimentales en laboratoire que de terrain, dans lesquelles les effets conjugués de substances chimiques (notamment le PFHxS) ont été révélés. Les composés ont été étudiés en association, et l'effet observé n'est pas automatiquement imputable à une substance spécifique plutôt qu'aux mélanges de substances testés. Comme le montrent les nombreuses références citées dans le présent descriptif des risques, le PFHxS est presque toujours détecté en même temps qu'une série d'autres PFAS (par exemple, le SPFO et l'APFO) dans les échantillons sanguins prélevés, entre autres, chez des enfants. Les multiples voies d'exposition ainsi que les multiples voies d'effets nocifs doivent donc être prises en compte, en particulier pour les enfants en période de croissance (Winkens *et al.*, 2017). La toxicité des mélanges de PFAS à des conditions environnementales pertinentes est mal documentée, mais certaines études ont examiné les effets des mélanges de PFAS les plus fréquemment détectés dans le sérum humain. Un effet supérieur à celui de la simple addition était observé pour un mélange de PFHxS, de SPFO, d'APFO, de PFNA et de PFDA lors de tests de l'activité anti-androgène *in vitro* à des concentrations correspondant à 1 µM de chacun des composants du mélange (Kjeldsen et Bonfeld-Jørgensen, 2013). Des combinaisons binaires d'APFO et de PFNA ou de PFHxA ou de SPFO ou de PFHxS, testées pour leur activation du PPAR-alpha *in vitro*, ont produit des courbes dose-réponse très similaires aux courbes prévues en termes d'addition, à la fois pour l'effet et pour la concentration, à des taux faibles (1–32 µM) (Wolf *et al.*, 2014). Un mélange de 10 PFAS (notamment le PFHxS) à des doses équimolaires (concentrations finales de chaque PFAS = 1,56–50 µM), testé pour la transactivation des PPAR-alpha de phoques du Baïkal, se révélait additif (Ishibashi *et al.*, 2011). Des études de viabilité de mélanges de PFAS (C4–C11) et de substances individuelles ont montré un lien dose-réponse non monotone évident sur les hépatocytes humains. Les résultats des trois mélanges binaires de PFAS, l'un d'entre eux combinant le PFHxA et le PFHxS, ont montré que des effets synergiques avaient lieu aux concentrations effectives CI0, CI10, et CI50 dans les mélanges, alors qu'à une concentration CI20, l'effet de synergie ne se produisait qu'en présence d'une forte proportion de PFSA (Hu *et al.*, 2014).

117. Dans une étude de la toxicité pour le développement menée récemment chez les rats, un effet plus marqué sur les taux sériques de T4, les seuils anti-androgènes et le poids du foie étaient observés chez le groupe co-exposé au PFHxS et à un mélange perturbateur du système endocrinien (EDmix) que ceux observés pour le PFHxS seul ou l'EDmix seul, ce qui indique que le PFHxS et l'EDmix potentialisent mutuellement leur effet sur divers critères, malgré leurs modes d'action différents (Ramhøj *et al.*, 2018).

118. Des études réalisées chez les ours polaires de l'est du Groenland (n=10) ont établi des corrélations significatives entre les PFCA et PFSA et l'activité enzymatique et la densité des récepteurs des neurotransmetteurs (Pedersen *et al.*, 2015). La moyenne des PFSA (C4–C10) totaux était de 28,8 ng/g poids humide, alors que le SPFO représentait 91 % (taux moyen de PFHxS : 1,1 ng/g poids humide ~3,81 %). Les PFCA et PFSA montraient une association négative avec la densité du récepteur de l'acétylcholinestérase muscarine. Le système nerveux cholinergique était également affecté dans l'étude chez les souris réalisée par Viberg *et al.*, 2013. En outre, les concentrations de onze hormones stéroïdiennes ont été déterminées dans huit régions du cerveau, et les niveaux observés ne pouvaient s'expliquer par les taux sériques. Une analyse par corrélation a montré un lien positif entre les PFCA totaux et les PFSA totaux et le 17-alpha-hydroxyprégnénolone et certains autres composés stéroïdiens étaient corrélés de manière significative aux PFCA totaux. Les résultats indiquent qu'une augmentation des concentrations de PFAS bioaccumulables concorde avec une augmentation des hormones stéroïdiennes dans le cerveau (Pedersen *et al.*, 2016). Ces études indiquent que la concentration de certaines PFAS chez les ours polaires de l'est du Groenland a excédé la valeur limite tolérable pour les altérations hormonales et neurochimiques (Pedersen *et al.*, 2015 ; 2016).

119. Une étude récente menée sur des ours polaires du Svalbard a mis en évidence un lien négatif entre les taux plasmatiques de ΣPFAS (notamment le PFHxS) et certaines hormones thyroïdiennes, et indiquent que les PFAS contribuent à une altération possible de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes chez les ours polaires en modifiant les niveaux de T3 libres (Bourgeon *et al.*, 2017). Pour toutes les substances étudiées (PCB, pesticides chlorés et ΣPFAS), les taux de T3 étaient négativement liés aux polluants, ce qui indique que les T3 pourraient être plus sensibles que les autres hormones thyroïdiennes. Dans une étude menée sur des ours polaires du Svalbard s'intéressant aux mères et leurs petits, on n'a observé aucun changement majeur dans les concentrations de PFHxS entre 1998 et 2008, avec des niveaux supérieurs à ceux causant des effets sur la santé chez l'être humain, notamment des effets neurotoxiques sur le plan du comportement et des altérations des taux

sériques de cholestérol (Bytingsvik *et al.*, 2012).

120. Des études expérimentales ont prouvé que le PFHxS peut influencer sur le métabolisme des lipides, ce que les études épidémiologiques réalisées chez l'être humain indiquent également (voir sections 2.4.2 et 2.4.3). Tartu *et al.*, 2017a, ont signalé que l'alimentation et l'état métabolique étaient les principaux facteurs qui déterminent les quantités de PFAS présentes chez les ours polaires femelles du Svalbard et que des facteurs tels que le jeûne ont une incidence sur les niveaux de PFHxS accumulés par les ours polaires femelles (Tartu *et al.*, 2017a). Dans cette étude, les niveaux de PFHxS étaient nettement négatifs par rapport au ratio urée/créatine, indiquant un état de jeûne. Certaines PFAS ( $\Sigma_6$ PFCA avec des chaînes carbonées en C<sub>8</sub> à C<sub>13</sub> et  $\Sigma_2$ PFSA à 6 et 8 atomes de carbones) contribuent aux effets générés par de multiples facteurs de stress observés chez les ours polaires du Svalbard. Une étude récente réalisée par Tartu *et al.*, 2017b, a montré que l'exposition aux PFAS était liée au métabolisme énergétique des marqueurs biologiques (gènes liés aux lipides, et taux plasmatiques de cholestérol, HDL et triglycérides). La corrélation entre le PFAS et le cholestérol HDL était plus prononcée lorsqu'ils se conjugaient à une réduction de l'étendue et de l'épaisseur de la glace de mer, ce qui suggère que la diminution de la couverture de glace de mer induite par le climat et les PFAS (et autres composés organohalogénés) ont un effet synergique négatif sur les ours polaires (Tartu *et al.*, 2017b).

121. Les grands prédateurs de l'Arctique tels que les ours polaires comptent parmi les espèces les plus contaminées du monde (Letcher *et al.*, 2010) et connaissent de manière saisonnière des périodes pendant lesquelles leurs besoins en énergie sont plus importants en raison des variations de température, de disponibilité des aliments, de reproduction et d'hibernation. Comme il a été indiqué dans la section 2.2.3, il est notoire que certaines PFAS, y compris le PFHxS, s'accumulent dans les compartiments riches en protéines (reins, foie, sang, etc.) mais la manière dont la condition physique (par exemple l'inanition) influe sur la concentration dans les tissus et la distribution de ces PFAS et une possible altération du potentiel toxique n'apparaît pas clairement. Les effets « cocktail » résultant de concentrations accrues de POP traditionnels dans les graisses de réserve et des changements climatiques auront également un impact sur ces périodes. Le PFHxS a une forte affinité avec les protéines et ne subit pas de biotransformation (Jones *et al.*, 2003). Chez le renard arctique, le tissu adipeux était le seul tissu affecté par la condition physique, les renards maigres présentant des concentrations trois fois plus élevées (intervalle de confiance à 95 % = 11, 12) de PFHxS que les renards gras (Aas *et al.*, 2014). La grande variabilité saisonnière des réserves lipidiques chez les mammifères de l'Arctique peut donc influencer sur les concentrations tissulaires de certaines PFAS et accroître leurs effets potentiels durant l'émaciation saisonnière. Les effets ne sont pas seulement liés à l'augmentation des concentrations de PFAS, y compris le PFHxS, mais également à l'augmentation des concentrations d'autres POP dans les organes cibles lors des périodes de condition physique diminuée, ce qui peut accroître davantage la toxicité (analysé dans Aas *et al.*, 2014).

122. Des limites cumulatives ont été fixées pour les PFAS dans l'eau potable et les eaux souterraines en Suède et au Danemark, les PFAS étant censées agir en synergie dans un mélange. En Suède, une limite de concentration de 90 ng/L est fixée pour PFAS<sub>11</sub> (PFBS, PFHxS, SPFO, 6:2 FTS, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, APFO, PFNA, PFDA) et, au-delà de cette concentration, des mesures de réduction des risques doivent être prises ([https://www.livsmedelsverket.se/en/food-and-content/oonskade-amnen/miljogifter/pfas-in-drinking-water-fish-risk-management#Action levels](https://www.livsmedelsverket.se/en/food-and-content/oonskade-amnen/miljogifter/pfas-in-drinking-water-fish-risk-management#Action%20levels)). Une approche similaire est mise en œuvre au Danemark (<http://mst.dk/media/91517/pfas-administrative-graensevaerdier-27-april-2015-final.pdf>). Les États-Unis ([https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-06/documents/drinkingwaterhealthadvisories\\_APFO\\_pfos\\_updated\\_5.31.16.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-06/documents/drinkingwaterhealthadvisories_APFO_pfos_updated_5.31.16.pdf)) et l'Allemagne (<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/pft-in-drinking-water.pdf>) ont émis des recommandations relatives aux quantités de SPFO et d'APFO dans l'eau potable. En outre, dans la proposition de nouvelle directive européenne relative à l'eau potable, qui est à l'étude, une valeur limite est proposée pour le groupe des PFAS''. Des valeurs de 0,1 µg/L pour les PFAS individuelles et 0,5 µg/L for les PFAS totales ont été suggérées (<http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2017/FR/COM-2017-753-F1-FR-MAIN-PART-1.PDF>).

### 3. Synthèse des informations

123. Le PFHxS, ses sels et les composés apparentés appartiennent au groupe des PFAS et ont été utilisés, entre autres applications, en tant qu'agents tensioactifs, dans les revêtements imperméabilisants et antitaches pour les moquettes, le papier, le cuir et les textiles, et dans les mousses anti-incendie, souvent en remplacement du SPFO. On sait également que du PFHxS a été produit de manière non intentionnelle pendant les processus de fluoration électrochimique utilisés dans la

production d'autres PFAS, tels que le SPFO. Ces composés ont assuré des fonctions tensioactives, imperméabilisantes et de protection antitâches dans divers produits de par leur stabilité thermique et leur nature hydrophobe et oléophobe.

124. Les informations concernant la fabrication actuelle mondiale de PFHxS, de sels de cet acide et de composés apparentés sont limitées. Par le passé, la production était principalement assurée par 3M. Un fabricant européen dont la production est inférieure à 1 tonne par an et quelques fabricants localisés en Chine ont été identifiés pour ce qui concerne la production actuelle ; cependant, aucune donnée quantitative concernant la production n'est disponible publiquement. Le PFHxS, ses sels et ses nombreux composés apparentés ont été inscrits aux inventaires des substances chimiques nationaux des États-Unis, du Canada, du Japon, de l'Australie, de l'Union européenne, des pays nordiques et de la Chine, qui indiquent la production passée/actuelle, l'importation et/ou les utilisations de produits contenant ces substances. Les sources possibles directes et indirectes de rejets de PFHxS dans l'environnement sont nombreuses, et les émissions peuvent se produire via l'air, la poussière, l'eau, les déchets, les eaux usées et les boues d'épuration.

125. Si les méthodes analytiques de détection du PFHxS sont bien établies, qualifier et quantifier de manière analytique les précurseurs du PFHxS constitue à l'heure actuelle un défi en raison du manque de méthodes établies. Cependant, des précurseurs tels que les sulfonamides perfluorohexane (FHxSA) ont été détectés/ identifiés dans des lixiviats de décharge, ce qui indique que ces précurseurs du PFHxS sont potentiellement utilisés dans une variété d'applications, les décharges recevant des déchets d'un certain nombre de sources. Des FHxSA ont également été détectés dans des AFFF fabriqués par le passé par 3M.

126. Le PFHxS a été détecté dans de nombreuses matrices environnementales dans le monde entier, notamment en Arctique et en Antarctique. Du fait de l'utilisation passée d'AFFF contenant du PFHxS et des composés apparentés, des concentrations élevées de PFHxS ont été relevées dans les zones proches des aires d'entraînement à la lutte contre l'incendie, aussi bien sur les sites d'aéroports commerciaux que d'installations militaires. Vu la persistance des PFAS de manière générale, l'extrême stabilité connue de la liaison C-F et les données de surveillance montrant l'omniprésence du PFHxS dans l'environnement, on conclut que celui-ci est résistant à la dégradation abiotique et biotique. D'après ses propriétés physiques, on sait que le PFHxS subit un processus de bioaccumulation associé à la liaison protéique plutôt qu'une répartition dans les lipides, ce qui rend les analyses FBC/FBAC standards moins pertinentes. Ainsi, comme pour l'APFO et le SPFO, il a été démontré que le log K<sub>ow</sub> et les FBC ne sont pas des mesures appropriées de la bioaccumulation du PFHxS. Plusieurs études ont indiqué une bioaccumulation et une bioamplification du PFHxS, avec des mesures de terrain des FBA et des FAT supérieures à 1 pour différentes chaînes alimentaires, notamment en Arctique. Le PFHxS se lie fortement aux protéines et ce phénomène s'observe chez différentes espèces. La demi-vie d'élimination sérique signalée pour le PFHxS chez l'être humain, généralement reconnue comme un bon indicateur de bioaccumulation, est très élevée, à 8,5 (comprise entre 2,2 et 27 ans).

127. On retrouve le PFHxS de manière omniprésente dans l'environnement et les biotes au niveau mondial. Un certain nombre d'études ont signalé une exposition dans des régions reculées, pouvant être attribuée à la propagation à longue distance dans l'environnement. Le PFHxS est détecté dans l'eau, la neige, l'air et les biotes (notamment l'être humain) dans des régions reculées. Des tendances à la hausse, très vraisemblablement dues à l'augmentation des émissions, ont été observées récemment dans les concentrations détectées chez les ours polaires du Svalbard (Norvège) et dans l'air dans l'Arctique canadien et dans l'Arctique norvégien. Des mesures effectuées sur les ours polaires ont révélé que le PFHxS était la troisième PFAS la plus abondante dans le plasma de ces animaux. Le transport par les courants océaniques est vraisemblablement à l'heure actuelle le principal mécanisme de propagation jusqu'à des régions reculées comme l'Arctique, ce que corroborent les taux de PFHxS détectés par plusieurs études dans les eaux du monde entier. Cependant, le transport de PFHxS et de ses composés apparentés par voie éolienne ne peut être exclu, le PFHxS ayant été détecté dans la neige, les eaux de pluie et l'air ainsi que dans le lichen. Il est probable que le PFHxS ainsi que ses composés apparentés sont transportés par l'air jusqu'à des régions reculées et que les composés apparentés au PFHxS se dégradent en PHFxS localement.

128. Les données relatives aux tendances dans l'environnement ne sont pas concluantes ; si un petit nombre de matrices montrent une tendance à la baisse ou à la hausse, dans la plupart des régions et des matrices aucune tendance particulière n'a été observée. Les données disponibles concernant les niveaux de PFHxS chez l'être humain en Asie, où la production s'est poursuivie après l'abandon de la substance par 3M, sont limitées.

129. Chez l'être humain, l'exposition au PFHxS est principalement causée par la consommation d'aliments et d'eau de boisson, ainsi que par l'environnement intérieur, via la poussière et les biens de

consommation contenant du PFHxS ou ses précurseurs. La poussière des moquettes est une source majeure d'exposition au PFHxS chez les enfants en bas âge. Le PFHxS est, après le SPFO et l'APFO, la PFAS la plus fréquemment détectée dans les échantillons sanguins de la population générale au niveau mondial. Il est présent dans le sang du cordon ombilical et le lait maternel. Le lait maternel peut être une source importante d'exposition pour les nourrissons allaités, les résultats ayant montré que le PFHxS est excrété dans le lait. La contamination de l'eau de boisson peut conduire à une forte augmentation des taux sériques de PFHxS en raison de la longueur du temps d'élimination chez l'être humain.

130. Chez les rongeurs, des effets sur le foie tels qu'une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire marquée, une stéatose, et une nécrose et une augmentation de la phosphatase alcaline sérique ont été observées suite à l'exposition au PFHxS. Un effet sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines du foie ainsi que des modifications des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines ont été observés à la fois chez les rongeurs et chez l'être humain. Le PFHxS active le récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR-alpha) ; toutefois, des effets sur le foie sont également observés chez des souris sans PPAR-alpha, ce qui met en évidence des mécanismes d'action indépendants du PPAR-alpha. En outre, un effet sur la reproduction (réduction importante de la taille de la portée vivante) a été observé chez les souris après une exposition au PFHxS.

131. Des effets neurotoxiques et neurodéveloppementaux sont apparus chez les souris et les rats dans le cadre d'essais contrôlés en laboratoire, et certaines études indiquent un lien entre l'inhibition comportementale chez les enfants et l'exposition à certaines PFAS (et au PFHxS) durant la période prénatale et pendant l'enfance. Des effets sur le système hormonal thyroïdien, ont été signalés d'une espèce à l'autre (oiseau, rat, ours polaire et être humain). En outre, plusieurs études épidémiologiques indiquent que le système immunitaire jamais encore exposé et en plein développement pourrait être vulnérable aux effets de certaines PFAS et PFHxS, des liens ayant été observés entre les taux sériques de PFHxS et une diminution de l'effet des vaccins ainsi qu'une incidence plus élevée d'infections et d'asthme chez les enfants.

132. Certaines PFAS, notamment le PFHxS, contribuent aux effets générés par de multiples facteurs de stress observés chez des animaux de l'Arctique. Des études indiquent que les concentrations de certaines PFAS mesurées dans le cerveau des ours polaires excédaient les valeurs limites tolérables pour les altérations hormonales et neurochimiques, et peuvent affecter l'homéostasie thyroïdienne. Le PFHxS s'accumule dans les tissus riches en protéines, mais peut également augmenter dans les tissus adipeux durant l'émaciation saisonnière. On ignore les conséquences d'une exposition conjointe aux PFAS et à d'autres POP, celle-ci pouvant potentiellement occasionner une augmentation de la toxicité pour les espèces soumises à des facteurs de stress majeurs.

**Tableau 5. Caractéristiques POP du PFHxS**

Critère	Satisfait au critère (Oui/Non)	Remarques
Persistance	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune photolyse en phase aqueuse n'a été observée pour le PFHxS après respectivement 106 et 20,5 jours d'exposition dans une étude de terrain sur le PFHxS réalisée à haute altitude (Taniyasu <i>et al.</i>, 2013).</li> <li>On trouve du PFHxS dans le sol, l'eau et divers biotes à proximité des aires d'entraînement à la lutte contre l'incendie du fait de l'utilisation par le passé de mousses contenant du PFHxS, ce qui montre que celui-ci est persistant et ne subit pas de dégradation abiotique ou biotique dans des conditions environnementales normales (Bräunig <i>et al.</i>, 2017 ; Filipovic <i>et al.</i>, 2015).</li> <li>Les extrapolations à partir de données expérimentales concernant la dégradation du PFBS, du SPFO et de l'APFO démontrent que ces substances sont très persistantes (Quinete <i>et al.</i>, 2010, ECHA 2017a ; ECHA 2013) et d'après la stabilité des PFAS de manière générale (Siegemund <i>et al.</i>, 2000), on peut s'attendre à ce que le PFHxS ait les mêmes caractéristiques de persistance.</li> </ul>
Bioaccumulation	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>Détecté à des concentrations élevées chez les grands prédateurs de l'Arctique (Routti <i>et al.</i>, 2017 ; Tartu <i>et al.</i>, 2017b ; Smithwick <i>et al.</i>, 2005b).</li> <li>FBA&gt;1 chez les organismes aquatiques (Haukås <i>et al.</i>, 2007 ; Houde <i>et al.</i>, 2006 ; Babut <i>et al.</i>, 2017)</li> <li>FBA&gt;1 chez les organismes terrestres (Riget <i>et al.</i>, 2013 comme indiqué dans ECHA 2017a).</li> </ul>

Critère	Satisfait au critère (Oui/Non)	Remarques
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• FAT&gt;1 chez les organismes aquatiques (Munoz <i>et al.</i>, 2017).</li> <li>• Les niveaux les plus élevés de PFHxS dans le biote sont détectés chez les ours polaires (Smithwick <i>et al.</i>, 2005 a, b ; Routti <i>et al.</i>, 2017)</li> <li>• La demi-vie du PFHxS dans le sérum humain est la valeur de demi-vie la plus élevée de toutes les substances PFAS. Une moyenne de 8,5 ans (avec une fourchette de 2,2 à 27 ans) a été signalée (Olsen <i>et al.</i>, 2007)</li> </ul>
Potentiel de propagation à longue distance dans l'environnement	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>• On trouve du PFHxS dans l'air et la neige en Arctique (Theobald <i>et al.</i>, 2007 cité dans Butt <i>et al.</i>, 2010 ; Stock <i>et al.</i>, 2007 ; Genualdi <i>et al.</i>, 2010 ; Butt <i>et al.</i>, 2010 ; Wong <i>et al.</i>, 2018 ; Agence norvégienne pour l'environnement M-757, 2017b, Rauert <i>et al.</i>, 2018a)</li> <li>• Le PFHxS est détecté dans l'eau de mer de l'Arctique (Caliebe <i>et al.</i>, 2005 cité dans González-Gaya <i>et al.</i>, 2014 ; Rosenberg <i>et al.</i>, 2008 ; Busch <i>et al.</i>, 2010 ; Cai <i>et al.</i>, 2012 ; Benskin <i>et al.</i>, 2012 ; Zhao <i>et al.</i>, 2012 ; Yeung <i>et al.</i>, 2017).</li> <li>• Les voies de transport sont le plus vraisemblablement l'eau et l'air (examiné dans Butt <i>et al.</i>, 2010 ; Rauert et al 2018 a,b).</li> <li>• Propagation de composés apparentés au PFHxS par l'air, comme l'indique la détection de concentrations croissantes de PFHxS dans l'eau de fonte nivale (Codling <i>et al.</i>, 2014 ; Meyer <i>et al.</i>, 2011) et dans l'eau de pluie (Eschauzier <i>et al.</i>, 2010).</li> <li>• Détection de PFHxS chez les grands prédateurs de l'Arctique, avec des taux en augmentation loin des sources locales (Routti <i>et al.</i>, 2017 ; Tartu <i>et al.</i>, 2017b ; 2018).</li> </ul>
Effets nocifs	Oui	<p>Le PFHxS exerce des effets sur le foie et les taux sériques de lipides et de cholestérol, influe sur les hormones thyroïdiennes sériques et peut altérer le développement du système nerveux. On citera, parmi les données principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets sur le foie : augmentation du poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire marquée, stéatose, nécrose et taux sériques de cholestérol, de triglycérides, de lipoprotéines et de phosphatase alcaline modifiés chez les rongeurs (Butenhoff <i>et al.</i>, 2009 ; Bijland <i>et al.</i>, 2011 ; Das <i>et al.</i>, 2016, Chang <i>et al.</i>, 2018). Une DMENO de 0,3 mg/kg p.c./jour a été déterminée sur la base de la diminution des taux sériques totaux de cholestérol à toutes les doses et des travaux de Butenhoff <i>et al.</i> (2009)'. Une augmentation notable en valeur relative et absolue du poids du foie des rats mâles et 'une hypertrophie cellulaire a été constatée dans cette étude à partir de 3 mg/kg p.c./jour.</li> <li>• Des effets sur la reproduction (réduction de la taille de la portée vivante) ont été observés chez les souris à partir de 1,0 mg/kg p.c./jour (Chang <i>et al.</i>, 2018).</li> <li>• Des études épidémiologiques mettent en évidence un lien entre le niveau d'exposition au PFHxS et les taux sériques de cholestérol et lipoprotéines (Fisher <i>et al.</i>, 2013 ; Steenland <i>et al.</i>, 2009).</li> <li>• Des effets sur la thyroïde ont été observés chez des rats mâles exposés à une dose de 10 mg/kg de PFHxS pendant 42 jours ; une augmentation liée à la dose de l'hypertrophie/hyperplasie thyroïdienne a été observée (Butenhoff <i>et al.</i>, 2009). Certaines études épidémiologiques montrent un lien entre les taux sériques de PFHxS et les hormones thyroïdiennes (Jain 2013 ; Wen <i>et al.</i>, 2013 ; Webster <i>et al.</i>, 2016).</li> <li>• 'Une neurotoxicité pour le développement observée chez les souris (Viberg <i>et al.</i>, 2013 ; Lee et Viberg, 2013). Des données épidémiologiques indiquent des effets sur le développement cognitif chez l'être humain (Stein et Stavitz 2011 ; Høyer <i>et al.</i>, 2018).</li> <li>• Des études épidémiologiques ont démontré des effets sur le système immunitaire : une diminution de l'effet des vaccins (Granum <i>et al.</i>, 2013 ; Grandjean <i>et al.</i>, 2012 ; 2017a,b), une incidence de l'asthme plus élevée (Dong <i>et al.</i>, 2013 ; Zhu <i>et al.</i>, 2016 ; Qin <i>et al.</i>, 2017 ; Timmermann <i>et al.</i> 2017) et un risque accru d'infection chez les enfants ont été observés en lien</li> </ul>

Critère	Satisfait au critère (Oui/Non)	Remarques
		avec les taux sériques de PFHxS (Goudarzi <i>et al.</i> , 2017 ; Grannum <i>et al.</i> , 2013).

#### 4. Conclusion

133. Les rejets de PFHxS dans l'environnement, y compris ceux dus à la dégradation de substances apparentées au PFHxS, sont causés par les activités humaines, par exemple les processus de fabrication, l'utilisation de produits et la gestion et l'élimination des déchets. Le PFHxS est persistant, bioaccumulable et capable de se propager à longue distance dans l'environnement, ce qui fait des rejets de PFHxS un problème de pollution transfrontalière, y compris dans les régions reculées. La présence et la distribution du PFHxS au niveau mondial est démontrée pour l'être humain, la faune sauvage et l'environnement. Parmi les taux détectés, certaines mesures ont été effectuées dans l'Arctique et dans l'Antarctique.

134. Le PFHxS est une des PFAS les plus fréquemment détectées dans le sang humain de la population générale et a une demi-vie très longue, s'établissant à 8,5 ans (avec une fourchette de 2,2 à 27 ans), chez l'être humain. En outre, il a été détecté dans le sang du cordon ombilical, le sérum sanguin et le lait maternel chez l'être humain. Des concentrations élevées de PFHxS ont été détectées dans le sol, l'eau souterraine et l'eau potable à proximité d'aéroports ou de sites d'entraînement à la lutte contre l'incendie, les boues d'épuration et les effluents des stations d'épuration, ainsi qu'à proximité d'usines où sont produits/utilisés des PFAS et le PFHxS et dans les lixiviats de décharges.

135. Selon les publications scientifiques disponibles, le risque d'effets nocifs pour la population générale est avéré, en particulier pour les enfants et les groupes de population exposés à des taux élevés de PFHxS et d'autres PFAS par l'eau de boisson.

136. Les préoccupations concernant les effets nocifs du PFHxS sont liées aux effets sur le foie, le système hormonal thyroïdien et la reproduction qui ont été observés, aux effets modulés sur le système immunitaire qu'il semble produire, et à ses effets démontrés sur le système nerveux et le développement de celui-ci. En outre, les effets observés sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines constituent une préoccupation supplémentaire, aussi bien pour l'être humain que pour les animaux de l'Arctique.

137. Des données récentes issues d'études menées sur des ours polaires du Svalbard en Norvège ont révélé des concentrations plasmatiques croissantes de PFHxS. Les PFAS, y compris les PFHxS, contribuent aux multiples effets de stress observés chez les ours polaires du Svalbard, indiquant "un risque d'effets nocifs pour la faune sauvage.

138. D'après les propriétés de persistance, de bioaccumulation et de toxicité pour les mammifères, notamment l'être humain et du fait de son omniprésence dans les compartiments de l'environnement, y compris dans des régions reculées, il a été conclu que le PFHxS, ses sels et les composés apparentés sont susceptibles, du fait de leur propagation à longue distance dans l'environnement, d'avoir des effets nocifs importants sur la santé humaine et l'environnement justifiant l'adoption de mesures au niveau mondial.

## 5. Références

- 3M (3M Canada Company) (2015). Material Safety Data Sheet – FC-95 Fluorad Brand fluorochemical surfactant (inactive).  
[http://multimedia.3m.com/mws/mediawebserver?mwsId=SSSSSuUn\\_zu8lZNU4xtxoY\\_BPv70kDVFNvu9lxtD7SSSSSS--](http://multimedia.3m.com/mws/mediawebserver?mwsId=SSSSSuUn_zu8lZNU4xtxoY_BPv70kDVFNvu9lxtD7SSSSSS--) (last accessed: 10 January 2018).
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (1973). Patent: Aqueous film-forming foamable solution useful as fire extinguishing concentrate. Patent No. US5085786.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (1981). Patent: Mist suppressant. Patent No. GB 207765.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co.) (1972). Patent: Ampholytic surfactants and foam concentrates. Patent No. DE2165057.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co.) (1973). Patent: Aqueous mixture preventing the burning of very volatile hydrocarbons. Patent No. DE2315326.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (1992). Patent: Aqueous film-forming foamable solution useful as fire extinguishing concentrate. Patent No. US5085786.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (1999). The science of organic fluorochemistry. US EPA Public Docket OPPT-2002-0043-0006.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (2000a). Letter to Charles Auer. Re: Phase-out Plan for POSF-Based Products. US EPA Administrative Record 226, No. 600 (AR226-0600).
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (2000b). Sulfonated Perfluorochemicals in the Environment: Sources, Dispersion, Fate and Effects. US EPA Administrative Record 226, No. 545 (AR226-0545).
- Aas CB, Fuglei E, Herzke D, Yoccoz NG, Routti H (2014). Effect of body condition on tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in Arctic fox (*Vulpes lagopus*). *Environ Sci Technol.* 48(19):11654-61. Erratum in: *Environ Sci Technol.* 48(22):13558.
- ACD/Percepta, version 14.2.0, ACD/pka Classic module, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com), 2017.
- ACD/Percepta, version 14.2.0, ACD/pka GALAS module, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com), 2017.
- Ahrens L (2011). Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate. *J. Environ. Monit.* 13, 20-31 (Critical Review).
- Ahrens L, Xie Z, Ebinghaus R (2010). Distribution of perfluoroalkyl compounds in seawater from northern Europe, Atlantic Ocean, and Southern Ocean. *Chemosphere.* 78(8):1011-6.
- Ahrens L, Siebert U, Ebinghaus R (2009). Total body burden and tissue distribution of polyfluorinated compounds in harbor seals (*Phoca vitulina*) from the German Bight. *Mar Pollut Bull.* 58(4), 520-525.
- Ahrens L, Norström K, Viktor T, Cousins AP, Josefsson S (2015). Stockholm Arlanda Airport as a source of per- and polyfluoroalkyl substances to water, sediment and fish. *Chemosphere.* 129:33-8.
- Alava JJ, McDougall MRR, Bobor-Córdova MJ, Calle P, Riofrio M, Calle N, Ikononou MG, Gobas FAPC (2015). Chapter 3. Perfluorinated chemicals in sediments, lichens and seabirds from the Antarctic peninsula – environmental assessment and management perspectives in Emerging pollutants in the environment – current and further implications. <https://www.intechopen.com/books/emerging-pollutants-in-the-environment-current-and-further-implications/perfluorinated-chemicals-in-sediments-lichens-and-seabirds-from-the-antarctic-peninsula-environmenta>
- Allred BM, Lang JR, Barlaz MA, Field JA (2014). Orthogonal zirconium diol/C18 liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of poly and perfluoroalkyl substances in landfill leachate. *J Chromatogr A.* 2014 Sep 12;1359:202-11.
- Allred BM, Lang JR, Barlaz MA, Field JA (2015). Physical and Biological Release of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) from Municipal Solid Waste in Anaerobic Model Landfill Reactors. *Environ Sci Technol.* 7;49(13):7648-56.
- AMAP, 2017. AMAP Assessment 2016: Chemicals of Emerging Arctic Concern. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway. xvi+353pp

- Andersen ME, Butenhoff JL, Chang SC, Farrar DG, Kennedy GL Jr, Lau C, Olsen GW, Seed J, Wallace KB (2008). Perfluoroalkyl acids and related chemistries--toxicokinetics and modes of action. *Toxicol Sci*, 102(1), 3-14.
- Arp, H. P., Niederer, C., & Goss, K. U. (2006). Predicting the partitioning behaviour of various highly fluorinated compounds. *Environ Sci Technol*, 40(23), 7298-7304.
- Ashley-Martin J, Dodds L, Levy AR, Platt RW, Marshall JS, Arbuckle TE (2015). Prenatal exposure to phthalates, bisphenol A and perfluoroalkyl substances and cord blood levels of IgE, TSLP and IL-33. *Environ Res*. 140:360-8.doi: 10.1016/j.envres.2015.04.010.
- ATSDR (2018). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Draft for public comment, June 2018. U.S Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) and the Environmental Protection Agency (EPA). Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=1117&tid=237>
- Averina M, Brox J, Huber S, Furberg AS (2018). Perfluoroalkyl substances in adolescents in northern Norway: Lifestyle and dietary predictors. The Tromsø study, Fit Futures 1. *Environ Int*. 114:123-130. doi: 10.1016/j.envint.2018.02.031.
- Augusto S, Máguas C, Branquinho C (2013). Guidelines for biomonitoring persistent organic pollutants (POPs), using lichens and aquatic mosses--a review. *Environ Pollut*. 180:330-8. Review.
- Babut M, Labadie P, Simonnet-Laprade C, Munoz G, Roger MC, Ferrari BJD, Budzinski H, Sivade E (2017). Per- and poly-fluoroalkyl compounds in freshwater fish from the Rhône River: Influence of fish size, diet, prey contamination and biotransformation. *Sci Total Environ*. 605-606:38-47.
- Backe WJ, Day TC, Field, JA (2013). Zwitterionic, cationic, and anionic fluorinated chemicals in aqueous film forming foam formulations and groundwater from U.S. military bases by nonaqueous large-volume injection HPLC-MS/MS, *Environmental Science & Technology* 47, 5226–5234.
- Baduel C, Mueller JF, Rotander A, Corfield J, Gomez-Ramos M-J (2017). Discovery of novel per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) at a fire fighting training ground and preliminary investigation of their fate and mobility. *Chemosphere* 185, 1030-1038.
- Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ (2017). Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environ Int*. 99:15-28.
- Banzhaf S, Filipovic M, Lewis J, Sparrenbom CJ, Barthel R (2017). A review of contamination of surface-, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio*. 46(3):335-346.
- Barzen-Hanson KA, Roberts SC, Choyke S, Oetjen K, McAlees A, Riddell N, McCrindle R, Ferguson PL, Higgins CP, Field JA. (2017). Discovery of 40 Classes of Per-and Polyfluoroalkyl Substances in Historical Aqueous Film-Forming Foams (AFFFs) and AFFF-Impacted Groundwater. *Environ Sci Technol*. 21;51(4):2047-2057.
- Beeson S, Genuis SJ, Benskin JP, Martin JW (2012). Exceptionally high serum concentrations of perfluorohexanesulfonate in a Canadian family are linked to home carpet treatment applications. *Environ Sci Technol*. 46(23):12960-7.
- Bengtson Nash S, Rintoul SR, Kawaguchi S, Staniland I, van den Hoff J, Tierney M, Bossi R (2010). Perfluorinated compounds in the Antarctic region: ocean circulation provides prolonged protection from distant sources. *Environ Pollut*. 158(9):2985-91.
- Benskin JP, De Silva AO, Martin JW (2010). Isomer profiling of perfluorinated substances as a tool for source tracking: a review of early findings and future applications. *Rev Environ Contam Toxicol*. 208:111-60.
- Berg V, Nøst TH, Huber S, Rylander C, Hansen S, Veyhe AS, Fuskevåg OM, Odland JØ, Sandanger TM (2014). Maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and their predictors in years with reduced production and use. *Environ Int*. 69:58-66.
- Bijland S, Rensen PC, Pieterman EJ, Maas AC, van der Hoorn JW, van Erk MJ, Havekes LM, Willems van Dijk K, Chang SC, Ehresman DJ, Butenhoff JL, Princen HM (2011). Perfluoroalkyl sulfonates cause alkyl chain



- length-dependent hepatic steatosis and hypolipidemia mainly by impairing lipoprotein production in APOE\*3-Leiden CETP mice. *Toxicol Sci.* 123(1):290-303.
- Bjeremo H, Darnerud PO, Pearson M, Barbieri HE, Lindroos A K, Näläsen C, Lindh CH, Jönsson BA, Glynn A (2013). Serum concentrations of perfluorinated alkyl acids and their associations with diet and personal characteristics among Swedish adults. *Mol Nutr Food Res*, 57(12), 2206-2215.
- Bjerregaard-Olesen C, Bossi R, Liew Z, Long M, Bech BH, Olsen J, Henriksen TB, Berg V, Nøst TH, Zhang JJ, Odland JO, Bonefeld-Jørgensen EC (2017). Maternal serum concentrations of perfluoroalkyl acids in five international birth cohorts. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Volume 220, Issue 2, Part A, Pages 86-93.
- Boiteux V, Dauchy X, Rosin C, Munoz JF (2012). National screening study on 10 perfluorinated compounds in raw and treated tap water in France. *Arch Environ Contam Toxicol* 63(1):1-12.
- Bourgeon S, Riemer AK, Tartu S, Aars J, Polder A, Jenssen BM, Routti H (2017). Potentiation of ecological factors on the disruption of thyroid hormones by organo-halogenated contaminants in female polar bears (*Ursus maritimus*) from the Barents Sea. *Environ Res.* 158:94-104
- Borgå K, Kidd KA, Muir DC, Berglund O, Conder JM, Gobas FA, Kucklick J, Malm O, Powell DE (2012). Trophic magnification factors: considerations of ecology, ecosystems, and study design. *Integr Environ Assess Manag.* 8(1):64-84.
- Brantsæter AL, Whitworth KW, Ydersbond TA, Haug LS, Haugen M, Knutsen HK, Thomsen C, Meltzer HM, Becher G, Sabaredzovic A, Hoppin JA, Eggesbø M, Longnecker MP (2013). Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant Norwegian women. *Environ Int.* 54, 74-84.
- Bräunig J, Baduel C, Heffernan A, Rotander A, Donaldson E, Mueller JF (2017). Fate and redistribution of perfluoroalkyl acids through AFFF-impacted groundwater. *SciTotal Environ.* 596-597:360-368.
- Brumovský M, Karásková P, Borghini M, Nizzetto L (2016). Per- and polyfluoroalkyl substances in the Western Mediterranean Sea waters. *Chemosphere* 159:308-16.
- Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, Jensen AA, Kannan K, Mabury SA, van Leeuwen SP (2011). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integr Environ Assess Manag.* 7(4):513-41.
- Busch J, Ahrens L, Xie Z, Sturm R, Ebinghaus R (2010). Polyfluoroalkyl compounds in the East Greenland Arctic Ocean. *J Environ Monit.* 12(6):1242-6.
- Butenhoff JL, Chang SC, Ehresman DJ, York RG (2009). Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Reprod Toxicol* 27(3-4):331-41
- Butt CM, Berger U, Bossi R, Tomy GT (2010). Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment. *Sci Total Environ.* 408(15):2936-65. Review.
- Bytingsvik J, van Leeuwen SP, Hamers T, Swart K, Aars J, Lie E, Nilsen EM, Wiig O, Derocher AE, Jenssen BM (2012). Perfluoroalkyl substances in polar bear mother-cub pairs: a comparative study based on plasma levels from 1998 and 2008. *Environ Int.* 15;49:92-9.
- Cai M, Zhao Z, Yin Z, Ahrens L, Huang P, Cai M, Yang H, He J, Sturm R, Ebinghaus R, Xie Z (2012). Occurrence of perfluoroalkyl compounds in surface waters from the North Pacific to the Arctic Ocean. *Environ Sci Technol.* 46(2):661-8.
- Calafat AM, Wong LY, Kuklennyik Z, Reidy JA, Needham LL (2007). Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect.* 115(11):1596-602.
- Caliebe C, Gerwinski W, Theobald N, Hühnerfuss H (2005). Occurrence of perfluorinated 465 organic acids in the water of the North Sea and Arctic North Atlantic. In Poster presented at Fluoros, Toronto, Canada. (<http://www.chem.utoronto.ca/symposium/fluoros/pdfs/ANA010Theobald.pdf>). Last accessed 16 May 2017.
- Campbell TY, Vecitis CD, Mader BT, Hoffmann MR (2009). Perfluorinated surfactant-chain-length effects on sonochemical kinetics. *J Phys Chem A.* 10;113 (36):9834-42.
- Casal P, Gonzalez-Gaya B, Zhang YF, Reardon AJF, Martin JW, Jimenez B, Dachs J. (2017). Accumulation of Perfluoroalkylated Substances in Oceanic Plankton. *Environmental Science &*

Technology 51(5):2766-2775.

Cassone CG, Taylor JJ, O'Brien JM, Williams A, Yauk CL, Crump D, Kennedy SW (2012a). Transcriptional profiles in the cerebral hemisphere of chicken embryos following in ovo perfluorohexane sulfonate exposure. *Toxicol Sci.* 129 (2):380-91.

Cassone CG, Vongphachan V, Chiu S, Williams KL, Letcher RJ, Pelletier E, Crump D, Kennedy SW (2012b). In ovo effects of perfluorohexane sulfonate and perfluorohexanoate on pipping success, development, mRNA expression, and thyroid hormone levels in chicken embryos. *Toxicol Sci.* 127(1):216-24.

Chan E, Burstyn I, Cherry N, Bamforth F and Martin JW (2011). Perfluorinated acids and hypothyroxinemia in pregnant women. *Environmental Research*, 111, 559-564.

Chang S, Butenhoff JL, Parker GA, Coder PS, Zitzow JD, Krisko RM, Bjork JA, Wallace KB, Seed JG (2018). Reproductive and Developmental Toxicity of Potassium Perfluorohexanesulfonate in CD-1 Mice. *Reprod Toxicol.* pii: S0890-6238(17)30631-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.04.007.

Chen M, Wang Q, Shan G, Zhu L, Yang L, Liu M (2018a). Occurrence, partitioning and bioaccumulation of emerging and legacy per- and polyfluoroalkyl substances in Taihu Lake, China. *Sci Total Environ.* 5:634:251-259.

Chen Q, Huang R, Hua L, Guo Y, Huang L, Zhao Y, Wang X, Zhang J (2018b). Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study, *Environ Health* 17:8

Chen L, Hu C, Tsui MMP, Wan T, Peterson DR, Shi Q, Lam PKS, Au DWT, Lam JCW, Zhou B. (2018c). Multigenerational Disruption of the Thyroid Endocrine System in Marine Medaka after a Life-Cycle Exposure to Perfluorobutanesulfonate. *Environ Sci Technol.* 52(7):4432-4439.

Codling G, Halsall C, Ahrens L, Del Vento S, Wiberg K, Bergknut M, Laudon H, Ebinghaus R. (2014). The fate of per- and polyfluoroalkyl substances within a melting snowpack of a boreal forest. *Environ Pollut.* 191:190-8.

Conder JM, Gobas FA, Borgå K, Muir DC, Powell DE (2012). Use of trophic magnification factors and related measures to characterize bioaccumulation potential of chemicals. *Integr Environ Assess Manag.* 8(1):85-97.

Conder JM, Hoke RA, De Wolf W, Russell MH, Buck RC (2008). Are PFCAs bioaccumulative? A critical review and comparison with regulatory criteria and persistent lipophilic compounds. *Environ Sci Technol.* 42(4):995-1003. Review.

Corsini E, Sangiovanni E, Avogadro A, Galbiati V, Viviani B, Marinovich M, Galli CL, Dell'Agli M, Germolec DR (2012). In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs). *Toxicol Appl Pharmacol.* 258(2):248-55.

D'Agostino, L.A.; Mabury, S.A. (2014). Identification of novel fluorinated surfactants in aqueous film forming foams and commercial surfactant concentrates. *Environmental Science Technology*, 48, 121–129.

D'Agostino LA, Mabury SA (2017). Certain Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances Associated with Aqueous Film Forming Foam Are Widespread in Canadian Surface Waters. *Environ Sci Technol.* 5; 51 (23):13603-13613.

Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan), Kawamura (Kawamura Physical and Chemical Research Institute) (1981). Patent: Fluorine-containing amino sulfonates. Patent No. JP56128750.

Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan), Kawamura (Kawamura Physical and Chemical Research Institute) (1983a). Patent: Fluorine-containing sulfobetaine-type amphoteric surfactants. Patent No. JP 58179300.

Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan), Kawamura (Kawamura Physical and Chemical Research Institute) (1983b). Patent: Fluoro compound coating compositions. Patent No. JP58213057.

Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan), Kawamura (Kawamura Physical and Chemical Research Institute) (1983c). Patent: Foam fire extinguishers. Patent No. JP58039571.

Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1979). Patent: Prevention of mist formation over plating baths. Patent No. JP54076443.

Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1983a). Patent: Fluoroalkyl surfactants. Patent No. JP 58026850.

- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1983b). Patent: Aqueous film-forming foam fire extinguishers. Patent No. JP58050971
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan). (1985). Patent: Foam fire extinguishers with high fire-extinguishing capacity. Patent No. JP60099272.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1986). Patent: Water film-forming fire extinguishers with high fire-extinguisher power. Patent No. JP61191369.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1988). Patent: N-(dihydroxypropyl) perfluoroalkanecarbonamide and -sulfonamide derivatives as antifogging agents. Patent No. JP63208561.
- Danish Ministry of Environment (2015). Short-chain Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). A literature review of information on human effects and environmental fate and effect aspects of short-chain PFAS. Environmental project No: 1707, 2015.
- Das KP, Wood CR, Lin MJ, Starkov AA, Lau C, Wallace KB, Corton JC, Abbott BD (2016). Perfluoroalkyl acids-induced liver steatosis: Effects on genes controlling lipid homeostasis. *Toxicology*. 378:37-52.
- Dauchy X, Boiteux V, Bach C, Rosin C, Munoz JF (2017). Per- and polyfluoroalkyl substances in firefighting foam concentrates and water samples collected near sites impacted by the use of these foams. *Chemosphere*. 183:53-61.
- Defu (Wuhan Defu Economic Development Co., Ltd.). 2018. Products. <http://www.defuchemical.com/pages/products.htm#a1> (last accessed: 8 January 2018).
- Del Vento S, Halsall C, Gioia R, Jones K, Dachs J (2012). Volatile per- and polyfluoroalkyl compounds in the remote atmosphere of the western Antarctic Peninsula: an indirect source of perfluoroalkyl acids to Antarctic waters? *Atm. Poll. Res*, 3(4): 450-455.
- D'eon JC, Hurley MD, Wallington TJ, Mabury SA (2006). Atmospheric chemistry of N-methyl perfluorobutane sulfonamidoethanol, C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH: kinetics and mechanism of reaction with OH. *Environ Sci Technol*. 40(6):1862-8.
- D'Hollander W, Roosens L, Covaci A, Cornelis C, Reynders H, Campenhout, KV, de Voogt P, Bervoets L (2010). Brominated flame retardants and perfluorinated compounds in indoor dust from homes and offices in Flanders, Belgium. *Chemosphere*, 81(4), 478-487.
- Ding and Peijnenburg (2013). Physicochemical Properties and Aquatic Toxicity of Poly- and Perfluorinated Compounds. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 43:598–678.
- Dong GH, Tung KY, Tsai CH, Liu MM, Wang D, Liu W, Jin YH, Hsieh WS, Lee YL, Chen PC (2013). Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. *Environ Health Perspect*. 121(4):507-13.
- Dreyer A, Weinberg I, Temme C, Ebinghaus R (2009). Polyfluorinated compounds in the atmosphere of the Atlantic and Southern Oceans: evidence for a global distribution. *Environ Sci Technol*. 43(17):6507-14.
- ECHA (2017a). Member state committee support document for the identification of perfluorohexane-1-sulphonic acid and its salts as substances of very high concern because of their vPvB (Article 57 E) properties. (<https://echa.europa.eu/documents/10162/40a82ea7-dcd2-5e6f-9bff-6504c7a226c5>). Last accessed 04 October 2017.
- ECHA (2017b). Agreement of the member state committee on the identification of perfluorohexane-1-sulfonic acid and its salts as substances of very high concern. According to Articles 57 and 59 of Regulation (EC) 1907/2006. Adopted on 15 June 2017. (<https://echa.europa.eu/documents/10162/fdc986a0-7479-245a-b64a-7724d1ee760c>).
- ECHA (2017c). Read-Across Assessment Framework (RAAF). [https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf)
- ECHA (2013). Member State Committee support document for identification of Pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) as a substance of very high concern because of its CMR and PBT properties. Adopted on 14 June 2013.
- EFSA 2012. European Food Safety Authority; Perfluoroalkylated substances in food: occurrence and dietary exposure. *EFSA Journal* 2012; 10(6):2743. (55 pp.) doi:10.2903/j.efsa.2012.2743. Available online: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

- Environment Canada (2013). *Search Engine for the Results of DSL Categorization*. Environment Canada, Gatineau, Quebec, Canada. (<http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=5F213FA8-1&wsdoc=D031CB30-B31B-D54C-0E46-37E32D526A1F>). Last accessed 16 May 2017.
- Ericson I, Domingo JL, Nadal M, Bigas E, Llebaria X, van Bavel B, Lindström G. 2009. Levels of Perfluorinated Chemicals in Municipal Drinking Water from Catalonia, Spain: Public Health Implications. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 57(4):631-638.
- Ericson Jogsten & Yeung (2017). Analysis of ultra-short chain perfluoroalkyl substances in Swedish environmental waters. Report from Örebro universitet, Forskningscentrum Människa-Teknik-Miljö (MTM)
- Eriksson U, Haglund P, Kärrman A (2017). Contribution of precursor compounds to the release of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from waste water treatment plants (WWTPs). *J Environ Sci (China)*. 61:80-90.
- Eschauzier C, Haftka J, Stuyfzand PJ, de Voogt P. (2010). Perfluorinated compounds in infiltrated river rhine water and infiltrated rainwater in coastal dunes. *Environ Sci Technol*. 44(19):7450-5.
- EWG's Tap Water Database:  
<https://www.ewg.org/tapwater/contaminant.php?contamcode=E204#.WIMsQ-SWyc>.
- Fair PA, Houde M, Hulse TC, Bossart GD, Adams J, Balthis L, Muir DC (2012). Assessment of perfluorinated compounds (PFCs) in plasma of bottlenose dolphins from two southeast US estuarine areas: relationship with age, sex and geographic locations. *Mar Pollut Bull*. 64(1):66-74.
- Favreau P, Poncioni-Rothlisberger C, Place BJ, Bouchex-Bellomie H, Weber A, Tremp J, Field JA, Kohler M (2017). Multianalyte profiling of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in liquid commercial products. *Chemosphere*. 171:491-501.
- Felizeter S, McLachlan MS, de Voogt P. 2012. Uptake of perfluorinated alkyl acids by hydroponically grown lettuce (*Lactuca sativa*). *Environ Sci Technol* 46: 11735-11743
- Filipovic M, Woldegiorgis A, Norström K, Bibi M, Lindberg M, Österås AH (2015). Historical usage of aqueous film forming foam: a case study of the widespread distribution of perfluoroalkyl acids from a military airport to groundwater, lakes, soils and fish. *Chemosphere*.129:39-45.
- Fisher M, Arbuckle TE, Liang CL, LeBlanc A, Gaudreau E, Foster WG, Haines D, Davis K, Fraser WD (2016). Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environ Health*. 15(1):59.
- Fisher M, Arbuckle TE, Wade M, Haines DA (2013). Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids? -Analysis of the 2007-2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environ Res*.121:95-103. Erratum in: *Environ Res*.126:221.
- Fitzgerald NJM, Simcik MF, Novak PJ (2018). Perfluoroalkyl substances increase the membrane permeability and quorum sensing response in *Aliivibrio fischeri*. *Environ. Sci. Lett*. 5: 26-31.
- Food Standards Australia New Zealand (2016). Occurrence of perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) in foods and water sampled from contaminated sites.  
[https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900817CDC/\\$File/Occurrence-data-report.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900817CDC/$File/Occurrence-data-report.pdf)
- Franklin J (2016). How reliable are field-derived biomagnification factors and trophic magnification factors as indicators of bioaccumulation potential? Conclusions from a case study on per- and polyfluoroalkyl substances. *Integr Environ Assess Manag*. 12(1):6-20.
- Fritztile (2018a). FCP102 SDS (last update 22 July 2015).  
[http://www.fritztile.com/media/2603/fcp102\\_msds.pdf](http://www.fritztile.com/media/2603/fcp102_msds.pdf) (last accessed: 10 January 2018)
- Fritztile. (2018b). FCP300 SDS (last update 22 July 2015).  
[http://www.fritztile.com/media/2618/fcp300\\_msds.pdf](http://www.fritztile.com/media/2618/fcp300_msds.pdf) (last accessed: 10 January 2018).
- Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, Faber F, Hannibal I, Genzel-Boroviczény O, Koletzko B, Völkel W (2010). Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol*. 44(18):7123-9.
- Fu JJ, Gao Y, Cui L, Wang T, Liang Y, Qu GB, Yuan B, Wang YW, Zhang AQ, Jiang GB (2016).

- Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China. *Scientific Reports* 6: 38039.
- Fu J, Gao Y, Wang T, Liang Y, Zhang A, Wang Y, Jiang G (2015). Elevated levels of perfluoroalkyl acids in family members of occupational workers: the implication of dust transfer. *Sci. Rep.* 5, 9313.
- Gao Y, Fu J, Cao H, Wang Y, Zhang A, Liang Y, Wang T, Zhao C, Jiang G (2015). Differential accumulation and elimination behaviour of perfluoroalkyl Acid isomers in occupational workers in a manufactory in China. *Environ Sci Technol.* 49(11):6953-62.
- Gebbink WA, Glynn A, Darnerud PO, Berger U (2015a). Perfluoroalkyl acids and their precursors in Swedish food: The relative importance of direct and indirect dietary exposure. *Environ Pollut.* 198:108-15.
- Gebbink WA, Glynn A, Berger U (2015b). Temporal changes (1997-2012) of perfluoroalkyl acids and selected precursors (including isomers) in Swedish human serum *Environ Pollut*, 199, 166-173.
- Genualdi S, Lee SC, Shoeib M, Gawor A, Ahrens L, Harner T (2010). Global pilot study of legacy and emerging persistent organic pollutants using sorbent-impregnated polyurethane foam disk passive air samplers. *Environ Sci Technol.* 44(14):5534-9.
- Gewurtz SB, Backus SM, De Silva AO, Ahrens L, Armellin A, Evans M, Fraser S, Gledhill M, Guerra P, Harner T, Helm PA, Hung H, Khera N, Kim MG, King M, Lee SC, Letcher RJ, Martin P, Marvin C, McGoldrick DJ, Myers AL, Pelletier M, Pomeroy J, Reiner EJ, Rondeau M, Sauve MC, Sekela M, Shoeib M, Smith DW, Smyth SA, Struger J, Spry D, Syrgiannis J, Waltho J (2013). Perfluoroalkyl acids in the Canadian environment: multi-media assessment of current status and trends. *Environ Int.* 59:183-200.
- Giesy JP, Naile JE, Khim JS, Jones PD, Newsted JL (2010). Aquatic toxicity of perfluorinated chemicals. *Reviews of Environ. Contam. Toxicol.* 202:1-55.
- Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, Darnerud PO (2012). Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environ Sci Technol.* 46(16):9071-9.
- Goeritz I, Falk S, Stahl T, Schäfers C, Schlechtriem C (2013). Biomagnification and tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in market-size rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem.* 32(9):2078-88.
- Gomis MI, Vestergren R, MacLeod M, Mueller JF, Cousins IT (2017). Historical human exposure to perfluoroalkyl acids in the United States and Australia reconstructed from biomonitoring data using population-based pharmacokinetic modelling. *Environ Int.* 108:92-102.
- González-Gaya B, Dachs J, Roscales JL, Caballero G, Jiménez B (2014). Perfluoroalkylated substances in the global tropical and subtropical surface oceans. *Environ Sci Technol.* 48(22): 13076-84.
- Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Chen CJ, Ito S, Araki A, Kobayashi S, Matsuura H, Kishi R (2017). Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4years of age. *Environ Int.* 104:132-138.
- Gramstad, T.; Haszeldine, R.N. (1957). 512. Perfluoroalkyl Derivatives of Sulphur. Part VI. Perfluoroalkanesulfonic Acids  $CF_3 \cdot [CF_2]_n \cdot SO_3H$  ( $n = 1-7$ ). *Journal of the Chemical Society*, 2640-2645. <https://doi.org/10.1039/JR9570002640>
- 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.* 307(4):391-7. Erratum in: *JAMA.* (2012)307(11):1142.
- Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, Budtz-Jørgensen E (2017a). Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol.* 14(1):188-195
- Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E (2017b). Serum vaccine antibody concentration in adolescents exposed to perfluorinated compounds. *Environ. Health Perspect.* <https://doi.org/10.1289/EHP275>
- Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Løvik M, Nygaard UC (2013). Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol.*

10(4):373-9.

Greaves AK, Letcher RJ, Sonne C, Dietz R (2013). Brain region distribution and patterns of bioaccumulative perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates in east Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Toxicol Chem.* 32(3):713-22.

Greaves AK, Letcher RJ, Sonne C, Dietz R, Born EW. (2012). Tissue-Specific Concentrations and Patterns of Perfluoroalkyl Carboxylates and Sulfonates in East Greenland Polar Bears. *Environmental Science & Technology* 46(21):11575-11583.

Guelfo JL and Adamson DT (2018). Evaluation of a national data set for insights into sources, composition, and concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in U.S. drinking water. *Environmental Pollution* 236: 505-513.

Guelfo JL, Higgins CP (2013). Subsurface transport potential of perfluoroalkyl acids at aqueous film-forming foam (AFFF)-impacted sites. *Environ Sci Technol.* 7;47(9):4164-71.

Gump BB, Wu Q, Dumas AK, Kannan K (2011). Perfluorochemical (PFC) exposure in children: associations with impaired response inhibition. *Environ Sci Technol.* 45(19):8151-9.

Gützkow KB, Haug L.S, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, Brunborg, G (2012). Placental transfer of perfluorinated compounds is selective in a Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215, 216-219.

Gyllenhammar I, Berger U, Sundström M, McCleaf P, Eurén K, Eriksson S, Ahlgren S, Lignell S, Aune M, Kotova N, Glynn A (2015). Influence of contaminated drinking water on perfluoroalkyl acid levels in human serum--A case study from Uppsala, Sweden. *Environ Res.* 140:673-83.

Hagenaars A, Vergauwen L, De Coen W and Knapen D (2011). Structure-activity relationship assessment of four perfluorinated chemicals using a prolonged zebrafish early life stage test. *Chemosphere*, 82, pp 764-772.

Hamid H, Li LY, Grace JR (2018). Review of the fate and transformation of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in landfills. *Environ Pollut.* 21; 235:74-84.

Hansen B, Larsen K M H, Hátún H, Kristiansen R, Mortensen E, Østerhus S (2015). Transport of volume, heat, and salt towards the Arctic in the Faroe Current 1993–2013. *Ocean Sci*, 11, (5), 743-757.

Hanssen L, Dudarev AA, Huber S, Odland JO, Nieboer E, Sandanger TM (2013). Partition of perfluoroalkyl substances (PFASs) in whole blood and plasma, assessed in maternal and umbilical cord samples from inhabitants of arctic Russia and Uzbekistan. *Science of the Total Environment* 447:430-437

Haug LS, Thomsen C & Becher G (2009). Time trends and the influence of age and gender on serum concentrations of perfluorinated compounds in archived human samples. *Environ Sci Technol*, 43(6), 2131-2136.

Haukås M, Berger U, Hop H, Gulliksen B, Gabrielsen GW (2007). Bioaccumulation of per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS) in selected species from the Barents Sea food web. *Environ Pollut.* 148(1):360-71.

Hekster F, de Voogt P, Pijnenburg A and Laane R (2002). Perfluoroalkylated substances: Aquatic environmental assessment, Report RIKZ/2002.043. Government of the Netherlands Ministry of Infrastructure and the Environment, Amsterdam, The Netherlands. Accessed 22 December 2014 at <http://repository.tudelft.nl>

Hengxin (Hubei Hengxin Chemical Co., Ltd) (2015). Patent: Chromium fog inhibitor tetraethyl ammonium perfluorohexanesulfonate and its preparation method. Patent No. CN 104611733.

Hengxin (Hubei Hengxin Chemical Co., Ltd) (2018). Products (HX-601, HX-168). [http://www.fluoride-cn.com/product\\_en.html](http://www.fluoride-cn.com/product_en.html) (last accessed: 8 January 2018).

Herzke D, Olsson E, Posner S (2012). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl (PFASs) in consumer products in Norway – A pilot study. *Chemosphere* 88(8), 980-987. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.035.

Hoffman K, Webster TF, Weisskopf MG, Weinberg J, Vieira VM (2010). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children 12-15 years of age. *Environ Health Perspect.* 118(12):1762-7

Holmstrom KE, Johansson AK, Bignert A, Lindberg P, Berger U (2010). Temporal trends of

- perfluorinated surfactants in Swedish peregrine falcon eggs (*Falco peregrinus*), 1974-2007. *Environ Sci Technol.* 1;44 (11):4083-8.
- Houde M, Bujas TA, Small J, Wells RS, Fair PA, Bossart GD, Solomon KR, Muir DC (2006). Biomagnification of perfluoroalkyl compounds in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) food web. *Environ Sci Technol.* 40(13):4138-44.
- Houtz, E. F.; Higgins, C. P.; Field, J. A.; Sedlak, D. L. (2013). Persistence of Perfluoroalkyl Acid Precursors in AFFF-Impacted Groundwater and Soil. *Environ. Sci. Technol.*, 47 (15), 8187–8195.
- Hoover GM, Chislock MF, Tornabene BJ, Guffey SC, Choi YJ, De Perre C, Hoverman JT, Lee L, Sepúlveda MS (2017). Uptake and depuration of four per/polyfluoroalkyl substances (PFASs) in northern leopard frog *Rana pipiens* tadpoles. *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 4(10):399–403.
- Hu XC, Dassuncao C, Zhang X, Grandjean P, Weihe P, Webster GM, Nielsen F, Sunderland EM (2018). Can profiles of poly- and Perfluoroalkyl substances (PFASs) in human serum provide information on major exposure sources? *Environ Health.* 17(1):11.
- Hu XC, Andrews DQ, Lindstrom AB, Bruton TA, Schaidler LA, Grandjean P, Lohmann R, Carignan CC, Blum A, Balan SA, Higgins CP, Sunderland EM (2016). Detection of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in U.S. Drinking Water Linked to Industrial Sites, Military Fire Training Areas, and Wastewater Treatment Plants. *Environ Sci Technol Lett.* 3(10):344-350.
- Hu J, Li J, Wang J, Zhang A, Dai J (2014). Synergistic effects of perfluoroalkyl acids mixtures with J-shaped concentration–responses on viability of a human liver cell line. *Chemosphere* 96: 81–88.
- Hu W, Jones PD, Upham BL, Trosko JE, Lau C, Giesy JP (2002). Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated compounds in rat liver and dolphin kidney epithelial cell lines in vitro and Sprague-Dawley rats in vivo. *Toxicol Sci.* 68(2):429-36.
- Huang C, Li X, Jin G (2010). Electro fluorination and its fine-fluorine production branches. *Chemical Production and Technology* 17(4):1–7. 10.3969/j.issn.1006-6829.2010.04.0001 (in Chinese)
- Huang, J, Gang Y, Mei S (2015). PFOS in China: production, application & alternatives. <http://www.basel.int/Portals/4/download.aspx?d=UNEP-CHW-SUBM-GUID-TGsPOPsWastes-PFOS-UNEPChemicals-RefJunHuangChina-201310.English.pdf&usg=AOvVaw19j7yN3fLiroc5gNmrnaKn> (last accessed: 10 January 2018)
- Huber S, Ahrens L, Bårdsen BJ, Siebert U, Bustnes JO, Víkingsson GA, Ebinghaus R, Herzke D (2012). Temporal trends and spatial differences of perfluoroalkylated substances in livers of harbor porpoise (*Phocoena phocoena*) populations from Northern Europe, 1991-2008. *Sci Total Environ.* 419:216-24.
- Huber S, Haug LS, Schlabach M., (2011). Per- and polyfluorinated compounds inhouse dust and indoor air from northern Norway – A pilot study. *Chemosphere* 84, 1686–1693
- Hundley SG, Sarrif AM, Kennedy GL (2006). Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug Chem. Toxicol.* 29:137–145.
- Humblet O, Diaz-Ramirez LG, Balmes JR, Pinney SM, Hiatt RA (2014). Perfluoroalkyl chemicals and asthma among children 12-19 years of age: NHANES (1999-2008). *Environ Health Perspect.* 122(10):1129-33.
- Hurley S, Goldberg D, Wang M, Park J-S, Petreas M, Bernstein L, Anton-Culver H, Nelson DO, Reynolds P (2018). Time Trends in Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) in California Women: Declining Serum Levels, 2011–2015. *Environ. Sci. Technol.* 52, 277–287
- Høyer BB, Bonde JP, Tøttenborg SS, Ramlau-Hansen CH, Lindh C, Pedersen HS, Toft G (2018). Exposure to perfluoroalkyl substances during pregnancy and child behaviour at 5 to 9 years of age. *Horm Behav. pii: S0018-506X(17)30328-8.*
- Ishibashi H, Kim EY, Iwata H (2011). Transactivation potencies of the Baikal seal (*Pusa sibirica*) peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  by perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates: estimation of PFOA induction equivalency factors. *Environ Sci Technol.* 45(7):3123-30
- ITEM (Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine). 2004. Final report: 28-day repeated dermal contact study of 3M test articles in sprague-dawley rats. (226-1874a), US EPA Administrative Record 226.

- Jain RB (2018). Contribution of diet and other factors to the observed levels of selected perfluoroalkyl acids in serum among US children aged 3-11 years, *Environ Res* 161:268-275
- Jain RB (2013). Association between thyroid profile and perfluoroalkyl acids: data from NHNAES 2007-2008. *Environ Res.* 126:51-9.
- Jensen TK, Andersen LB, Kyhl HB, Nielsen F, Christesen HT, Grandjean P (2016). Association between Perfluorinated Compound Exposure and Miscarriage in Danish Pregnant Women. *PLoS One.* 10(4): e0123496. (and correction (2016). *PLoS One.* 11(2):e0149366)
- Ji K, Kim Y, Oh S, Ahn B, Jo H and Choi K (2008). Toxicity of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid on freshwater macroinvertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) and fish (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, **27**(10), 2159-2168.
- Jiang, W.; Zhang, Y.; Yang, L.; Chu, X.; Zhu, L. 2015. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer analysis in the commercial PFOS and PFOA products in China. *Chemosphere*, 127, 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.01.049>
- Jin H, Zhang Y, Jiang W, Zhu L, Martin JW (2016). Isomer-specific distribution of perfluoroalkyl substances in blood. *Environ Sci Technol.* 50(14):7808-15.
- Jin C, Sun Y, Islam A, Qian Y, Ducatman A (2011). Perfluoroalkyl Acids Including Perfluorooctane Sulfonate and Perfluorohexane Sulfonate in Firefighters. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 324–328.
- Jiang W, Zhang Y, Yang L, Chu X, Zhu L (2015). Perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer analysis in the commercial PFOS and PFOA products in China. *Chemosphere.* 127:180-7.
- Jones PD, Hu W, De Coen W, Newsted JL, Giesy JP (2003). Binding of perfluorinated fatty acids to serum proteins. *Environ Toxicol Chem.* 22(11):2639-49.
- Kaboré HA, Vo Duy S, Munoz G, Méité L, Desrosiers M, Liu J, Sory TK, Sauvé S (2018). Worldwide drinking water occurrence and levels of newly-identified perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. *Sci Total Environ.* 616-617: 1089-1100
- Kärman A, Ericson I, van Bavel B, Darnerud PO, Aune M, Glynn A, Lignell S, Lindström G (2007). Exposure of perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden. *Environ Health Perspect.* 115(2):226-30.
- Khalil N, Chen A, Lee M, Czerwinski SA, Ebert JR, DeWitt JC, Kurunthachalam Kannan K (2016). Association of Perfluoroalkyl Substances, Bone Mineral Density, and Osteoporosis in the U.S. Population in NHANES 2009–2010. *Environ Health Perspect.* 124(1): 81–87.
- Kingsley SL, Eliot MN, Kelsey KT, Calafat AM, Ehrlich S, Lanphear BP, Chen A, Braun JM (2018). Variability and predictors of serum perfluoroalkyl substance concentrations during pregnancy and early childhood. *Environ Res.* 165:247-257.
- Kim M, Li LY, Grace JR, Yue C (2015). Selecting reliable physicochemical properties of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) based on molecular descriptors. *Environ Pollut.* 196:462-72.
- Kim SJ, Shin H, Lee YB, Cho HY (2017). Sex-specific risk assessment of PFHxS using a physiologically based pharmacokinetic model. *Arch Toxicol.* (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29143853.
- Kim SK, Lee KT, Kang CS, Tao L, Kannan K, Kim KR, Kim CK, Lee JS, Park PS, Yoo YW, Ha JY, Shin YS, Lee JH (2011). Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environ Pollut.* 159(1):169-74.
- Kissa, E (2001). *Fluorinated Surfactants and Repellents.* Marcel Dekker, Inc., New York.
- Kjeldsen LS, Bonfeld-Jørgensen EC (2013). Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ Sci Pollut Res Int.* 20(11):8031-44.
- Khalil N, Chen A, Lee M, Czerwinski SA, Ebert JR, DeWitt JC, Kannan K (2016). Association of perfluoroalkyl substances, bone mineral density, and osteoporosis in the U.S. population in NHANES 2009-2010. *Environ Health Perspect* 124:81-87; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307909>.
- Koswig K (2000). Sulfonic Acids, Aliphatic. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* 7th ed. (1999-2015). New York, NY: John Wiley & Sons. Online Posting Date: Jun 15, 2000.



- Kowalczyk J, Ehlers S, Oberhausen A, Tischler M, Fürst P, Schafft H, Lahrssen-Wiederholt M (2013). Absorption, distribution, and milk secretion of the perfluoroalkyl acids PFBS, PFHxS, PFOS, and PFOA by dairy cows fed naturally contaminated feed. *J Agric Food Chem.* 61(12):2903-12.
- Kubwabo C, Stewart B, Zhu J, & Marro L (2005). Occurrence of perfluorosulfonates and other perfluorochemicals in dust from selected homes in the city of Ottawa, Canada. *J Environ Monit.* 7(11), 1074-1078.
- Kunacheva C, Tanaka S, Fujii S, Boontanon SK, Musirat C, Wongwattana T, Shivakoti BR. 2011. Mass flows of perfluorinated compounds (PFCs) in central wastewater treatment plants of industrial zones in Thailand. *Chemosphere* 83(6):737-744;
- Kwadijk CJ, Korytár P, Koelmans AA. (2010). Distribution of perfluorinated compounds in aquatic systems in the Netherlands. *Environ Sci Technol.* 44(10):3746-51.
- Kwok KY, Yamazaki E, Yamashita N, Taniyasu S, Murphy MB, Horii Y, Petrick G, Kallerborn R, Kannan K, Murano K, Lam PK (2013). Transport of perfluoroalkyl substances (PFAS) from an arctic glacier to downstream locations: implications for sources. *Sci Total Environ.* 447:46-55.
- Lam JC, Lyu J, Kwok KY, Lam PK (2016). Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Marine Mammals from the South China Sea and Their Temporal Changes 2002-2014: Concern for Alternatives of PFOS? *Environ Sci Technol.* 50(13):6728-36.
- Land M, de Wit CA, Bignert A, Cousins IT, Herzke D, Johansson JH, Martin MW (2018). Temporal trends of perfluoroalkyl acids in humans and in the environment. Summary of Systematic Review SR5. EviEM, Stockholm. Additional information on trend can be accessed here: [http://www.eviem.se/Documents/projekt/2017/SR5%20Additional%20files/Additional%20file%207\\_Re-analysed%20time%20trends.pdf](http://www.eviem.se/Documents/projekt/2017/SR5%20Additional%20files/Additional%20file%207_Re-analysed%20time%20trends.pdf)
- Lanza HA, Cochran RS, Mudge JF, Olson AD, Blackwell BR; Maul JD, Salice CJ, Anderson TA (2017). Temporal monitoring of perfluorooctane sulfonate accumulation in aquatic biota downstream of historical aqueous film forming foam use areas. *Environmental Toxicology and Chemistry* 36(8), 2022-2029. DOI: 10.1002/etc.3726
- Larsen PD and Delallo L (1989). Cerebrospinal fluid transthyretin in the neonatal and blood-cerebrospinal fluid barrier permeability. *Ann. Neurol.* 25(6): 628-630.
- Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Stanton ME, Butenhoff JL, Stevenson LA (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. *Toxicol Sci.* 74(2):382-92
- Lee E, Choi SY, Yang JH, Lee YJ (2016). Preventive effects of imperatorin on perfluorohexanesulfonate-induced neuronal apoptosis via inhibition of intracellular calcium-mediated ERK pathway. *Korean J Physiol Pharmacol.* 20(4):399-406.
- Lee YJ, Choi SY, Yang JH (2014a). PFHxS induces apoptosis of neuronal cells via ERK1/2-mediated pathway. *Chemosphere* 94:121-7.
- Lee YJ, Choi SY, Yang JH (2014b). NMDA receptor-mediated ERK 1/2 pathway is involved in PFHxS-induced apoptosis of PC12 cells. *Sci. Tot Environ.* 491-492: 227-234.
- Lee I, Viberg H (2013). A single neonatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS) affects the levels of important neuroproteins in the developing mouse brain. *Neurotoxicology.* 37:190-6.
- Lescord GL, Kidd KA, De Silva AO, Williamson M, Spencer C, Wang X, Muir DC (2015). Perfluorinated and polyfluorinated compounds in lake food webs from the Canadian high Arctic. *Environ Sci Technol.* 49(5):2694-702.
- Letcher RJ, Morris AD, Dyck M, Sverko E, Reiner EJ, Blair DAD, Chu SG, Shen L (2018). Legacy and new halogenated persistent organic pollutants in polar bears from a contamination hotspot in the Arctic, Hudson Bay Canada. *Sci Total Environ.* 1;610-611:121-136.
- Letcher RJ, Bustnes JO, Dietz R, Jenssen BM, Jørgensen EH, Sonne C, Verreault J, Vijayan MM, Gabrielsen GW (2010). Exposure and effects assessment of persistent organohalogen contaminants in arctic wildlife and fish. *Sci Total Environ.* 408(15):2995-3043.
- Li X, Yeung LW, Taniyasu S, Li M, Zhang H, Liu D, Lam PK, Yamashita N, Dai J (2008). Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in the Amur tiger (*Panthera tigris altaica*) from China. *Environ Sci Technol.* 42(19):7078-83.
- Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, Jakobsson K (2018). Half-lives of PFOS,

- PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med.* 75(1):46-51
- Li Y, Gao K, Duo B, Zhang G, Cong Z, Gao Y, Fu J, Zhang A, Jiang G (2017). Analysis of a broad range of perfluoroalkyl acids in accipiter feathers: method optimization and their occurrence in Nam Co Basin, Tibetan Plateau. *Environ Geochem Health.* (Epub ahead of print) PubMed PMID: 28357613.
- Liao C, Wang T, Cui L, Zhou Q, Duan S, Jiang G (2009). Changes in synaptic transmission, calcium current, and neurite growth by perfluorinated compounds are dependent on the chain length and functional group. *Environ Sci Technol.* 43(6):2099-104.
- Lin AY, Panchangam SC, Lo CC (2009). The impact of semiconductor, electronics and optoelectronic industries on downstream perfluorinated chemical contamination in Taiwanese rivers. *Environ Pollut.* 157(4):1365-72.
- Lin AY, Panchangam SC, Ciou PS (2010). High levels of perfluorochemicals in Taiwan's wastewater treatment plants and downstream rivers pose great risk to local aquatic ecosystems. *Chemosphere.* 80(10):1167-74.
- Llorca M, Farré M, Tavano MS, Alonso B, Koremblit G, Barceló D (2012). Fate of a broad spectrum of perfluorinated compounds in soils and biota from Tierra del Fuego and Antarctica. *Environ Pollut.* 163:158-66.
- Lohmann R, Breivik K, Dachs J, Muir D (2007). Global fate of POPs: current and future research directions. *Environ Pollut.* 150(1):150-65. Review.
- Long M, Ghisari M, Bonefeld-Jørgensen EC (2013). Effects of perfluoroalkyl acids on the function of the thyroid hormone and the aryl hydrocarbon receptor. *Environ Sci Pollut Res Int.* 20(11):8045-56
- Lou QQ, Zhang YF, Zhou Z, Shi YL, Ge YN, Ren DK, Xu HM, Zhao YX, Wei WJ, Qin ZF (2013). Effects of perfluorooctanesulfonate and perfluorobutanesulfonate on the growth and sexual development of *Xenopus laevis*. *Ecotoxicol.* 22:1133-1144.
- Ma X, Shan G, Chen M, Zhao J, Zhu L (2018). Riverine inputs and source tracing of perfluoroalkyl substances (PFASs) in Taihu Lake, China. *Sci Total Environ.* 15; 612:18-25.
- MacDonald MM, Warne AL, Stock NL, Mabury SA, Solomon KR & Silbey, PK (2004). Toxicity of perfluorosulfonic acid and perfluorooctanoic acid to *Chironomus tentans*, *Environmental Toxicology and Chemistry.* 23(9):2116-2123.
- Mak Y L, Taniyasu S, Yeung LWY, Lu G, Jin L, Lam PKS, Kannan K, Yamashita N (2009). Perfluorinated compounds in tap water in China and several other countries. *Environ. Sci. Technol.* 2009, 43, 4824–4829
- Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DC. (2003). Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem*, 22(1), 196-204.
- Martin JW, Asher BJ, Beeson S, Benskin JP and Ross MS (2010). PFOS or PreFOS? Are perfluorooctane sulfonate precursors (PreFOS) important determinants of human and environmental perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure? *Journal of Environmental Monitoring*, 12(11), pp 1979-2004.
- Matilla-Santander N, Valvi D, Lopez-Espinosa MJ, Manzano-Salgado CB, Ballester F, Ibarluzea J, Santa-Marina L, Schettgen T, Guxens M, Sunyer J, Vrijheid M (2017). Exposure to perfluoroalkyl substances and metabolic outcomes in pregnant women: Evidence from the Spanish INMA birth cohorts, *Environ Health Perspect* 124:117004
- McCoy JA, Bangma JT, Reiner JL, Bowden JA, Schnorr J, Slowey M, O'Leary T, Guillette LJ Jr, Parrott BB (2017). Associations between perfluorinated alkyl acids in blood and ovarian follicular fluid and ovarian function in women undergoing assisted reproductive treatment. *Sci Total Environ.* 605-606:9-17
- McGuire M E, Schaefer C, Richards T, Backe WJ, FieldJA, Houtz E, Sedlak DL, Guelfo JL, Wunsch A, Higgins CP (2014). Evidence of Remediation-Induced Alteration of Subsurface Poly- and Perfluoroalkyl Substance Distribution at a Former Firefighter Training Area. *Environ. Sci. Technol.*, 48 (12), 6644–6652.
- Meyer T, De Silva AO, Spencer C, Wania F. (2011) Fate of perfluorinated carboxylates and sulfonates during snowmelt within an urban watershed. *Environ Sci Technol.* 1; 45(19):8113-9.

- Miljeteig C, Strøm H, Gavrilov MV, Volkov A, Jenssen BM, Gabrielsen GW. (2009) High levels of contaminants in ivory gull *Pagophila eburnea* eggs from the Russian and Norwegian Arctic. *Environ Sci Technol.* Jul 15;43(14):5521-8.
- Miteni. 2018. Perfluorinated derivatives (RM70, RM75, RM570). <http://www.miteni.com/Products/perfluorinatedde.html> (last accessed: 8 January, 2018).
- Mogensen UB, Grandjean P, Nielsen F, Weihe P, Budtz-Jørgensen E (2015). Breastfeeding as an Exposure Pathway for Perfluorinated Alkylates. *Environ Sci Technol.*; 49(17):10466-73.
- Munoz G, Budzinski H, Babut M, Drouineau H, Lauzent M, Menach KL, Lobry J, Selleslagh J, Simonnet-Laprade C, Labadie P (2017). Evidence for the Trophic Transfer of Perfluoroalkylated Substances in a Temperate Macrotidal Estuary. *Environmental Science & Technology* 51(15):8450-8459.
- Naile JE, Khim JS, Hong S, Park J, Kwon BO, Ryu JS, Hwang JH, Jones PD, Giesy JP (2013). Distributions and bioconcentration characteristics of perfluorinated compounds in environmental samples collected from the west coast of Korea. *Chemosphere.* 90(2):387-94.
- Nelson JW, Hatch EE, Webster TF (2010). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect.* 118(2):197-202.
- Ng CA, Hungerbühler K (2014). Bioaccumulation of perfluorinated alkyl acids: observations and models. *Environ Sci Technol.* 6; 48(9):4637-48.
- NICNAS (2017a). NICNAS IMAP Environment Tier II Assessment for Direct Precursors to Perfluoroheptanesulfonate (PFHpS), Perfluorohexanesulfonate (PFHxS) and Perfluoropentanesulfonate (PFPeS) <https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessments/tier-ii-environment-assessments/direct-precursors-to-perfluoroheptanesulfonate-pfhps,-perfluorohexanesulfonate-pfhxs-and-perfluoropentanesulfonate-pfpes>
- NICNAS (2017b). NICNAS IMAP HUMAN HEALTH TIER II ASSESSMENT FOR Perfluoroalkane sulfonates (PFSA) (C5-C7) and their direct precursors [https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment\\_id=444](https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment_id=444)
- NICNAS (2017c). HUMAN HEALTH TIER II ASSESSMENT FOR Indirect precursors of perfluoroalkane sulfonic acids (PFSA) (C5-C7). [https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment\\_id=1809](https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment_id=1809)
- NICNAS (2017d). Environment Tier II Assessment for Indirect Precursors to Perfluoroalkyl Sulfonates <https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessments/tier-ii-environment-assessments/indirect-precursors-to-perfluoroalkyl-sulfonates>
- Noorlander CW, J. van Leeuwen SP, Dirk te Biesebeek J, Mengelers MJB, Zeilmaker MJ (2011). Levels of Perfluorinated Compounds in Food and Dietary Intake of PFOS and PFOA in The Netherlands. *J. Agric. Food Chem.* 2011, 59, 7496–7505
- Norwegian Environment Agency (2017a). Potential PFBS and PFHxS Precursors. Report M-792/2017. <http://www.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/2017/August-2017/Potential-PFBS-and-PFHxS-Precursors/>
- Norwegian Environment Agency (2017b). Monitoring of environmental contaminants in air and precipitation. Report M-757/2017. <http://www.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/2017/September-2017/Monitoring-of-environmental-contaminants-in-air-and-precipitation/>
- Norwegian Environment Agency (2017c). Screening program 2017. Selected PBT compounds. Report M-806/2017 <http://www.miljodirektoratet.no/Documents/publikasjoner/M806/M806.pdf>
- Norwegian Environment Agency (2017d). Screening program 2017. Screening of PFAS and Dechlorane compounds in selected Arctic top predators. Report M-817/2017 <http://www.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/2017/Desember-2017/Screening-of-PFAS-and-Dechlorane-compounds-in-selected-Arctic-top-predators/>
- Norwegian Environment Agency (2018). Investigation of sources to PFHxS in the environment. Report M-961/2018 <http://www.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/2018/Februar-2018/Investigation-of-sources-to-PFHxS-in-the-environment/>
- Nyberg E, Aune M, Awad R, Benskin J, Bergh A, Bignert A, Dahlgren H, Danielsson S, de Wit C, Egebäck A-L, Ek C, Eriksson U, Kruså M, Näslund M, Sallsten G (2017). Monitoring of POPs in

- human milk from Stockholm and Gothenburg, 1972-2015. Updated version – 2017-09-01. <http://nrm.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1138707&dsid=-7690>
- Nøst TH, Vestergren R, Berg V, Nieboer E, Odland JO, Sandanger TM (2014). Repeated measurements of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from 1979 to 2007 in males from Northern Norway: Assessing time trends, compound correlations and relations to age/birth cohort. *Environment International* 67:43-53.
- Nøst TH, Helgason LB, Harju M, Heimstad ES, Gabrielsen GW, Jenssen BM (2012). Halogenated organic contaminants and their correlations with circulating thyroid hormones in developing Arctic seabirds. *Sci Total Environ.* 414:248-56.
- Numata J, Kowalczyk J, Adolphs J, Ehlers S, Schafft H, Fuerst P, Müller-Graf C, Lahrssen-Wiederholt M, Greiner M (2014). Toxicokinetics of seven perfluoroalkyl sulfonic and carboxylic acids in pigs fed a contaminated diet. *J Agric Food Chem.* 62(28):6861-70.
- OECD (2018). <http://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/>
- OECD (2014). GUIDANCE ON GROUPING OF CHEMICALS, SECOND EDITION [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)4&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)4&doclanguage=en)
- OECD (2015). Risk reduction approaches for PFASs – A cross-country analysis. [http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-management/Risk\\_Reduction\\_Approaches%20for%20PFASS.pdf](http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-management/Risk_Reduction_Approaches%20for%20PFASS.pdf).
- OECD (2010). Outcome of the 2009 Survey on the Production and Use of PFOS, PFAS, PFOA, PFCA, their Related Substances and Products/Mixtures Containing these Substances. [http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2010\)46&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2010)46&doclanguage=en).
- OECD (2006a). OECD Test Guideline 123: Partition Coefficient (1-Octanol/Water): Slow-Stirring Method.
- OECD (2006b). Results of the 2006 Survey on Production and Use of PFOS, PFAS, PFOA, PFCA, their Related Substances and Products/Mixtures Containing these Substances, (2006). [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2006\)36](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2006)36)
- OECD (2007). Lists of PFOS, PFAS, PFOA, PFCA, related compounds and chemicals that may degrade to PFCA. ENV/JM/MONO(2006)15 (as revised in 2007).
- OECD (2005). Results of Survey on Production and Use of PFOS, PFAS and PFOA, Related Substances and Products/Mixtures Containing these Substances. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2005\)1](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2005)1)
- OECD (2002) Co-operation on existing chemicals. Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. Environment Directorate. Joint meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL (Unclassified).
- Oliaei F, Kriens D, Weber R, Watson A (2012). PFOS and PFC releases and associated pollution from a PFC production plant in Minnesota (USA). *Environmental Science and Pollution Research* 20(4), 1977-1992.
- Olsen GW, Mair DC, Lange CC, Harrington LM, Ellefson ME, Church TR, Goldberg CL, Herron RM, Hank H, Nobiletti JB, Rios JA, Reagen WK, Ley CA (2017). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in American Red Cross adult blood donors, 2000–2015. *Environ. Sci. Technol.* 157, 87-95.
- Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, Zobel LR (2007). Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect.* 115(9):1298-305.
- Olsen GW, Huang HY, Helzlsouer KJ, Hansen KJ, Butenhoff JL, Mandel JH (2005). Historical comparison of perfluorooctanesulfonate, perfluorooctanoate, and other fluorochemicals in human blood. *Environ Health Perspect.* 113(5):539-45.
- Pan Y, Zhang H, Cui Q, Sheng N, Yeung L, Sun Y, Guo Y, Dai J (2018). Worldwide Distribution of Novel Perfluoroether Carboxylic and Sulfonic Acids in Surface Water. *Environ Sci Technol.*

52(14):7621-7629 .

Pan Y, Zhu Y, Zheng T, Cui Q, Buka SL, Zhang B, Guo Y, Xia W, Yeung LW, Li Y, Zhou A, Qiu L, Liu H, Jiang M, Wu C, Xu S, Dai J (2017). Novel Chlorinated Polyfluorinated Ether Sulfonates and Legacy Per-/Polyfluoroalkyl Substances: Placental Transfer and Relationship with Serum Albumin and Glomerular Filtration Rate. *Environ Sci Technol.* 3; 51(1):634-644.

Papadopoulou E, Haug LS, Sabaredzovic A, Eggesbø M, Longnecker MP (2015). Reliability of perfluoroalkyl substances in plasma of 100 women in two consecutive pregnancies. *Environ Res.* 140:421-9.

Pedersen KE, Letcher RJ, Sonne C, Dietz R, Styris have B (2016). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) - New endocrine disruptors in polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Int.* 96:180-189.

Pedersen K E, Basu N, Letcher R, Greaves AK, Sonne C, Dietz R, Styris have B (2015). Brain region-specific perfluoroalkylated sulfonate (PFSA) and carboxylic acid (PFCA) accumulation and neurochemical biomarker responses in east Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Res.* 138:22-31.

Perez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., Fabrega, F., Domingo, J. L., Barcelo, D., & Farre, M. (2013). Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int.* 59, 354-362.

Place, B.J.; Field, J.A. (2012). Identification of Novel Fluorochemicals in Aqueous Film- Forming Foams (AFFF) Used by the US Military. *Environmental Science Technology* 46, 7120–7127.

Preston EV, Webster TF, Oken E, Claus Henn B, McClean MD, Rifas-Shiman SL, Pearce EN, Braverman LE, Calafat AM, Ye X, Sagiv SK (2018). Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Substance Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA). *Environ Health Perspect.* 126(2):027013.

Qin XD, Qian ZM, Dharmage SC, Perret J, Geiger SD, Rigdon SE, Howard S, Zeng XW, Hu LW, Yang BY, Zhou Y, Li M, Xu SL, Bao WW, Zhang YZ, Yuan P, Wang J, Zhang C, Tian YP, Nian M, Xiao X, Chen W, Lee YL, Dong GH (2017). Association of perfluoroalkyl substances exposure with impaired lung function in children. *Environ Res.* 155:15-21.

Quinete N, Orata F, Maes A, Gehron M, Bauer K-H, Moreira I, Wilken R-D (2010). Degradation Studies of New Substitutes for Perfluorinated Surfactants. *Arch Environ Contam Toxicol* 59: 20.

Ramhøj L, Hass U, Boberg J, Scholze M, Christiansen S, Nielsen F, Axelstad M (2018). Perfluoroheptane Sulfonate (PFHxS) and a Mixture of Endocrine Disruptors Reduce Thyroxine Levels and Cause Anti-Androgenic Effects in Rats. *Toxicol Sci.* (in press)

Rankin K, Mabury SA, Jenkins TM, Washington JW (2016). A North American and global survey of perfluoroalkyl substances in surface soils: Distribution patterns and mode of occurrence. *Chemosphere.* 161:333-41.

Rauert C, Shoieb M, Schuster JK, Eng A, Harner T (2018a). Atmospheric concentrations and trends of poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and volatile methyl siloxanes (VMS) over 7 years of sampling in the Global Atmospheric Passive Sampling (GAPS) network. *Environ Pollut.* 238:94-102.

Rauert C, Harner T, Schuster JK, Eng A, Fillmann G, Castillo LE, Fentanes O, Villa Ibarra M, Miglioranza KSB, Moreno Rivadeneira I, Pozo K, Aristizábal Zuluaga BH (2018b). Atmospheric concentrations of new POPs and emerging chemicals of concern in the Group of Latin America and Caribbean (GRULAC) region. *Environ Sci*

*Technol.* [Epub ahead of print]

Ren, Xin-000333444. (2016). China - Reduction and Phase-out of Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Priority Sectors Project: environmental assessment: Environmental auditing report for Hubei Hengxin Chemical Co., Ltd (English). China: s.n. <http://documents.worldbank.org/curated/en/779711473149049019/Environmental-auditing-report-for-Hubei-Hengxin-Chemical-Co-Ltd>

Ren XM, Qin WP, Cao LY, Zhang J, Yang Y, Wan B, Guo LH (2016). Binding interactions of perfluoroalkyl substances with thyroid hormone transport proteins and potential toxicological implications. *Toxicology.* 366-367:32-42.

Rigét F, Bossi R, Sonne C, Vorkamp K, Dietz R (2013). Trends of perfluorochemicals in Greenland ringed seals and polar bears: indications of shifts to decreasing trends. *Chemosphere* 93(8):1607-14.

Roos A, Berger U, Järnberg U, van Dijk J, Bignert A (2013). Increasing concentrations of perfluoroalkyl acids in Scandinavian otters (*Lutra lutra*) between 1972 and 2011: a new threat to the

- otter population? *Environ Sci Technol.* 15; 47(20):11757-65.
- Rosen MB, Das KP, Rooney J, Abbott B, Lau C, Corton JC (2017). PPAR $\alpha$ -independent transcriptional targets of perfluoroalkyl acids revealed by transcript profiling. *Toxicology.* 387:95-107.
- Rosenberg B, DeLaronde J, MacHutchon A, Stern G, Spencer C, Scott B (2008). Spatial and vertical distribution of perfluorinated compounds in Canadian Arctic and sub-arctic ocean water. *Organohalogen Compd.* 70:386–9.
- Rotander, A.; Toms, L.-M.L.; Aylward, L.; Kay, M.; Mueller, J.F. 2015. Elevated levels of PFOS and PFHxS in firefighters exposed to aqueous film forming foam (AFFF). *Environment International* 82, 28–34.
- Routti H, Aars J, Fuglei E, Hanssen L, Lone K, Polder A, Pedersen ÅØ, Tartu S, Welker JM, Yoccoz NG (2017). Emission Changes Dwarf the Influence of Feeding Habits on Temporal Trends of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Two Arctic Top Predators. *Environ Sci Technol.* 51(20):11996-12006.
- Schaidler, Laurel & Balan, Simona & Blum, Arlene & Q. Andrews, David & J. Strynar, Mark & E. Dickinson, Margaret & M. Lunderberg, David & Lang, Johnsie & F. Peaslee, Graham. (2017). Fluorinated Compounds in U.S. Fast Food Packaging. *Environmental Science & Technology Letters.* 4. 10.1021/acs.estlett.6b00435.
- Schwarzenbach RP, Gschwend PM, Imboden DM. (2002). *Environmental Organic Chemistry*, 2nd Edition. John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 978-0-471-35750-6
- Shafique U, Schulze S, Slawik C, Böhme A, Paschke A, Schüürmann G. (2017). Perfluoroalkyl acids in aqueous samples from Germany and Kenya. *Environmental Science and Pollution Research* 24(12):11031-11043
- Shah-Kulkarni S, Kim BM, Hong YC, Kim HS, Kwon EJ, Park H, Kim YJ, Ha EH (2016). Prenatal exposure to perfluorinated compounds affects thyroid hormone levels in newborn girls. *Environ Int.* 94:607-13.
- Siebenaler R, Cameron R, Butt CM, Hoffman K, Higgins CP, Stapleton HM (2017). Serum perfluoroalkyl acids (PFAAs) and associations with behavioral attributes. *Chemosphere.* 184: 687-693.
- Siegemund, G., Schwertfeger, W., Feiring, A., Smart, B., Behr, F., Vogel, H., McKusick, B., 2000. Fluorine Compounds, Organic, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Skaar JS, Ræder EM, Lyche JL, Ahrens L, Kallenborn R (2018). Elucidation of contamination sources for poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) on Svalbard (Norwegian Arctic). *Environ Sci Pollut Res Int.* [Epub ahead of print].
- Smithwick M, Muir DC, Mabury SA, Solomon KR, Martin JW, Sonne C, Born EW, Letcher RJ, Dietz R (2005a). Perfluoroalkyl contaminants in liver tissue from East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Toxicol Chem.* 24(4):981-6.
- Smithwick M, Mabury SA, Solomon KR, Sonne C, Martin JW, Born EW, Dietz R, Derocher AE, Letcher RJ, Evans TJ, Gabrielsen GW, Nagy J, Stirling I, Taylor MK, Muir DC (2005b). Circumpolar study of perfluoroalkyl contaminants in polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Sci Technol.* 39(15):5517-23.
- Spliethoff HM, Tao L, Shaver SM, Aldous KM, Pass KA, Kannan K, Eadon GA (2008). Use of Newborn Screening Program Blood Spots for Exposure Assessment: Declining Levels of Perfluorinated Compounds in New York State Infants. *Environ. Sci. Technol.* 2008, 42, 5361–5367.
- SPIN (Substances in Preparations in Nordic Countries), 2018. <http://www.spin2000.net/spinmyphp/> (last accessed: 9 January 2018).
- Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, Richardson DB, Stuebe AM, Daniels JL, Haug LS, Eggesbø M, Becher G, Sabaredzovic A, Thomsen C, Wilson RE, Travlos GS, Hoppin JA, Baird DD, Longnecker MP (2014). Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int.* 62:104-12.
- Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V (2009). Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol.* 170(10):1268-78.
- Stein CR, Savitz DA (2011). Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5-18 years of age. *Environ Health Perspect.* 119(10):1466-71.

- Stock NL, Furdul VI, Muir DC, Mabury SA (2007). Perfluoroalkyl contaminants in the Canadian Arctic: evidence of atmospheric transport and local contamination. *Environ Sci Technol.* 41(10):3529-36.
- Strynar M J & Lindstrom A B (2008). Perfluorinated compounds in house dust from Ohio and North Carolina, USA. *Environ Sci Technol*, 42(10), 3751-3756
- Sundström M, Chang SC, Noker PE, Gorman GS, Hart JA, Ehresman DJ, Bergman A, Butenhoff JL (2012). Comparative pharmacokinetics of perfluorohexanesulfonate (PFHxS) in rats, mice, and monkeys. *Reprod Toxicol.* 33(4):441-51.
- Swedish Chemicals Agency (KEMI) (2015). Occurrence and use of highly fluorinated substances and alternatives. Rapport 7/15.
- Swedish EPA (2016). Högfluorerade ämnen och bekämpningsmedel. Report 6709. Screening for the presence of hazardous substances, including highly fluorinated substances. (In Swedish with English summary)
- Taniyasu S, Yamashita N, Yamazaki E, Petrick G, Kannan K (2013). The environmental photolysis of perfluorooctanesulfonate, perfluorooctanoate, and related fluorochemicals. *Chemosphere.* 90(5):1686-92.
- Tao L, Ma J, Kunisue T, Libelo EL, Tanabe E, Kannan K (2008). Perfluorinated compounds in human breast milk from several Asian countries, and in infant formulas and dairy milk from the United States. *Environ Sci Technol* 42; 8597-8602.
- Tartu S, Bourgeon S, Aars J, Andersen M, Lone K, Jenssen BM, Polder A, Thiemann GW, Torget V, Welker JM, Routti H (2017a). Diet and metabolic state are the main factors determining concentrations of perfluoroalkyl substances in female polar bears from Svalbard. *Environ Pollut.* 229:146-158.
- Tartu S, Lille-Langøy R, Størseth TR, Bourgeon S, Brunsvik A, Aars J, Goksøyr A, Munro Jenssen B, Polder A, Thiemann GW, Torget V, Routti H (2017b). Multiple-stressor effects in an apex predator: combined influence of pollutants and sea ice decline on lipid metabolism in polar bear. *Nature scientific reports* 7: 16487.
- Tartu S, Aars J, Andersen M, Polder A, Bourgeon S, Merkel B, Lowther AD, Bytingsvik J, Welker JM, Derocher A, Jenssen BM, Routti H (2018). Choose your poison - Space-use strategy influences pollutant exposure in Barents Sea polar bears. *Environ Sci Technol.* 2018 Jan 24 (web published).
- Taylor KW, Hoffman K, Thayer KA, and Daniels JL (2014). Polyfluoroalkyl chemicals and menopause among women 20-65 years of age (NHANES). *Environ. Health Perspect.* 122:145-150.
- Theobald N, Gerwinski W, Caliebe C, Haarich M (2007). Development and validation of a method for the determination of polyfluorinated organic substances in sea water, sediments and biota. Occurrence of these compounds in the North and Baltic Seas. *Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, und Reaktorsicherheit, Forschungsbericht 202 22 213, UBA-FB 00 001409.* 133 pp. (in German, with English abstract).
- Thompson J, Eaglesham G, Reungoat J, Poussade Y, Bartkow M, Lawrence M, Mueller JF. 2011. Removal of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl acids at water reclamation plants in South East Queensland Australia. *Chemosphere* 82(1):9-17.
- Time (Time Chemical Co., Ltd), (2018). Products. <http://www.groupchem.com/pro-e.html?&p=2> (last accessed: 8 January 2018).
- Timmermann CA, Budtz-Jørgensen E, Jensen TK, Osuna CE, Petersen MS, Steuerwald U, Nielsen F, Poulsen LK, Weihe P, Grandjean P (2017). Association between perfluoroalkyl substance exposure and asthma and allergic disease in children as modified by MMR vaccination. *J Immunotoxicol.* 39-49. doi: 10.1080/1547691X.2016.1254306.
- Tomy GT, Tittlemier SA, Palace VP, Budakowski WR, Braekevelt E, Brinkworth L, Friesen K (2004). Biotransformation of N-ethyl perfluorooctanesulfonamide by rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*) liver microsomes. *Environ Sci Technol.* 38(3):758-62.
- Toms LM, Thompson J, Rotander A, Hobson P, Calafat AM, Kato K, Ye X, Broomhall S, Harden F, Mueller JF (2014). Decline in perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate serum concentrations in an Australian population from 2002 to 2011. *Environ Int.* 71:74-80
- Tonnellier A, Coecke S, Zaldívar, JM (2012). Screening of chemicals for human bioaccumulative potential with a physiologically based toxicokinetic model. *Arch. Toxicol.* 86, 393-403.

- Ulhaq M, Carlsson G, Orn S and Norrgren L (2013). Comparison of developmental toxicity of seven perfluoroalkyl acids to zebrafish embryos. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36, pp 423-426.
- Ullah S, Huber S, Bignert A, Berger U (2014). Temporal trends of perfluoroalkane sulfonic acids and their sulfonamide-based precursors in herring from the Swedish west coast 1991-2011 including isomer-specific considerations. *Environ Int.* 65:63-72.
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2006). Risk profile: perfluorooctane sulfonate (PFOS). UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.5  
<http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC2/POPRC2documents/tabid/106/Default.aspx>
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2003). Additional information related to assessment of bioaccumulation data under Annex D of the Convention.  
UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8/2003  
<http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC3/POPRC3documents/tabid/77/Default.aspx>
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2011). Para 122 in Guidance on alternatives to perfluorooctane sulfonic acid and its derivatives.  
UNEP/POPS/POPRC.6/13/Add.3/Rev.1. <http://chm.pops.int/Portals/0/download.aspx?d=UNEP-POPS-POPRC.6-13-Add.3-Rev.1.English.pdf>.
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2016). Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its twelfth meeting: Risk profile on pentadecafluorooctanoic acid (CAS No: 335-67-1, PFOA, perfluorooctanoic acid), its salts and PFOA-related compounds. UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2  
<http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC12/Overview/tabid/5171/Default.aspx>
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2016) Consolidated guidance on alternatives to perfluorooctane sulfonic acid and its related chemicals, Stockholm Convention Persistent Organic Pollutants Review Committee, UNEP/POPS. POPRC.12.INF/15/Rev.1
- United States Government (2002). Perfluoroalkyl Sulfonates; Significant New Use Rule. *Federal Register*, 67(236), pp 72854-72867.
- United States Government (2007). Perfluoroalkyl Sulfonates; Significant New Use Rule. *Federal Register*, 72(194), pp 57222-57235.
- US EPA (2009). *Long-Chain Perfluorinated Chemicals (PFCs) Action Plan*. United States Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. Accessed 10 December 2014 at <http://www.epa.gov>.
- US EPA (2013). Perfluoroalkyl Sulfonates and Long-Chain Perfluoroalkyl Carboxylate Chemical Substances; Final Significant New Use Rule. Published on 22 October 2013.  
<https://www.federalregister.gov/documents/2013/10/22/2013-24651/perfluoroalkyl-sulfonates-and-long-chain-perfluoroalkyl-carboxylate-chemical-substances-final>
- Valvia, D, Oulhotea Y, Weiheb P, Dalgård C, Bjerved KS, Steuerwald U, Philippe Grandjean P (2017). Gestational diabetes and offspring birth size at elevated environmental pollutant exposures. *Environment International* 107: 205–215
- Vatten (Shanghai Vatten Chem Hi-tech Co., Ltd) (2018). Amphphoteric Fluorinated Surfactant VF-9126. <http://vatten.com.cn/en/product/Amphoteric-Fluorinated-Surfactant-VF-9126.html> (last accessed: 10 January 2018).
- Vecitis CD, Wang Y, Cheng J, Park H, Mader BT, Hoffmann MR (2010). Sonochemical Degradation of Perfluorooctanesulfonate in Aqueous Film-Forming foams. *Environmental Science & Technology*, 44, 432-438.
- Velez MP, Arbuckle TE, Frazer WD (2015). Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *Human Reproduction*. 30(3): 701–709.
- Viberg H, Lee I, Eriksson P (2013). Adult dose-dependent behavioral and cognitive disturbances after a single neonatal PFHxS dose. *Toxicology*. 304:185-91.
- Vongphachan V, Cassone CG, Wu D, Chiu S, Crump D, Kennedy SW (2011). Effects of perfluoroalkyl compounds on mRNA expression levels of thyroid hormone-responsive genes in



- primary cultures of avian neuronal cells. *Toxicol Sci.* 120(2):392-402.
- Vuong AM, Yolton K, Webster GM, Sjodin A, Calafat AM, Braun JM, Dietrich KN, Lanphear BP, Chen A (2016). Prenatal polybrominated diphenyl ether and perfluoroalkyl substance exposures and executive function in school-age children. *Environ Res.* 147:556-564.
- Wang Z, Boucher JM, Scheringer M, Cousins IT, Hungerbühler K (2017). Toward a Comprehensive Global Emission Inventory of C(4)-C(10) Perfluoroalkanesulfonic Acids (PFASs) and Related Precursors: Focus on the Life Cycle of C(8)-Based Products and Ongoing Industrial Transition. *Environ Sci Technol.* 18;51(8):4482-4493.
- Wang Z, Cousins IT, Scheringer M, Hungerbühler K (2013). Fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs), perfluoroalkane sulfonic acids (PFASs) and their potential precursors. *Environ Int.* 60:242-8. Review.
- Wang Z, MacLeod M, Cousins IT, Scheringer M, Hungerbuhler K (2011). Using COSMOtherm to predict physicochemical properties of poly- and perfluorinated alkyl substances (PFASs). *Environ Chem* 8(4):389–98.
- Wang Z, Cousins IT, Scheringer M, Buck RC, Hungerbühler K (2014). Global emission inventories for C4-C14 perfluoroalkyl carboxylic acid (PFCA) homologues from 1951 to 2030, part II: the remaining pieces of the puzzle. *Environ Int.* 2014 69:166-76.
- Wang Z, Cousins IT, Scheringer M. (2015a). Comment on “The environmental photolysis of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoate, and related fluorochemicals”. *Chemosphere*, 122, 301–303.
- Wang Z, Xie Z, Mi W, Möller A, Wolschke H, Ebinghaus R (2015b). Neutral Poly/Per-Fluoroalkyl Substances in Air from the Atlantic to the Southern Ocean and in Antarctic Snow. *Environ Sci Technol.* 49(13):7770-5.
- Watkins AM, Wood CR, Lin MT, Abbott BD (2015). The effect of perfluorinated chemicals on adipocyte differentiation in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.* 400:90-101
- Webster GM, Rauch SA, Marie NS, Mattman A, Lanphear BP, Venners SA (2016). Cross-Sectional Associations of Serum Perfluoroalkyl Acids and Thyroid Hormones in U.S. Adults: Variation According to TPOAb and Iodine Status (NHANES 2007-2008). *Environ Health Perspect.* 124(7):935-42.
- Wei S, Chen LQ, Taniyasu S, So MK, Murphy MB, Yamashita N, Yeung LW, Lam PK (2007). Distribution of perfluorinated compounds in surface seawaters between Asia and Antarctica. *Mar Pollut Bull.* 54(11):1813-8.
- Wei C, Wang Q, Song X, Chen X, Fan R, Ding D, Liu Y (2018). Distribution, source identification and health risk assessment of PFASs and two PFOS alternatives in groundwater from non-industrial areas. *Ecotoxicol Environ Saf.* 15;152:141-150.
- Weiner B, Yeung LWY, Marchington EB, D’Agostino LA, Mabury SA (2013). Organic fluorine content in aqueous film forming foams (AFFFs) and biodegradation of the foam component 6:2 fluorotelomermercaptoalkylamido sulfonate (6:2 FTSAS). *Environmental Chemistry* 10, 486-493.
- Weiss JM, Andersson PL, Lamoree MH, Leonards PE, van Leeuwen SP, Hamers T (2009). Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicol Sci.* 109(2):206-16.
- 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.* 98(9):E1456-64.
- Wielsoe M, Kern P, Bonefeld-Jorgensen EC (2017). Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. *Environmental Health* 16:56.
- Wilhelm M, Holzer J, Dobler L, Rauchfuss K, Midasch O, Kraft M, Angerer J, Wiesmuller G (2009). Preliminary observations on perfluorinated compounds in plasma samples (1977-2004) of young German adults from an area with perfluorooctanoate contaminated drinking water. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 212 (2), 142–145.
- Winkens K, Vestergren R, Berger U, Cousins IT (2017). Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): A critical review. *Emerging Contaminants* 3; 55e68

- Wolf CJ, Rider CV, Lau C, Abbott BD (2014). Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activation. *Toxicology*. 316:43-54.
- Wolf CJ, Takacs ML, Schmid JE, Lau C, Abbott BD (2008). Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicol Sci*. 106(1):162-71.
- Wong F, Shoeiba M, Katsoyiannis A, Eckhardt S, Stohl A, Bohlin-Nizzetto P, Li H, Fellind P, Sua Y, Hung H (2018). Assessing temporal trends and source regions of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in air under the Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP). *Atmospheric Environment* 172 (2018) 65–73.
- Xu L, Krenitsky DM, Seacat AM, Butenhoff JL, Anders MW (2004). Biotransformation of N-ethyl-N-(2 hydroxyethyl) perfluorooctanesulfonamide by rat liver microsomes, cytosol, and slices and by expressed rat and human cytochromes P450. *Chem Res Toxicol*. 17(6):767-75.
- Yamashita N, Taniyasu S, Petrick G, Wei S, Gamo T, Lam PK, Kannan K (2008). Perfluorinated acids as novel chemical tracers of global circulation of ocean waters. *Chemosphere*. 70(7):1247-55.
- Yangtze River (Wuhan Yangtze River Fluorine Technology Co., Ltd.), (2018). Products. <http://www.whcjfkj.com/product.asp?page=3> (last accessed: 8 January 2018).
- Ye X, Kato K, Wong L-Y, Jia T, Kalathil A, Latremouille J, Calafat AM (2018). Per- and polyfluoroalkyl substances in sera from children 3 to 11 years of age participating in the National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2014. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 221(1):9-16
- Yeung LW, Mabury SA (2013). Bioconcentration of aqueous film-forming foam (AFFF) in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Sci Technol*. 47(21):12505-13.
- Yeung LWY, 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. *Environmental Sci Technol*. 47 (8): 3875-3882.
- Yeung LWY, Dassuncao C, Mabury S, Sunderland EM, Zhang X, Lohmann R (2017). Vertical Profiles, Sources, and Transport of PFASs in the Arctic Ocean. *Environmental Science & Technology* 51(12):6735-6744.
- Zafeiraki E, Costopoulou D, Vassiliadou I, Leondiadis L, Dassenakis E, Traag W, Hoogenboom RL, van Leeuwen SP (2015). Determination of perfluoroalkylated substances (PFASs) in drinking water from the Netherlands and Greece. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 32(12):2048-57
- Zhang Q, Liu W, Niu Q, Wang Y, Zhao H, Zhang H, Song J, Tsuda S, Saito N (2016). Effects of perfluorooctane sulfonate and its alternatives on long-term potential in the hippocampus CA1 region of adult rats in vitro. *Toxicol. Res* 5: 539-46.
- Zhao B, Lian Q, Chu Y, Hardy DO, Li XK, Ge RS (2011). The inhibition of human and rat 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 125(1-2):143-7
- Zhao S, Zhu L, Liu L, Liu Z, Zhang Y (2013). Bioaccumulation of perfluoroalkyl carboxylates (PFCAs) and perfluoroalkane sulfonates (PFASs) by earthworms (*Eisenia fetida*) in soil. *Environ Pollut*. 179:45-52.
- Zhao S, Fang S, Zhu L, Liu L, Liu Z, Zhang Y (2014). Mutual impacts of wheat (*Triticum aestivum* L.) and earthworms (*Eisenia fetida*) on the bioavailability of perfluoroalkyl substances (PFASs) in soil. *Environ Pollut*. 184:495-501.
- Zhao W, Zitzow JD, Weaver Y, Ehresman DJ, Chang SC, Butenhoff JL, Hagenbuch B (2017). Organic Anion Transporting Polypeptides Contribute to the Disposition of Perfluoroalkyl Acids in Humans and Rats. *Toxicol Sci*. 156(1):84-95.
- Zhao Z, Xie Z, Möller A, Sturm R, Tang J, Zhang G, Ebinghaus R (2012). Distribution and long-range transport of polyfluoroalkyl substances in the Arctic, Atlantic Ocean and Antarctic coast. *Environ Pollut*. 170:71-7.
- Zhu Y, Qin XD, Zeng XW, Paul G, Morawska L, Su MW, Tsai CH, Wang SQ, Lee YL, Dong GH (2016). Associations of serum perfluoroalkyl acid levels with T-helper cell-specific cytokines in children: By gender and asthma status. *Sci Total Environ*. 559:166-73.

Zushi Y, Yamamoto A, Tsunemi K, Masunaga S (2017). Revaluation of stockpile amount of PFOS-containing aqueous film-forming foam in Japan: gaps and pitfalls in the stockpile survey. *Environmental Science and Pollution Research* 24(7), 6736-6745.

---