

Distr. générale
5 juin 2017

Français
Original : anglais



Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants

Comité d'étude des polluants organiques persistants
Treizième réunion
Rome, 17-20 octobre 2017
Point 5 b) de l'ordre du jour provisoire*
**Travaux techniques : examen d'une proposition
d'inscription de l'acide perfluorohexane sulfonique
(n° CAS : 355-46-4, PFHxS), ses sels et les composés
apparentés aux Annexes A, B et/ou C de la Convention**

Proposition d'inscription de l'acide perfluorohexane sulfonique (n° CAS 355-46-4, PFHxS), ses sels et les composés apparentés aux Annexes A, B et/ou C de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants

Note du Secrétariat

I. Introduction

1. La Norvège a présenté une proposition visant à inscrire l'acide perfluorohexane sulfonique (n° CAS : 355-46-4, PFHxS), ses sels et les composés apparentés aux Annexes A, B et/ou C de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants conformément au paragraphe 1 de son article 8 (voir annexe). Le texte de cette proposition est diffusé tel qu'il a été reçu et n'a pas été revu par le service d'édition. L'examen du Secrétariat visant à vérifier si la proposition contient les informations précisées à l'Annexe D figure dans le document UNEP/POPS/POPRC.13/INF/8.

II. Mesures que pourrait prendre le Comité

2. Le Comité souhaitera peut-être :
- a) examiner les informations figurant dans la présente note;
 - b) décider s'il estime ou non que la proposition répond aux conditions requises énoncées à l'article 8 et à l'Annexe D de la Convention;
 - c) élaborer et adopter, s'il décide que la proposition répond aux conditions requises énoncées à l'alinéa b) ci-dessus, un plan de travail en vue de l'établissement d'un projet de descriptif des risques, conformément au paragraphe 6 de l'article 8.

* UNEP/POPS/POPRC.13/1.

Annexe

Proposition d'inscription de l'acide perfluorohexane sulfonique (n° CAS 355-46-4, PFHxS), ses sels et les composés apparentés aux Annexes A, B et/ou C de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants

1. Introduction

1. L'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS, PFHS), ses sels et les substances apparentées font partie du groupe des substances perfluoroalkylées (PFAS) et sont largement utilisés comme tensioactifs, dans la fabrication de fluoropolymères et dans les revêtements hydrofuges et antitaches pour tapis, papiers et textiles. On en retrouve des niveaux élevés dans l'environnement, et l'exposition à ces substances se fait par plusieurs voies, notamment par le biais de l'eau potable provenant des eaux souterraines. Le PFHxS est présent dans certaines mousses extinctrices et certains papiers, agents d'imperméabilisation, apprêts pour le textile et autres produits (Hertzke et al., 2012). En outre, le PFHxS, ses sels et ses précurseurs sont utilisés comme matières premières dans la fabrication de produits à base de PFAS, tels que les produits tensioactifs et de protection de surface, et sont par ailleurs générés de manière non intentionnelle dans des procédés industriels. Le PFHxS relève de la même catégorie de produits chimiques que l'acide perfluorooctane sulfonique (SPFO), une PFAS déjà inscrit à la Convention de Stockholm.

2. Ce rapport de présentation porte spécifiquement sur les informations requises et les critères de sélection de l'Annexe D de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants, et résume les données pertinentes au regard des critères de sélection relatifs à la persistance, à la bioaccumulation, aux effets nocifs et à la propagation à longue distance. La présente proposition se fonde sur une évaluation des options de gestion des risques pour le PFHxS élaborée par la Suède (ECHA, 2017), sur des rapports et de la littérature grise, ainsi que sur des informations émanant de revues scientifiques validées par des pairs.

2. Identité chimique

3. Le groupe constitué du PFHxS, de ses sels et des substances apparentées inclut un certain nombre de substances chimiques, dont certaines sont mentionnées à la figure 1. L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a identifié 48 substances polymères, précurseurs ou apparentées au PFHxS, qui contiennent toutes la fraction alkyle fluorée [C6F13SO2] (OCDE, 2007, annexe 2). L'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS) est un acide fort entièrement fluoré avec une chaîne longue à six carbones, ce qui le rend à la fois oléophobe et hydrophobe (Kissa, 2001). Les données sur les propriétés physico-chimiques expérimentales du PFHxS sont rares (Kim et al., 2015); cependant, certaines études (Wang et al., 2011; Ding et Peijnenburg, 2013; Kim et al., 2015; Sepulvado et al., 2011) présentent les propriétés physico-chimiques, tant estimées que calculées, du PFHxS et des composés apparentés, même si les données font apparaître des incohérences. Certaines de ces propriétés physicochimiques sont répertoriées dans le tableau 2.

4. La matière première servant à la production du PFHxS, de ses sels et des substances apparentées est le fluorure de perfluorohexane sulfonyle (PFHxSF, PFHSF), qui se retrouve également comme impureté dans des formulations à base de PFAS (Li et al., 2008). Par le passé, 3M a produit du PFHxSF en tant qu'élément de base de composés incorporés dans des mousses extinctrices et utilisés dans des applications spécifiques post-commercialisation pour le traitement de tapis. Le PFHxS est la forme sulfonate du PFHxSF, mais aussi un sous-produit résiduel de la production liée au fluorure de perfluorooctane sulfonyle (FSPFO) (c'est-à-dire la production de SPFO) (3M, 2002).

5. Le tableau 1 indique l'identité chimique du PFHxS et le tableau 2 énumère ses propriétés physicochimiques modélisées et expérimentales. Ainsi que cela ressort du tableau 2, il existe des divergences concernant ces propriétés physico-chimiques, qui pourraient être inhérentes à cette substance, et rendent malaisée l'étude expérimentale de sa composition chimique.

Tableau 1

Identité chimique du PFHxS

N° CAS :	355-46-4
Nom UICPA :	Acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridécafluorohexane-1-sulfonique
N° CE :	206-587-1
Nom CE :	Acide perfluorohexane-1-sulfonique
Formule moléculaire :	C ₆ F ₁₃ SO ₃ H
Masse moléculaire :	400,11
Synonymes :	PFHxS PFHS Acide tridécafluorohexane-1-sulfonique, fluorure d'octafluoropentanosulfonyle, acide tridécafluorohexane-1-sulfonique, acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridécafluorohexane-1-sulfonique, acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridécafluoro-1-hexanesulfonique
Appellations commerciales	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, en Italie)

Tableau 2

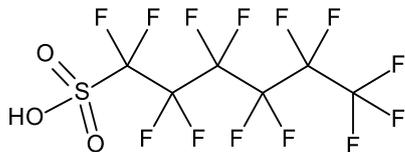
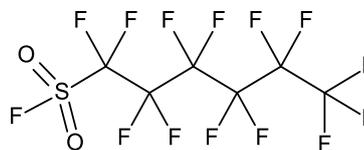
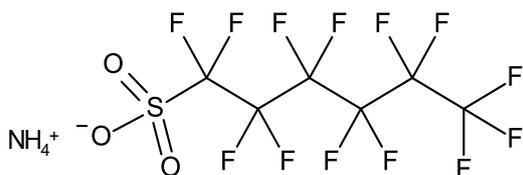
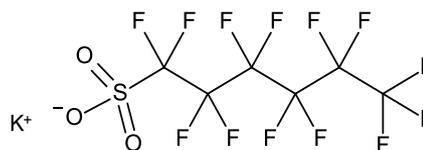
Récapitulatif de certaines propriétés physicochimiques

Propriétés	Valeur	Références
État physique à 20 °C et 101,3 kPa	Poudre blanche solide	ECHA, 2017
Point de fusion/congélation	272-274 °C	ECHA, 2017
Tension de vapeur	58,9 Pa	Wang et al., 2011 (calculée)
Solubilité dans l'eau	2,3 g/l (20-25 °C)	Wang et al., 2011 (estimée)
Coefficient de partage n-octanol/eau, K _{oe} (log)	5,17	Wang et al., 2011 (estimé)
Coefficient de partage octanol/air, K _{oa} (log)	7,55	Wang et al., 2011 (estimé)
Coefficient de partage carbone organique/eau, K _{oc} (log)	1,78	Wang et al., 2011 (estimé)

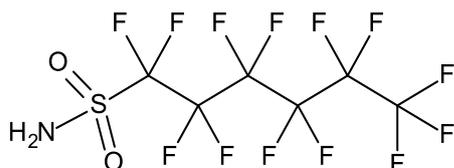
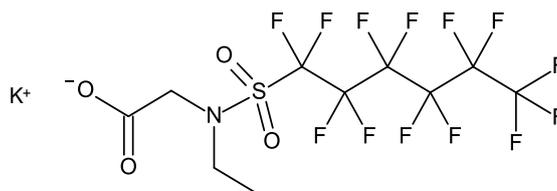
Figure 1

Exemples de structures chimiques du PFHxS, de ses sels et de substances apparentées

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

Fluorure de perfluorohexane sulfonyle (n° CAS 423-50-7)
Précurseur/matériau de départSel de perfluorohexanesulfonate d'ammonium
(n° CAS 68259-08-5)Perfluorohexanesulfonate de potassium
(n° CAS 3871-99-6)

Perfluorohexane sulfonamide (n° CAS 41997-13-1)

N-éthyl-N-[(tridécafluorohexyl)sulfonyl]glycinate
de potassium (n° CAS 67584-53-6)**3. Consommation et utilisation du PFHxS, de ses sels et des substances apparentées au niveau mondial**

6. Traditionnellement, les sulfonates et acides sulfoniques de perfluoroalcane sont utilisés comme agents tensioactifs, tandis que les fluorures et sulfonamides de perfluoroalcane-sulfonyle constituent des matières premières essentielles pour les agents tensioactifs et les produits de protection de surface (étude de Buck et al., 2011). C'est pourquoi ces substances se retrouvent dans une large gamme d'applications et de biens de consommation (Hertzke et al., 2012). Par le passé, 3M produisait du PFHxS en tant qu'élément de base de composés incorporés dans des mousses extinctrices et des applications spécifiques post-commercialisation pour le traitement de tapis (Olsen et al., 2005). Une publicité chinoise diffusée actuellement sur la page Web d'un producteur vendant du PFHxSF en tant que matière première pour fabriquer du PFHxS, ses sels et des composés apparentés indique que « le PFHxSF est l'une des matières premières fondamentales requises pour la fabrication d'agents tensioactifs contenant du fluor. Ces agents peuvent être largement utilisés dans les textiles, le cuir, la fabrication de papier, les pesticides, l'électrodéposition, les gisements de pétrole, la lutte contre les incendies, les matériaux photosensibles, les matériaux synthétiques et d'autres domaines » (<http://worldyachem.en.made-in-china.com/product/OvqmATeKnbkR/China-Perfluorohexane-Sulphonyl-Fluoride-CAS-No-423-50-7.html>).

7. Le PFHxS, ses sels et les substances apparentées possèdent des propriétés uniques telles qu'une résistance à la friction élevée, des propriétés diélectriques, une résistance à la chaleur et aux agents chimiques, et une énergie de surface faible, et servent d'agents hydrofuges, anti-grasses, oléofuges et antitaches. Des études font état de l'utilisation des sels du PFHxS comme composants d'agents de gravure pour l'électrodéposition, dans des revêtements antireflets, pour la photolithographie, dans des agents de photoréserve, dans des traitements pour tapis, papiers et textiles, dans des mousses extinctrices (Beesoon et al., 2012; Liu et Chang, 2014; Hertzke et al., 2012; OCDE, 2011; Olsen et al., 2005; PNUE, 2016), dans des agents tensioactifs, et dans la production de fluoropolymères. L'un des principaux composants d'une formulation de ScotchGard™ Carpet Protector, produite par 3M (États-

Unis) mais dont la fabrication a cessé en 1999, était le PFHxS, ajouté intentionnellement à un agent protecteur pour tapis après commercialisation (Beeson et al., 2010). Après la cessation de sa production par son principal fabricant, on a rapporté des utilisations du sel de diéthanol ammonium de PFHxS en tant que composant d'agents de gravure pour l'électrodéposition (dérogation à la règle relative à de nouvelles utilisations importantes, ou SNUR, en vigueur aux États-Unis), dans les tapis, le cuir et l'habillement, les textiles et les tissus d'ameublement (PNUE, 2016). Il existe peu de données permettant d'évaluer la mesure dans laquelle les autres sels de ce groupe sont utilisés aux fins énumérées ci-dessus. Cependant, on note que l'utilisation de trois sels de potassium de ce groupe a été signalée en 2012 au Danemark (base de données SPIN/Conseil nordique des ministres, 2015) et que le PFHxS et certaines de ses substances apparentées sont préinscrits dans le cadre du REACH (site Web de l'ECHA), ce qui laisse supposer que l'utilisation de ces substances perdure. Quoi qu'il en soit, de nombreuses PFAS pénètrent sur le marché mondial par le biais d'articles importés, pour lesquels aucun contrôle, pour ainsi dire, n'est exercé. Certains fabricants de PFAS en Chine et en Italie ont lancé la production de fluorure de perfluorohexane sulfonyle (PFHxSF) et ses dérivés pour remplacer les produits chimiques à base de FSPFO (dans des agents d'apprêt pour textiles, par exemple) (Swedish Environment Agency, KEMI, 2015b). Selon Wang et al. (2013), on estime qu'au cours des cinq à 10 prochaines années la production de produits de traitement de surface contenant des dérivés de PFHxSF ou de fluorure de perfluorobutane sulfonyle (PFBSF) devrait atteindre plus de 1 000 tonnes par an. Dans le cadre d'une étude sur les PFAS dans les produits de consommation, Herzke et al. (2012) ont identifié la présence de PFHxS dans 12 des 29 produits analysés et dans un produit de mousse extinctrice sur cinq (à savoir une ancienne formulation de mousse à formation de pellicule aqueuse (AFFF)). On le trouve également dans des encres d'imprimerie, des matériaux d'étanchéité pour les salles de bains, des jouets électroniques achetés en Suède et des articles antiadhésifs (Swerea/IVF, 2009). En outre, une étude suédoise récente a rapporté la présence de PFHxS dans quatre des mousses extinctrices analysées (Swedish Environment Agency, KEMI, 2015a).

4. Mesures administratives relatives au PFHxS aux niveaux national et international

8. Il n'existe pas de classification harmonisée pour le PFHxS. Celui-ci et les substances apparentées sont encore produits et disponibles sur le marché mondial. Certaines de ces substances sont notifiées dans le système d'enregistrement de l'inventaire des classifications et des étiquetages (Inventaire C & L) de l'Union européenne, ce qui indique qu'elles sont produites sur le marché européen ou y sont importées dans un tonnage égal ou supérieur à 1 tonne métrique (100 000 kg). Par ailleurs, l'Agence suédoise des produits chimiques (KEMI) a récemment mis au point pour l'Union européenne une analyse des options de gestion des risques qui concluait que le PFHxS, ses sels et les substances apparentées sont des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) (ECHA, 2017). En outre, un certain nombre d'entre elles figurent dans la base de données SPIN, un registre qui répertorie l'utilisation des substances chimiques dans les produits au sein des pays nordiques (<http://195.215.202.233/DotNetNuke/Home/tabid/58/Default.aspx>). Cette base de données, qui repose sur des informations provenant des registres de produits de la Norvège, la Suède, le Danemark et la Finlande, fait état de la commercialisation de produits contenant du PFHxS, ses sels ou des substances apparentées dans ces pays. La Norvège a récemment ajouté le PFHxS à la liste nationale des substances prioritaires (Prioritetslista), dans l'objectif de supprimer progressivement son utilisation d'ici à 2020.

9. Certaines des substances appartenant au groupe PFHxS des produits chimiques figurent sur la Canadian Domestic Substances List (DSL) du Canada (Environnement Canada, 2013a), un inventaire des substances fabriquées, importées ou utilisées au Canada à l'échelle industrielle. La DSL classe les substances en fonction de leur persistance, bioaccumulation et/ou toxicité.

10. Aux États-Unis, de grands fabricants de fluoropolymères et de télomères (Arkema, Asahi, BASF Corporation (le successeur de Ciba), Clariant, Daikin, 3M/Dyneon, DuPont (actuel Dow Chemical) et Solvay Solexis) se sont engagés à éliminer progressivement de leurs activités les substances polyfluorées à chaîne longue, telles que le PFHxS, d'ici la fin de l'année 2015 conformément au Programme de gestion responsable de l'Agence américaine de protection de l'environnement (United States Environmental Protection Agency ou US EPA, 2006). Toutefois, en vertu d'une modification apportée à une SNUR dans le cadre de la loi sur le contrôle des substances toxiques (US EPA, 2007), l'utilisation de substances apparentées au PFHxS dans certaines applications est exemptée de cette règle, ce qui laisse présumer que leurs utilisations perdurent (US EPA, 2007). En 2008 en Australie, une fiche d'information publiée par le Programme national australien de notification et d'évaluation des produits chimiques industriels (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, ou NICNAS, du Département de la santé du Gouvernement australien) préconisait de limiter les produits chimiques à base de SPFO et les produits

apparentés à base de PFAS à des utilisations essentielles, et recommandait aux importateurs de veiller à ce que les produits chimiques de remplacement soient moins toxiques et non persistants dans l'environnement (NICNAS, 2013). En outre, une évaluation environnementale de précurseurs (directs et indirects) du PFHxS a permis d'établir que les précurseurs identifiés étaient susceptibles d'entraîner des conséquences néfastes pour l'environnement (NICNAS, 2016).

5. Informations sur le PFHxS et la manière dont il satisfait aux critères de sélection de l'Annexe D

5.1. Persistance

11. Les PFAS sont généralement considérées comme persistantes (étude de l'ECHA, 2017). Leur structure chimique consiste en une chaîne alkyle hydrophobe et un groupe fonctionnel hydrophile et leur très grande stabilité provient de la force de la liaison chimique carbone-fluor, de sorte que certaines de ces substances sont omniprésentes dans l'environnement, chez les espèces sauvages et dans le sang humain (Giesy et Kannan, 2001; étude de Xu et al., 2013). Les données sur le devenir du PFHxS sont très rares. Sur la base d'une lecture croisée, l'on peut s'attendre à ce que les conclusions relatives au devenir d'autres PFAS, tels que le SPFO, s'appliquent également au PFHxS. Ainsi, le PFHxS ne devrait pas subir d'hydrolyse, de photolyse ni de biodégradation et, à l'instar d'autres PFAS, être difficile à éliminer dans les installations de traitement des eaux usées (Ministère danois de l'environnement, 2015). Le PFHxS ne subit pas de photolyse, ainsi que l'ont confirmé Taniyasu et ses collègues (2013) dans le cadre d'une étude de terrain sur la photolyse de plusieurs PFAS, dont le PFHxS, à haute altitude sur les monts Mauna et Tateyama. Lors de cette étude, ils n'ont observé aucune photolyse majeure pour le PFHxS après respectivement 106 et 20,5 jours d'exposition à un rayonnement solaire intensif. Ces résultats montrent que le PFHxS ne se dégrade pas par photolyse. À notre connaissance, il n'existe aucune autre étude disponible sur la dégradation du PFHxS. Toutefois, le SPFO, substance structurellement très proche du PFHxS et déjà inscrite à la Convention de Stockholm (étude du PNUE, 2006), est considéré comme extrêmement persistant et ne subit pas d'hydrolyse, de photolyse ni de biodégradation dans aucune des conditions environnementales testées (OCDE, 2002).

12. Certaines caractéristiques s'appliquent à l'ensemble du groupe des PFAS, et par là-même au PFHxS. Les PFAS sont très résistantes à la dégradation chimique, thermique et biologique en raison de leurs liaisons carbone-fluor fortes (Kissa, 2001) – une résistance qui rend nombre d'entre elles persistantes dans l'environnement. Dans l'environnement et les biotes, les sulfonates perfluorés sont généralement observés sous leurs formes acides non volatiles (Houde et al., 2006).

Conclusion sur la persistance au regard des critères de l'Annexe D

13. Sur la base de la persistance des substances alkyles perfluorées et de leur étroite similitude structurelle avec le SPFO, très persistant, l'on peut conclure que le PFHxS, ses sels et les substances apparentées satisfont aux critères de persistance de l'Annexe D.

5.2. Bioaccumulation

14. Aucune valeur expérimentale mesurée de $\log K_{oe}$ n'a été rapportée pour le PFHxS. Les PFAS possèdent à la fois des propriétés oléophobes, hydrophobes et hydrophiles sur diverses régions de la molécule particulière et l'on peut s'attendre à ce qu'elles forment plusieurs couches dans un mélange octanol/eau, ce qui rend difficile la mesure de $\log K_{oe}$ sur le plan expérimental (OCDE, 2002 et 2006; Conder et al., 2008). En outre, il a été démontré que le PFHxS se lie de préférence aux protéines du foie et du sang (Ahrens et al., 2009; Martin et al., 2003; Goeritz et al., 2013) et, par conséquent, le $\log K_{oe}$ en tant que descripteur du potentiel de bioaccumulation ne convient pas dans le cas des PFHxS et des substances apparentées. Ceci a également été constaté pour le groupe de substances SPFO évaluées et inscrites à la Convention de Stockholm (PNUE, 2006; Kitano, 2007).

15. Les facteurs de bioconcentration (FBC) et les facteurs de bioaccumulation (FBA) qui ont été rapportés pour le PFHxS sont inférieurs aux critères numériques de 5 000, ce qui laisse présumer un faible potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques. On a signalé un FBC de 133 pour la truite arc-en-ciel exposée à une AFFF contenant du PFHxS (Yeung et Mabury, 2013), tandis que le FBC du PFHxS dans une étude similaire allait de 9,6 (corps entier) à 100 (foie) (Martin et al., 2003). Toutefois, les critères numériques pour les FBC ou les FBA, qui sont fondés sur des considérations relatives aux substances de répartition lipidique, ne conviennent pas pour le PFHxS dans la mesure où celui-ci ne se comporte pas comme les composés hydrophobes traditionnels avec répartition dans des tissus adipeux. En revanche, son comportement est analogue à celui observé antérieurement pour le SPFO et d'autres composés perfluorés qui se lient de préférence aux protéines du sang et du foie (Martin et al., 2003; Ahrens et al., 2009; Goeritz et al., 2013). En outre, du fait de sa solubilité dans

l'eau, le PFHxS devrait être rapidement excrété par diffusion à travers les branchies chez les poissons. (Martin et al. 2003; Goeritz et al., 2013).

16. Les facteurs de bioamplification (FBA) et les facteurs d'amplification trophique (FAT) rendent clairement compte de la bioamplification résultant du transfert trophique, lorsque la concentration en produit chimique dans un organisme excède celle de l'organisme en question à un niveau inférieur de la chaîne alimentaire (étude de Counder et al., 2012). Haukås et al (2007) ont étudié la bioamplification dans certaines espèces du réseau trophique de la mer de Barents. Les FBA corrigés selon le niveau trophique signalés pour le guillemot à miroir/la morue polaire, le goéland bourgmestre/la morue polaire et le goéland bourgmestre/le guillemot à miroir étaient respectivement de 6,0, 7,2 et 8,5. Une étude publiée par Butt et al. (2008) fait état de FBA compris entre 163 et 373 pour la relation prédateur/proie entre ours polaire et phoque annelé en divers lieux de l'Arctique canadien. Les FBA ont été calculés à partir des concentrations dans le foie des deux espèces, mais comme il a été démontré que les PFAS s'accumulent de préférence dans les tissus riches en protéines, il se peut que l'accumulation ait été surestimée par rapport aux FBA calculés pour le corps entier. Il existe des données sur la bioamplification dans le cas de plusieurs relations prédateur/proie. Ainsi, Hamm et al (2006) ont étudié l'accumulation du PFHxS chez les dauphins à gros nez/dans le réseau trophique de proie en deux lieux différents aux États-Unis. Les FBA allaient de 3,3 à 14 sur deux sites de Charleston (industrialisés). Dans la baie de Sarasota (résidentielle), l'étude de deux relations distinctes dauphin/proie et deux relations poisson/zooplancton ont révélé des FBA compris entre 1,8 et 10. Dans les études susmentionnées, les FAT ont été calculés à partir de plasma et de corps entiers dans le réseau trophique marin. Dans les deux cas, aucun facteur n'a révélé d'amplification trophique, les FAT allant de $0,2 \pm 0,9$ à $0,1 \pm 0,4$ (Houde et al., 2006). Toutefois, les FAT présentent d'importantes variations, comme le montrent les erreurs types supérieures à leurs FAT correspondants. En outre, les échantillons ont été recueillis sur une période de plusieurs années (2002 à 2004) et il a été constaté qu'un certain nombre de facteurs tels que la température, le temps d'échantillonnage, la reproduction, la migration et l'âge peuvent avoir une incidence sur le calcul des FAT (Borgå et al., 2012). Les études portant sur l'amplification trophique du PFHxS dans les réseaux trophiques sont limitées ; par voie de conséquence, les FAT du PFHxS ne permettent de tirer aucune conclusion. Quoi qu'il en soit, les études prédateur/proie font clairement état d'une bioaccumulation dans plusieurs animaux et un certain nombre de FBA > 1 ont été signalés.

17. Des études menées sur des porcs ayant reçu une alimentation contaminée par des concentrations connues de PFAS, notamment du PFHxS, ont fait ressortir que le plasma sanguin – suivi du muscle – était le plus grand réservoir de PFHxS non excrété (Numata et al., 2014). Parmi toutes les PFAS détectées (acide perfluorohexanoïque (PFHxA), acide perfluoroheptanoïque (PFHpA), acide perfluorooctanoïque (PFOA), acide perfluorobutane sulfonique (PFBS), acide perfluoroheptane sulfonique (PFHpS) et SPFO), le PFHxS présentait le plus faible pourcentage d'excrétion pendant la période expérimentale de 21 jours, ce qui indique une accumulation du PFHxS dans les tissus de porc. En outre, il a été suggéré qu'une capacité à se lier fortement aux protéines sanguines et une faible clairance/une lente excrétion étaient les meilleurs indicateurs du potentiel de bioaccumulation et de la longue demi-vie d'un produit chimique (Tonnelier et al., 2012). Dans l'étude de Numata et al. (2014), la demi-vie d'élimination du PFHxS dans le plasma était de 713 jours, et les FBA du PFHxS calculés pour le corps entier, la viande et le foie de porc étaient respectivement de 20,1, 13,1 et 48. À titre de comparaison, les demi-vies du SPFO et du PFOA dans ces porcs étaient respectivement de 634 et 236 jours (Numata et al., 2014).

18. Le PFHxS est fréquemment détecté dans des échantillons humains au niveau mondial (Christensen et al., 2016; Fromme et al., 2017; Gibson et al., 2016; Jin et al., 2016). Une étude suédoise a fait apparaître des niveaux croissants de PFHxS dans le sang de femmes enceintes pendant la période 1996-2010 (Glynn et al., 2012). En outre, dans du sang de cordon ombilical, on a détecté du PFHxS, transmis à l'embryon dans une plus large mesure que ce qui avait été signalé pour le SPFO (Gützkow et al., 2012). Par ailleurs, plusieurs études ont fait état de la détection de PFHxS dans du lait maternel (Posner et al., 2013). Les demi-vies d'élimination du PFHxS, du SPFO et du PFOA dans le sérum de 26 ouvriers retraités, rapportées par Olsen et al. (2007), étaient respectivement de 8,5, 5,4 et 3,8 ans. Par conséquent, la demi-vie du PFHxS est environ 1,5 fois plus longue que celle du SPFO. Des études de pharmacocinétique chez des non-humains ont démontré que les demi-vies d'élimination sérique du PFHxS peuvent considérablement varier en fonction des espèces (Hundley et al., 2006; Sundstrom et al., 2012) et, dans certains cas, des sexes au sein de ces espèces (Hundley et al., 2006; Sundstrom et al., 2012), mais qu'elles sont généralement beaucoup plus courtes que les demi-vies d'élimination sérique chez l'être humain. De conserve avec le SPFO et le PFOA, le PFHxS compte parmi les composés perfluorés les plus fréquemment détectés dans le sang des êtres humains, et la concentration du SPFO est généralement plus élevée que celles du PFHxS et du PFOA (Posner et al., 2013).

19. Outre les études d'accumulation et d'amplification susmentionnées, on a détecté la présence de PFHxS dans l'air, le sol, les boues d'épuration et de nombreuses espèces, notamment morues polaires, goélands bourgmestres, phoques annelés et ours polaires de l'Arctique (Posner et al., 2013; Haukås et al., 2007). Une étude de terrain menée sur des ours polaires en cinq lieux de l'Arctique nord-américain et deux autres de l'Arctique européen a révélé la présence de PFHxS dans chacun des cas (Smithwick et al., 2005b). Dans l'archipel du Svalbard, dans l'Arctique européen, sa concentration moyenne atteignait 2 940 ng/g (plage de 2 260 à 4 430 ng/g de poids) dans le foie d'ours polaire, ce qui, à notre connaissance, constitue la plus forte concentration de PFHxS signalée chez ces espèces. À titre de comparaison, la quantité de SPFO détectée dans ces échantillons était en moyenne de 1 290 ng/g (de poids), soit environ 2,5 fois moins que la concentration de PFHxS. Dans une autre étude de Smithwick et al. (2005a), la concentration moyenne de PFHxS dans le foie d'ours polaire du Groenland oriental se montait à 140 ng/g de poids, et la quantité de SPFO détectée était plus de 15 fois supérieure. Les différences entre les concentrations de PFHxS et de SPFO observées dans ces lieux peuvent être attribuées aux différences en termes de voies de propagation à longue distance et de sources de ces substances au niveau mondial (Smithwick et al., 2005b).

Conclusion sur la bioaccumulation au regard des critères de l'Annexe D

20. Dans l'Arctique, le PFHxS subit une bioamplification dans la chaîne alimentaire avec un FAT > 1. En outre, les données de surveillance révèlent des concentrations de PFHxS dans les biotes, ce qui indique clairement que cette substance est absorbée par l'organisme. Le PFHxS s'accumule chez l'homme et son élimination est très lente, avec une demi-vie de 8 ans environ. Sur la base des FBA rapportés, de la demi-vie très élevée chez les êtres humains et des niveaux élevés détectés chez l'ours polaire arctique, le PFHxS remplit les critères de sélection de l'annexe D.

5.3. Potentiel de propagation à longue distance dans l'environnement

21. La source des PFAS dans les environnements arctique et antarctique est complexe et suscite un intérêt scientifique considérable. Si deux mécanismes de transport potentiels majeurs ont été avancés, la contribution relative de chaque voie n'a toujours pas été établie. L'une des voies suppose la propagation de précurseurs volatils via l'atmosphère, la dégradation par oxydation atmosphérique en PFAS, puis leurs dépôts humides et secs. La seconde voie implique la propagation de PFAS directement émises par les courants océaniques dans le milieu marin. En outre, les apports locaux découlant d'activités anthropiques peuvent être une autre source de PFAS dans les régions arctiques (étude de Butt et al., 2010).

22. Le PFHxS est distribué au niveau mondial et a été détecté dans les zones arctiques et antarctiques (par exemple, Butt et al., 2010; NCP 2013; Alava et al., 2015; Llorca et al., 2012; Rankin et al., 2016). La détection du PFHxS dans l'Arctique inclut différentes matrices environnementales telles que l'air (Stock et al. 2007 ; Genualdi et al., 2010), la neige (Theobald et al., 2007, cités dans Butt et al., 2010), l'eau de mer (par exemple Caliebe et al., 2005, cités dans González-Gaya et al., 2014; Theobald et al., 2007, cités dans Butt et al., 2010 ; Rosenberg et al., 2008 ; Busch et al., 2010; Cai et al., 2012; Benskin et al., 2012; Zhao et al., 2012), les lacs d'eau douce et les sédiments (Stock et al., 2007b), et divers biotes allant des poissons et des oiseaux de mer aux mammifères marins et terrestres (par exemple Butt et al., 2010; NCP, 2013; Reiner et al., 2011; Riget et al., 2013; Carlsson et al., 2014; Lescord et al., 2014; Braune et al., 2014; Aas et al., 2014; Routti et al., 2016). On a également détecté du PFHxS dans le foie d'otarie (Schiavone et al., 2009), le lichen (Alava et al., 2015) et les excréments de manchot (Alava et al., 2015; Llorca et al., 2012) – mais pas dans le sol (Rankin et al., 2016; Llorca et al., 2012) –, l'eau de mer (Ahrens et al. 2010; Bengtson Nash et al., 2010; Wei et al., 2007b), les algues, les tissus de manchot, les muscles d'otarie, le plasma sanguin de phoques de Weddell allaitantes adultes, les œufs de manchot, et les plumes d'oiseaux de mer ou de manchots dans l'Antarctique (Schiavone et al., 2009; Llorca et al., 2012; Alava et al., 2015; Routti et al., 2015).

23. Les PFAS, tels que le PFHxS, sont émises dans l'environnement par les activités humaines, par exemple les processus de fabrication, l'utilisation de produit et l'élimination et la gestion des déchets (Paul et al., 2009). Les émissions proviennent de sources ponctuelles (telles que la fabrication, les usines de traitement des eaux usées, les décharges, les terrains contaminés) et non ponctuelles (le ruissellement de surface dans les rues et les dépôts atmosphériques humides et/ou secs, par exemple) (Ahrens et al., 2011). Bien qu'il existe un consensus scientifique quant au fait que les PFAS sont soumises à la propagation à longue distance dans l'environnement, à ce jour la principale voie régissant cette propagation de manière individuelle n'a pas été caractérisée de façon certaine (Butt et al., 2010; Ahrens et al., 2011; Rankin et al., 2016). Les processus assurant la propagation des PFAS jusqu'à l'Arctique incluent la propagation directe de composés parents dans l'air ou l'eau et/ou la propagation indirecte par transport de composés précurseurs volatils neutres susceptibles de subir une

transformation/une dégradation ultérieure par oxydation atmosphérique ou dégradation biologique (Butt et al., 2010; Ahrens et al., 2011; Alava et al., 2015; Wang et al., 2015).

24. Selon Butt et al. (2010), les échantillons de neige peuvent agir comme des substituts pour les dépôts atmosphériques. La détection de PFHxS dans l'air arctique et la neige laisse donc supposer que le PFHxS, à l'image d'autres PFAS, peut subir une propagation atmosphérique à longue distance et se déposer dans l'environnement arctique (Theobald et al., 2007, cités dans Butt et al. 2010; Stock et al. 2007; Genualdi et al., 2010; Butt et al., 2010). Le potentiel de sa propagation à longue distance dans l'environnement par voie aérienne est également soutenu par sa détection à des concentrations allant de 0,19 à 1,16 ng/g de poids humide dans les lichens de la péninsule Antarctique (Alava et al., 2015). Les polluants de l'air s'accumulent dans les lichens, qui servent de bio-indicateurs de la pollution atmosphérique (Augusto et al., 2013). Cependant, la propagation atmosphérique du PFHxS jusqu'à des régions éloignées par voie aérienne n'est pas bien documentée, et les connaissances restent limitées quant à l'identité des précurseurs du PFHxS, de leurs demi-vies dans l'air et de leur présence dans l'air de l'Arctique et l'Antarctique. Une origine atmosphérique laisserait supposer des précurseurs neutres semblables à ceux impliqués dans la production d'acides carboxyliques perfluorés (PFCA) et de SPFO (Martin et al., 2006; D'Eon et al., 2006). Le PFHxS détecté dans des échantillons prélevés dans l'environnement dans des régions reculées peut donc résulter de l'oxydation atmosphérique et/ou la dégradation biologique ou abiotique de ces précurseurs avant ou après leurs dépôts (D'Eon et al., 2006; Xu et al. 2004; Tomy et al., 2004). Les mesures atmosphériques confirment que les précurseurs volatils des acides perfluorosulfoniques parviennent jusqu'à des latitudes arctiques, où ils se dégradent. Ainsi, une étude de Stock et al. (2007) menée sur l'Île Cornwallis dans l'Arctique canadien, sur le territoire du Nunavut, fait état de la détection de précurseurs de perfluorosulfonamide et d'éthanol sulfonamide à des concentrations moyennes dans l'air comprises entre 11 et 29 pg/m³ (particules + phase gazeuse). Des produits de dégradation ont également été observés, ce qui confirmerait que les précurseurs des PFAS et des PFCA se dégradent dans l'atmosphère arctique (Stock et al., 2007). En outre, dans une étude plus récente, le précurseur C4 PFAS, le méthylperfluorobutane sulfonamidoéthanol (MeFBSE), et son produit de dégradation le méthylperfluorobutane sulfonamide (MeFBSA), ont été détectés en concentrations de 2,9 et 3,8 pg/m³ dans de l'air prélevé dans des zones côtières de la péninsule Antarctique occidentale (Del Vento et al., 2012). De la même manière, Dreyer et al. (2009) ont détecté du MeFBSA et du MeFBSE dans l'air « de fond » de l'océan Austral, à des niveaux cependant environ 10 fois inférieurs à ceux rapportés par Del Vento et al. (2012). En outre, Wei et al. (2007) ont signalé la présence d'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS), un produit potentiel de la dégradation du MeFBSE et du MeFBSA, dans de l'eau de mer près de l'Antarctique. Dans l'ensemble, ces résultats donnent à penser que les PFAS volatiles sont transportées à la fois vers l'Arctique et l'Antarctique, où elles sont susceptibles de se dégrader en acides perfluorosulfoniques, tels que le PFHxS et le PFBS, et de se déposer dans l'environnement.

25. De récentes découvertes pourraient toutefois donner à penser que la propagation directe par l'eau océanique, et non la propagation directe ou indirecte par l'air ou les embruns, constitue la principale voie de propagation du PFHxS à longue distance dans l'environnement (MacInnis et al., 2017; Kwok et al., 2013). Par ailleurs, d'après l'usage signalé, le précurseur de synthèse du PFHxS, le fluorure de perfluorohexane sulfonyle (PFHxSF), n'a jamais été utilisé pour la production de composés de substances sulfonamido perfluoroalcanes volatiles commerciales (MacInnis et al., 2017 et références y figurant).

26. À l'image d'autres acides perfluorosulfoniques, le PFHxS est hydrosoluble (Wang et al., 2011), et transporté dans l'eau (dissous) jusque dans des zones reculées où il est détecté dans les eaux côtières et en haute mer (Caliebe et al., 2005, cités dans González-Gaya et al., 2014; Theobald et al., 2007, cités dans Butt et al., 2010; Rosenberg et al., 2008; Busch et al., 2010; Cai et al., 2012; Benskin et al., 2012; Zhao et al., 2012; Ahrens et al., 2010; Wei et al., 2007). L'eau océanique est considérée comme un important puits et un réservoir à long terme de PFAS dans l'environnement (voir par exemple Yamashita et al., 2008; Prevedouros et al., 2006; Ahrens et al., 2011; Gonzales-Gaya et al., 2012). Selon le modèle Globo-POP élaboré par Lohmann et al. (2007), à l'image de la plupart des autres PFAS, le PFHxS est un « nageur », c'est-à-dire un produit chimique qui, d'après son log K_{ae} et son log K_{oe} , devrait se propager à longue distance dans l'eau (Llorca et al., 2012). La présence de PFHxS et d'autres PFAS à l'échelle mondiale dans l'eau en haute mer a été décrite par Yamashita et al. (2005). Depuis, d'autres études ont confirmé que le PFHxS est un polluant du Pacifique et de l'océan Atlantique, et ont par ailleurs établi sa présence dans l'océan Arctique, l'océan Indien et la Méditerranée (Caliebe et al., 2005, cités dans González-Gaya et al., 2014; Busch et al., 2010; Benskin et al., 2012; González-Gaya et al., 2014; Brumovský et al., 2016).

27. Les détections dans l'eau de l'océan Arctique comprennent des mesures réalisées en haute mer dans cet océan, la mer de Beaufort, la mer des Tchoukhtches, le détroit de Béring, la mer de Béring, l'archipel arctique canadien, l'océan Pacifique Nord-Ouest et occidental dans l'Arctique, la mer du

Labrador, le détroit de Davis, la partie septentrionale de la mer de Baffin, la mer du Groenland et la mer de Norvège (Caliebe et al., 2005, cités 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 ; voir l'aperçu figurant dans Benskin et al., 2012, éléments d'appréciation, Gonzalez-Gaya et al., 2012, éléments d'appréciation). Les niveaux de PFHxS vont d'une concentration non détectée à 45 pg/l (Caliebe et al., 2005, cités dans González-Gaya et al., 2014; Yamashita et al., 2005; Benskin et al., 2012; Zhao et al., 2012). Dans l'ensemble, à l'instar de ce qui a été proposé pour d'autres PFAS, et comme indiqué ci-dessus, les données disponibles s'inscrivent dans la logique de la circulation océanique mondiale en tant que mécanisme de propagation du PFHxS à longue distance dans l'environnement. Dans une étude de 2010, Busch et al. ont mis en lumière le fait que la propagation océanique et atmosphérique ainsi que la débâcle/les précipitations venant du Groenland continental pouvaient être des sources potentielles de PFHxS et d'autres PFAS détectés dans l'océan Arctique. Des échantillons d'eau de surface ont été prélevés dans l'océan Arctique au Groenland-oriental entre 67,5° et 80,4° de latitude nord dans le cadre de la présente étude. Le long du transect, on a détecté du PFHxS à une concentration moyenne de $5,2 \pm 9$ pg/l (plage allant d'une concentration non détectée à 14,5 pg/l). Les eaux côtières ont révélé des niveaux de PFHxS supérieurs à ceux en haute mer, un résultat attribué aux précipitations sous forme de pluie, neige et/ou neige fondue sur le Groenland continental (Busch et al., 2010). En revanche, il a été suggéré que la propagation à longue distance du PFHxS et d'autres PFAS jusqu'à l'Antarctique est plus limitée, tout au moins à l'heure actuelle.

28. Comme le précisent Bengtson Nash et al. (2010), l'océan Austral qui entoure l'Antarctique est alimenté par l'eau provenant des couches profondes des océans Atlantique, Indien et Pacifique. Ces couches en haute mer ont été isolées de tout contact avec l'atmosphère des centaines d'années durant et l'on pose en principe qu'elles sont sensiblement exemptes de PFAS (Ahrens et al. 2010; Bengtson Nash et al., 2010). Un autre effet de base du courant circumpolaire antarctique qui alimente la circulation dans l'océan Arctique est que les eaux de surface propageant les PFAS sont transportées loin de l'Antarctique. En d'autres termes, l'hydrodynamique de l'océan Austral isolerait actuellement l'Antarctique des masses d'eau transportant les PFAS, ce qui expliquerait en partie pourquoi les niveaux et fréquences des PFAS sont moins élevés dans cette région que dans l'Arctique (Bengtson Nash et al., 2010; Yamashita et al., 2008). La distance jusqu'aux régions sources majeures, la fabrication chimique limitée de PFAS dans l'hémisphère Sud et leur faible efficacité d'acheminement jusqu'à l'Antarctique par le biais de la voie atmosphérique, ainsi que la faible production de PFAS ioniques par oxydation, pourraient également justifier cette situation (Bengtson Nash et al. 2010; Alava et al., 2015). En outre, les courants océaniques transatlantiques et les effets de la dilution associés pourraient être à l'origine du recul du gradient de concentration des PFAS observé dans l'eau de mer lors d'une campagne entre l'Europe du Nord et l'Atlantique Sud (latitude comprise entre 52° N et 69° S) (Ahrens et al., 2010). Quoi qu'il en soit, l'on prédit une pénétration des PFAS dans le régime de l'Antarctique via la propagation hydrosphérique au cours des prochaines décennies.

Conclusion sur la propagation à longue distance au regard des critères de l'Annexe D

29. Le PFHxS est détecté dans des régions reculées, notamment l'Arctique et l'Antarctique, où il se retrouve dans l'environnement et les biotes. Les études disponibles sont compatibles avec les résultats d'autres PFAS et étayent le fait que le PFHxS subit une propagation à longue distance dans l'environnement jusqu'à ces régions reculées via l'hydrosphère (propagation océanique), et éventuellement via l'air sous la forme de précurseurs volatils qui se dégradent localement en PFHxS.

5.4. Effets nocifs

30. Des études menées sur les mammifères mettent en évidence la toxicité du PFHxS sur le foie, ses effets sur les récepteurs nucléaires qui régulent le métabolisme, ainsi que des effets susceptibles de traduire une interférence avec l'homéostasie métabolique, notamment des effets sur les niveaux de cholestérol, de lipoprotéines, de triglycérides et d'acides gras libres chez les êtres humains et les rongeurs. D'autres éléments indiquent que le PFHxS pourrait agir comme un perturbateur endocrinien en faisant fonction d'anti-androgène/d'œstrogène faible et en influant sur l'axe hormonal thyroïdien. En outre, des effets neurotoxiques et neurodéveloppementaux sont apparus dans le cadre d'essais contrôlés. Par ailleurs, on a observé son action sur l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des hormones corticostéroïdes et l'inhibition de la communication intracellulaire in vitro. La lecture croisée d'autres PFAS donne à penser que des effets immunotoxiques pourraient survenir. Si l'essentiel des données sur les effets nocifs proviennent d'études sur les mammifères, plus précisément d'études in vitro et in vivo et de données épidémiologiques humaines, certains éléments de preuve issus d'études d'écotoxicité font également ressortir d'éventuels effets néfastes analogues.

31. Les données sur l'écotoxicité du PFHxS sont limitées, mais les études existantes comparant les effets toxiques du PFBS et du SPFO dans des organismes aquatiques indiquent que plus la chaîne carbonée est longue, plus la toxicité augmente, et laissent présumer un risque d'effets nocifs également chez les espèces non mammifères (Giesy et al., 2010). Ainsi, chez le xénope (*Xenopus laevis*), tant le SPFO que le PFBS ont favorisé l'expression des récepteurs des œstrogènes et des androgènes dans le cerveau à des concentrations environnementales pertinentes (à partir de 0,1 µg/l), et entraîné des effets néfastes sur le développement sexuel et hépato-histologique à des concentrations élevées (entre 100 et 1 000 µg/l) (Lou et al., 2013). D'autres études de laboratoire indiquent que le SPFO est connu pour présenter une toxicité aiguë modérée et légèrement chronique chez les organismes aquatiques, et les quelques études disponibles sur le PFBS font apparaître une toxicité inférieure pour le PFBS (Ding et Peijnenburg, 2013; Giesy et al., 2010).

32. Chez les oiseaux, il a été démontré que le PFHxS influence les voies des hormones thyroïdiennes et les gènes liés au développement neuronal. L'injection de PFHxS dans des œufs a révélé une concentration minimale avec effet observé (CMEO) égale à 890 ng/g de poids humide dans des embryons de poulet Leghorn en cours de développement. Le taux de bêcheage a diminué, pour passer à 63 %, une réduction de la masse de l'embryon et de la longueur du tarse a été observée pour la dose la plus élevée (38 000 ng/g d'œuf), et l'hormone thyroxine plasmatique (T4) a diminué proportionnellement à la dose. L'expression génique de la thyroïde dans le foie et le cortex cérébral et les gènes liés au développement neural étaient également touchés (Cassone et al., 2012a, b). L'effet sur l'expression génique a été observé dans une culture neuronale primaire aviaire dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10 µM (Vongphachan et al., 2011). La dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 890 ng/g dans des embryons de poulet Leghorn en cours de développement est 18 fois supérieure à la concentration moyenne la plus élevée signalée pour la faune aviaire (50 ng/g par poids humide de foie, plage < 3,2 à 120,7), et plus précisément le héron cendré (Meyer et al., 2009). En outre, on a établi une corrélation négative entre les niveaux sériques de PFHxS et le rapport entre la triiodothyronine totale et la triiodothyronine libre (T3) chez le fulmar et les oisillons de mouette tridactyle ayant fait l'objet de prélèvements sur le Kongsfjorden du Svalbard (somme médiane de PFAS = 79,9 et 12,1 ng/g de poids humide, respectivement) (Nøst et al., 2012).

33. Chez l'ours polaire du Groenland oriental, l'accumulation spécifique au cerveau des PFAS et leur corrélation avec les marqueurs neurochimiques et les hormones stéroïdes ont fait l'objet d'études (Eggers Pedersen et al., 2015; 2016). La somme moyenne des PFAS dans le cerveau était de 25 ng/g de poids humide – le SPFO représentant 91 % (moyenne du PFHxS égale à 1,09 ng/g de poids humide) –, et la somme des PFCA était de 88 ng/g de poids humide, avec l'acide perfluorodécanoïque (PFUnDA), l'acide perfluorododécanoïque (PFDoDA) et l'acide perfluorotridécanoïque (PFTrDA) représentant 88 %. Les concentrations les plus élevées de PFAS ont été mesurées dans le tronc cérébral, le cervelet et l'hippocampe. On a relevé d'importantes corrélations entre les PFCA et les PFAS d'une part et l'activité enzymatique des neurotransmetteurs et la densité du récepteur des neurotransmetteurs d'autre part. Ces résultats montrent que la concentration en PFAS chez les ours polaires du Groenland oriental dépasse le seuil des altérations neurochimiques (Eggers Pedersen et al., 2015). Les concentrations de onze hormones stéroïdes ont été déterminées dans huit régions cérébrales, et leurs niveaux ne pouvaient pas s'expliquer par leurs concentrations dans le sérum. Une analyse corrélatrice a mis en évidence une corrélation positive entre les PFAS et 17 alpha-hydroxyprégnénolone (OH-PRE), tandis qu'une nette corrélation a été établie entre plusieurs stéroïdes et la somme des PFCA. Les résultats font apparaître qu'une augmentation de la concentration des PFAS coïncide avec une hausse des hormones stéroïdes secrétées par le cerveau (Eggers Pedersen et al., 2016).

34. Il existe des données sur la toxicité répétée du PFHxS, qui indiquent une toxicité sur le foie et la thyroïde chez des rats mâles. L'administration de PFHxS de potassium (K+PFHxS) à des doses de 0, 0,3, 1,3 ou 10 mg/kg pc/jour à des rats Sprague Dawley par gavage oral en situation de cohabitation, gestation et lactation jusqu'au 42^e jour d'étude (mâles) ou 21 jours après la naissance (femelles) a entraîné des effets chez les parents mâles, notamment une diminution du cholestérol sérique (pour toutes les doses) et du temps de prothrombine (0,3, 3 et 10 mg/kg pc/jour), une augmentation du rapport de poids entre foie/corps et foie/cerveau, une hypertrophie centrolobulaire, une hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde, une diminution de l'hématocrite (3 et 10 mg/kg pc par jour), une diminution des triglycérides et une augmentation de l'albumine, de l'azote uréique, des phosphatases alcalines, du Ca²⁺ et du rapport albumine/globuline (10 mg/kg pc/jour). Il n'est apparu aucun changement lié au traitement chez les mères ou leurs descendances, et les changements de paramètres hématologiques ont révélé une DMENO de 0,3 mg/kg pc/jour (Butenhoff et al., 2009).

35. Plusieurs études ont examiné les effets mécanistiques du PFHxS sur la fonction hépatique, et ses effets sur l'activation des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR), les niveaux de lipoprotéines plasmatiques et le cholestérol. Une étude de Wolf et al. (2008) a permis d'établir que le PFHxS active les récepteurs PPAR α chez l'être humain et chez les souris *in vitro*, avec des CMEO de respectivement 8,76 et 4,38 ppm (ce qui équivaut à des $\mu\text{g/ml}$, soit 10 et 5 μM). Une autre étude a révélé que le PFHxS inhibait rapidement la communication intercellulaire de jonctions lacunaires (GJIC) en fonction de la dose et de manière réversible (Hu et al., 2002). Le PFHxS inhibe la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2 (11 β -HSD2) impliquée dans le métabolisme de l'hormone corticostéroïde de microsomes rénaux humains et de rats. Les concentrations inhibitrices demi-maximales (IC50) des activités de la 11 β -HSD2 humaine et chez le rat étaient de 18,97 et 62,87 μM de PFHxS, respectivement (Zhao et al., 2011).

36. Les effets du PFHxS sur la fonction hépatique peuvent être partiellement indépendants du PPAR α étant donné que nombre des réponses ont également été observées chez des souris PPAR α -null (Das et al., 2016). Des stéatoses hépatiques sont survenues tant chez des souris sauvages que chez des souris PPAR α -null après 7 jours d'exposition orale à 10 mg/kg/j de PFHxS, ainsi que chez des souris avec protéine de transfert des esters de cholestérol APOE*3-Leiden.human (E3L.CETP) exposées quotidiennement à 6 mg/kg pc/j pendant 4 à 6 semaines (Brijland et al., 2011). En outre, il est apparu que plusieurs gènes liés au métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines étaient touchés aussi bien chez des souris sauvages que null (Das et al, 2016), ainsi que chez le modèle de souris APOE*3-Leiden.E3L.CETP (Brijland et al., 2011). Par ailleurs, on a observé une réduction des niveaux de triglycérides, de cholestérol, de cholestérol non à lipoprotéines de haute densité (cholestérol non-HDL) et de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (cholestérol HDL) dans le plasma sanguin. On a également noté une réduction des niveaux des composants lipoprotéines plasmatiques, des acides gras libres et du glycérol, tandis que l'activité lipase enzymatique et la clairance de la triglycéride trioléine augmentaient (Bijland et al., 2011).

37. L'effet immunotoxique du PFHxS n'a pas fait l'objet d'étude dans le cadre d'essais contrôlés; toutefois, le PFBS, le SPFO, le perfluorooctane sulfonamide (SPFOA), le PFOA, l'acide perfluorodécanoïque (PFDA) et l'alcool fluorotélomère 8:2 (FTOH) ont été inclus dans l'étude *in vitro* menée par Corsini et al. (2012), et l'on peut supposer que le PFHxS produirait un effet immunosuppresseur situé entre ceux observés pour le PFBS et le SPFO. Toutes les PFAS testées supprimaient la production du facteur de nécrose tumorale- α (TNF α) induite par les lipopolysaccharides (LPS) dans les leucocytes primaires périphériques humaines et dans une lignée cellulaire promyélocytaire (THP-1) (PFBS et SPFO à 0,1 $\mu\text{g/ml}$). Les sécrétions induites par la phytohémagglutinine (PHA) de l'interleukine (IL)-6 et l'interféron (INF)- γ étaient réprimées par le SPFO, et l'IL-10 était perturbé tant par le SPFO que le PFBS (10 $\mu\text{g/ml}$). Toutes les PFAS diminuaient l'activation du facteur kappaB nucléaire (NF-KB) induite par les LPS, et le PFBS et le PFDA empêchaient la dégradation de I-kappaB induite par les LPS (Corsini et al., 2012).

38. Des essais contrôlés ont révélé que le PFHxS avait des effets neurotoxiques et neuro-développementaux. On a ainsi mis en évidence un comportement dose-dépendant chez l'adulte et une perturbation cognitive chez des souris après une seule dose néonatale de PFHxS durant la période critique du développement cérébral (6,1 et 9,2 mg/kg pc, dose orale unique au 10^e jour après la naissance) (Viberg et al., 2013). Le PFHxS perturbait le système cholinergique, entraînant une modification du comportement provoqué par la nicotine chez des animaux adultes, ce qui concorde avec les résultats antérieurs concernant le PFOA et le SPFO (Viberg et al., 2013). Les niveaux de plusieurs protéines importantes pour le développement cérébral étaient touchés après 24 heures d'exposition, et les niveaux de taurine différaient du contrôle à 4 mois chez les mâles (Lee et Viberg, 2013). Lors d'une autre étude relative aux effets sur le développement chez les rats, aucun effet sur l'activité motrice n'a été observé chez des rats exposés *in utero* et par lactation à des doses de 0,3 à 10 mg/kg/j (Butenhoff et al., 2009). Toutefois, l'excrétion était plus efficace chez les rats femelles que chez les rats mâles et les souris des deux sexes, avec des demi-vies estimées de 2 jours contre 30 jours pour les souris et rats mâles (Sundstrøm et al., 2012). Cette différence extrême entre les sexes semble être propre aux rats (Kim et al., 2016; Sundstrøm et al., 2012), et peut concourir à la divergence des effets neurodéveloppementaux observés entre le rat et la souris.

39. Les effets neurotoxiques du PFHxS ont été étudiés *in vitro*. La potentialisation à long terme (PLT) en tant que base physiologique de l'apprentissage et de la mémoire a servi de modèle cellulaire et moléculaire principal pour évaluer la plasticité synaptique. Il est apparu que le PFHxS (100 μM) entraînait une réduction de la PLT dans la région de l'hippocampe CA1 chez des rats adultes avec un potentiel comparatif semblable au SPFO (Zhang et al., 2016). On a constaté une hausse de la fréquence des courants postsynaptiques miniatures spontanés et des afflux de calcium liés à la tension après exposition de cultures neuronales primaires de l'hippocampe à 100 μM de PFHxS (Liao et al., 2009). Le PFHxS induisait une apoptose *in vitro* dans la lignée cellulaire dopaminergique (PC12) et

les cellules primaires glutamatergiques (cellules granulaires cérébelleuses). Les doses testées correspondaient à l'étude in vivo de Butenhoff et al. (2009) (doses de 0,3 à 10 mg/kg/j, qui ont entraîné des concentrations sériques de 111 à 505 µM) (Lee et al., 2014a, 2014b et 2016).

40. Certaines études mécanistiques ont étudié l'effet du PFHxS sur la voie des hormones thyroïdiennes. Le PFHxS rivalisait avec la thyroxine (T4) pour se lier à la protéine transthyréline (TTR), qui assure le transport des hormones thyroïdiennes humaines. La TTR est une protéine plasmatique hautement conservée qui représente le principal transporteur de la T4 dans le liquide céphalorachidien et est exprimée à des niveaux élevés pendant la vie prénatale et postnatale précoce (Larsen et Delallo, 1989). La CI_{50} du PFHxS était égale à 717 nM (~ 286 ng/ml) et l'affinité de liaison était environ 12,5 fois inférieure à celle du ligand naturel T4 (Weiss et al., 2009). Par ailleurs, le PFHxS inhibait, de manière proportionnelle à la dose administrée, la croissance cellulaire liée à la triiodothyronine (T3) in vitro à partir de 10^{-8} molaire (Long et al., 2013).

41. Il a été établi que le PFHxS avait une activité anti-androgène et un faible effet œstrogénique in vitro. Il antagonisait la transactivation du récepteur des androgènes induite par les androgènes in vitro ($CI_{50} = 30$ µM) et induisait la transactivation du récepteur des œstrogènes (ER) entre 10^{-5} et 10^{-4} M (20 % d'activation E2). Toutefois, en co-exposition avec E2 (25 pM), le PFHxS renforçait la réponse des ER induite par E2 jusqu'à 187 % (une amélioration similaire avait été observée avec le PFOA et le SPFO) (Kielsen et Bonfeld-Jørgensen, 2013). Le PFHxS avait un faible effet inhibiteur sur l'activité de l'aromatase (CYP19), avec une CI_{50} égale à 298 µM (cellules humaines de carcinome placentaire JEG-3) (Gorochategui et al., 2014).

42. Contrairement aux études sur les rongeurs, on a observé des corrélations tant positives que négatives entre les niveaux sériques de PFHxS et le cholestérol et les lipoprotéines sériques chez des adultes humains. Une étude canadienne a mis en évidence une nette corrélation entre le PFHxS et le cholestérol total (CT, c'est-à-dire la somme de cholestérol libre et de cholestérol lié à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des lipoprotéines de haute densité (HDL)), le cholestérol LDL, le rapport TC/HDL et le cholestérol non-HDL, ainsi que des risques accrus de cholestérol élevé (Fisher et al., 2013). L'étude a montré une nette tendance à la hausse du TC, des LDL et des non-HDL ainsi que des risques accrus de hausse du cholestérol par augmentation de log dans le PFHxS, aussi bien dans le cadre d'analyses non pondérées que pondérées. La moyenne géométrique du PFHxS (2,18 µg/l) était légèrement supérieure à celle obtenue lors d'une étude des données du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) – un programme de recherches conçu pour évaluer la situation sanitaire et nutritionnelle d'adultes et d'enfants aux États-Unis (Nelson et al., 2010) –, et les niveaux de SPFO et de PFOA étaient légèrement inférieurs. Une augmentation monotone positive du cholestérol avec un décile accru du PFHxS a également été observée lors d'une étude pour le projet C8 Health réalisée auprès d'une population vivant à proximité d'une usine chimique (Steenland et al., 2009). Par ailleurs, Nelson et al. (2010) ont mis en évidence une association négative entre le PFHxS et le TC, le non-HDL et le LDL dans l'ensemble de la population américaine. L'étude menée sur la cohorte norvégienne MoBA (cohorte mère et enfant) en 2003–2004 a révélé une corrélation positive entre des concentrations plasmatiques de 7 PFAS et le cholestérol HDL, et plus précisément une corrélation positive entre le SPFO – mais par le PFHxS – et le CT dans cet échantillon de femmes norvégiennes enceintes (Starling et al., 2014). Les concentrations médianes de SPFO et de PFHxS étaient respectivement de 13 ng/ml et 0,6 ng/m.

43. Il ressort d'études sur l'être humain que l'exposition prénatale aux PFAS entraîne la suppression des réponses immunitaires dans la petite enfance. Les expositions prénatales au PFOA, à l'acide perfluorononanoïque (PFNA), au PFHxS et au SPFO ont été déterminées à partir du sang de 99 participants inclus dans une sous-cohorte (BraMat) de la cohorte norvégienne MoBa. Les résultats ont révélé une corrélation inverse entre le niveau des anticorps anti-rubéole dans le sérum d'enfants âgés de 3 ans et les concentrations de quatre PFAS. Par ailleurs, il existe une corrélation positive entre les concentrations maternelles de PFOA et de PFHxS et le nombre d'épisodes de gastro-entérite (Grannum et al., 2013). Grandjean et al. (2012) ont étudié la réponse des anticorps lors de la vaccination de 587 enfants, et signalé une forte corrélation négative entre les concentrations d'anticorps et la diphtérie et le tétanos. Une multiplication par deux des concentrations de PFHxS à l'âge de 5 ans était associée à un rapport des cotes de 1,48 (intervalle de confiance de 95 % = 0,96 à 2,28), avec le risque de voir les anticorps de la diphtérie passer sous le seuil de protection clinique de 0,1 UI/ml à l'âge de 7 ans. Le rapport des cotes pour le tétanos était de 1,78 (intervalle de confiance de 95 % = 1,08 à 2,93). Deux études menées dans la province chinoise de Taiwan ont fait apparaître des niveaux sériques de PFHxS sensiblement plus élevés chez les enfants asthmatiques que chez des enfants non asthmatiques (Dong et al., 2013; Shu et al., 2016).

44. Plusieurs études mettent en correspondance les niveaux sériques de PFAS, dont le PFHxS, et l'hormone thyroïdienne ainsi que les effets afférents chez l'homme. Des données ($n = 1\ 540$) du NHANES (2007–2008) ont permis d'évaluer les effets du SPFO, du PFOA, du PFNA, du PFDA, du PFHxS et de l'acide acétique 2-(N-méthyl-perfluorooctane sulfonamide) sur six variables des fonctions thyroïdiennes. On a ainsi constaté une hausse des niveaux de T3 parallèlement à celle des niveaux de PFOA, et une hausse des niveaux totaux de T4 de conserve avec celle des niveaux de PFHxS (Jain et al., 2013). Dans une autre étude de données du NHANES incluant la cohorte 2007-2010 ($n = 1\ 181$), des niveaux sériques plus élevés de PFOA et de PFHxS étaient associés à une perturbation de la T3 totale, la T4 totale et la T4 libre dans la population générale aux États-Unis (Wen et al., 2013). Un risque supérieur d'hyperthyroïdie sous-clinique avec une hausse du PFHxS sérique a été signalé pour les femmes (Wen et al., 2013). Chan et al. (2011) a indiqué que le risque d'hypothyroïdisme (96 cas; 175 contrôles) augmentait légèrement avec l'exposition au PFHxS (moyenne géométrique : cas = 2,86 nmol/l; contrôles = 2,59 nmol/l) (rapport des cotes défavorabl = 1,12, intervalle de confiance de 95 % = 0,89-1,41) chez des femmes enceintes. Lors de la réalisation d'analyses de régression pour contrôler l'exposition au PFOA et au SPFO, l'exposition au PFHxS restait associée à un rapport des cotes défavorable élevé (1,27, intervalle de confiance de 95 % = 0,93-1,72) en termes de risque d'hypothyroïdisme maternelle. Une étude rétrospective de cohorte de naissance (2006-2010) en République de Corée s'est penchée sur l'association entre les PFAS et les hormones thyroïdiennes dans le sang ombilical, à l'aide d'un modèle linéaire généralisé ($n = 301$). On a établi une corrélation positive entre l'acide perfluoro n-pentanoïque (PFPeA) présent dans le sang ombilical et le niveau de T4 dans le sang ombilical. Une analyse propre à chacun des sexes a montré qu'une exposition prénatale au PFPeA et au PFHxS augmentait considérablement les niveaux respectifs de T4 et T3, alors que le PFNA diminuait la concentration de thyrostimuline (TSH) chez les nouveau-nés de sexe féminin (moyenne géométrique du PFHxS dans le sang ombilical = $0,34 \pm 1,81$ ng/ml) (Shah-Kulkarni et al., 2016).

45. Quelques études épidémiologiques humaines ont examiné la corrélation entre le PFHxS sérique et les effets neurotoxiques ou neurodéveloppementaux. Ainsi, Hoffman et ses collègues (2010) ont évalué l'association entre une exposition à des PFAS et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez des enfants âgés de 12 à 15 ans ($n = 571$) aux États-Unis à partir des données du NHANES pour les périodes 1999-2000 et 2003-2004. Cette étude a révélé un rapport des cotes sensiblement accru pour le TDAH avec des niveaux sériques de PFHxS supérieurs (rapport des cotes = 1,06, intervalle de confiance de 95 % = 1,02-1,11). Stein et Stavitz (2011) ont examiné l'association transversale, chez des enfants (de 5 à 18 ans ; $n = 10\ 456$), entre les concentrations sériques de PFAS et le TDAH diagnostiqué par un médecin et signalé par l'intéressé ou les parents, avec ou sans traitement médicamenteux, aux États-Unis. La prévalence du TDAH avec traitement médicamenteux augmentait parallèlement à la concentration de PFHxS, avec un rapport des cotes ajusté de 1,59 (intervalle de confiance de 95 % = 1,21-2,08).

46. On sait peu de choses de la toxicité des mélanges de PFAS dans des conditions environnementales pertinentes; toutefois, certaines études ont examiné les effets des mélanges des PFAS les plus couramment détectées dans le sérum humain. Des effets supra-additifs ont été observés pour un mélange de PFHxS, de SPFO, de PFOA, de PFNA et de PFDA lors d'un essai sur l'activité anti-androgène *in vitro* (Kielsen et Bonefeld-Jørgensen, 2013). Dans le cadre d'une étude de suivi, en utilisant un mélange de PFCA extrait du sérum sanguin de femmes enceintes de 11 à 13 semaines, on a observé une corrélation positive entre la concentration de toutes les PFAS dans le sérum et la transactivation des ER (Bjerregaard-Olesen et al. 2015). Des essais réalisés sur des mélanges de PFOA et d'une substance parmi le PFNA, le PFHxA, le SPFO et le PFHxS pour détecter l'activation de PPAR α *in vitro* ont fait ressortir une addition des réponses aussi bien que de la concentration à faibles concentrations (1-32 μ M) lors d'essais de combinaisons binaires (Wolf et al., 2014). Dans la lignée cellulaire du choriocarcinome humain JEG-3, un mélange de PFAS (PFBA, PFHxA, PFOA, PFNA, PFDoDA, PFBS, PFHxS et SPFO, chacun à 0,6 μ M) a entraîné une augmentation relative de plusieurs catégories de lipides pouvant atteindre 3,4 points, ce qui révèle une perturbation des lipides membranaires par les PFAS (Gorrochategui et al., 2014).

47. Le PFHxS est facilement transféré au fœtus par exposition *in utero* ou allaitement chez le rat (Butenhoff et al., 2009), facilement absorbé par exposition orale, et excrété principalement par l'urine chez les rongeurs et les singes (Sundstrøm et al., 2012). Sa longue demi-vie chez l'homme (et les rats mâles) pourrait être due à la circulation entérohépatique (Zhao et al., 2015 et 2017). Une étude récente réalisée par des chercheurs chinois a permis d'estimer la demi-vie médiane du PFHxS à 14,5 ans chez les hommes et 7,6 ans chez les femmes. Les demi-vies du PFOA et du SPFO chez les femmes étaient également plus courtes. Ainsi, l'on observe la même différence entre les sexes chez les animaux et les êtres humains. Cette différence s'explique par une réabsorption par les reins plus faible chez les femmes et une excrétion comparable avec le sang des menstruations (Fu et al., 2016). L'exposition

professionnelle mesurée dans une usine de SPFO en Chine a entraîné des niveaux sériques de PFHxS compris entre 12,8 et 10 546 ng/ml et des niveaux sériques de moyenne géométrique de 863 ng/ml. Les isomères ramifiés de SPFO, PFOA et PFHxS présentaient une clairance rénale plus rapide que la clairance linéaire (Gao et al., 2015).

48. Le PFHxS est, avec le SPFO et le PFOA, la PFAS le plus fréquemment détectée dans des échantillons à base de sang prélevés sur la population générale (Calafat et al., 2007; Olsen et al., 2008). Sa présence a été détectée dans du sang ombilical, du sérum et du lait maternel chez l'être humain (Kärman et al., 2007; Sundström et al., 2011, Gutzkow et al., 2012). Ses concentrations dans le lait maternel humain varient de 0,04 à 0,1 ng/ml (So et al., 2006; Kärman et al., 2010). Les niveaux sériques de PFHxS signalés chez les enfants sont supérieurs à ceux des adultes (Calafat et al., 2007; Toms et al., 2009); ils sont compris entre 1,2 et 77 ng/ml (Kärman et al., 2007; Stableski et al., 2016; Eriksson et al., 2017).

Conclusion sur les effets nocifs au regard des critères de l'Annexe D

49. Les PFAS à chaîne longue, notamment les PFHxS, sont persistantes et ont de longues demi-vies dans les organismes. Les données expérimentales et épidémiologiques disponibles montrent que le PFHxS, ses sels et les substances apparentées peuvent nuire à la santé humaine et aux espèces sauvages. Ils auraient des effets sur le système nerveux et le développement cérébral, sur le système endocrinien, et plus particulièrement sur le système hormonal thyroïdien et le métabolisme. Au niveau mondial, le PFHxS est l'une des PFAS les plus fréquemment détectées chez l'homme conjointement avec le SPFO et le PFOA. La très longue durée d'élimination du PFHxS chez l'homme combinée à sa distribution dans le sol et l'eau potable, où l'on détecte d'autres PFAS tels que le SPFO, sont alarmantes. Ces constatations sont autant de sujets de préoccupation en particulier pour les fœtus, les nourrissons et les jeunes enfants ainsi que les adultes, et laissent supposer un risque en termes de toxicité des mélanges avec d'autres PFAS.

6. Motifs de préoccupation et nécessité de prendre des mesures au niveau international

50. Sur la base des données existantes, on peut considérer que le PFHxS, ses sels et les substances apparentées satisfont aux critères de sélection de l'Annexe D de la Convention de Stockholm relatifs à la persistance, à la bioaccumulation, à la propagation à longue distance et aux effets nocifs.

51. En raison de ses nombreuses applications et de son usage continu, le PFHxS est émis dans l'environnement par diverses activités humaines, notamment des procédés de fabrication, l'utilisation de produit, et l'élimination et la gestion des déchets. Le PFHxS, ses sels et les substances apparentées sont très persistants, bioaccumulables et toxiques, et sont susceptibles de subir une propagation à longue distance dans l'environnement, ce qui fait de leur émission un problème de pollution transfrontière jusque dans des zones reculées. Au niveau mondial, la présence et la distribution de PFHxS sont signalées pour les êtres humains, toute une gamme d'espèces sauvages, d'autres organismes et l'environnement. Les détections consistent notamment en mesures réalisées dans l'Arctique et l'Antarctique. Chez l'homme, le PFHxS est l'une des PFAS les plus souvent détectées dans des échantillons de sang parmi la population générale. Cette situation est préoccupante étant donné que le PFHxS présente une très longue demi-vie chez l'homme (environ 8 ans) et qu'il est détecté dans du sang ombilical, du sérum et du lait maternel. En outre, de fortes concentrations de PFHxS ont été détectées dans le sol, la terre et l'eau potable à proximité d'aéroports et de sites de formation de lutte contre l'incendie.

52. La littérature scientifique disponible laisse présumer qu'il existe un risque d'effets nocifs sur la population générale, en particulier pour les enfants et les groupes de population exposés à des niveaux élevés de PFHxS et d'autres PFAS par le biais de l'eau potable. Les préoccupations concernant les effets nocifs sont liées aux effets observés sur les marqueurs impliqués dans le métabolisme/l'homéostasie métabolique, le système hormonal thyroïdien, ainsi que les effets neurotoxiques et neurodéveloppementaux. Bien qu'en nombre limité, les études d'écotoxicité disponibles combinées à une lecture croisée d'autres PFAS mettent en exergue le fait que des effets similaires sont susceptibles de se produire également dans d'autres organismes et qu'il existe par ailleurs un risque d'effets nocifs chez les espèces sauvages.

7. Références

- 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.
- 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.
- Alava JJ, McDougall MRR, Bobor-Córdova MJ, Calle P, Riofrio M, Calle N, Ikonomou 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>
- Augusto S, Máguas C, Branquinho C (2013). Guidelines for biomonitoring persistent organic pollutants (POPs), using lichens and aquatic mosses--a review. *EnvironPollut.*180:330-8. Review.
- Beesoon 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, Muir DC, Scott BF, Spencer C, De Silva AO, Kylin H, Martin JW, Morris A, Lohmann R, Tomy G, Rosenberg B, Taniyasu S, Yamashita N (2012). Perfluoroalkyl acids in the Atlantic and Canadian Arctic Oceans. *Environ Sci Technol.* 46(11):5815-23.
- 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.
- Bjerregaard-Olesen C, Bossi R, Bech BH, Bonefeld-Jørgensen EC (2015). Extraction of perfluorinated alkyl acids from human serum for determination of the combined xenoestrogenic transactivity: a method development. *Chemosphere.*129:232-8.
- 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.
- Braune BM, Gaston AJ, Elliott KH, Provencher JF, Woo KJ, Chambellant M, Ferguson SH, Letcher RJ (2014). Organohalogen contaminants and total mercury in forage fish preyed upon by thick-billed murrelets in northern Hudson Bay. *Mar Pollut Bull.* 78(1-2):258-66.
- 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, Mabury SA, Kwan M, Wang X, Muir DC (2008). Spatial trends of perfluoroalkyl compounds in ringed seals (*Phoca hispida*) from the Canadian Arctic. *Environ Toxicol Chem.* 27(3):542-53.
- 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.
- 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.
- Carlsson P, Herzke D, Kallenborn R (2014). Polychlorinated biphenyls (PCBs), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and perfluorinated alkylated substances (PFASs) in traditional seafood items from western Greenland. *Environ Sci Pollut Res Int.* 21(6):4741-50.
- 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.
- Chinese company: (<http://worldyachem.en.made-in-china.com/product/OvqmATeKnbkR/China-Perfluorohexane-Sulphonyl-Fluoride-CAS-No-423-50-7.html>). Last accessed 15 May 2017.
- Christensen KY, Raymond M, Thompson BA, Anderson HA (2016). Perfluoroalkyl substances in older male anglers in Wisconsin. *Environ Int.* 91:312-8.
- Conder JM, Hoke RA, De Wolf W, Russell MH, Buck RC (2008). Are PFCA's bioaccumulative? A critical review and comparison with regulatory criteria and persistent lipophilic compounds. *Environ Sci Technol.* 42(4):995-1003. Review.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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? *Association tunisienne des mères. Poll. Res.* 3(4): 450-455.
- D'eon JC, Hurley MD, Wallington TJ, Mabury SA (2006). Atmospheric chemistry of N-methyl perfluorobutane sulfonamidoethanol, C₄F₉SO₂N(CH₃)CH₂CH₂OH: kinetics and mechanism of reaction with OH. *Environ Sci Technol.* 40(6):1862-8.

- 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 (2017). Proposal for the identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in REACH article 57. Annex XV report for perfluorohexane-1-sulphonic acid and its salts. (<https://echa.europa.eu/documents/10162/40a82ea7-dcd2-5e6f-9bff-6504c7a226c5>). Last accessed 16 May 2017.
- Environment Canada (2013a). 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.
- Eriksson U, Mueller JF, Toms LL, Hobson P, Kärrman A (2017). Temporal trends of PFSA, PFCA and selected precursors in Australian serum from 2002 to 2013. *Environ Pollut*. 220(Pt A):168-177.
- 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.
- Fromme H, Wöckner M, Roscher E, Völkel W (2017). ADONA and perfluoroalkylated substances in plasma samples of German blood donors living in South Germany. *Int J Hyg Environ Health*. S1438-4639(16)30568-5.
- Fu J, Gao Y, Cui L, Wang T, Liang Y, Qu G, Yuan B, Wang Y, Zhang A, Jiang G (2016). Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China. *Sci Rep*. 6:38039.
- Gao Y, Fu J, Cao H, Wang Y, Zhang A, Liang Y, Wang T, Zhao C, Jiang G (2015). Differential accumulation and elimination behavior of perfluoroalkyl Acid isomers in occupational workers in a manufactory in China. *Environ Sci Technol*. 49(11):6953-62.
- 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.
- Gibson J, Adlard B, Olafsdottir K, Sandanger TM, Odland JØ (2016). Levels and trends of contaminants in humans of the Arctic. *Int J Circumpolar Health*. 75:X-X.
- Giesy JP, Kannan K (2001). Global distribution of perfluorooctane sulfonate in wildlife. *Environ Sci Technol*. 35(7):1339-42.
- 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.
- 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.
- Goeritz I, Falk S, Stahl T, Schäfers C, Schleichriem C (2013). Biomagnification and tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in market-size rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem*. 32(9):2078-88.
- Gorochategui E, Pérez-Albaladejo E, Casas J, Lacorte S, Porte C (2014). Perfluorinated chemicals: differential toxicity, inhibition of aromatase activity and alteration of cellular lipids in human placental cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 277(2):124-30.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- Herzke D, Olsson E, Posner S (2012). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in consumer products in Norway - a pilot study. *Chemosphere*. 88(8):980-7.
- 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.
- 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.
- Jain RB (2013). Association between thyroid profile and perfluoroalkyl acids: data from NHNAES 2007-2008. *Environ Res*. 126:51-9.
- 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.
- Kim SJ, Heo SH, Lee DS, Hwang IG, Lee YB, Cho HY (2016). Gender differences in pharmacokinetics and tissue distribution of 3 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in rats. *Food Chem Toxicol*. 97:243-255.
- 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.
- Kissa, E (2001). *Fluorinated Surfactants and Repellents*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Kjeldsen LS, Bonefeld-Jørgensen EC (2013). Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ Sci Pollut Res Int*. 20(11):8031-44.
- Kitano M. (2007). Additional information related to assessment of bioaccumulation data under Annex D of the Convention. Annex: Discussion Paper on Bioaccumulation Evaluation. UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8. UNEP, Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, Persistent Organic Pollutants Review Committee, Third meeting, Geneva, 19-23 November 2007.
- 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.
- Kärman A, Domingo JL, Llebaria X, Nadal M, Bigas E, van Bavel B, Lindström G (2010). Biomonitoring perfluorinated compounds in Catalonia, Spain: concentrations and trends in human liver and milk samples. *Environ Sci Pollut Res Int*. 17(3):750-8.
- 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.

- Larsen PD and Delallo L (1989). Cerebrospinal fluid transthyretin in the neonatal and blood-cerebrospinal fluid barrier permeability. *Ann. Neurol.* 25(6): 628-630.
- 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.
- 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.
- 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.
- Liu C-Y and Chang C-Y (2014). Materials and methods for improved photoresist performance. USA. (<http://www.google.com/patents/US20140011133>). Last accessed 16 May 2017.
- 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.
- Martin JW, Ellis DA, Mabury SA, Hurley MD, Wallington TJ (2006). Atmospheric chemistry of perfluoroalkanesulfonamides: kinetic and product studies of the OH radical and Cl atom initiated oxidation of N-ethyl perfluorobutanesulfonamide. *Environ Sci Technol.* 40(3):864-72.
- 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.
- MacInnis JJ, French K, Muir DC, Spencer C, Criscitiello A, De Silva AO, Young CJ (2017). Emerging investigator series: a 14-year depositional ice record of perfluoroalkyl substances in the High Arctic. *Environ Sci Process Impacts.* 19(1):22-30.
- Meyer J, Jaspers VL, Eens M, de Coen W (2009). The relationship between perfluorinated chemical levels in the feathers and livers of birds from different trophic levels. *Sci Total Environ.* 407(22):5894-900.
- NCP (2013). Canadian Arctic Contaminants Assessment Report On Persistent Organic Pollutants – 2013.
- 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.
- NICNAS (2013). Department of Health, Australian Government. Environment Tier II Assessment for Short-Chain Perfluorocarboxylic Acids and their Direct Precursors. (Access: <https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessments/tier-ii-environment-assessments/short-chain-perfluorocarboxylic-acids-and-their-direct-precursors>). Last accessed 16 May 2017.

NICNAS (2016). Department of Health, Australian Government. Environment Tier II Assessment for Direct Precursors to Perfluoroheptanesulfonate (PFHpS), Perfluorohexanesulfonate (PFHxS) and Perfluoropentanesulfonate (PFPeS) (Access: <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>). Last accessed 16 May 2017.

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.

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.

OECD (2002) (Organisation for Economic Co-operation and Development). 2002. Co-operation on existing chemicals. Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (SPFO) and its salts. Direction de l'environnement. Joint meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL (non classifié).

OECD (2006). OECD Test Guideline 123: Partition Coefficient (1-Octanol/Water): Slow-Stirring Method

OECD (2007). Lists of SPFO, PFAS, PFOA, PFCA, related compounds and chemicals that may degrade to PFCA. ENV/JM/MONO(2006)15 (as revised in 2007)

OECD (2011). *PFCS: Outcome of the 2009 Survey on the Production, Use and Release of SPFO, PFAS, PFOA, PFCA, Their Related Substances and Products/Mixtures Containing These Substances*. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, France. Accessed 9 January 2015 at <http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono%282011%291&doclanguage=en>). Last accessed 16 May 2017

Olsen GW, Mair DC, Church TR, Ellefson ME, Reagen WK, Boyd TM, Herron RM, Medhdizadehkashi Z, Nobiletti JB, Rios JA, Butenhoff JL, Zobel LR (2008). Decline in perfluorooctanesulfonate and other polyfluoroalkyl chemicals in American Red Cross adult blood donors, 2000-2006. *Environ Sci Technol.* 42(13):4989-95.

Olsen GW, Burriss 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.

Paul AG, Jones KC, Sweetman AJ (2009). A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate. *Environ Sci Technol.* 43(2):386-92.

Pedersen KE, Letcher RJ, Sonne C, Dietz R, Styrishave 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, Styrishave 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.

Posner S, Roos S, Brunn Poulsen P, Jörundsdóttir H Ó, Gunnlaugsdóttir H, Trier X, ... Jensen S. (2013). Per and polyfluorinated substances in the Nordic Countries: Use, occurrence and toxicology. Conseil nordique des ministres. (TeamNord; No. 542, Vol. 2013).

Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH (2006). Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol.* 40(1):32-44. Review.

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.

- Reiner JL, O'Connell SG, Moors AJ, Kucklick JR, Becker PR, Keller JM (2011). Spatial and temporal trends of perfluorinated compounds in Beluga Whales (*Delphinapterus leucas*) from Alaska. *Environ Sci Technol.* 45(19):8129-36.
- 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.
- 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.
- Routti H, Gabrielsen GW, Herzke D, Kovacs KM, Lydersen C (2016). Spatial and temporal trends in perfluoroalkyl substances (PFASs) in ringed seals (*Pusa hispida*) from Svalbard. *Environ Pollut.* 214:230-8.
- Routti H, Krafft BA, Herzke D, Eisert R, Oftedal O (2015). Perfluoroalkyl substances detected in the world's southernmost marine mammal, the Weddell seal (*Leptonychotes weddellii*). *Environ Pollut.* 197:62-7.
- Schiavone A, Corsolini S, Kannan K, Tao L, Trivelpiece W, Torres D Jr, Focardi S (2009). Perfluorinated contaminants in fur seal pups and penguin eggs from South Shetland, Antarctica. *Sci Total Environ.* 407(12):3899-904.
- Sepulvado JG, Blaine AC, Hundal LS, Higgins CP (2011). Occurrence and fate of perfluorochemicals in soil following the land application of municipal biosolids. *Environ Sci Technol.* 45(19):8106-12.
- 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.
- 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.
- So MK, Yamashita N, Taniyasu S, Jiang Q, Giesy JP, Chen K, Lam PK (2006) Health risks in infants associated with exposure to perfluorinated compounds in human breast milk from Zhoushan, China. *Environ Sci Technol* 40:2924-2929.
- 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, Furdui 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.
- Stableski J, Salihovic S, Lind L, Lind PM, van Bavel B, Kärrman A (2016). Changes in serum levels of perfluoroalkyl substances during a 10-year follow-up period in a large population-based cohort. *Environ Int.* 95:86-92.
- 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.
- Sundström M, Ehresman DJ, Bignert A, Butenhoff JL, Olsen GW, Chang SC, Bergman A (2011). A temporal trend study (1972-2008) of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and

- perfluorooctanoate in pooled human milk samples from Stockholm, Sweden. *Environ Int.* 37(1):178-83.
- Swedish Chemicals Agency (KEMI) 2015a. Chemical Analysis Of Selected Firefighting Foams On The Swedish Market 2014. Rapport 6/15.
- Swedish Chemicals Agency (KEMI) 2015b. Occurrence and use of highly fluorinated substances and alternatives. Rapport 7/15.
- 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.
- 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).
- Toms LM, Calafat AM, Kato K, Thompson J, Harden F, Hobson P, Sjödin A, Mueller JF (2009). Polyfluoroalkyl chemicals in pooled blood serum from infants, children, and adults in Australia. *Environ Sci Technol.* 43(11):4194-9.
- 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.
- Tonnellier A, Coecke S, Zaldívar, JM (2012). Screening of chemicals for human bioaccumulative potential with a physiologically based toxicokinetic model. *Arche de débardeur. Toxicol.* 86, 393–403.
- 3M Company (2002). Identification of fluorochemicals in human sera. I. American Red Cross adult blood donors.
- UNEP/POPS/POPRC.2/11 (2006). Draft risk profile: perfluorooctane sulfonate (SPFO). PNUE.
- UNEP/POPS/POPRC.12/INF/15 (2016). Draft consolidated guidance on alternatives to perfluorooctane sulfonic acid and its related chemicals. PNUE.
- U. S. Environment Protection Agency (US EPA) (2007). Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) under TSCA (<https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/and-polyfluoroalkyl-substances-pfass-under-tsca>). Last accessed 16 May 2017
- 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.
- Wang Z, MacLeod M, Cousins IT, Scheringer M, Hungerbühler 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, 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, Xie Z, Mi W, Möller A, Wolschke H, Ebinghaus R (2015). 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.
- 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.
- 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.
- Wolf CJ, Rider CV, Lau C, Abbott BD (2014). Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor- α 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.
- 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.
- Xu W, Wang X, Cai Z (2013). Analytical chemistry of the persistent organic pollutants identified in the Stockholm Convention: A review. *Anal Chim Acta.* 790:1-13.
- 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.
- Yamashita N, Kannan K, Taniyasu S, Horii Y, Petrick G, Gamo T (2005). A global survey of perfluorinated acids in oceans. *Mar Pollut Bull.* 51(8-12):658-68.
- 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.
- 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 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 W, Zitzow JD, Ehresman DJ, Chang SC, Butenhoff JL, Forster J, Hagenbuch B (2015). Na⁺/Taurocholate Cotransporting Polypeptide and Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Are Involved in the Disposition of Perfluoroalkyl Sulfonates in Humans and Rats. *Toxicol Sci.* 146(2):363-73.
- 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.
- Zhao B, Lian Q, Chu Y, Hardy DO, Li XK, Ge RS (2011). The inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 125(1-2):143-7
- 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.
-