

Université de Montréal

Traduction de valeurs-guides d'exposition pour l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) en équivalents de biosurveillance

Par

Ernest-Louli Tewfik

Département de santé environnementale et santé au travail
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
maîtrise en santé environnementale et santé au travail,
option recherche

Mars 2023

©Ernest-Louli Tewfik, 2023

Université de Montréal
Département de santé environnementale et santé au travail
École de santé publique de l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé

Traduction de valeurs-guides d'exposition pour l'acide perfluorooctanoïque
(PFOA) en équivalents de biosurveillance

présenté par

Ernest-Louli Tewfik

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Philippe Sarazin

Président-rapporteur

Marc-André Verner

Directeur de recherche

Andy Nong

Membre du jury

Résumé

Contexte : L'acide perfluorooctanoïque (PFOA) est présent dans le sang de presque tous les participants dans les études de biosurveillance. L'appréciation des risques pour la santé qui sont associés aux concentrations sanguines de PFOA est difficile, car les valeurs guides d'exposition (VGE) sont généralement exprimées en termes de dose externe. Des équivalents de biosurveillance (ÉB) compatibles avec les VGE pourraient faciliter l'interprétation des concentrations de PFOA dans le contexte du risque pour la santé.

Objectifs : i) Dériver des ÉB pour le PFOA sérique ou plasmatique correspondant aux VGE de la *Environmental Protection Agency* des États-Unis (U.S. EPA), de la *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) et de Santé Canada, et ii) comparer les ÉB avec les concentrations de PFOA mesurées dans des enquêtes nationales de biosurveillance.

Méthodes : En partant des points de départ à partir desquels les VGE ont été estimées, nous avons dérivé des ÉB à l'aide de données ou modèles pharmacocinétiques et de facteurs d'incertitude. À l'aide d'un modèle pharmacocinétique animal de gestation et de lactation, nous avons converti les points de départ chez les souris gestantes (U.S. EPA 2016, ATSDR) en concentrations sériques chez l'organisme en développement pour quatre mesures de dose (concentrations moyenne prénatale, moyenne postnatale, moyenne totale, et maximale). Les concentrations équivalentes chez le fœtus humain et l'enfant ont ensuite été converties en ÉB correspondants dans le sérum maternel humain au moment de la conception à l'aide d'une modèle pharmacocinétique humain de grossesse et d'allaitement. Le point de départ chez les rongeurs adultes (Santé Canada) a été converti en un ÉB dans le sérum humain adulte à l'aide de données expérimentales. Pour le point de départ basé sur l'épidémiologie (valeur provisoire de 2022 de l'U.S.EPA), un BE a été dérivé à l'aide d'un modèle pharmacocinétique humain de grossesse et d'allaitement. Les BE dérivés ont été comparés à des données de biosurveillance canadiennes et américaines.

Résultats : Les ÉB étaient de 684 ng/mL pour Santé Canada, de 0.012 ng/mL pour l'U.S. EPA (valeur provisoire de 2022), et variaient de 15 à 29 ng/mL pour l'U.S. EPA (valeur de 2016) et de 6 à 10 ng/mL pour l'ATSDR. Les 95^{ème} centiles des concentrations sériques dans l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) de 2018-2019 et dans la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)

de 2017-2018 étaient légèrement inférieures à l'ÉB de l'ATSDR et deux ordres de grandeur plus élevées que l'ÉB pour la valeur provisoire de 2022 de l'U.S. EPA.

Conclusion : Les ÉB couvraient quatre ordres de grandeur. Les concentrations de PFOA mesurés dans des enquêtes nationales de biosurveillance canadiennes et américaines étaient supérieures ou similaires à certains de ces ÉB.

Mots-clés :

Acide perfluorooctanoïque (PFOA)

Équivalents de biosurveillance

Modélisation pharmacocinétique

Abstract

Background: Perfluorooctanoic acid (PFOA) is detected in the blood of virtually everyone participating in biomonitoring studies. Assessing the health risks associated with blood PFOA levels is challenging because exposure guidance values (EGVs) are typically expressed in terms of external dose. Biomonitoring equivalents (BEs) consistent with EGVs could facilitate interpreting biomarker levels in a health risk context.

Objective: To i) derive BEs for serum/plasma PFOA corresponding to the EGVs of the U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) and Health Canada, and ii) compare with PFOA levels measured in national biomonitoring surveys.

Methods: Starting from the points of departure from which EGVs were estimated, we derived BEs using pharmacokinetic data/models and uncertainty factors. Using an animal gestational/lactational pharmacokinetic model, we converted points of departure in pregnant dams (U.S. EPA 2016, ATSDR) into serum concentrations in the developing organism for four dose metrics: average prenatal, average postnatal, average overall, and maximum concentrations. Equivalent human fetus and child concentrations were then converted into corresponding BEs in maternal serum at time of conception using a pharmacokinetic model of human gestation/lactation. The point of departure in adult rodents (Health Canada) was converted into a BE in adult serum using experimental data. For the epidemiology-based point of departure (U.S. EPA 2022, draft), a BE was derived using a human pharmacokinetic model of gestation/lactation. BEs were compared with Canadian and U.S. biomonitoring data.

Results: BEs (ng/mL) were 684 for Health Canada, 0.012 for the U.S. EPA (2022 draft), and ranged from 15-29 for the U.S. EPA (2016) and from 6-10 for ATSDR. Ninety-fifth percentiles of serum levels from the 2018-2019 Canadian Health Measures Survey (CHMS) and the 2017-2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) were slightly below the BE for the ATSDR, and two orders of magnitude above the BE for the U.S. EPA (2022 draft).

Conclusion: BEs varied over four orders of magnitude. Levels measured in Canadian and U.S. national surveys were higher than or close to some of these BEs.

Keywords:

Perfluorooctanoic acid (PFOA)

Biomonitoring equivalents

Pharmacokinetic modeling

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux.....	10
Liste des figures.....	11
Liste des sigles de la section française.....	12
Liste des sigles de la section anglaise.....	14
Remerciements.....	16
Introduction.....	17
Problématique.....	17
Classification.....	21
Propriétés physico-chimiques.....	24
Applications.....	25
Caractéristiques pharmacocinétiques.....	27
Absorption.....	27
Distribution.....	27
Métabolisme.....	28
Élimination.....	28
Exposition.....	30
Données de biosurveillance humaine.....	30
Sources historiques et actuelles.....	32
Milieux environnementaux.....	38
Exposition des enfants.....	42
Effets sur la santé humaine.....	43
Valeurs-guides d'exposition fédérales canadiennes et américaines.....	44
U.S. EPA.....	44
ATSDR.....	45
Santé Canada.....	46
Équivalents de biosurveillance.....	48
Définition.....	48
Méthode de dérivation.....	48
Interprétation des ÉB.....	49
Objectifs.....	50
Méthodes.....	51
Biomarqueurs et mesures de dose.....	51
Choix de l'analyte.....	51

Choix de la matrice biologique.....	52
Mesures de dose pour les ÉB.....	54
Modèles et données pharmacocinétiques de PFOA.....	56
Modèles pharmacocinétiques murins d'exposition durant la grossesse et l'allaitement (U.S. EPA 2016, ATSDR)	57
Modèles pharmacocinétiques humains d'exposition durant la grossesse et l'allaitement (ATSDR, US EPA 2016, valeur provisoire de l'U.S. EPA 2022).....	57
Données pharmacocinétiques de l'étude de rats adultes sélectionnée par Santé Canada	59
Données de biosurveillance	60
Code	61
<i>Article.....</i>	<i>62</i>
Contribution des auteurs	62
Abstract	64
Introduction.....	66
Materials and methods.....	68
Results.....	78
Discussion.....	88
Acknowledgments	95
Author contributions	96
References.....	96
<i>Matériel supplémentaire</i>	<i>106</i>
Rodriguez et al. (2009) mouse model: Adaptation of the model parameters to the design of the critical studies selected by the US EPA (2016) and the ATSDR	107
Rodriguez et al. (2009) mouse model: Methods for model evaluation.....	108
Figures S1-S9: Results of the evaluation of the Rodriguez et al. (2009) mouse model	109
PFOA in samples other than serum or plasma: Methodology for Tables S2 , S3 and S4.....	126
Impact of breastfeeding on children's serum PFOA levels: Methodology for table S7.....	141
References.....	145
<i>Perspectives.....</i>	<i>154</i>
Différences entre les ÉB	154
Comparaison des ÉB avec les données de biosurveillance	155
Comparaison des ÉB avec les autres valeurs-guides sériques ou plasmatiques	156
Améliorations des modèles pharmacocinétiques	156
Dérivation d'ÉB pour d'autres PFAS	158
<i>Conclusion</i>	<i>160</i>

***Bibliographie* 161**

Liste des tableaux

Tableaux de l'introduction

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques (de la forme protonée) du PFOA.....	25
Tableau 2. Demi-vie du PFOA chez différentes espèces.....	30
Tableau 3. Dérivation de VGE spécifiques au PFOA par des agences réglementaires nationales canadiennes et américaines	47
Tableau 4. Résumé des biomarqueurs potentiels.	54

Tableaux de l'article

Table 1. Derivation of health-based exposure guidance values (EGVs) for PFOA by Canadian and US national agencies.....	69
Table 2. Summary of potential biomarkers.	72
Table 3. Derivation of BEs for PFOA based on studies of gestational and lactational exposure in rodents (U.S. EPA (2016), ATSDR).	81
Table 4. Derivation of a BE for PFOA based on epidemiological data in children (U.S. EPA draft 2022 value).	83
Table 5. Derivation of a BE for PFOA based on adult rodent toxicity data (Health Canada).	85
Table 6. Serum concentration of PFOA (ng/mL) in selected nationally representative Canadian and American biomonitoring studies.	86
Table 7. Summary of BE values and confidence ratings.	93

Tableaux du matériel supplémentaire

Table S 1. Methods used by national American and Canadian agencies to derive the human equivalent point of departure for PFOA.....	124
Table S 2. Studies having measured PFOA levels in urine.	127
Table S 3. Studies having measured PFOA levels in hair.....	131
Table S 4. Studies having measured PFOA levels in nails.....	135
Table S 5. Derivation of alternative Biomonitoring Equivalents for PFOA based on gestational and lactational animal toxicity studies (US EPA 2016, ATSDR) by using a range of half-lives and volumes of distribution.	137
Table S 6. Derivation of alternative Biomonitoring Equivalents for PFOA based on epidemiological data in children (US EPA 2022, draft) by using a range of half-lives and child/mother PFOA intake ratios	139
Table S 7. Change in serum or plasma PFOA concentration associated with breastfeeding in children ≥ 2 years old as shown by linear regression in epidemiological studies.	142

Liste des figures

Figures de l'introduction

Figure 1. Tendances populationnelles de la moyenne géométrique des concentrations sériques ou plasmatiques de PFOA dans les populations canadiennes et américaines.	32
Figure 2. Algorithme de dérivation des ÉB.	49

Figures de l'article

Figure 1. Schematic of BE derivation steps for the U.S. EPA (2016) and the ATSDR non-cancer exposure guidance values.	80
Figure 2. Schematic of BE derivation steps for the U.S. EPA 2022 draft exposure guidance value.	83
Figure 3. Schematic of BE derivation steps for Health Canada non-cancer exposure guidance value.	85
Figure 4. Comparison of serum PFOA concentrations in subpopulations of selected nationally representative Canadian and American biomonitoring studies with biomonitoring equivalents.	87

Figures du matériel supplémentaire

Figure S 1. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 1-17.	111
Figure S 2. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 1-18 and postnatal days 1-20.	114
Figure S 3. Measured and predicted serum concentrations in pup for daily doses administered to dams on gestational days 6-17.	115
Figure S 4. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 7-17.	116
Figure S 5. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 8-17.	117
Figure S 6. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 10-17.	118
Figure S 7. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 13-17.	120
Figure S 8. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 15-17.	121
Figure S 9. Measured and predicted serum concentrations for a single dose administered to dams on gestational day 16.5.	122

Liste des sigles de la section française

AQT	Apport quotidien tolérable
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
BE _{POD}	Équivalent de biosurveillance avant l'application du facteur d'incertitude interindividuelle
BMDL	Borne inférieure de l'intervalle de confiance de 95% de la dose repère ou « <i>benchmark dose</i> »
C _{max}	Concentration sérique maximale
diPAP	Acide polyfluoroalkyle phosphorique diester
ÉB	Équivalent de biosurveillance
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FTOH	Alcool fluorotélomérique
HBM	Valeur " <i>Human Biomonitoring-I</i> " et/ou " <i>Human Biomonitoring-II</i> " de la <i>German Human Biomonitoring Commission</i>
HBM-I	Valeur " <i>Human Biomonitoring-I</i> " de la <i>German Human Biomonitoring Commission</i>
HBM-II	Valeur " <i>Human Biomonitoring-II</i> " de la <i>German Human Biomonitoring Commission</i>
HBM-C	<i>German Human Biomonitoring Commission</i>
LOAEL	Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (anglais : <i>lowest-observed-adverse-effect level</i>)
MIREC	Cohorte <i>Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals</i>
monoPAP	Acide polyfluoroalkyle phosphorique monoester
MRL	Niveau de risque minimal (anglais: <i>minimal risk level</i>)
NASEM	<i>National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NOAEL	Dose sans effet nocif observable (anglais : <i>non observed adverse effect level</i>)
OCDE	Organisation pour la coopération et le développement économique
POD	Point de départ
PFAA	Acide perfluoroalkylé

PFAS	Substances per- et polyfluoroalkylées (anglais : <i>perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances</i>)
PFBS	Acide perfluorobutane sulfonique
PFNA	Acide perfluorononanoïque
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Acide perfluorooctane sulfonique
POSF	Perfluorooctanesulfonyle
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
RfD	Dose de référence (anglais : <i>reference dose</i>)
SSC	Surface sous la courbe
TWI	dose hebdomadaire tolérable (anglais : <i>tolerable weekly intake</i>)
U.S. EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
VGE	Valeurs-guides d'exposition

Liste des sigles de la section anglaise

95% CI	95% Confidence Interval
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BE	Biomonitoring equivalent
BE _{POD}	Biomonitoring equivalent before consideration of interindividual variability
BE _{POD_animal}	Biomonitoring equivalent in the animal species of interest associated with the adjusted point of departure
BMD	Benchmark dose
BMDL	Lower 95% confidence limit of the benchmark dose
BMI	Body mass index
CHMS	Canadian Health Measures Survey
C _{max}	Maximum serum concentration
DF	Detection frequency
diPAP	Polyfluoroalkyl phosphoric acid diester
EFSA	European Food Safety Authority
EGV	Exposure guidance value
F	Female
FTOH	Fluorotelomer alcohol
HBM	Human Biomonitoring (-I and/or -II) values from the German Human Biomonitoring Commission
HBM-I	“Human Biomonitoring-I” value of the German Human Biomonitoring Commission
HBM-II	“Human Biomonitoring-II” value of the German Human Biomonitoring Commission
HBM-C	German Human Biomonitoring Commission
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect level
LOD	Level of detection
LOQ	Level of quantification
M	Male
MIREC	Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals cohort
monoPAP	Polyfluoroalkyl phosphoric acid monoester
MRL	Minimal risk level
NASEM	National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine

NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NOAEL	No observed adverse effect level
NH	Natural hair
NS	Not significant
PBPK model	Physiologically based pharmacokinetic model
PFAS	Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances
PFNA	Perfluorononanoic acid
PFOA	Perfluorooctanoic acid
PFOS	Perfluorooctanesulfonic acid
PK	Pharmacokinetic
POD	Point of departure
POD _{HED}	Human dose equivalent to the point of departure
RfD	Reference dose
SD	Standard deviation
SE	Standard error
TDI	Tolerable daily intake
TH	Treated hair
TWA	Time-weighted average
TWI	Tolerable weekly intake
UF	Uncertainty factor
UF _A	Interspecies uncertainty factor
UF _H	Interindividual uncertainty factor
U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency
WB	Whole blood

Remerciements

Je remercie Dieu, qui nous a créé et donné la vie, Jésus!

Je dis « merci » à mon père et à ma mère.

Je remercie également père Today et tous ceux qui m'ont aidé (ils savent qui ils sont).

Je remercie mon directeur de recherche, le Dr. Marc-André Verner. Merci Marc-André pour m'avoir donné cette opportunité et pour ton support durant toute cette période!

J'aimerais remercier Annie St-Amand et Yvette Bonvalot pour leurs contributions précieuses.

Je salue également tous les étudiants du laboratoire. Bien que l'on ne se soit pas vu beaucoup à cause du covid, vous étiez dans mes pensées.

Un merci aussi à tous les professeurs qui m'ont donné des cours.

Introduction

Problématique

L'acide perfluorooctanoïque (PFOA) appartient à une classe de composés synthétiques surnommée « substances per- et polyfluoroalkylées» (PFAS) (de l'anglais *per- and polyfluoroalkyl substances*) ayant de nombreuses applications en raison de leurs propriétés chimiques (Buck et al., 2011). Plusieurs PFAS, dont le PFOA, sont persistants dans l'environnement et sont répandus mondialement (Cousins et al., 2022 ; Wang et al., 2022). Le PFOA a également été associé à un large éventail de problèmes de santé, étant l'un des PFAS les mieux caractérisés du point de vue toxicologique (ATSDR, 2022), et se retrouve en concentrations détectables dans le sang de presque tous les Américains et Canadiens (ATSDR, 2021; Buck et al., 2011; Cordner et al., 2019; Sznajder-Katarzyńska et al., 2019; Wang et al., 2014a) comme le démontrent les enquêtes nationales de biosurveillance (Calafat et al., 2007 ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022 ; Pollock et al., 2021). Ces raisons ont fait en sorte que le PFOA est l'un de deux PFAS qui figurent présentement sur la liste de polluants organiques persistants de la Convention de Stockholm (Wang et al., 2022).

L'exposition quasi-universelle au PFOA et sa toxicité reconnue soulèvent des inquiétudes et des interrogations quant aux mesures actuelles d'évaluation et de gestion de risque. Or, une approche d'appréciation du risque pour la population générale nécessite une comparaison entre des mesures environnementales de l'exposition et des valeurs-guides environnementales (exprimées, par exemple, en ng/kg/jour), ou entre des mesures biologiques de l'exposition et des valeurs-guides exprimées en termes de concentration biologique. Ces approches sont similaires à d'autres utilisées en santé et sécurité au travail (Sarazin et al., 2022).

De nombreux organismes réglementaires ont établi des valeurs-guides d'exposition (VGE) basées sur les effets sur la santé, telles que la dose de référence (RfD) de l'*U.S. Environmental Protection Agency* (U.S. EPA), le niveau de risque minimal (MRL) de l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR), l'apport quotidien tolérable (AQT) de Santé Canada, et la dose hebdomadaire tolérable (TWI) de l'*European Food Safety Authority* (EFSA). Par contre, l'exposition environnementale au PFOA est difficile à estimer pour de nombreuses raisons discutées plus bas. Ainsi, les sources de PFOA sont nombreuses et incomplètement connues, et celles qui le sont ne sont pas nécessairement quantifiables, même en

faisant plusieurs suppositions. Aussi, les voies d'exposition sont insuffisamment comprises, leur importance varie entre individus (p. ex. enfants par rapport aux adultes) et entre populations, et la présence de précurseurs partiellement identifiés avec des taux de conversion incertains rendent les estimations d'exposition d'autant plus incertaines. Ces incertitudes concernant la quantification environnementale de l'exposition font en sorte qu'une comparaison directe avec des VGE ne serait pas une approche à privilégier.

D'un autre côté, des mesures biologiques de l'exposition, telles que les mesures plasmatiques ou sériques de PFOA effectuées dans le cadre d'enquêtes de biosurveillance populationnelles canadiennes et américaines permettent de contourner les obstacles liés à la caractérisation environnementale de l'exposition puisque les concentrations biologiques intègrent toutes les voies d'exposition. Par conséquent, il serait avantageux d'utiliser des données de biosurveillance pour quantifier l'exposition, données que l'on pourrait comparer avec des valeurs-guides basées sur la santé et exprimées en termes de concentration plasmatique ou sérique.

Certains organismes ont élaboré des valeurs-guides plasmatiques ou sériques basées sur la santé. Ainsi, sur la base d'une analyse d'études principalement épidémiologiques, la *German Human Biomonitoring Commission* (HBM-C) a défini une concentration plasmatique de PFOA en-dessous de laquelle aucun effet indésirable n'est attendu - soit la HBM-I de 2 ng/mL – et une concentration plasmatique de PFOA au-dessus de laquelle des effets indésirables sont possibles – soit les HBM-II de 5 ng/mL pour les femmes en âge de procréer et de 10 ng/mL pour le reste de la population (Hölzer, Lilienthal, et Schümann, 2021 ; Schümann, Lilienthal, et Hölzer, 2021).

Aussi, dans le cadre de son processus récent de détermination d'une VGE pour la somme de 4 PFAS dont le PFOA, l'EFSA a dérivé des concentrations dans le sérum maternel qui correspondaient à cette VGE, soit 6,9 ng/mL pour la somme de 4 PFAS et 2 ng/mL pour la somme du PFOA et de l'acide perfluorononanoïque (PFNA) (EFSA, 2020).

De plus, les *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NASEM), une institution américaine, ont récemment établi des lignes directrices cliniques pour les soins de patients exposés aux PFAS. Les valeurs des NASEM sont basées sur celles de l'HBM-C et de l'EFSA pour les différents PFAS, ainsi que sur les 95^{ème} percentiles des concentrations sériques de PFOA et de PFOS dans NHANES. Elles

constituent des concentrations sériques ou plasmatiques pour la somme de sept PFAS, dont le PFOA, pour lesquelles des effets indésirables ne sont pas attendus (<2 ng/mL), pour lesquelles il y aurait un « potentiel d'effets indésirables » (2 à 20 ng/mL), et pour lesquelles il y aurait « un risque accru d'effets indésirables » (>20 ng/mL) (NASEM, 2022).

Des différences méthodologiques importantes sous-tendent la dérivation des HBM-I et HBM-II du PFOA et des diverses VGE (telles que la RfD de l'U.S. EPA, l'AQT de Santé Canada, etc). Ainsi, les HBM-I et HBM-II pour le PFOA sont des valeurs issues d'une interprétation générale d'un ensemble d'études épidémiologiques portant sur différents effets sur la santé. Au contraire, une VGE est déterminée à partir d'une seule étude (ou parfois quelques études), souvent animale (Persad et Cooper, 2008), jugée par l'agence réglementaire en question comme étant pertinente et la plus sensible pour les effets sur la santé. De plus, lors de la détermination des valeurs HBM-I et HBM-II pour le PFOA, aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué (Hölzer, Lilienthal, et Schümann, 2021), tandis que, dans la dérivation de VGE, l'application de plusieurs facteurs d'incertitude est prise en considération. De plus, la nature même du processus de dérivation des VGE fait en sorte que les VGE varient habituellement d'une agence à l'autre, en fonction des différents choix méthodologiques qui ont dû être faits (par exemple, dans la sélection de l'étude critique, dans l'application des divers facteurs d'incertitude, et dans la méthode de conversion de la dose externe animale en une dose externe humaine). Par conséquent, les valeurs-guides HBM, bien qu'exprimées en termes de concentration sérique ou plasmatique, ne peuvent être utilisées pour évaluer le risque sur la base d'une VGE régionale spécifique. Par exemple, ces valeurs ne permettent pas de situer les concentrations plasmatiques mesurées dans le cadre de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS) par rapport à l'apport quotidien tolérable établi par Santé Canada.

Par ailleurs, il convient de noter que les différences méthodologiques susmentionnées entre les HBM pour le PFOA et les VGE reflètent des objectifs différents. En effet, les VGE ont pour objectif l'évaluation et la gestion du risque. En revanche, l'HBM-II du PFOA définit un niveau au-dessus duquel des soins médicaux aux individus exposés sont requis (vu le risque augmenté d'effets adverses) (Nakayama et al., 2023), et la valeur de l'HBM-I du PFOA « a pour objet de décrire [la limite inférieure de] la plage de concentrations [plasmatiques de PFOA] qui ne devrait pas être dépassée pour des raisons de santé préventive », avec « l'accent mis sur des objectifs de protection au lieu de viser l'évaluation des risques et dangers » (traduction libre, (Hölzer, Lilienthal, et Schümann, 2021)). Des mesures excédant la HBM-I

peuvent signaler un besoin d'investiguer les causes sous-jacentes et/ou de réduire l'exposition (Hölzer, Lilienthal, et Schümann, 2021). D'autre part, les valeurs des NASEM sont en partie basées sur les HBM-I et HBM-II et, tout comme ces dernières, ne peuvent donc pas être utilisées pour évaluer le risque sur la base d'une VGE régionale spécifique. De plus, elles ont été développées pour aider à guider les soins cliniques auprès de patients exposés (NASEM, 2022), et non pas pour servir d'outil en termes d'évaluation et de gestion en santé publique. En ce qui concerne les concentrations internes dérivées par l'EFSA dans le cadre de sa détermination d'une VGE, elles sont basées sur une seule étude épidémiologique et pourraient aider à interpréter des données de biosurveillance en fonction de la VGE de l'EFSA - bien qu'elles n'aient pas été dérivées spécifiquement pour cet objectif – mais elles ne sont pas représentatives des VGE d'autres agences.

Une approche alternative pour interpréter les données de biosurveillance dans un contexte de risque pour la santé consiste à élaborer des équivalents de biosurveillance (ÉB). Les ÉB sont définis comme la concentration dans un milieu biologique donné (par exemple, le sang) d'un produit chimique (ou d'un biomarqueur permettant d'évaluer l'exposition à ce produit chimique) qui est compatible avec une VGE existante. Les ÉB sont généralement dérivés pour plusieurs VGE existantes pour permettre une comparaison en parallèle (Hays et al., 2008 ; Hays et al., 2012 ; LaKind et al., 2008). L'avantage principal des ÉB est donc qu'ils sont, par définition, spécifiques aux VGE existantes; ils peuvent donc permettre de relier les données de biosurveillance à des VGE spécifiques. À notre connaissance, cette approche n'a jamais été appliquée au PFOA. Nous avons donc cherché à développer des ÉB pour le PFOA pour les VGE provenant d'organismes réglementaires nationaux canadiens et américains, soit l'U.S. EPA, l'ATSDR et Santé Canada, et à les comparer à des données de biosurveillance nationales canadiennes et américaines.

Classification

Les PFAS sont des composés organiques synthétiques pour lesquelles il n'existe présentement pas de définition qui fait unanimité (NASEM, 2022). Nous énumérons donc différentes définitions suggérées.

Buck et al. (2011) ont proposé que les PFAS soient définis comme toute substance aliphatique avec au moins un atome de carbone dont tous les atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes de fluor de façon à contenir au moins un groupement perfluoroalkyl (C_nF_{2n+1}). Ceci implique donc que la molécule doit contenir au moins un groupement $-CF_3$. Les substances perfluoroalkylées sont définies comme celles dont tous les groupes C-H ont été remplacés par des groupes C-F (c'est-à-dire de façon à former la structure C_nF_{2n+1}), sauf si cela modifie la structure d'un groupe fonctionnel, alors que les substances polyfluoroalkylées sont définies comme celles dont ce ne sont pas tous les groupes C-H qui ont été remplacés par des groupes C-F. En 2011, Buck et al. listaient, de façon non-exhaustive, 268 PFAS (Buck et al., 2011 ; Guelfo et al., 2021).

En 2018, l'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE) a élargi cette définition pour inclure toute substance avec la structure $-C_nF_{2n}-$ ($n \geq 3$) (c'est-à-dire une unité de trois groupements $-CF_2-$) ou avec la structure $-C_nF_{2n}OC_mF_{2m}-$ ($n \geq 1$ et $m \geq 1$). L'OCDE n'a pas fourni de justification pour exclure de sa définition les substances avec $n < 3$ ou avec un seul groupe $-CF_3$. Certains ont suggéré que cela leur permettait d'exclure le grand nombre de produits pharmaceutiques, de pesticides et d'autres substances qui correspondaient à ces critères. L'OCDE listait à ce moment 4730 substances tirées de sources publiques correspondant à leur définition (Guelfo et al., 2021 ; J. Wallington, Sulbaek Andersen, et J. Nielsen, 2021).

En 2020, la *European Chemicals Agency*, une agence de l'Union européenne, définissait les PFAS comme toute substance avec au moins un groupe aliphatique $-CF_3$ ou $-CF_2-$ (J. Wallington, Sulbaek Andersen, et J. Nielsen, 2021).

En 2021, l'OCDE a élargi sa définition antérieure pour inclure toute substance avec au moins un groupe $-CF_3$ ou $-CF_2-$, à quelques exceptions près (Hammel et al., 2022).

Kwiatkowski et al. (2020) a proposé comme définition des PFAS toute substance avec au moins un groupe $-CF_3$, $-CF_2-$ ou $>CF-$ (J. Wallington, Sulbaek Andersen, et J. Nielsen, 2021).

L'U.S. EPA rend accessible une liste de PFAS construite à partir de plusieurs listes et y mentionne explicitement ne pas se limiter à une définition particulière; cette liste contenait 12 034 substances en date du 17 décembre 2022 (J. Wallington, Sulbaek Andersen, et J. Nielsen, 2021 ; U.S. EPA, 2022a). Cet élargissement de la définition est possiblement en lien avec la persistance environnementale de la vaste majorité de ces composés ou de leurs produits de dégradation, indépendamment de leur potentiel de bioaccumulation (Cousins et al., 2020). D'autres mettent en garde contre l'inclusion de substances avec un seul groupe $-CF_2-$, mentionnant qu'un groupe $-CF_2-$ adjacent à un groupe $-CH_2-$ serait biodégradable, et suggérant que la persistance environnementale nécessite un groupe $-CF_3$ (Buck et al., 2021).

Récemment, l'U.S. EPA a, pour des fins d'inventaire, adopté comme définition toute substance contenant l'unité $R-(CF_2)-C(F)(R_1)R_2$ où les carbones des groupes $-CF_2-$ et $-CF-$ sont saturés et où les groupes R, R_1 et R_2 ne sont pas des hydrogènes. Cette définition des PFAS permet d'exclure les molécules ayant un seul groupe $-CF_3$, $-CF_2-$ ou $>CF-$, de même que les substances se dégradant en acide trifluoroacétique (CF_3COOH) (J. Wallington, Sulbaek Andersen, et J. Nielsen, 2021).

Les PFAS forment une famille très diversifiée. Buck et al. (2011) a classifié les PFAS en polymères et non-polymères, puis en 42 familles et sous-familles.

Les non-polymères incluent la famille des acides perfluoroalkylés (PFAA) et les sous-familles des acides perfluoroalkylés carboxyliques ($C_nF_{2n+1}R$ où $R = -COOH$) (p. ex. le PFOA), sulfoniques ($C_nF_{2n+1}R$ où $R = SO_3H$) (p. ex. l'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) et l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS)), sulfiniques, phosphoniques et phosphiniques. Suivant la recommandation de Buck et al. (2011) et à moins d'indication contraire, ce mémoire ne fera pas de distinction entre l'acide et sa base conjuguée (Buck et al., 2011). Ainsi, l'acide perfluorooctanoïque et le perfluorooctanoate seront tous les deux désignées sous le nom « acide perfluorooctanoïque », le PFOA étant presque exclusivement présent sous sa forme anionique aux pH environnementaux et physiologiques (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022).

Une autre famille de substances non-polymériques est celle des fluorotélomères. Les fluorotélomères sont des substances polyfluoroalkylées. Certains fluorotélomères sont des précurseurs de PFOA, c'est-à-dire qu'ils peuvent se dégrader en PFOA. Cette dégradation peut être microbienne (p. ex. dans le sol ou les boues d'épuration), métabolique (animale ou humaine) ou abiotique (notamment atmosphérique pour les précurseurs neutres volatiles). La plupart des précurseurs fluorotélomériques de PFOA sur lesquels la communauté scientifique s'est penchée sont des substances neutres volatiles (De Silva et al., 2021). Ceux-ci incluent l'alcool fluorotélomérique (FTOH) 8:2 (c'est-à-dire avec une chaîne de 8 carbones perfluorés et de 2 carbones non-fluorés), l'acide polyfluoroalkyle phosphorique monoester (monoPAP) 8:2 et l'acide polyfluoroalkyle phosphorique diester (diPAP) 8:2 (Buck et al., 2011 ; EFSA, 2020).

Les polymères incluent les fluoropolymères et les polymères à chaînes latérales fluorées. Les fluoropolymères sont des polymères avec un squelette entièrement carboné avec des atomes de fluor qui y sont attachés (p. ex. le polytétrafluoroéthylène (PTFE) (C_2F_{4n})). Les fluoropolymères ne sont pas construits à partir de PFOA ou de ses précurseurs, mais la fabrication de certains fluoropolymères nécessite l'emploi d'un fluorosurfactant car sa stabilité extrême permet d'éviter la désintégration du polymère lors du processus de fabrication. Auparavant, ce fluorosurfactant était souvent le PFOA, notamment pour la fabrication du PTFE (Buck et al., 2011). Les polymères à chaînes latérales fluorées sont formés d'un squelette carboné non-fluoré et de chaînes latérales polyfluorées (ou possiblement perfluorées). Ces chaînes latérales sont potentiellement des précurseurs de PFOA (Buck et al., 2011 ; Wang et al., 2014a).

Par ailleurs, les PFAS peuvent également être classifiées selon la longueur de la chaîne perfluorée. Ainsi, les PFAS communément dites « à chaîne longue » constituent : (1) les PFAA sulfoniques avec ≥ 6 carbones perfluorés ; (2) les PFAA carboxyliques avec ≥ 7 carbones perfluorés (c'est-à-dire avec ≥ 8 carbones, un carbone se retrouvant toujours dans le groupe fonctionnel); (3) et, par extension, toute PFAS avec une chaîne perfluorée de ≥ 7 carbones. Par opposition, les PFAS « à chaîne courte » sont les PFAS avec une chaîne perfluorée de moins de 7 carbones. L'importance de cette distinction réside dans le fait que les PFAS à chaîne courte ont généralement un moins grand potentiel de bioaccumulation que les PFAS à chaîne longue, bien qu'ils ne soient pas nécessairement moins persistants dans l'environnement (Buck et al., 2011) ou non-toxiques (U.S. EPA, 2022b). La raison pour laquelle la définition des PFAA à chaîne longue est basée sur un nombre différent de carbones perfluorés selon que l'on se réfère aux PFAA carboxyliques (≥ 7 carbones perfluorés) ou aux PFAA sulfoniques (≥ 6 carbones

perfluorés) est que, pour une chaîne avec un même nombre de carbones perfluorés, les PFAA sulfoniques sont plus sujets à la bioaccumulation que les PFAA carboxyliques (Buck et al., 2011). Les PFAA à chaîne longue, retirés de la chaîne de production dans plusieurs pays, sont aussi appelés « PFAS classiques » (en anglais, *legacy PFAS*) (p. ex. le PFOA, le PFOS, le PFNA), alors que les PFAA à chaîne courte et les substances polyfluoroalkylées, souvent utilisées comme remplacements des PFAS classiques, sont aussi appelés « PFAS émergents » (Brase, Mullin, et Spink, 2021).

Enfin, les PFAS peuvent être linéaires ou ramifiés. Jusqu'en 2002, le PFOA était produit par fluoration électrochimique, un procédé produisant un mélange d'isomères linéaires (70-80%) et ramifiés. En 2002, la compagnie qui était à ce moment le principal producteur mondial (3M) a cessé sa production de PFOA, et la synthèse de PFOA par télomérisation, un procédé ne produisant que des isomères linéaires, est devenue courante (Buck et al., 2011). Par ailleurs, alors que la télomérisation produit du PFOA pur à > 99%, la fluoration électrochimique produit habituellement un mélange de PFOA et d'autres PFAA carboxyliques avec des chaînes de 4 à 14 carbones, qui peut être ou non subséquentement purifié avant d'être utilisé dans la fabrication de produits (Wang et al., 2014a).


Propriétés physico-chimiques

Le groupe C-F est l'un des plus forts en chimie (485 kJ/mol) à cause des propriétés physico-chimiques particulières du fluor, ce dernier étant, par exemple, l'atome le plus électronégatif du tableau périodique. Par conséquent, le groupe C_nF_{2n+1} possède une inertie chimique et thermique (à la chaleur ou au froid) extrême. Cela inclut une stabilité en présence d'acides, de bases, et d'agents oxydants ou réducteurs. Les PFAA possèdent également une grande stabilité biologique, étant résistants à la dégradation métabolique, microbiologique et photolytique (Sznajder-Katarzyńska, Surma, et Cieślik, 2019). Le groupe C_nF_{2n+1} est à la fois hydrophobe et lipophile (Buck et al., 2011). Lorsqu'un PFAS contient une extrémité ionique, comme dans le cas des bases conjuguées des PFAA, il acquiert les propriétés d'un surfactant, étant à la fois hydrophobe et hydrophile.

Les formes protonées et non-protonées du PFOA ont des propriétés physico-chimiques différentes. La forme anionique du PFOA a une pression de vapeur négligeable (p. ex. 6.08×10^{-5} mmHg à 20°C pour le sel d'ammonium (ATSDR, 2021)) et une grande solubilité dans l'eau (>500g/L pour le sel d'ammonium (ATSDR, 2021)), alors que la forme protonée est peu soluble dans l'eau et a une pression de vapeur

suffisamment élevée pour se partitionner dans l'air (Buck et al., 2011). Le pKa du PFOA varie dans la littérature mais se situerait entre -0,5 et 4. Par conséquent, tel que mentionné plus haut, dans le corps humain et dans l'environnement, la forme anionique serait présente de façon quasi exclusive. Les données physico-chimiques de la forme protonée du PFOA sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques (de la forme protonée) du PFOA

Propriété	PFOA
Formule chimique	C ₈ HF ₁₅ O ₂ 
Masse moléculaire	414.1
Numéro CAS	335-67-1
État physique	Solide blanc ou blanc cassé
Point de fusion	Environ 54°C
Point d'ébullition	Environ 188°C
Solubilité dans l'eau	Estimé à 9.5 g/L à 25°C
K _{ow}	Non mesurable Estimé entre 4200 et 2 x 10 ⁶
K _{oc}	~115
pKa	Entre -0.5 et 4
Pression de vapeur	0.525 mm Hg à 25°C (mesuré)
Constante de Henry	Non mesurable
Facteur de conversion	1 ppm=16.94 mg/m ³ mg/m ³ =0.059 ppm

Sources : (ATSDR, 2021 ; Health Canada, 2018 ; U.S. EPA, 2016)

Applications

Les PFAS sont notamment utilisées comme fluorosurfactants et pour conférer des propriétés hydrofuges et oléofuges à divers matériaux. Les fluorosurfactants sont des surfactants qui possèdent une capacité inégalée à réduire la tension de surface à de basses concentrations. Les PFAS ont un champ

d'application extrêmement vaste qui inclue presque toutes les branches de l'industrie et plusieurs produits de consommation (Glüge et al., 2020).

L'utilisation principale du PFOA (sous forme de sels d'ammonium ou de sodium de perfluorooctanoate) a été comme aide dans le processus de fabrication de fluoropolymères. Bien que la quantité de PFOA employé ne soit habituellement que de moins d'un pourcent de la quantité totale du fluoropolymère, il n'est pas détruit durant le processus de fabrication et peut donc être émis dans l'environnement ou encore subsister en tant que résidu dans le produit final. Le PTFE est le fluoropolymère le plus répandu et celui pour lequel le PFOA a le plus souvent été employé. Le PTFE était connu par les Allemands depuis le début des années 1930, puis a été accidentellement synthétisé en 1938 par un chercheur de la compagnie américaine DuPont. À cause de ses propriétés anticorrosives, il a d'abord été utilisé pour contenir l'hexafluorure d'uranium, une substance hautement réactive, dans le cadre du *Manhattan Project* ayant mené au développement de la première bombe atomique. Après la guerre, dès 1946, DuPont a commencé à commercialiser le PTFE sous le nom commercial de Teflon® (Hintzer et Schwertfeger, 2014 ; Teng, 2012 ; Wang et al., 2014a). Le PTFE a de très nombreuses applications (p. ex. utilisé comme revêtement antiadhésif dans les ustensiles de cuisine, comme isolant dans l'industrie électrique ou électronique, comme matériel de transport de matières corrosives ou chimiques, comme composantes de parties de moteurs dans l'industrie automobile, comme matériel de greffons vasculaires dans l'industrie médicale) (Dhanumalayan et Joshi, 2018).

Les mousses extinctrices d'incendie formant une pellicule aqueuse (plus connues sous l'acronyme anglais AFFF, c.-à-d. « aqueous film-forming foam ») contiennent des fluorosurfactants et sont utilisées pour éteindre les incendies impliquant des liquides hautement inflammables. Les mousses utilisées flottent à la surface du liquide, formant ainsi une barrière empêchant l'évaporation et la combustion. Les fluorosurfactants présents forment entre le combustible et la mousse une pellicule aqueuse qui permet, entre autres, de diminuer la surface de tension du liquide et de favoriser la propagation de la mousse sur le liquide. Les premières générations d'AFFF contenaient des dérivés du PFOA inclus de façon intentionnelle dans le produit final. Par la suite, les AFFF produits avant 2016 contenaient souvent une certaine quantité de PFAS à chaîne longue qui pouvaient potentiellement se dégrader dans l'environnement en PFOA ou autres PFAA carboxyliques. Les AFFF plus modernes contiennent surtout des PFAS à chaîne courte, mais l'existence de réserves d'AFFF et la durée de conservation de ces

produits font en sorte que les AFFF produits avant 2016 pourraient encore être utilisés à travers le monde pendant plusieurs années (Glüge et al., 2020 ; Wang et al., 2014b).

Il n'existe dans le domaine public aucune source d'information complète détaillant les nombreuses applications historiques ou actuelles du PFOA, bien que certains auteurs ont compilé des listes non-exhaustives en se basant sur diverses sources (Glüge et al., 2020). Parmi les applications listées, notons que le PFOA a été utilisé ou détecté dans les peintures, dans les textiles (incluant les cuirs, les vêtements imperméables, les uniformes pour pompiers, pilotes et travailleurs de la santé, les textiles pour applications maritimes, la tapisserie), dans les vaporisateurs pour cuirs et textiles, dans des produits de nettoyage pour la vitre et la vaisselle, dans des cires (p. ex. à plancher, de ski, de souliers), dans les papiers et cartons en contact avec les aliments, dans les automobiles (p. ex. dans certaines parties du moteur, possiblement dans les sièges pour enfants (Harrad et al., 2019)), dans les cosmétiques et autres produits de soins personnels (p. ex. les produits de maquillage, les crèmes ou lotions à main, les écrans solaires), dans les moquettes, dans des solutions de pesticides etc. (Glüge et al., 2020)

Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

Chez le rat et la souris, l'absorption gastro-intestinale de PFOA est rapide et la biodisponibilité est élevée. Aucune donnée expérimentale n'est disponible pour l'humain. Cependant, plusieurs études laissent croire que la diète (incluant l'ingestion d'eau) est la voie d'exposition principale pour la population générale, et des études épidémiologiques ont démontré des associations entre les concentrations environnementales – telles que dans l'eau – et les concentrations sériques. Des chutes de concentrations sériques ont également été démontrées après l'élimination ou la réduction de l'exposition à de l'eau contaminée (ATSDR, 2021).

Distribution

Le PFOA est fortement lié à l'albumine chez le rat, avec une liaison plasmatique d'environ 98%. L'affinité du PFOA pour l'albumine humaine et l'albumine de rat sont similaires (Han et al., 2012).

Contrairement à plusieurs autres polluants organiques persistants, le PFOA ne s'accumule pas dans le tissu adipeux (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022). Le volume de distribution chez l'animal ne varie pas beaucoup entre les espèces. Il est en moyenne égal ou légèrement inférieur à 0,2 L/kg (Han et al., 2012). Chez le rat, le PFOA se distribue surtout dans le plasma, le foie, et (chez la femelle) le rein (Han et al., 2012 ; Vanden Heuvel et al., 1991). Les estimations de volume de distribution du PFOA chez l'homme proviennent de données animales (De Silva et al., 2021) et d'estimations à partir de données de biosurveillance et de concentrations dans l'eau potable, en assumant une cinétique de premier ordre (Thompson et al., 2010 ; Verner et al., 2016). Très peu d'études ont mesuré les coefficients de distribution sang : tissus chez l'humain (Maestri et al., 2006).

Métabolisme

Le PFOA n'est pas métabolisé, possiblement en raison de la force de la liaison carbone-fluor (Han et al., 2012).

Élimination

Le PFOA subit une élimination rénale et biliaire (Han et al., 2012). La concentration sérique est généralement légèrement plus faible chez la femme que chez l'homme, ce qui s'explique par l'existence de mécanismes d'élimination propres aux femmes, soit les menstruations, la grossesse et l'allaitement (Winkens et al., 2017). Les concentrations sériques sont plus hautes chez les femmes nullipares que chez celles ayant mis des enfants au monde (Ding et al., 2020). Des études épidémiologiques ont permis d'observer une association entre chaque mois d'allaitement et une concentration sérique plus faible de quelques points de pourcentage chez les femmes (~3%, le chiffre exact peut varier selon les études) (Winkens et al., 2017).

Le PFOA subit une élimination rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Il subit également une réabsorption tubulaire. Chez le rat femelle, il y a une sécrétion nette, alors que chez le rat mâle, la souris, le singe et l'humain, il y a une réabsorption nette (Han et al., 2012).

Chez le rat, l'élimination fécale est faible en raison d'une faible élimination biliaire. Chez l'homme, malgré une élimination biliaire beaucoup plus importante que l'élimination rénale nette, l'élimination fécale demeure faible, possiblement en raison d'une circulation entéro-hépatique importante (Fujii et al., 2015 ; Han et al., 2012 ; U.S. EPA, 2023).

La demi-vie varie entre les espèces de façon très importante, et est nettement plus longue chez l'humain que chez les espèces animales (tableau 2). Elle est de quelques heures chez le rat femelle, de quelques jours chez le rat mâle, de quelques semaines chez la souris et le singe, mais est exprimée en termes d'années chez l'humain. La plupart des études utilisant au moins deux concentrations sériques ou plasmatiques ponctuelles ont estimé que la demi-vie chez l'humain se situe entre 1,5 an et 5,1 ans. La valeur de 1,5 an tient également compte de l'exposition de fond, ce qui abaisse d'autant plus la valeur (la demi-vie étant de 1,8 an sans en tenir compte) (ATSDR, 2021 ; Xu et al., 2020). Cela porte à croire que les concentrations sériques sont peu susceptibles de fluctuer de manière significative à court terme. Cette lente élimination du sang chez l'humain peut s'expliquer par plusieurs facteurs (ATSDR, 2021):

- (1) La clairance rénale chez l'humain est extrêmement faible, notamment en raison d'une réabsorption rénale très importante.
- (2) La forte liaison à l'albumine fait en sorte que seule une petite fraction du PFOA se trouvant dans le sang est capable de subir une élimination rénale.
- (3) La clairance biliaire chez l'humain est encore plus faible que la clairance rénale, probablement à cause d'une importante recirculation entéro-hépatique, tel que discuté ci-haut.

La différence importante liée au sexe chez le rat pourrait s'expliquer par l'action d'hormones sexuelles sur des transporteurs.

Tableau 2. Demi-vie du PFOA chez différentes espèces

Espèce	Mâles	Femelles
Rat	4-6 jours	2-4 heures
Souris	22 jours	16 jours
Singe	21 jours	33 jours
Humain	1.5-5.1 ans	

Source : (ATSDR, 2021 ; Fenton et al., 2021 ; Han et al., 2012 ; Xu et al., 2020)

Chez l'animal, des études ont démontré une cinétique non-linéaire avec une augmentation de l'élimination rénale à des doses élevées, ce qui porte à croire qu'il y a une saturation des transporteurs de réabsorption. Les observations chez l'humain avec des expositions environnementales démontrent une relation linéaire entre les doses externe et interne, tout comme chez l'animal lors de l'administration de faibles doses (Health Canada, 2018).

Dans une étude ayant évalué l'association transversale entre les concentrations sériques de PFOA et la fonction rénale dans le cadre de l'enquête NHANES, une baisse de la fonction rénale était associée à une augmentation modeste de la concentration sérique de PFOA dans un premier temps, puis d'une baisse de la concentration avec une altération plus grande de la fonction rénale. Ceci pourrait s'expliquer par une perte de la capacité de réabsorber le PFOA lorsque la maladie rénale est avancée (Jain et Ducatman, 2019).

Exposition

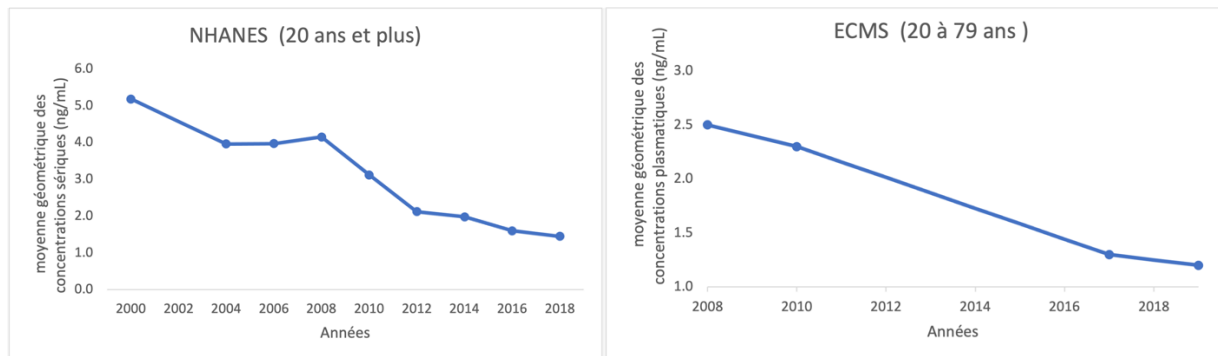
Données de biosurveillance humaine

Les concentrations biologiques de PFOA intègrent toutes les voies d'exposition et tiennent également compte de l'exposition aux précurseurs qui se sont dégradés en PFOA dans le corps. Le PFOA a été détecté dans des échantillons sanguins de la population générale datant des années 1960, et des concentrations sériques ou plasmatiques croissantes ont été observées dans le siècle dernier en Amérique du Nord, en Europe, en Australie et au Japon (EFSA, 2020 ; Nilsson et al., 2023 ; Wang, Park, et Petreas, 2011). Par exemple, dans une étude, la concentration sérique médiane de PFOA chez des femmes de Californie était de 0,27 ng/mL au début des années 1960 (n=40), de 2,71 ng/mL en 1981-1986 (n=30), et

de 2,08 ng/mL en 2009 (n=35) (Wang, Park, et Petreas, 2011). Dans une autre étude (non-longitudinale), la concentration sérique/plasmatique médiane d'échantillons congelés d'Américains faisant partie de la population générale était de 2,3 ng/mL en 1974 (n=178) et de 5,6 ng/mL en 1989 (n=178) (Olsen et al., 2005).

Les concentrations sériques ou plasmatiques de PFOA font partie des mesures faites dans l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), une étude de biosurveillance représentative de la population canadienne, et dans la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), qui est représentative de la population américaine. Comme on peut le voir à la figure 1, les concentrations populationnelles moyennes de PFOA au Canada et aux États-Unis semblent être à la baisse depuis au moins 2008. En général, les études européennes laissent également croire que les concentrations sériques diminuent depuis les années 2000 (EFSA, 2020). Les sources exactes et les voies d'exposition principalement responsables de la concentration sérique élevée avant le début des années 2000 sont incertaines. Certains ont émis l'hypothèse que le déclin observé des concentrations sériques humaines aurait été causé par la diminution de PFOA dans des produits de consommation; cela pourrait expliquer, par exemple, les différences entre le profil de concentrations sanguines de PFAA carboxyliques entre l'humain et la faune (Land et al., 2018). Néanmoins, le PFOA demeure aujourd'hui encore détectable dans le sang de virtuellement toute la population des pays industrialisés (Sunderland et al., 2019). Les concentrations sériques ou plasmatiques de PFOA dans les populations canadienne et américaine sont généralement comparables (figure 1). Elles sont habituellement légèrement plus basses chez les femmes que chez les hommes, et sont généralement plus basses que celles du PFOS par un facteur ≤ 6 (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022 ; Santé Canada, 2021).

Figure 1. Tendances populationnelles de la moyenne géométrique des concentrations sériques ou plasmatiques de PFOA dans les populations canadiennes et américaines.



Gauche : Moyenne géométrique de la concentration sérique de PFOA pour la population américaine âgée de 20 ans et plus, *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2000 et 2003-2018.

Droite : Moyenne géométrique de la concentration plasmatique de PFOA pour la population canadienne âgée de 20 à 79 ans, Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) cycle 1 (2007–2009), cycle 2 (2009–2011), cycle 5 (2016–2017) et cycle 6 (2018–2019).

Sources : (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022), (Health Canada, 2021a)

Sources historiques et actuelles

Les sources de PFAS telles que définies par la *European Chemicals Agency* (c'est-à-dire toute substance avec au moins un groupe aliphatique -CF₃ ou -CF₂-) sont, d'après ce qui est connu, entièrement anthropiques, avec l'exception possible de l'acide trifluoroacétique (c.f. à la section « classification ») (Cousins et al., 2020).

Les inquiétudes en lien avec le PFOA, notamment via la réalisation, à l'aide d'études de biosurveillance, que cette substance était présente dans le sang de la grande majorité des individus ont entraîné une série de mesures ayant mené à une tendance globale à remplacer les PFAS à chaîne longue par des PFAS à chaîne courte. Ces mesures ont débuté lorsque le producteur mondial de PFOA le plus important (3M) a cessé sa production de PFOA entre 2000 et 2002. En 2006, suite à des pressions incluant la possibilité de poursuites criminelles, huit compagnies américaines qui étaient des producteurs majeurs de PFOA, de fluoropolymères ou de fluorotélomères, ont accepté de signer avec l'U.S. EPA un accord visant la réduction de la production et de l'émission de PFOA et de ses précurseurs de 95% d'ici 2010, pour se diriger vers une cessation complète en 2015. Ces objectifs ciblés ont été atteints en 2015 (ATSDR, 2021 ; Buck et al., 2011 ; Cordner et al., 2019 ; Sznajder-Katarzyńska, Surma, et Cieślik, 2019 ; Wang et al.,

2014a). En 2019, le PFOA a été ajouté à l'Annexe A des polluants organiques persistants de la Convention de Stockholm. L'ajout à l'annexe A vise l'élimination de la production et de l'utilisation, avec l'autorisation de certaines exceptions, ainsi qu'une gestion appropriée des déchets (Environment and Climate Change Canada, 2022 ; Stockholm Convention, 2019). Par conséquent, des mesures réglementaires visant à se conformer à la Convention de Stockholm ont commencé à être appliquées par différents pays. Il n'en demeure pas moins que le PFOA demeure présent dans l'environnement de par sa nature persistante.

Des mesures similaires à celles entreprises aux États-Unis ont été appliquées au Canada. Des informations datant de 2004 indiquaient qu'il n'y avait pas de producteur de PFOA au Canada, mais que des quantités entre 0.1 et 10 tonnes de PFOA étaient importées. En 2006, le Canada a émis un plan d'action pour évaluer et gérer le PFOA, incluant des mesures pour empêcher ou réduire l'importation de PFOA et de ses précurseurs. En 2010, le gouvernement a signé un accord pour réduire la présence de PFOA dans les produits commerciaux de 95% en 2010 et pour viser l'élimination en 2015. En 2016, le Canada a introduit dans la législation fédérale la prohibition du PFOA et de ses précurseurs, exception faite du PFOA déjà présent dans des produits fabriqués et de certaines utilisations, telles les mousses extinctrices d'incendie. En 2022, le gouvernement a proposé certaines réglementations du PFOA lui permettant de se conformer à la Convention de Stockholm (Government of Canada, 2022 ; Health Canada, 2018 ; Health Canada, 2021b).

Wang et al. (2014a) ont estimé les émissions globales cumulatives de PFOA et de sels de perfluorooctanoate dans l'environnement (c'est-à-dire dans le sol, l'eau ou l'air) entre 1951 et 2015. Toutefois, de nombreuses suppositions ont dû être faites, ce qui rend les estimations incertaines. De plus, les sources les plus importantes en termes d'exposition humaine ne sont pas nécessairement celles qui produisent les émissions environnementales les plus grandes (Land et al., 2018). Néanmoins, une comparaison avec les estimations de la quantité de PFOA dans la couche superficielle des océans – les océans seraient le puit final de la majorité du PFOA produit – laisse supposer que les sources majeures d'émissions environnementales ont été identifiées (De Silva et al., 2021 ; Wang et al., 2014a ; Wang et al., 2014b). Ces sources peuvent être directes ou indirectes (c.-à-d. via la dégradation en PFOA de précurseurs). Les sources directes quantifiées par Wang et al. (2014a) sont :

1. Le PFOA émis directement dans l'environnement par les manufacturiers lors de son processus de fabrication (290-850 tonnes émises entre 1951 et 2015) (Wang et al., 2014a).

La production de PFOA aurait entraîné une émission dans l'environnement directement à partir des manufactures de 5-10% du PFOA produit (Wang et al., 2014a). L'utilisation commerciale de PFOA a débuté dans les années 1940 (Cordner et al., 2019). Une étude a identifié 16 usines de production majeure de PFOA aux États-Unis dans les années 2000 (Hu et al., 2016). L'information disponible laisse croire qu'avant 2002, le producteur mondial de PFOA le plus important était la compagnie 3M, qui le produisait dans deux ou trois sites aux États-Unis et un site en Belgique. Après 2002, des mesures ont été mises en place par les manufacturiers des pays occidentaux pour grandement réduire les émissions environnementales lors du processus de production. Par contre, d'autres pays avec des réglementations environnementales moins strictes, notamment la Chine, ont aussi augmenté leur production de PFOA après le tournant du siècle (ATSDR, 2021 ; Buck et al., 2011 ; Cordner et al., 2019 ; Sznajder-Katarzyńska, Surma, et Cieślík, 2019 ; Wang et al., 2014a).

2. Le PFOA émis directement dans l'environnement par les manufacturiers lors du processus de fabrication de fluoropolymères (4 500-6 300 tonnes émises entre 1951 et 2015) (Wang et al., 2014a).

Plus de 80% de la quantité totale de PFOA utilisé pour la manufacture de fluoropolymères (sous forme de sel de perfluorooctanoate) aurait été rejeté directement dans l'environnement entre 1951 et 1990 (Wang et al., 2014a). Dans le monde occidental et le Japon, ce pourcentage aurait ensuite graduellement diminué jusqu'à atteindre des niveaux d'environ 70% entre 1990 et 2002 et inférieurs à 2% en 2015. Cependant, dans le reste du monde, ce pourcentage pourrait être resté inchangé jusqu'en 2015. Le PTFE est le fluoropolymère le plus répandu et représentait en 2012 environ 70% du marché mondial de fluoropolymères. Avant 1980, la très grande majorité du PTFE est estimée avoir été produite dans le monde occidental, avec une portion importante en provenance de la compagnie DuPont. En Chine, l'industrie de fluoropolymères s'est très graduellement développée entre les années 1960 et 1990, puis a connu une grande expansion à partir de la fin des années 1990. En 2015, la Chine était déjà le principal producteur mondial de PTFE (Wang et al., 2014a). Une étude a identifié 33 usines de production de fluoropolymères dans le monde en 2002 (De Silva et al., 2021).

3. Les résidus de PFOA émis dans l'environnement lors du traitement ultérieur de ces fluoropolymères (pour une variété d'applications), ou, parfois, lors de leur utilisation ou leur mise au rebut (350-490 tonnes émises entre 1951 et 2015). Il s'agit ici surtout des fluoropolymères produits par dispersion aqueuse, qui contiendraient beaucoup plus de résidus de PFOA/perfluorooctanoate que les fluoropolymères solides (Wang et al., 2014a).
4. Les impuretés provenant de produits à base de fluorure de perfluorooctanesulfonyle (POSF) (environ 1% ou moins des émissions totales de PFOA entre 1951 et 2015) (Wang et al., 2014a).

Le POSF est, via la fluoration électrochimique, le précurseur du PFOS et d'autres molécules pouvant se dégrader en PFOS. Le POSF et le PFOS ne se dégradent pas en PFOA, mais des PFAA carboxyliques, tels que le PFOA, sont présents sous forme d'impuretés dans tous les produits à base de POSF. La production commerciale de ces produits a débuté en 1958, et jusqu'à 2002, ils étaient surtout produits dans le monde occidental, la compagnie 3M ayant été le plus grand producteur avec trois sites aux États-Unis et un en Belgique. En 2002, après des négociations avec l'U.S. EPA, 3M a cessé sa production de PFOS en 2002, en parallèle à son arrêt de production de PFOA (Barboza, 2000 ; Wang et al., 2014a). Des restrictions sur l'importation des PFAA sulfoniques aux États-Unis ont aussi été émises dans les années subséquentes (U.S. EPA, 2009). La production dans le monde occidental est estimée avoir graduellement diminué jusqu'à des niveaux négligeables suite à des efforts réglementaires tels que l'inclusion du POSF et du PFOS à l'annexe B de la Convention de Stockholm en 2009 (Wang et al., 2022), alors qu'une certaine quantité de POSF continue à être produite en Chine (Wang et al., 2014a).

5. Les impuretés provenant de produits à base de fluorotélomères (environ 1% ou moins des émissions totales de PFOA entre 1951 et 2015). (Les fluorotélomères sont décrits plus bas avec les sources indirectes.) (Wang et al., 2014a).

En plus des sources de PFOA mentionnées ci-haut, d'autres sources directes historiques ou actuelles existent pour lesquelles les informations disponibles ne permettent de quantifier les émissions environnementales. En effet, du PFOA aurait pu être potentiellement émis dans l'environnement lors de la manufacture, de l'utilisation ou de la mise au rebut des différents produits à base de PFOA utilisés dans le cadre de nombreuses applications historiques ou récentes (c.f. section « applications »). Par

exemple, les ventes par 3M de PFOA et de ses dérivés autres que pour la production de fluoropolymères totalisaient 6 tonnes/an à la fin des années 1990 (Wang et al., 2014b).

Les sources peuvent également être indirectes, via des précurseurs pouvant se dégrader en PFOA. Cependant, le grand nombre de précurseurs potentiels, le peu d'information disponible sur leur contribution démontrée ou potentielle, et l'existence de plusieurs voies de dégradations possibles rendent les estimations d'émission d'autant plus incertaines. Elles incluent (Buck et al., 2011 ; Wang et al., 2014a ; Wang et al., 2014b) :

1. La dégradation de produits à base de fluorotélomères (environ 0-5% des émissions totales de PFOA entre 1951 et 2015) (Wang et al., 2014a).

Contrairement aux produits à base de PFOA, dont les types et les applications sont relativement bien définis, le nombre de composés chimiques à base de fluorotélomères est vaste et leurs applications industrielles et directement par les consommateurs sont nombreuses. Du PFOA pourrait donc potentiellement être émis dans l'environnement à n'importe quelle étape de vie de ces produits, que ce soit leur manufacture, leur utilisation ou leur mise au rebut. Les fluorotélomères ont de multiples applications, à la fois au niveau des industries et des consommateurs. Par exemple, ils sont utilisés pour conférer des propriétés hydrofuges, oléofuges et antitaches aux textiles, aux papiers et aux cuirs, ainsi que comme surfactants, comme composants des mousses extinctrices d'incendies, et comme adjuvants anti-mousses dans des pesticides à usage répandu (Wang et al., 2014a). La compagnie Dupont est la première à avoir commercialisé le composé parent des fluorotélomères en 1961, et la majeure partie de leur production continuerait à se faire en Occident (États-Unis et Europe de l'Ouest) et au Japon. Alors que les fluorotélomères produits antérieurement contenaient en partie des chaînes de carbones perfluorés longues pouvant se dégrader en PFOA (p. ex. des chaînes 8:2), les mesures réglementaires récentes ont mené à une transition vers des chaînes fluorotélomériques plus courtes, telles que des chaînes 6:2 (Wang et al., 2014a).

2. La thermolyse de fluoropolymères comme le PTFE (quantité émise dans l'environnement inconnue) (Wang et al., 2014b).

Peu de données ont été publiées sur les émissions de PFOA à partir de poêles recouvertes de PTFE lors de la cuisson. Lorsque des fluoropolymères comme le PTFE sont chauffés à une température entre 250-600°C, ils peuvent se dégrader en divers monomères pouvant subir des réactions dans l'atmosphère pour donner lieu à des PFAA carboxyliques tel le PFOA (Wang et al., 2014b). Des émissions élevées de PFOA ont été mesurées dans des situations de surchauffe de poêles vides (Schlummer et al., 2015) à des températures $\geq 250^\circ\text{C}$ pouvant normalement être atteintes au moins de façon temporaire en l'espace de quelques minutes lorsque certaines poêles sont posées à vide à réglage maximal sur une cuisinière (Jhatal et Hostikka, 2021). Dans des études menées par l'industrie, les chercheurs n'ont pas détecté de PFOA émis dans des modèles expérimentaux d'aliments chauffés à 125°C (Powley et al., 2005 ; Washburn et al., 2005). Par contre, d'autres auteurs ont détecté des émissions de PFOA dans des modèles expérimentaux d'aliments chauffés à des températures aussi basses que 100°C pendant 20 minutes (Qiu et Raynie, 2016), avec des quantités émises qui augmentaient avec la température (p. ex. 113 à 290 pg/cm^2 à 175°C pendant 20 minutes) et le temps de cuisson. D'autres ont détecté des émissions dans l'air à partir de poêles chauffées à vide à des températures de cuisson normale (Sinclair et al., 2007). Les émissions pourraient provenir de la thermolyse du PTFE ou, dans certains cas, de résidus de PFOA (Qiu et Raynie, 2016 ; Sinclair et al., 2007). Après avoir revu les études portant sur ce sujet, les NASEM ont conclu que le petit nombre d'études, la petite taille des échantillons, la variation des résultats selon le type de poêle et l'absence de formulation de concentrations dans l'air ou dans l'eau ne permettent pas de formuler de recommandations générales en termes d'interventions pour diminuer l'exposition aux PFAS (NASEM, 2022).

3. La dégradation atmosphérique de certains hydrofluorocarbones ou hydrofluoroéthers, utilisés à partir des années 1990 comme remplacements des chlorofluorocarbones (source potentielle, quantité de PFOA potentiellement émise inconnue) (Wang et al., 2014b).
4. La dégradation de polymères à chaînes latérales fluorées, utilisés entre autres pour leurs propriétés hydrofuges et oléofuges pour les textiles, le cuir et le papier (source potentielle, quantité de PFOA potentiellement émise inconnue) (Wang et al., 2014b).

Milieus environnementaux

L'exposition humaine au PFOA (et aux autres PFAS) est complexe, avec une contribution de chaque milieu difficile à quantifier et qui varie selon les études (NASEM, 2022). Des difficultés méthodologiques incluent les variations interindividuelles dans la diète et dans la composition de la poussière se trouvant dans l'environnement intérieur, ainsi que la présence de précurseurs. De plus, les échantillonnages sont rarement représentatifs de la population nationale. Ceci dit, l'apport par les aliments est typiquement considéré comme étant la source principale d'exposition (Sunderland et al., 2019).

Sols et eaux

Les sols contaminés par le PFOA et autres PFAS incluent les zones agricoles lorsque des boues d'épuration contaminées y sont appliquées, les sites d'enfouissement de déchets et les sites contaminés par des mousses extinctrices d'incendie. Aux États-Unis, 50-60% des boues d'épuration sont utilisées comme engrais pour les zones agricoles, comparativement à 18% au Québec (Perron et Hébert, 2007 ; Venkatesan et Halden, 2013). Le PFOA épuré peut alors s'accumuler dans les plantes et le sol (Sunderland et al., 2019). Les sites contaminés par des mousses extinctrices d'incendie à base de PFAS incluent les bases militaires, les aéroports, les sites d'entraînement de pompiers, et les sites d'incendies associés à des liquides inflammables (De Silva et al., 2021).

Le PFOA et de nombreuses autres PFAS peuvent se retrouver dans les masses d'eau douce, c'est-à-dire les eaux de surface et les eaux souterraines. Ces eaux peuvent être contaminées à partir de PFOA provenant, par exemple, de manufactures émettant du PFOA dans l'eau, de sols contaminés, et de stations d'épuration des eaux usées. Ces dernières peuvent mener à une contamination de l'eau effluente car les méthodes standards ne permettent pas d'éliminer les PFAS et que la biodégradation des précurseurs peut augmenter la concentration relative de PFOA dans l'eau effluente (Hu et al., 2016). L'ingestion d'eau contaminée peut devenir la principale voie d'exposition lorsque la concentration de PFOA y est très élevée, ce qui peut surtout être le cas dans les communautés habitant près des sites contaminés (Sunderland et al., 2019). Cependant, la contamination au PFOA des eaux de surface peut s'étendre à des centaines de kilomètres en aval de la source et donc affecter un grand nombre d'individus (De Silva et al., 2021 ; Sunderland et al., 2019). Aux États-Unis, on estime que l'eau potable de 8% à 22% de la population présente des concentrations combinées de PFOA et de PFOS > 10 ng/L, et

que l'eau potable de 200 millions d'américains présente des niveaux combinés de PFOA et de PFOS > 1 ng/L (Andrews et Naidenko, 2020).

Une étude récente a identifié > 57 000 sites américains suspectés d'être contaminés aux PFAS, dont > 49 000 industries, > 4 000 stations d'épuration des eaux usées, environ 3 500 sites militaires et > 500 aéroports. Cette étude notait que ces chiffres étaient probablement sous-estimés et qu'une contamination devrait être présumée lorsque suspectée à de tels sites en l'absence de données définitives (Salvatore et al., 2022).

Aliments

Tel que mentionné, l'ingestion alimentaire est probablement la principale voie d'exposition au PFOA dans la population générale (De Silva et al., 2021) et est la voie d'exposition la mieux étudiée (NASSEM, 2022). Des études ont noté des associations entre la concentration de PFOA dans le sérum ou plasma et divers aliments. La faune peut être exposée au PFOA via son environnement, avec des niveaux plus élevés lorsque les sites habités sont contaminés (Zodrow, Arblaster, et Conder, 2021). D'autres sources potentielles de contamination des aliments incluent l'utilisation d'eau contaminée et de boues d'épuration (Genualdi et al., 2022). La contamination de la diète des animaux de ferme pourrait contribuer à expliquer la détection de PFOA dans les viandes, œufs et produits laitiers (Sunderland et al., 2019). La source de PFOA et d'autres PFAS dans les aliments n'est pas toujours comprise (Piva et al., 2023). De plus, l'exposition demeure difficile à quantifier, en partie à cause de la difficulté d'obtenir des échantillons représentatifs de la population, du grand nombre de mesures se retrouvant sous le seuil de détection, de la présence de PFAS dans les matériaux en contact avec les aliments, et de l'effet potentiel de la cuisson sur les concentrations de PFAS (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022 ; De Silva et al., 2021). Par exemple, dans une analyse récente par l'EFSA de données européennes de PFAS dans les aliments, 91.3% des mesures étaient sous le seuil de détection pour le PFOA. Dans cette analyse, qui était principalement basée sur des données provenant de trois pays européens, les groupes alimentaires qui contribuaient le plus à l'exposition au PFOA étaient, en ordre d'importance, les poissons et fruits de mer, suivis de près par les œufs et produits à base d'œufs, les viandes et produits de viande, et les fruits et légumes (EFSA, 2020).

Des PFAS peuvent migrer dans les aliments à partir des papiers et cartons en contact avec les aliments. Par exemple, des études ont trouvé des associations entre les concentrations sériques de PFAS et la consommation d'aliments de restauration rapide, ce qui porte à croire qu'il y aurait un transfert à partir des papiers et cartons utilisés par cette industrie (De Silva et al., 2021 ; Sunderland et al., 2019). Une étude récente évaluant le transfert de plusieurs PFAS à partir de plats en papier jetables et de moules à muffins vers certains aliments a estimé une exposition à la combinaison de PFOA/PFNA pouvant atteindre 0.15 ng/kg/jour chez l'adulte et 0.45 ng/kg/jour chez l'enfant, ainsi qu'une exposition beaucoup plus haute pour la somme des PFAS, qui pouvait inclure des précurseurs de PFOA (Lerch, Nguyen, et Granby, 2022). Les PFAS utilisées pour traiter ces matériaux de contact contiennent traditionnellement des PAP et/ou des FTOH, qui sont des précurseurs de PFOA, mais dont la composition peut varier et n'est pas nécessairement connue. La présence et le degré de migration dépendent de facteurs environnementaux (p. ex. la température ambiante ou de cuisson, la durée et l'étendue du contact), des propriétés du matériel de contact (p. ex. le poids moléculaire des PFAS) et des aliments (p. ex. la proportion d'eau et de graisses, la présence d'émulsifiants). Du PFOA pourrait également être libéré durant la cuisson par les ustensiles recouverts de PTFE (cf. section « Sources historiques et actuelles »). Tous ces facteurs contribuent à la difficulté à quantifier l'exposition via les aliments (Lerch, Nguyen, et Granby, 2022).

Air extérieur

Même si Le PFOA sous sa forme anionique n'est pas volatile, la majorité des précurseurs de PFOA étudiés sont des substances neutres volatiles qui peuvent être transportées par l'air sur de longues distances, avant de se déposer dans des régions éloignées des sources de pollution. Le transport et la dégradation atmosphérique de ces précurseurs pourraient expliquer la majorité du PFOA dans les régions éloignées tel l'Extrême-Arctique. Dans les communautés vivant proche de sites contaminés, des émissions industrielles de PFOA dans l'air peuvent être responsables de la contamination locale des sources d'eau potable par déposition. La contribution de l'inhalation de l'air extérieur à l'exposition de ces communautés est plus difficile à estimer (De Silva et al., 2021 ; Sunderland et al., 2019).

Poussière, air intérieur et produits de consommation

Le PFOA et ses précurseurs volatiles peuvent également se retrouver dans l'air intérieur à de plus hautes concentrations que dans l'air extérieur, et le PFOA peut être retrouvé dans la poussière. Toutefois, ces

expositions sont difficiles à caractériser en raison de difficultés méthodologiques. Par exemple, pour la poussière, les taux d'ingestion sont incertains et il est difficile de tenir compte de la variété d'environnements intérieurs. Pour l'inhalation, les taux de conversion des précurseurs en PFOA sont incertains. Néanmoins, des associations entre la concentration de PFOA ou de ses précurseurs dans l'air et/ou dans la poussière et la concentration sanguine ou sérique de PFOA ont été observées. Certaines études ont aussi trouvé que l'ingestion de poussière et l'inhalation pouvaient, dans certains scénarios, être des voies d'exposition plus importantes que l'alimentation (De Silva et al., 2021 ; Sunderland et al., 2019).

Dans leur évaluation récente des approches possibles pouvant réduire l'exposition de la population générale aux PFAS, les NASEM ont noté que la contribution à l'exposition provenant de l'utilisation de produits par les consommateurs est inconnue mais pourrait être importante, et varierait probablement grandement entre individus (NASEM, 2022). Les auteurs d'une étude américaine ont mesuré la concentration de PFOA dans 95 produits de consommation achetés entre 2007 et 2011 localement ou en ligne. Une tendance temporelle à la baisse importante était présente. Les concentrations médiane et maximale de PFOA étaient de 16 et 6750 ng/g, respectivement. Un tiers des papiers de contact avec les aliments avaient des concentrations de PFOA > 1 000 ng/g, environ 15% des produits d'entretien de tapis et tapisseries avaient des concentrations > 1 000 ng/g (produits commerciaux) ou 500 ng/g (produits ménagers), et environ 15% des vêtements, textiles et tapisseries traités avaient des concentrations > 200 ng/g (Liu et al., 2014). Une étude japonaise a mesuré des concentrations élevées de PFOA (de l'ordre de centaines de ng/g ou plus) dans plusieurs produits cosmétiques et écrans solaires (Fujii, Harada, et Koizumi, 2013). Ces exemples démontrent que le PFOA est présent dans de nombreux produits de consommation.

Une étude de 2012 menée par Franko et al. (2012) porte à croire que le coefficient de perméabilité de l'épiderme humain pour le PFOA protoné est trois ordres de grandeur plus grand que celui pour la forme ionique du PFOA, habituellement considéré comme négligeable (Fasano et al., 2005). Cependant, les auteurs ont conclu à une absorption cutanée négligeable pour le PFOA présent aux faibles concentrations habituellement retrouvées dans l'environnement, puisque le PFOA serait alors sous forme ionisé, les concentrations de PFOA habituelles n'étant pas suffisamment élevées pour dépasser les capacités tampon du *stratum corneum* (Franko et al., 2012). L'absorption cutanée de PFOA demeurerait donc une voie d'exposition mineure pour la population générale (Lorber et Egeghy, 2011).

Toutefois, certaines études récentes évaluant l'exposition par absorption cutanée au PFOA dans la poussière et les produits cosmétiques ont utilisé le coefficient de perméabilité de Franko et al. pour la forme protonée du PFOA afin d'estimer le taux d'absorption cutané, qui pouvait, pour certains scénarios, s'avérer être supérieur à l'apport quotidien par la diète (Schultes et al., 2018 ; Zheng et al., 2020). Par conséquent, la contribution de l'absorption cutanée à l'exposition de la population générale au PFOA est un point qui demeure à être clarifié.

Exposition des enfants

Les enfants ont un profil d'exposition qui diffère de celui des adultes. De plus, le fœtus et l'enfant semblent être plus sensibles aux effets néfastes du PFOA que l'adulte (ATSDR, 2021 ; U.S. EPA, 2016 ; U.S. EPA, 2022c), et l'exposition en bas âge pourrait entraîner des effets se manifestant plus tard dans la vie (Winkens et al., 2017).

Grossesse

Le PFOA traverse le placenta. De bonnes corrélations positives ont été retrouvées entre les concentrations sériques de la mère et du cordon ombilical. Le ratio de concentration sérique cordon/mère est légèrement en-dessous de l'unité dans la plupart des études (Winkens et al., 2017).

Allaitement

Le PFOA est excrété dans le lait maternel. Le ratio de concentration lait/sérum a été estimé à 0.07 en moyenne à partir de quelques études, mais variait quelque peu d'une étude à l'autre (LaKind et al., 2022). La concentration plasmatique à 6 mois de l'enfant qui allaite a été estimée être 4 fois (valeur médiane) plus grande que celle de la mère au moment de l'accouchement. Pour les enfants allaités durant une année complète, la concentration sérique de PFOA atteint un pic entre 6 mois et un an, puis baisse graduellement (Verner et al., 2016). Après le sevrage, la proportion de PFOA provenant de la mère (via le transfert placentaire et le lait maternel) diminue progressivement alors que la proportion provenant de sources non-maternelles augmente progressivement. Cependant, l'influence de l'apport de PFOA par l'allaitement reste un contributeur important aux concentrations sériques pendant plusieurs années après le sevrage. Ceci a été démontré par modélisation pour des enfants de 3 ans

(Verner et al., 2016) et à l'aide de la régression dans des études épidémiologiques (Gyllenhammar et al., 2019 ; Kingsley et al., 2018a ; Wu et al., 2015).

Exposition par des sources non-maternelles

Peu d'études ont quantifié l'exposition des enfants au PFOA provenant de sources non-maternelles (Balk et al., 2019 ; Winkens et al., 2017). Cependant, on estime qu'elle diffère de l'exposition des adultes. En effet, les taux (ajustés au poids corporel) d'ingestion d'aliments, d'eau et de poussière ainsi que les taux d'inhalation sont à leurs plus hauts niveaux pendant la petite enfance, puis diminuent progressivement pour atteindre des taux se rapprochant des ceux des adultes à partir de l'âge de 16 ans (Winkens et al., 2017). L'EFSA a estimé l'exposition alimentaire au PFOA des Européens en fonction de l'âge. Dans le scénario le plus probable, l'exposition alimentaire au PFOA ajustée au poids chez les nourrissons, les enfants de 1 à 2 ans et les enfants de 3 à 10 ans serait environ 1,1-1,5 fois, 2,2-2,3 fois, et 1,6-1,7 fois plus élevée, respectivement, que chez les adultes. Les différences étaient encore plus importantes en comparant le 95^{ème} centile de l'apport des enfants à l'apport moyen des adultes, avec des apports chez les enfants qui étaient 3,2, 4,9 et 3,6 fois plus élevés, respectivement, que chez les adultes (EFSA, 2020). D'autres auteurs ont trouvé que l'ingestion de poussière était une voie d'exposition au PFOA généralement plus importante pour les enfants que pour les adultes, avec des niveaux d'exposition qui pouvaient approcher ou même dépasser l'apport alimentaire. L'exposition des enfants aux précurseurs de PFOA par inhalation pourrait être plus élevée qu'on ne le pensait (Winkens et al., 2017).

Effets sur la santé humaine

Le Comité C8 - le PFOA étant parfois appelé « C8 » puisqu'il contient 8 carbones – a étudié les effets sur la santé de la contamination au PFOA de la région de la *Mid-Ohio Valley* (une région le long de la rivière de l'Ohio à la frontière des états de l'Ohio et de la Virginie Occidentale) suite à des décharges industrielles depuis 1950 par l'usine de DuPont à Parkersburg, en Virginie de l'Ouest. Il s'agissait d'une étude épidémiologique indépendante de 69 000 participants. Le Comité a identifié six pathologies probablement en lien avec l'exposition au PFOA, soit une augmentation du taux de cholestérol et des risques de colite ulcéreuse, de maladie thyroïdienne, de cancers testiculaire et rénal et d'hypertension gestationnelle (Steenland et al., 2020 ; Wang et al., 2014a).

Les NASEM ont publié en 2022 des lignes directrices cliniques pour guider les soins des enfants et des adultes exposés au PFAS. Pour les adultes, les NASEM indiquent qu'il existe suffisamment de preuves pour conclure à une association entre l'exposition aux PFAS, y compris le PFOA, et la diminution de la réponse immunitaire aux vaccins, la dyslipidémie et une augmentation du risque de cancer du rein; il existe également des preuves limitées ou suggestives d'une association entre l'exposition aux PFAS et les anomalies thyroïdiennes, l'augmentation des concentrations sanguines d'enzymes hépatiques, et une augmentation du risque de cancer des testicules et du sein, d'hypertension gestationnelle et/ou de pré-éclampsie, et de colite ulcéreuse. Pour les enfants, le rapport des NASEM indique qu'il existe suffisamment de preuves pour conclure à une association entre l'exposition aux PFAS, y compris le PFOA, et la diminution de la réponse immunitaire aux vaccins, la dyslipidémie et la diminution de la croissance infantile/fœtale ; il existe aussi des preuves limitées ou suggestives d'une association entre l'exposition aux PFAS et les anomalies thyroïdiennes (NASEM, 2022).

Valeurs-guides d'exposition fédérales canadiennes et américaines

Nous avons identifié 4 VGE spécifiques au PFOA publiés par trois organismes réglementaires nationaux nord-américains (Santé Canada, la U.S. EPA et l'ATSDR), dont une VGE provisoire émise par l'U.S. EPA en 2022. Bien que certains de ces organismes ont, dans le cadre de la dérivation de leur VGE, évalué les études soutenant un effet cancérigène du PFOA, aucun n'a basé sa VGE sur les effets cancérigènes. Par conséquent, les VGE que nous avons retenues sont toutes en lien avec effets sur la santé autre que le cancer. Ces VGE sont détaillées dans le tableau 3.

U.S. EPA

Aux États-Unis, les services publics d'eau potable sont réglementés grâce à la *Safe Drinking Water Act*. Cette Loi fédérale permet à l'U.S. EPA de publier des concentrations maximales de contaminants dans l'eau potable qui font force de loi, soit les *Maximum Contaminant Level*, et d'autres qui ne font pas force de loi mais qui permettent de guider les autorités publiques, soit les *Drinking Water Health Advisory* (ou simplement « *Health Advisory* »). Ces concentrations maximales dans l'eau potable sont dérivées à partir de VGE (appelées « doses de référence » (RfD)) jugées ne pas être associées à des effets adverses populationnels cancérigènes ou non-cancérigènes. L'U.S. EPA a émis en 2016 une *Health Advisory* pour le PFOA et le PFOS de 70 ng/L pour la somme de ces deux contaminants (Andrews et Naidenko, 2020 ;

Cordner et al., 2019 ; Kieskamp et al., 2018). Cette *Health Advisory* était basée sur une VGE de 20 ng/kg/jour pour le PFOA; cette VGE a été dérivée à partir d'une étude chez des souris exposées durant la grossesse et dans laquelle les souriceaux exposés durant la grossesse et l'allaitement ont développé des effets développementaux (Lau et al., 2006). Le processus de dérivation de cette VGE est détaillé dans le tableau 3.

À chaque 5 ans, la *Safe Drinking Water Act* requiert que l'U.S. EPA détermine si elle cherchera à réglementer de nouvelles substances afin de leur attribuer un *Maximum Contaminant Level* et/ou d'imposer des mesures obligatoires pour réduire leur concentration dans l'eau potable. Or, depuis 1996, l'U.S. EPA s'est engagé à long terme à développer de telles réglementations pour seulement deux substances : le PFOA et le PFOS. La demande pour ces deux substances a été soumise en mars 2021 (Cordner et al., 2019 ; Humphreys, 2022). En 2022, l'U.S. EPA a émis une *Health Advisory* intérimaire de 0.004 ng/L pour le PFOA (U.S. EPA, 2022b) basée sur une VGE provisoire de 0.0015 ng/kg/jour. Cette VGE a été dérivée à partir d'une étude épidémiologique démontrant une diminution de la réponse au vaccin du tétanos chez des enfants de 7 ans pour qui la concentration sérique de PFOA avait été mesurée à 5 ans. L'U.S. EPA anticipe proposer une réglementation faisant force de loi pour le PFOA d'ici mars 2023, et anticipe la finaliser en automne 2023 (U.S. EPA, 2022c). Le processus de dérivation de la VGE provisoire est détaillé dans le tableau 3.

ATSDR

L'ATSDR est un organisme fédéral américain qui évalue et aide à réduire ou prévenir l'exposition à des substances dangereuses aux sites contaminés par des déchets dangereux. Afin de faciliter le dépistage et l'identification des problèmes de santé liés à la contamination des sites de déchets dangereux, dont les PFAS, l'ATSDR dérive des VGE (appelées « niveaux de risque minimal » (MRL)). Ces MRL ont un objectif d'évaluation du risque mais ne servent pas à dicter si une action de nettoyage est nécessaire ou non (ATSDR, 2018). De plus, l'ATSDR mène des activités de biosurveillance dans certaines communautés qui ont été exposées aux PFAS pour documenter les niveaux biologiques et aider à orienter les activités d'évaluation et de réduction de l'exposition (ATSDR, 2022). En 2021, L'ATSDR a émis une MRL de 3 ng/kg/jour basée sur une étude de souris exposées durant la gestation et dans laquelle la progéniture exposée via la grossesse et l'allaitement avait des anomalies osseuses à l'âge adulte (Koskela et al., 2016). Le processus de dérivation de cette VGE est détaillé dans le tableau 3.

Santé Canada

Au Canada, des recommandations concernant les concentrations maximales acceptables de contaminants dans l'eau potable sont émises par le Sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable formé de représentants de toutes les provinces et territoires et de Santé Canada; des représentants de Santé Canada jouent également le rôle de conseillers scientifiques pour ce comité. Les recommandations sont basées sur la dérivation d'une VGE jugée protectrice contre les effets adverses cancérigènes ou non-cancérigènes. Ces recommandations servent de normes nationales pour l'eau potable provenant de toutes sources, mais ne font force de loi que dans les secteurs de compétence fédérale. Par contre, la plupart des provinces et territoires établissent leurs propres normes de qualité de l'eau potable en se basant sur ces recommandations (Health Canada, 2011).

En 2018, Santé Canada a établi une concentration maximale acceptable dans l'eau potable de 200 ng/L pour le PFOA. De plus, la somme des indices de danger (défini comme le ratio de la concentration observée de PFOA dans une population donnée sur la concentration maximale acceptable) pour le PFOA et le PFOS ne devait pas dépasser l'unité (Health Canada, 2018). La concentration maximale du PFOA est basée sur une VGE (appelée « apport quotidien tolérable » (AQT)) de 21 ng/kg/jour dérivée à partir d'une étude sous-chronique de rongeurs adultes ayant développé des changements hépatiques (Perkins et al., 2004). Le processus de dérivation de cette VGE est détaillé dans le tableau 3.

En 2023, Santé Canada a proposé une concentration maximale dans l'eau potable de 30 ng/L pour la somme des PFAS détectés. L'approche utilisée se veut une de précaution. Cette valeur n'est pas basée sur une approche traditionnelle axée sur la santé, notamment en raison de l'évolution rapide de la science et de la complexité d'établir des VGE pour chaque PFAS détectable. Plutôt, cette valeur est basée sur l'efficacité des méthodes actuelles de traitement de l'eau, les seuils de détection de PFAS des méthodes d'analyse présentement disponibles, et des données canadiennes de surveillance. La proposition de Santé Canada est présentement en cours d'examen à l'externe par des pairs (Health Canada, 2023).

Tableau 3. Dérivation de VGE spécifiques au PFOA par des agences réglementaires nationales canadiennes et américaines

Organisation (année)	U.S. EPA (2016) (RfD) (U.S. EPA, 2016)	ATSDR (2021) (MRL) (ATSDR, 2021)	U.S. EPA (2022) (RfD provisoire) (U.S. EPA, 2022c)	Santé Canada (2018) (AQT) (Health Canada, 2018)
Description de l'étude critique sélectionnée par l'agence réglementaire				
Étude critique	(Lau et al., 2006)	(Koskela et al., 2016)	(Budtz-Jørgensen et Grandjean, 2018 ; Grandjean et al., 2012)	(Perkins et al., 2004)
Espèce, souche	Souris CD-1	Souris C57BL/6	Humain	Rat CrI:CD BR
Sexe	Femelles enceintes et progéniture	Femelles enceintes et progéniture	Mâles et femelles	Mâles
Voie et période d'exposition	Mères exposées oralement aux jours de gestation 1 à 17	Mères exposées oralement aux jours de gestation 1 à 17	Exposition environnementale (basée sur les concentrations sériques d'enfants de 5 ans)	Exposition orale pour 13 semaines à partir du ~41 ^{ème} jour de vie
Effet critique	Réduction de l'ossification des phalanges proximales et puberté accélérée chez les mâles	Altérations du squelette de la progéniture ayant atteint l'âge adulte	Diminution de la concentration d'anticorps spécifiques au vaccin contre le tétanos (chez des enfants de 7 ans)	Hypertrophie hépatocellulaire
Valeurs				
POD	1 mg/kg/jour (LOAEL)	0.3 mg/kg/jour (LOAEL)	0.17 ng/mL sérum (BMDL ₅)	0.05 mg/kg/jour (BMDL ₁₀)
Équivalent humain du POD (µg/kg/jour)	5.3	0.821	1.5 x 10 ⁻⁵	0.521
Facteurs d'incertitude	300 – Total 3 - interespèces 10 - interindividuel 10 - LOAEL-à-NOAEL	300 – Total 3 - interespèces 10 - interindividuel 10 - LOAEL-à-NOAEL	10 - Total 10 - interindividuel	25 - Total 2.5 - interespèces 10 - interindividuel

VGE (ng/kg/jour)	20 (RfD)	3 (MRL)	0.0015 (RfD provisoire)	21 (AQT)
-----------------------------	-------------	------------	----------------------------	-------------

(Voir le **tableau S1** pour une explication des méthodes utilisées par chaque agence pour dériver le POD_{HED} à partir du POD)

Abbréviations : LOAEL = dose minimale entraînant un effet néfaste observé (anglais : *lowest-observed-adverse-effect level*); NOAEL = dose sans effet néfaste observable (anglais : *no observed adverse effect level*); VGE = valeur-guide d'exposition; RfD = dose de référence; MRL = niveau de risque minimal; POD = point de départ; AQT = apport quotidien tolérable. $BMDL_{10}$: borne inférieure de l'intervalle de confiance de 95% de la dose repère (BMD_{10}), c'est-à-dire de la dose ou de la concentration associée à un changement de la réponse adverse de 10% par rapport à la réponse dans un groupe contrôle.

Équivalents de biosurveillance

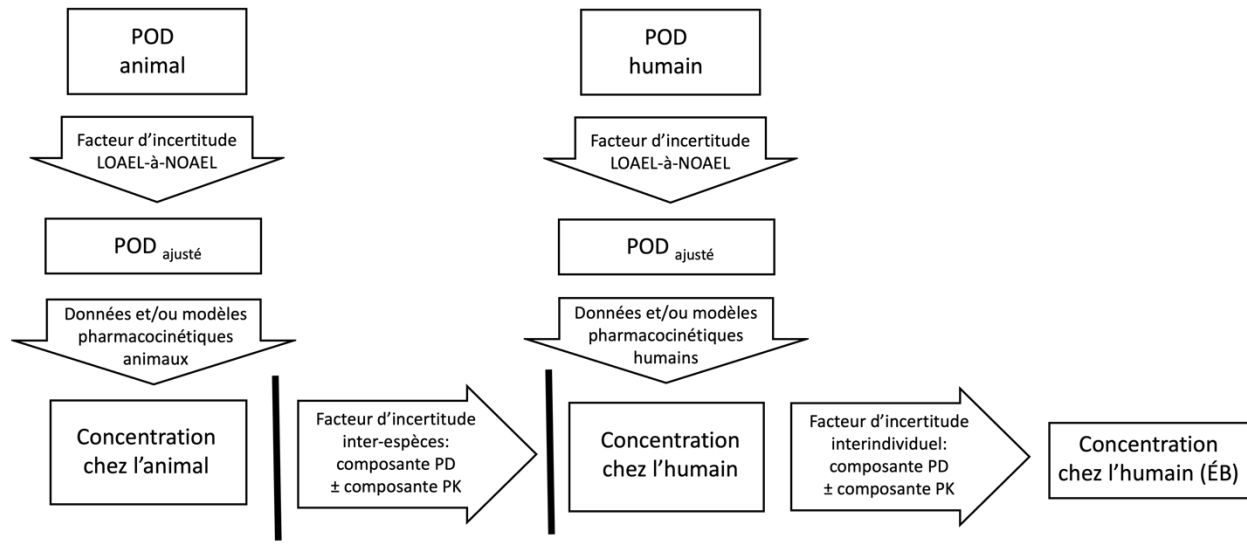
Définition

Les ÉB sont définis comme la concentration ou l'intervalle de concentration dans un milieu biologique donné (par exemple, le sang) d'un produit chimique – ou d'un biomarqueur permettant d'évaluer l'exposition à ce produit chimique – qui est compatible avec une VGE existante. Les ÉB sont généralement dérivés pour plusieurs VGE existantes pour permettre une comparaison en parallèle (Hays et al., 2008 ; Hays et al., 2012 ; LaKind et al., 2008). Des ÉB ont été établis pour plusieurs composés (Hays et Aylward, 2012 ; Nakayama et al., 2023).

Méthode de dérivation

La dérivation d'ÉB se fait selon les lignes directrices publiées à cet effet (Hays et al., 2008). Elle est réalisée à l'aide de données et/ou de modèles pharmacocinétiques animaux et/ou humains spécifiques à la substance chimique, ainsi qu'à l'aide de facteurs d'incertitude. L'algorithme de dérivation des ÉB est présenté à la figure 2. Selon ces lignes directrices, la dérivation d'un ÉB se fait à partir du point de départ choisi par l'agence réglementaire pour calculer la VGE. Le processus de dérivation relie le point de départ choisi par l'agence réglementaire pour calculer la VGE (et non pas directement avec la VGE) avec l'ÉB.

Figure 2. Algorithme de dérivation des ÉB.



Les deux lignes noires indiquent que l'on peut utiliser des données pharmacocinétiques animales (ligne de gauche) ou humaines (ligne de droite) pour dériver une concentration pour un autre biomarqueur. Voici deux exemples :

(a) nous pourrions utiliser des données et/ou modèles pharmacocinétiques humains (ligne de droite) pour dériver une concentration chez les mères à partir de la concentration chez l'enfant ;

(b) nous pourrions tenir compte des différences dans les coefficients de partage tissulaire entre les espèces pour dériver l'ÉB en utilisant des coefficients de partage provenant de données pharmacocinétiques animales (ligne de gauche) et humaines (lignes de droite).

Abbréviations : LOAEL = *Lowest-observed-adverse-effect level*; NOAEL = *No-observed-adverse-effect level*; POD = point de départ ; PD = pharmacodynamique ; PK = pharmacocinétique.

Source : représentation des informations présentées par (Hays et al., 2008)

Interprétation des ÉB

Les ÉB ne sont pas destinés à des fins de diagnostic individuel ou même populationnel. Ils ont plutôt comme objectif d'aider à dépister et prioriser les besoins d'évaluation et de gestion de risques. Les ÉB ne sont pas des valeurs précises permettant de distinguer un seuil de concentration au-dessous duquel il n'y a pas d'effets adverses. Les ÉB sont soumis aux mêmes contraintes que leurs VGE sous-jacentes. Par ailleurs, les ÉB doivent être considérés comme des valeurs temporaires qui doivent être mises à jour ou remplacées si leur VGE correspondante est mise à jour ou remplacée, ou si de nouvelles données permettant une amélioration significative des méthodes de dérivation des ÉB deviennent disponibles.

Une discussion approfondie des aspects interprétatifs et communicationnels du ÉB est présentée dans Lakind et al. (2008).

Objectifs

Des préoccupations liées à l'exposition quasi-universelle au PFOA dans plusieurs pays occidentaux et à la toxicité associée au PFOA ont mené de nombreux organismes réglementaires à établir des VGE basées sur les effets sur la santé (p. ex. la RfD de l'U.S. EPA de 2016, la RfD provisoire de 2022 de l'U.S.EPA, la MRL de l'ATSDR et l'AQT de Santé Canada). Par contre, une comparaison de ces VGE à des mesures environnementales de l'exposition n'est pas une approche à privilégier car l'exposition environnementale du PFOA est complexe et difficile à estimer. Par ailleurs, ces VGE, exprimées en termes de dose ou de concentration externe, ne peuvent pas être directement comparées aux concentrations sériques ou plasmatiques mesurées dans le cadre d'enquêtes de biosurveillance.

Une alternative est de comparer des concentrations sériques ou plasmatiques mesurées dans le cadre d'enquêtes de biosurveillance – mesures qui intègrent toutes les voies d'exposition – à des valeurs-guides basées sur la santé et exprimées en termes de concentration sérique ou plasmatique. À notre connaissance, des valeurs-guides plasmatiques ou sériques ont été émises par trois organismes : la HBM-C (qui a émis les valeurs de l'HBM-I et de l'HBM-II), les NASEM et l'EFSA (qui a dérivé une concentration dans le sérum maternel correspondant à sa VGE pour la somme du PFOA et du PFNA). Or, les valeurs de l'HBM-I et de l'HBM-II et celles des NASEM ont été mises de l'avant par des agences à l'international et ne peuvent être utilisées pour évaluer le risque sur la base d'une VGE locale spécifique. Quant à la valeur de l'EFSA, la VGE à laquelle elle se rapporte diffère des VGE nord-américaines. Ces valeurs existantes ne permettent donc pas d'interpréter les valeurs de biosurveillance dans le contexte de VGE spécifiques établies par les agences réglementaires canadiennes et américaines.

Un outil permettant l'interprétation des données de biosurveillance en fonction du risque pour la santé tel que basé sur les VGE est la dérivation d'ÉB propres à chaque VGE. Cette approche n'a pas été utilisée précédemment pour le PFOA. Les objectifs de ce mémoire étaient donc les suivants :

1. Dériver des ÉB pour le PFOA pour les VGE provenant d'organismes nord-américains nationaux.
2. Comparer ces ÉB à des données de biosurveillance populationnelles canadiennes et américaines.

Méthodes

Nous avons dérivé des ÉB pour le PFOA à l'aide des lignes directrices de Hays et al. (2008). La dérivation d'ÉB nécessite généralement le respect de trois conditions (Hays et Aylward, 2012 ; Hays et al., 2008). Il doit exister :

- (1) des VGE basées sur la santé et ciblant la population générale.
- (2) un biomarqueur (p. ex., la concentration sérique de PFOA) permettant de quantifier l'exposition. Il devrait être spécifique pour le(s) paramètre(s) toxicologique(s) d'intérêt. Des méthodes analytiques fiables doivent exister.
- (3) suffisamment de données pharmacocinétiques pour permettre la traduction des VGE en concentrations biologiques du biomarqueur à l'état d'équilibre.

Les VGE sélectionnées pour la détermination d'ÉB pour le PFOA ainsi que les méthodes de dérivation de ces VGE ont été discutées dans l'introduction. Les deux conditions restantes pour la dérivation d'ÉB pour le PFOA sont détaillées dans les sections suivantes.

Biomarqueurs et mesures de dose

Choix de l'analyte

Le PFOA lui-même peut être utilisé comme analyte, pour les trois raisons suivantes :

Premièrement, le PFOA n'est pas métabolisé dans le corps humain. Il reste toutefois que la contribution indirecte des précurseurs (p. ex. le FTOH 8:2, le monoPAP 8:2, le diPAP 8:2) aux concentrations sanguines de PFOA n'a pas été quantifiée de manière adéquate ; des défis incluent la compréhension du métabolisme *in vivo* et les précurseurs encore non-identifiés (De Silva et al., 2021). Bien que la contribution des précurseurs de PFOA aux concentrations sanguines PFOA ait traditionnellement été considérée comme étant minime, elle pourrait être importante dans certains scénarios (ATSDR, 2021 ; Gebbink, Berger, et Cousins, 2015 ; Poothong et al., 2020 ; Schlummer et al., 2013 ; Shoeib et al., 2011).

Par conséquent, la présence de précurseurs peut diminuer quelque peu la spécificité du PFOA en tant que biomarqueur.

Deuxièmement, la demi-vie du PFOA de l'ordre d'années chez l'humain (ATSDR, 2021 ; Xu et al., 2020) porte à croire que les concentrations sériques sont peu susceptibles de fluctuer de manière significative à court terme.

Troisièmement, le PFOA existe sous forme d'isomères linéaires et ramifiés. Ces isomères auraient des propriétés pharmacocinétiques différentes (p. ex. les isomères ramifiés sont préférentiellement excrétés dans les urines (Zhang et al., 2013). Les isomères ramifiés de PFOA représentent toutefois une proportion mineure de la charge corporelle totale de PFOA dans la population générale canadienne et américaine. Par exemple, dans la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), le pourcentage médian d'isomères ramifiés de PFOA (par rapport à la concentration sérique totale de PFOA) était de 4% en 1999-2000 et de 0% en 2007-2008 (Kato et al., 2011). Dans NHANES 2013-2014, de très faibles concentrations (0,2 ng/mL) de PFOA ramifié ont été détectées chez 10%, 5% et 10% des individus de 3-5 ans, 6-11 ans et 12 ans et plus, respectivement. Dans NHANES 2017-2018, de telles concentrations ont été détectées chez 5 % des Américains âgés de 12 ans et plus (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022 ; Ye et al., 2018). De plus, les concentrations de PFOA sont typiquement rapportées sans différencier entre les isomères linéaires et ramifiés.

Choix de la matrice biologique

La concentration de PFOA dans le sang est le biomarqueur standard d'exposition dans les études toxicologiques animales, les enquêtes de biosurveillance et les études épidémiologiques. Les trois matrices (sang total, plasma et sérum) peuvent être utilisées pour mesurer le PFOA, le sérum étant le plus fréquemment sélectionné. Trois études chez l'homme (n = 7 à 58) ont trouvé un rapport de PFOA sérum/sang total ou plasma/sang total d'environ 2:1 (Ehresman et al., 2007 ; Hanssen et al., 2013 ; Poothong et al., 2017) et un rapport sérum/plasma d'environ 1:1 (Ehresman et al., 2007 ; Poothong et al., 2017). Une petite étude (n = 5) a trouvé un rapport plasma/sang médian de 1,4 (Kärrman et al., 2006). Une autre étude (n = 60) (Jin et al., 2016) a trouvé un rapport de 1,3, bien que la corrélation entre les taux sanguins et plasmatiques de PFOA était plus faible que dans les quatre études précédemment citées (« rho » de Spearman= 0,53, contre le « r » de Pearson ou le « rho » de Spearman > 0,9,

respectivement). Par conséquent, la majorité des études laissent croire que la distribution du PFOA dans les globules rouges chez l'homme est limitée, voire absente. Ceci est également soutenu par des études animales (ATSDR, 2021 ; Kudo et al., 2007).

L'urine, les cheveux et les ongles sont d'autres matrices potentielles permettant un échantillonnage non invasif. Bien que prometteuses, plusieurs obstacles empêchent actuellement leur utilisation comme matrices pour les biomarqueurs de PFOA. En raison de la faible clairance rénale, la concentration de PFOA dans l'urine est beaucoup plus faible que dans le sérum, ce qui rend difficile l'obtention de limites de détection suffisamment faibles pour quantifier l'exposition de la population générale (Worley et al., 2017). Néanmoins, les progrès analytiques ont augmenté la fréquence de détection de PFOA urinaire dans certaines études qui ont échantillonné la population générale, parfois avec une forte corrélation sérum-urine (Chen et al., 2022). Avant que l'urine puisse être utilisée comme biomarqueur, la forte corrélation entre les taux sériques et urinaires doit être reproduite, et le problème des variations dans les seuils de détection et dans les ratios de PFOA sérum/urine doit être abordé. De façon similaire, les concentrations de PFOA dans les cheveux et les ongles sont caractérisées par des niveaux de détection variant d'une étude à l'autre et des corrélations avec les concentrations sanguines qui sont statistiquement faibles ou non-significatives.

Le tableau 4 résume les avantages et les inconvénients des biomarqueurs potentiels pour le PFOA. Les études qui ont évalué le rôle des concentrations de PFOA dans l'urine, les cheveux et les ongles en tant que biomarqueurs d'exposition sont répertoriées dans les tableaux S2 à S4. Les ÉB n'ont été dérivés que pour les concentrations de PFOA dans le sérum, en supposant une équivalence avec les concentrations de PFOA dans le plasma.

Tableau 4. Résumé des biomarqueurs potentiels.

Analyte	Matrice	Avantages	Désavantages
PFOA	Sang (sang total, sérum ou plasma)	<ul style="list-style-type: none"> • Spécifique • Stable • Considéré comme étant fortement en lien avec les concentrations tissulaires cibles 	Invasif : nécessite une prise de sang
PFOA	Urine	<ul style="list-style-type: none"> • Spécifique • Stable • Échantillon facile à obtenir 	<ul style="list-style-type: none"> • La fréquence de détection varie d'une étude à l'autre • Non directement lié aux concentrations tissulaires cibles. • La corrélation urine-sérum varie d'une étude à l'autre et n'est généralement pas assez élevée pour permettre une utilisation comme biomarqueur. • Le ratio de concentration sérum/urine n'a pas été adéquatement caractérisé
PFOA	Cheveux, ongles	<ul style="list-style-type: none"> • Spécifique • Stable • Échantillon facile à obtenir 	<ul style="list-style-type: none"> • La fréquence de détection varie d'une étude à l'autre • Non directement lié aux concentrations tissulaires cibles. • La corrélation avec les concentrations sériques de PFOA est faible. • Les ratios de concentration sérum/cheveux et sérum/ongles n'ont pas été adéquatement caractérisés

Mesures de dose pour les ÉB

Les ÉB dérivés constituent des concentrations sériques ou plasmatiques de PFOA dans la population humaine adulte correspondant à différentes mesures de dose provenant d'études critiques sur des animaux (ATSDR, 2021 ; Health Canada, 2018 ; U.S. EPA, 2016) ou des humains (U.S. EPA, 2022c). Pour les EGV basés sur des études de développement (ATSDR, 2021 ; U.S. EPA, 2016 ; U.S. EPA, 2022c), nous avons dérivé les concentrations sériques de PFOA chez les femmes en âge de procréer qui entraîneraient des concentrations chez le fœtus ou l'enfant compatibles avec celles des études critiques.

Choix des mesures de dose pour les études critiques à la base des VGE de l'U.S. EPA (2016) et de l'ATSDR

Pour les effets sur le développement, les mesures d'exposition doivent couvrir les fenêtres potentielles de vulnérabilité prénatale et/ou postnatale pour les effets critiques. Toutefois, la période critique de vulnérabilité ne peut être identifiée avec précision dans les études animales retenues par l'U.S. EPA (2016) et l'ATSDR pour la dérivation de leur VGE, l'exposition s'étant produite pendant la grossesse et l'allaitement (voir tableau 3). D'abord, le moment de la période de vulnérabilité conduisant à une puberté accélérée chez les mâles (survenue en moyenne le 27^{ème} jour postnatal) observée dans l'étude utilisée par l'U.S. EPA (2016) est incertain. Le moment du début de la puberté peut être affecté par une exposition prénatale ou postnatale. Par exemple, dans une étude, un retard de séparation préputiale chez le rat est survenu avec l'administration de médicaments anti-androgènes ou d'œstrogènes avant la naissance (jours de gestation 14-17 ou 18-21) ainsi qu'après la naissance (jours 1-5, 6-10, 17-21 ou 35-39) (Yoshimura et al., 2005). Deuxièmement, il n'est pas certain que la réduction de l'ossification observée dans l'étude retenue par l'U.S. EPA (2016) soit due à une malformation squelettique (non attribuable avec certitude à une période de développement précise) ou à un retard de développement (DeSesso et Scialli, 2018 ; Lau et al., 2006). Troisièmement, l'étude retenue par l'ATSDR a trouvé chez la progéniture adulte des altérations squelettiques non définitivement attribuables à une période de développement spécifique (Koskela et al., 2016). De plus, dans les deux études, il n'y avait pas d'« adoption croisée » (anglais : *cross-fostering*) avec des mères non exposées, ce qui rend impossible de savoir si les effets observés après la naissance étaient dus à une exposition prénatale et/ou postnatale. Par conséquent, compte tenu de l'incertitude de la dose interne critique dans ces deux études, nous avons estimé les concentrations pour quatre mesures de dose différentes chez les fœtus et/ou les souriceaux :

- (1) la concentration sérique maximale (c'est-à-dire le Cmax);
- (2) la concentration sérique moyenne prénatale (c'est-à-dire de la conception à la naissance);
- (3) la concentration sérique moyenne postnatale (c'est-à-dire de la naissance à 21 jours après la naissance);
- (4) la concentration sérique moyenne totale (c'est-à-dire de la conception à 21 jours après la naissance).

Les concentrations moyennes ont été calculées en divisant l'aire sous la courbe du fœtus et/ou souriceau par la période de temps.

Choix de la mesure de dose pour l'étude critique à la base de la VGE provisoire de l'U.S. EPA (2022)

La VGE provisoire de l'U.S. EPA (2022) est basée sur une étude épidémiologique dans laquelle les concentrations sériques de PFOA ont été mesurées chez des enfants de 5 ans et la réponse immunitaire a été mesurée à 7 ans. Conformément à l'approche utilisée par l'EPA, nous avons utilisé la concentration sérique chez les enfants de 5 ans comme mesure de dose interne. Nous avons, à partir de cette concentration, dérivé un BE dans le sérum maternel au moment de la conception.

Choix de la mesure de dose pour l'étude critique à la base de la VGE de Santé Canada

La VGE de Santé Canada est basée sur la survenue d'hypertrophie hépatocellulaire chez des rats mâles exposés à l'âge adulte (Perkins et al., 2004). Pour dériver l'ÉB, nous avons utilisé la concentration sérique estimée après 4 semaines d'exposition comme mesure de dose interne. Bien que certains groupes de rats aient été exposés pendant 13 semaines dans cette étude, nous avons choisi quatre semaines car les concentrations sériques de PFOA étaient quasiment à l'état d'équilibre, et car l'ampleur des effets n'a pas augmenté de manière substantielle après 4 semaines.

Modèles et données pharmacocinétiques de PFOA

De nombreux modèles pharmacocinétiques ont été développés pour le PFOA. Anderson et al. (2006) ont été les premiers à modéliser la réabsorption rénale saturable du PFOA pour tenir compte des clairances plus élevées à des concentrations sériques ou plasmatiques plus élevées dans des contextes expérimentaux (Andersen et al., 2006). Bien qu'il ne s'agisse pas de la seule explication possible (Wambaugh et al., 2013), cette hypothèse est cohérente avec l'élimination dose-dépendante entre les espèces et les différences dramatiques liées au sexe dans la clairance rénale chez les rats (Andersen et al., 2006). On ne pense pas que la saturation de la réabsorption rénale du PFOA se produise à des doses observées dans la population générale (ATSDR, 2021). Par conséquent, nous avons assumé que les modèles pharmacocinétiques humains utilisés n'ont pas besoin de tenir compte de la saturation rénale pour les fins de ce travail de recherche. Une description complète des modèles pharmacocinétiques disponibles pour le PFOA dépasse la portée de ce travail (voir (ATSDR, 2021) pour une revue).

Modèles pharmacocinétiques murins d'exposition durant la grossesse et l'allaitement (U.S. EPA 2016, ATSDR)

Les études critiques retenues par l'US EPA (2016) et l'ATSDR ont été réalisées sur deux souches différentes de souris (CD-1 (US EPA 2016) et C57BL/6/Bkl (ATSDR)). Nous avons identifié un seul modèle pharmacocinétique publié de gestation et de lactation chez la souris (Rodriguez, Setzer, et Barton, 2009). L'étude de Rodriguez et al. (2009) comprend des compartiments pour la mère, les fœtus et les sourceaux, et tient compte de la réabsorption rénale chez la mère. Le modèle a été évalué par rapport aux données empiriques pour la souche de souris CD-1 (Kieskamp et al., 2018 ; Rodriguez, Setzer, et Barton, 2009) mais pas pour la souche C57BL/6. Les deux souches sont connues pour différer de par leur vascularisation placentaire, le poids fœtal à terme et la taille de la portée (Aghaei et al., 2022). Par conséquent, nous avons effectué une recherche Pubmed de données expérimentales sur des souris C57BL/6 et CD-1 ayant reçu du PFOA pendant la gestation ou la lactation, y compris les données publiées après les évaluations antérieures du modèle de Rodriguez et al. (2009) (voir matériel supplémentaire), et les avons utilisées pour réévaluer ce modèle.

Nous avons utilisé le modèle animal de Rodriguez et al. (2009) pour dériver les ÉB en lien avec ces deux études. Des adaptations mineures au scénario de dosage (décrites dans le matériel supplémentaire) se sont avérées nécessaires pour les simulations en lien avec l'étude de Koskela et al. (2016). En bref, cette étude indiquait une exposition de 21 jours chez les femelles enceintes, alors que le modèle a été développé pour une grossesse de 18 jours. Pour tenir compte de cette différence dans la durée d'exposition, nous avons réparti la dose globale sur 18 jours de grossesse.

Modèles pharmacocinétiques humains d'exposition durant la grossesse et l'allaitement (ATSDR, US EPA 2016, valeur provisoire de l'U.S. EPA 2022)

Il existe peu de modèles pharmacocinétiques humains intégrant à la fois le transfert placentaire et par allaitement (Brochot et al., 2019 ; EFSA, 2020 ; Goeden, Greene, et Jacobus, 2019 ; Loccisano et al., 2013 ; Verner et al., 2016). Brochot et al. ont élaboré un modèle PBPK complexe à plusieurs compartiments intégrant le transfert durant la grossesse et l'allaitement, en mettant l'accent sur la mère et le fœtus (Brochot et al., 2019). Loccisano et al. (2013) ont élaboré un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK) complexe à plusieurs compartiments pour lequel les analyses de sensibilité ont révélé un impact moins important des paramètres déterminant la distribution

aux tissus, y compris au foie, comparativement à la fraction libre, le taux de transfert de PFOA via le placenta et le lait maternel, le taux de production de lait, le poids corporel de la mère et de l'enfant, le volume de distribution de l'enfant, et la constante d'élimination chez l'enfant (Loccisano et al., 2013). Cela porte à croire que les concentrations plasmatiques ou sériques peuvent être prédites assez par un modèle simple qui prédit de manière fiable le transfert mère-enfant, la fraction libre et la clairance plasmatique (ATSDR, 2021 ; Loccisano et al., 2013 ; Winkens et al., 2017). L'EFSA a modifié légèrement le modèle de Loccisano et al. (2013) pour dériver sa VGE (EFSA, 2020).

Goeden et al. (2019) ont élaboré un modèle avec un compartiment pour la mère et un autre pour l'enfant. Le modèle tient compte de la consommation de lait maternel et d'eau des enfants. Le volume de distribution est assumé être égal au volume de liquide extracellulaire et est ajusté pour tenir compte des augmentations spécifiques à l'âge de l'eau extracellulaire pendant l'enfance. Le modèle ne tient pas compte de la dilution de la concentration de PFOA causé par la croissance. Le modèle a correctement prédit les concentrations sériques à l'âge de 6 mois ($n = 14$, $R^2 = 0,7$) en utilisant les valeurs du 95^{ème} centile pour le lait maternel et la consommation d'eau. Il a également bien prédit les concentrations sériques moyennes et au 95^{ème} centile des bébés de 11 mois pour lesquels seule la durée médiane de l'allaitement était connue ($n = 11$) (Goeden, Greene, et Jacobus, 2019).

Le modèle de d'exposition durant la grossesse et l'allaitement à deux compartiments élaboré par Verner et al. (2016) est celui que nous avons utilisé dans le cadre de ce travail pour dériver des ÉB dans le sérum maternel. Nous avons sélectionné ce modèle, car c'était celui avec l'évaluation la plus approfondie. L'évaluation a été faite à partir de mesures individuelles de PFOA provenant de deux études longitudinales. Ce modèle a également été choisi par l'U.S. EPA pour leur processus de dérivation de VGE provisoire (2022) après une revue de tous les modèles disponibles (U.S. EPA, 2022c). La première des deux études longitudinales comprenait 27 paires mère-enfant avec des concentrations plasmatiques de PFOA mesurées à l'âge de 6 mois, et la seconde comprenait 51 paires mère-enfant avec des mesures plasmatiques de PFOA réalisées à l'âge de 3 ans. Les concentrations plasmatiques ou sériques maternelles médianes à l'accouchement étaient d'environ 1-2 ng/mL dans les deux études. Le modèle a prédit avec précision les concentrations plasmatiques des enfants à partir des concentrations plasmatiques maternelles, avec des coefficients de détermination (R^2) de 0,60 à 6 mois et de 0,62 à 3 ans. Presque toutes les prédictions ne s'écartaient que d'un facteur de 2 ou moins, avec une légère surestimation à 6 mois et une légère sous-estimation à 3 ans. Cette dernière n'était plus présente

lorsque l'apport de PFOA non maternel normalisé pour le poids de l'enfant (c.-à-d. autrement que par transfert placentaire et prise de lait maternel) après l'âge de 6 mois (par défaut égal à celui de la mère dans le modèle) était doublé (Verner et al., 2016).

La demi-vie humaine et le volume de distribution programmés dans le modèle sont ceux qui ont été utilisés par l'ATSDR (3,8 ans et 0,2 L/kg) et l'US EPA (2016) (2,3 ans et 0,17 L/kg) pour dériver les VGE. Pour l'ÉB basé sur la VGE provisoire de l'US EPA de 2022, nous avons utilisé des valeurs de demi-vie et de volume de distribution de 2,7 ans et 0,17 L/kg, valeurs sélectionnées par l'U.S. EPA, tel que mentionné dans les documents préliminaires du Conseil de consultation scientifique (U.S. EPA Science Advisory Board, 2022). Lorsque le volume de distribution sélectionné par les agences pour dériver leurs VGE différait du volume utilisé dans le modèle humain original (Verner et al., 2016), nous avons effectué une analyse secondaire en utilisant le volume de distribution du modèle original. De plus, nous avons fait varier la demi-vie entre 1,5 et 5,1 ans (c.-à-d. l'étendue des valeurs de demi-vie rapportées dans la littérature) dans l'analyse secondaire afin d'évaluer l'impact de ce paramètre sur les résultats.

Nous avons simulé un âge de 30 ans à l'accouchement et 12 mois d'allaitement. Conformément à la version originale du modèle (Verner et al., 2016), l'apport de PFOA quotidien normalisé pour le poids corporel provenant de sources non maternelles (c.-à-d. excluant le PFOA transféré via le placenta et le lait maternel) est le même que celui de la mère après l'âge de 6 mois (et est absent avant l'âge de 6 mois). Pour l'ÉB provenant de la VGE provisoire de 2022, afin d'explorer l'influence de la variation de l'apport non-maternel de PFOA sur la concentration à l'âge de 5 ans, nous avons réalisé une analyse secondaire en faisant varier le ratio d'apport enfant/mère (provenant de sources non-maternelles) entre 1 et 5.

Données pharmacocinétiques de l'étude de rats adultes sélectionnée par Santé Canada

Santé Canada a utilisé comme point de départ une BMDL₁₀ de 0,05 mg/kg/jour, une valeur similaire à la NOAEL (0,06 mg/kg/jour) de l'étude critique de Perkins et al. (2004). Les concentrations sériques ont été mesurées à plusieurs moments (4, 7 et 13 semaines) dans l'étude critique. Des résultats publiés ont montré que deux modèles pharmacocinétiques existants sous-estimaient de 30 à 45 % la concentration sérique mesurée correspondant à la NOAEL de cette étude. En effet, le modèle pour le rat adulte développé par Loccisano et al. (2012) a sous-estimé les concentrations sériques d'environ 30 à 40 %

(prédictions des concentrations mesurées à 4, 7 et 13 semaines (Loccisano et al., 2012a)), et le modèle de rat adulte développé par Wambaugh et al. (2013) a sous-estimé les concentrations sériques d'environ 45% à 13 semaines (Wambaugh et al., 2013). Compte tenu de l'imprécision de ces modèles à estimer la concentration correspondant à la NOAEL, et compte tenu de la proximité de la BMDL₁₀ (0,05 mg/kg/jour) et de la NOAEL (0,06 mg/kg/jour), nous avons décidé d'extrapoler directement la concentration sérique à la BMDL₁₀ à partir de la concentration sérique à la NOAEL, en assumant l'état d'équilibre et une cinétique linéaire. Une telle approche a été jugée acceptable lorsqu'elle a été effectuée à 4 semaines d'exposition, car : (1) à ce moment, une certaine linéarité était présente entre les doses de 0,06 mg/kg/jour et 0,64 mg/kg/jour et leurs concentrations sériques correspondantes (6,5 et 55 µg/mL); (2) un quasi-état d'équilibre chez le rat est probablement atteint à quatre semaines (ATSDR, 2021) ; (3) les effets sur le foie ne semblaient pas s'aggraver avec l'augmentation de la durée d'exposition, ce qui laisse croire qu'utiliser une mesure de concentration sérique fait à 4 semaines est une approche acceptable.

Données de biosurveillance

Nous avons voulu comparer les ÉB avec les données de biosurveillance représentatives de la population nord-américaine. À cette fin, nous avons utilisé les moyennes géométriques et les centiles supérieurs des concentrations sériques de PFOA provenant du cycle 6 (2018-2019) de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) (Health Canada, 2021a), représentative de la population canadienne, de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2017-2018 (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022), représentative de la population américaine, et de l'Étude *Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals cohort* (MIREC), une cohorte de femmes enceintes recrutées dans 10 villes canadiennes entre 2008 et 2011 et où le sérum était prélevé au cours du premier trimestre de grossesse (6 à < 14 semaines) (Arbuckle et al., 2013).

Les données de biosurveillance utilisées ont été extraites de rapports et d'articles déjà publiés. Les ÉB dérivés pour la population générale adulte ont été comparés aux concentrations sériques de PFOA représentatives d'adultes américains (20 ans et plus) (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022) et d'adultes canadiens (20 à 79 ans) (Health Canada, 2021a). Les ÉB dérivés pour le sérum maternel ont été comparés aux concentrations sériques de PFOA représentatives des femmes américaines en âge de procréer (18-44 ans) (LaKind et al., 2022). Pour les données de biosurveillance de

l'ECMS, aucune concentration sérique de PFOA publiée spécifique aux femmes canadiennes en âge de procréer n'a été identifiée dans la littérature. De plus, les données individuelles de l'ECMS ne sont pas aisément disponibles. Par conséquent, nous avons comparé les ÉB maternels aux concentrations sériques de PFOA de l'ECMS représentatives des femmes canadiennes adultes (20 à 79 ans) (Health Canada, 2021a). Nous avons également rapporté les concentrations sériques maternelles de PFOA prélevées lors cours du premier trimestre de grossesse dans le cadre de l'étude MIREC, une étude de cohorte canadienne légèrement plus vieille (Fisher et al., 2016).

Code

Le code du modèle de Rodriguez et al. (2009) a été gracieusement fourni par ses auteurs. Le code du modèle de Verner et al. (2016) est décrit et est fourni dans la publication originale (Verner et al., 2016). Nous avons traduit les deux modèles à partir du format acslX (Aegis Technologies Inc., Huntsville, Alabama, USA) pour permettre une utilisation dans le logiciel en accès libre Magnolia (www.magnoliasci.com) version 1.3.9.beta.

Article

Contribution des auteurs

Ernest-Louli Tewfik

- A revu la littérature en lien avec les différentes composantes de cet article
- A effectué les simulations à l'aide des modèles pharmacocinétiques utilisés dans le cadre de cet article
- A effectué la rédaction d'un premier jet de l'article, et y a intégré les commentaires des co-auteurs

Nolwenn Noisel

- A fourni des commentaires et corrections à l'article scientifique.

Marc-André Verner

- A conçu le projet dans sa forme initiale
- A travaillé sur la méthode de dérivation des équivalents de biosurveillance que l'on a utilisée et sur la stratégie de présentation des données, en collaboration avec l'étudiant (Ernest-Louli Tewfik)
- A révisé les diverses versions de l'article
- A supervisé l'étudiant à la maîtrise (Ernest-Louli Tewfik) durant toutes les étapes du projet

Biomonitoring equivalents for perfluorooctanoic acid (PFOA) for the interpretation of biomonitoring data

Ernest-Louli Tewfik^{a,b}, Nolwenn Noisel^{a,b}, Marc-André Verner^{a,b,*}

^aDepartment of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Université de Montréal, Montreal, Canada

^bCentre de Recherche en Santé Publique, Université de Montréal and CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Corresponding author:

Marc-André Verner

Department of Occupational and Environmental Health

School of Public Health

Université de Montréal

2375 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, office 4105

Montreal, QC H3T 1A8, Canada

Tel: 514-343-6465

Email: marc-andre.verner.1@umontreal.ca

Abstract

Background: Perfluorooctanoic acid (PFOA) is detected in the blood of virtually everyone participating in biomonitoring studies. Assessing the health risks associated with blood PFOA levels is challenging because exposure guidance values (EGVs) are typically expressed in terms of external dose. Biomonitoring equivalents (BEs) consistent with EGVs could facilitate interpreting biomarker levels in a health risk context.

Objective: To i) derive BEs for serum/plasma PFOA corresponding to the EGVs of the U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) and Health Canada, and ii) compare with PFOA levels measured in national biomonitoring surveys.

Methods: Starting from the points of departure from which EGVs were estimated, we derived BEs using pharmacokinetic data/models and uncertainty factors. Using an animal gestational/lactational pharmacokinetic model, we converted points of departure in pregnant dams (U.S. EPA 2016, ATSDR) into serum concentrations in the developing organism for four dose metrics: average prenatal, average postnatal, average overall, and maximum concentrations. Equivalent human fetus and child concentrations were then converted into corresponding BEs in maternal serum at time of conception using a pharmacokinetic model of human gestation/lactation. The point of departure in adult rodents (Health Canada) was converted into a BE in adult serum using experimental data. For the epidemiology-based point of departure (U.S. EPA 2022, draft), a BE was derived using a human pharmacokinetic model of gestation/lactation. BEs were compared with Canadian and U.S. biomonitoring data.

Results: BEs (ng/mL) were 684 for Health Canada, 0.012 for the U.S. EPA (2022 draft), and ranged from 15-29 for the U.S. EPA (2016) and from 6-10 for ATSDR. Ninety-fifth percentiles of serum levels from the 2018-2019 Canadian Health Measures Survey (CHMS) and the 2017-2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) were slightly below the BE for the ATSDR, and two orders of magnitude above the BE for the U.S. EPA (2022 draft).

Conclusion: BEs varied over four orders of magnitude. Levels measured in Canadian and U.S. national surveys were higher than or close to some of these BEs.

Keywords:

Perfluorooctanoic acid (PFOA)

Biomonitoring equivalents

Pharmacokinetic modeling

Introduction

Perfluorooctanoic acid (PFOA) is part of a class of synthetic compounds called perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) with widespread applications due to their hydrophobicity, lipophobicity and extreme chemical and thermal stability (Buck et al., 2011). PFOA persists in the environment and is globally distributed (Cousins et al., 2022 ; Wang et al., 2022). Furthermore, PFOA has been detected in the blood of nearly all Americans (Calafat et al., 2007) and Canadians (Pollock et al., 2021), and has been linked with a wide range of health conditions. For example, according to the clinical guidance document recently released by the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM) (NASEM, 2022), there is sufficient evidence of an association between exposure to PFAS, including PFOA, and a decreased antibody response to vaccines, dyslipidemia, decreased infant/fetal growth and renal cancer; there is also limited or suggestive evidence of an association between PFAS exposure and testicular and breast cancer, thyroid anomalies, increased liver enzymes, gestational hypertension and/or preeclampsia, and ulcerative colitis. Many agencies have established health-based exposure guidance values (EGVs) for PFOA. These include the U.S. Environmental Protection Agency's (U.S. EPA) reference dose (RfD), the Agency for Toxic Substances and Disease Registry's (ATSDR) minimal risk level (MRL), Health Canada's tolerable daily intake (TDI) and the European Food Safety Authority's (EFSA) tolerable weekly intake (TWI). However, EGVs cannot be directly used to interpret biomonitoring levels because EGVs are external doses (e.g., ng/kg/day) or concentrations (e.g., ng/L), while biomonitoring levels are internal concentrations (e.g., ng/mL serum).

Plasma or serum concentration guidance values aimed at protecting individuals have been devised by certain organizations. Using a procedure based predominantly on epidemiological studies evaluating the health effects of PFOA, the German Commission for Human Biomonitoring (HBM-C) defined a plasma PFOA concentration below which adverse effects are not expected (i.e., the HBM-I value of 2 ng/mL) and a plasma PFOA concentrations above which adverse effects can be expected (i.e., the HBM-II values of 5 ng/mL for women of childbearing age and of 10 ng/mL for other populations) (Hölzer, Lilienthal, et Schümann, 2021 ; Schümann, Lilienthal, et Hölzer, 2021). EFSA has recently calculated, as part of its EGV derivation process for the sum of 4 PFAS (including PFOA) corresponding concentrations in maternal serum (i.e., 6.9 ng/mL for the sum of the 4 PFAS, and 2 ng/mL for the sum of PFOA and perfluorononanoic acid (PFNA)) (EFSA, 2020). Based on the HBM and EFSA values, the NASEM determined serum or plasma concentrations for the sum of seven PFAS, including PFOA, not expected to

cause adverse effects (<2 ng/mL), associated with a “potential for adverse effects” (2 to 20 ng/mL) and associated with “an increased risk of adverse effects” (>20 ng/mL) (NASEM, 2022). Although these values provide risk-based values for the interpretation of serum PFOA concentrations, they do not allow assessing risks in the context of EGVs determined by other agencies. For example, these values are not directly comparable the Health Canada tolerable daily intake for PFOA.

An alternative approach to interpret biomonitoring data in a health risk context is to develop biomonitoring equivalents (BEs) for existing EGVs. BEs are defined as the concentration or range of concentrations in a biological matrix (e.g., blood) of a given chemical or biomarker relevant to the chemical’s toxicity that is consistent with an existing EGV. BEs are likewise consistent with the point of departure (e.g., lowest observed adverse effect level (LOAEL), no observed adverse effect level (NOAEL), benchmark dose (BMD)) used to derive the EGV, since BEs are derived starting from this point of departure. BE derivation is carried out using chemical-specific animal or human pharmacokinetic models and/or experimental data. BEs are usually derived for several EGVs when available to allow a side-by-side comparison (Hays et al., 2008 ; Hays et al., 2012 ; LaKind et al., 2008). BEs have been established for several compounds (Hays et Aylward, 2012). To our knowledge, this approach has not previously been applied to PFOA.

In this study, we aimed to (1) develop BEs for PFOA for available EGVs from national agencies in the US and Canada (U.S. EPA, ATSDR and Health Canada) and (2) compare developed BEs with biomonitoring levels from the 2018-2019 Canadian Health Measures Survey (CHMS), which is representative of the Canadian population, the 2017-2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) which is representative of the U.S. population, and the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals cohort (MIREC), a Canadian cohort of pregnant women.

Materials and methods

We derived BEs for PFOA using the guidelines presented by Hays and colleagues (Hays et al., 2008). BE derivation generally requires fulfillment of three conditions (Hays et Aylward, 2012 ; Hays et al., 2008).

There must exist:

- (1) EGVs based on health effects and be aimed at protecting the general population.
- (2) A biomarker (e.g., PFOA concentration in blood) capable of quantifying exposure. It should be specific and relevant to the toxicological endpoint(s) of interest. Reliable analytical methods must exist.
- (3) Enough pharmacokinetic data to allow estimation of steady-state concentrations of the biomarker for the corresponding EGVs.

Each of these points in connection with PFOA is detailed in the following sections.

1. Exposure guidance values (EGVs)

To reduce the number of derivations to carry out, we limited ourselves to deriving BEs for EGVs specific to PFOA from national agencies in Canada and the United States. Additionally, since cancer EGVs derived by these agencies are currently higher than non-cancer EGVs, we focused on non-cancer EGVs. The non-cancer EGVs, the steps taken to derive them, and the critical effects on which they were based are presented in Table 1 (details on human equivalent dose calculation is presented in Table S1).

The EGVs from the U.S. EPA (2016), ATSDR and Health Canada were all based on animal studies. In 2022, the U.S. EPA released an interim Drinking Water Health Advisory based on epidemiology to potentially replace the previous Drinking Water health advisory issued in 2016. Although BEs may not need to be developed for epidemiology-based EGVs for which the point of departure is already a biological concentration (e.g., in serum), serum PFOA concentrations in the epidemiological study used here were measured in children, whereas the draft EGV is estimated for women of childbearing age. Therefore, we derived a BE for women of childbearing age for this draft EGV.

Table 1. Derivation of health-based exposure guidance values (EGVs) for PFOA by Canadian and US national agencies.

Organization (year)	U.S. EPA (2016) (RfD) (U.S. EPA, 2016)	ATSDR (2021) (MRL) (ATSDR, 2021)	U.S. EPA (2022) (draft RfD) (U.S. EPA, 2022c)	Health Canada (2018) (TDI) (Health Canada, 2018)
Study description				
Reference study	(Lau et al., 2006)	(Koskela et al., 2016)	(Budtz-Jørgensen et Grandjean, 2018 ; Grandjean et al., 2012)	(Perkins et al., 2004)
Species strain	CD-1 mice	C57BL/6 mice	Human	CrI:CD BR rats
Sex	Pregnant dams and offspring	Pregnant dams and offspring	Males and females	Males
Route and period of exposure	Dams exposed orally during gestational days 1 to 17	Dams exposed orally during gestational days 1 to 17	Environmental exposure (assessed based on serum levels in 5-year-olds)	Adult rats orally exposed for 13 weeks starting at approx. 41 days old
Critical endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced ossification of the proximal phalanges (forelimb and hindlimb) • Accelerated puberty in males 	Skeletal alterations in adult offspring	Decreased antibody response to tetanus vaccine (in 7-year-old children)	Hepatocellular hypertrophy
Values				
POD	1 mg/kg/day (LOAEL)	0.3 mg/kg/day (LOAEL)	0.17 ng/mL serum (BMDL ₅)	0.05 mg/kg/day (BMDL ₁₀)
Human equivalent POD^b (µg/kg/day)	5.3	0.821	1.5 x 10 ⁻⁵	0.521

Uncertainty Factors	300 – Total	300 – Total	10 – Total	25 – Total
	3 – interspecies	3 – interspecies	10 – interindividual	2.5 – interspecies
	10 – interindividual	10 – interindividual		10 – interindividual
	10 – LOAEL-to-NOAEL	10 – LOAEL-to-NOAEL		
EGV (ng/kg/day)	20 (RfD)	3 (MRL)	0.0015 (draft RfD)	21 (TDI)

^aIf day of conception considered to be gestational day 0.

^bSee Table S1 for an explanation of the methods used by each agency to derive human equivalent doses.

Abbreviations: EGV = Exposure guidance value; RfD = Reference Dose; MRL = Minimal risk level; POD = point of departure; TDI = Tolerable daily intake; BMD₅ and BMD₁₀: lower 95% confidence limit of the benchmark dose (BMD₅ or BMD₁₀).

2. Biomarker

2.1. Choice of analyte

PFOA is an analyte of choice for the three following reasons:

- There is no known metabolism of PFOA in the human body. Indirect contributions to blood PFOA levels from precursors (e.g., 8:2 FTOH, 8:2 monoPAPs, 8:2 diPAPs) have not been adequately quantified (De Silva et al., 2021). Although the contribution of PFOA precursors to PFOA blood levels was traditionally thought to be generally minimal, it may be an important contributor in certain scenarios (ATSDR, 2021 ; Gebbink, Berger, et Cousins, 2015 ; Poothong et al., 2020 ; Schlummer et al., 2013 ; Shoeib et al., 2011). Therefore, the presence of precursors may somewhat decrease the specificity of PFOA as a biomarker.
- PFOA has a half-life in the order of years in the human body, with most studies using at least two blood samples collected over time having estimated the half-life to be between 1.5 et 5.1 years (ATSDR, 2021 ; Xu et al., 2020). This suggests that serum concentrations are unlikely to fluctuate significantly in the short term.

PFOA exists as linear and branched isomers, which have been reported to have different pharmacokinetic properties (e.g., branched isomers are preferentially excreted in urine (Zhang et al., 2013)). However, branched isomers now form only a small percentage of the total PFOA serum concentration (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022 ; Ye et al., 2018). For example, in NHANES, branched isomers of PFOA represented a median 4% and 0% of the total PFOA serum concentration in 1999-2000 and 2007-2008, respectively (Kato et al., 2011). In addition, PFOA concentrations are typically reported without differentiating branched and linear isomers.

2.2. Choice of matrix

PFOA concentration in blood is the standard biomarker of PFOA exposure used in animal toxicology studies, biomonitoring surveys and epidemiological studies. All three blood matrices (whole blood, plasma and serum) may be used as a matrix, with serum being the most frequently selected. Some studies in humans (n = 7 to 58) have found a serum or plasma to whole blood PFOA ratio of approximately 2:1 (Ehresman et al., 2007 ; Hanssen et al., 2013 ; Poothong et al., 2017), and a serum to plasma ratio of approximately 1:1 (Ehresman et al., 2007 ; Poothong et al., 2017). One study (n=5) found a median plasma to whole blood ratio of 1.4 (Kärrman et al., 2006). Another study (n=60) (Jin et al., 2016) found this ratio to be 1.3, although the correlation between whole blood and plasma PFOA levels was weaker than in the four previously cited studies (Spearman's $\rho=0.53$, vs. Pearson's r or Spearman's $\rho>0.9$, respectively). Thus, the distribution of PFOA in red blood cells appears to be limited or absent in humans.

Urine, hair and fingernails are other potential matrices that allow non-invasive sampling. Although promising, several issues currently prohibit their use as matrices for quantifying exposure to PFOA. Due to low renal clearance, the concentration of PFOA in urine is much lower than in serum, making it difficult to quantify exposure with sufficiently high sensitivity in the general population (Worley et al., 2017). Nevertheless, analytical advances have increased the detection frequency of urinary PFOA in some studies that sampled the general population, at times with strong serum-urine correlation (see Table S2) (Chen et al., 2022). Before urine can be used as a reliable biomarker, strong correlations between urine and blood levels should be replicated, and the variations in serum to urine concentration ratios should be characterized. PFOA measurements in hair and nails suffer from inconsistent detection levels across studies and weak or insignificant correlations with blood levels.

Table 2 summarizes the advantages and disadvantages of potential matrices for PFOA. Studies having evaluated the measurement of PFOA levels in urine, hair and nails as a biomarker of exposure are listed in Tables S2-S4. BEs were only derived for PFOA in serum.

Table 2. Summary of potential biomarkers.

Analyte	Matrix	Advantages	Disadvantages
PFOA	Blood (whole blood, serum or plasma)	<ul style="list-style-type: none"> • Specific • Stable • Thought to be highly relevant to target tissue concentrations 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive: requires blood draw
PFOA	Urine	<ul style="list-style-type: none"> • Specific • Stable • Sample easily obtained. 	<ul style="list-style-type: none"> • Detection frequencies of PFOA vary between studies. • Not directly relevant to target tissue concentrations. • Serum-urine correlation varies between studies; not consistently high enough to allow use as biomarker. • Serum/urine PFOA concentration ratio has not been adequately characterized.
PFOA	Hair, nails	<ul style="list-style-type: none"> • Specific • Stable • Sample easily obtained. 	<ul style="list-style-type: none"> • Detection frequencies of PFOA vary between studies. • Not directly relevant to target tissue concentrations. • Weak correlation with PFOA levels in serum. • Serum/hair and serum/nails PFOA concentration ratios have not been adequately characterized

2.3. Choice of dose metrics for BEs

We derived BEs in terms of serum or plasma PFOA concentrations in the adult human population consistent with different dose metrics from animal (ATSDR, 2021 ; Health Canada, 2018 ; U.S. EPA, 2016) and human (U.S. EPA, 2022c) critical studies. For EGVs based on developmental studies (ATSDR, 2021 ; U.S. EPA, 2016 ; U.S. EPA, 2022c) we derived serum PFOA concentrations in women of reproductive age that would result in fetus/child concentrations matching those from critical studies.

2.3.1. Choice of dose metrics in the critical studies used to derive the U.S. EPA 2016 and ATSDR EGVs

For developmental effects, exposure metrics should cover potential prenatal and/or postnatal windows of vulnerability for the critical effects. However, the timing of the critical period of vulnerability is unknown in the animal studies retained for EGV derivation by the U.S. EPA (2016) and the ATSDR, where exposure occurred *in utero* and during lactation (see Table 1). Indeed, the timing of the vulnerability period leading to the accelerated puberty in males (occurring on the 27th postnatal day on average) noted in the study retained by the U.S. EPA (2016) is uncertain. Timing of puberty has been found to be affected by prenatal or postnatal exposure; for example, one study concluded that prenatal or postnatal exposure to anti-androgenic or estrogenic drugs can cause delayed puberty in male rat (Yoshimura et al., 2005). Second, it is uncertain whether the reduced ossification observed in the study retained by the U.S. EPA (2016) is due to skeletal malformation (not ascribable with certainty to a specific developmental period) or to developmental delay (DeSesso et Scialli, 2018 ; Lau et al., 2006). Third, the study retained by the ATSDR found skeletal alterations not ascribable with certainty to a specific developmental period in the adult offspring (Koskela et al., 2016). Moreover, in both studies, there was no cross-fostering using non-exposed dams, making it impossible to determine whether effects observed postnatally were due to exposure during prenatal and/or postnatal windows. Therefore, given the uncertainty of the critical internal dose in these two studies, we estimated concentrations for four different dose metrics in the fetuses/pups:

- (1) maximal serum concentration (C_{max});
- (2) average prenatal serum concentration;
- (3) average postnatal serum concentration (i.e., between birth and 21 days after delivery);
- (4) average overall (i.e., between conception and 21 days after delivery) serum concentration.

Average concentrations were calculated by dividing the area under the curve in the fetus/pup serum by the time period.

2.3.2. Choice of dose metric in the critical study used to derive the U.S. EPA draft 2022 EGV

The U.S. EPA draft EGV is based on an epidemiological study in which serum PFAS concentrations were measured in 5-year-old children and immune response was measured at 7 years of age. Consistent with the approach used by the EPA, we used the serum concentration in 5-year-old children as the dose metric, from which a BE in maternal serum at the time of conception was derived.

2.3.3. Choice of dose metric in the critical study used to derive the Health Canada EGV

For the Health Canada EGV based on hepatocellular hypertrophy in adult male rats exposed to PFOA (Perkins et al., 2004), we used the estimated serum concentration after 4 weeks of exposure as the dose metric for BE derivation. Although some groups of rats were exposed for 13 weeks in this study, we selected the four-week timepoint because serum PFOA concentrations are near steady state, and because the magnitude of effects did not increase substantially after 4 weeks.

3. Pharmacokinetic models and data

Numerous pharmacokinetic models have been developed for PFOA. Andersen and colleagues were the first to model saturable renal PFOA reabsorption to account for the higher PFOA clearance at higher blood concentrations in experimental settings (Andersen et al., 2006). Although not the only possible explanation (Wambaugh et al., 2013), this hypothesis is consistent with the dose-dependent elimination across species and the dramatic sex-related differences in renal clearance in rats (Andersen et al., 2006). Saturation of renal reabsorption of PFOA is not expected to occur at doses relevant to the general human population (ATSDR, 2021). Therefore, we assumed that the human pharmacokinetic models do not need to account for saturation for this study. A complete description of the available pharmacokinetic models for PFOA lies beyond the scope of this work (see (ATSDR, 2021) for a review).

3.1. Pharmacokinetic models of gestational and lactational exposure in mice (U.S. EPA 2016, ATSDR)

The critical studies selected by the U.S. EPA (2016) and the ATSDR were conducted on two different strains of mice (CD-1 (U.S. EPA 2016) and C57BL/6/Bkl (ATSDR)). We identified only one published pharmacokinetic model of gestational and lactational exposure in mice (Rodriguez, Setzer, et Barton, 2009). This model includes compartments for the dam, concepti, and pups, and accounts for renal reabsorption in the dam. The model has been evaluated against empirical data for the CD-1 strain (Kieskamp et al., 2018 ; Rodriguez, Setzer, et Barton, 2009) but not for the C57BL/6 strain. Both strains are known to differ in placental vasculature, fetal weight at term and litter size (Aghaei et al., 2022). Therefore, we performed a Pubmed search for experimental data from C57BL/6 and CD-1 mice administered PFOA during gestation or lactation, including datasets published after previous evaluations of the model (see Supplementary Material), and performed additional evaluations of the Rodriguez et al. (2009) model using these datasets.

The Rodriguez et al. (2009) model was used to estimate maternal and fetal/pup serum concentrations in both critical studies. Minor adaptations to the dosing scenario were necessary to allow simulations for the Koskela et al. (2016) study (described in the Supplemental Material). Briefly, this study indicated a 21-day exposure in pregnant dams, whereas the model was developed for an 18-day pregnancy. To account for this additional gestational exposure, we allocated the overall dose over 18 days of pregnancy.

3.2. Pharmacokinetic models of gestational and lactational exposure in humans (ATSDR, U.S. EPA 2016, U.S. EPA draft 2022 value)

Few human pharmacokinetic models integrating both placental and lactational transfer exist (Brochot et al., 2019 ; EFSA, 2020 ; Goeden, Greene, et Jacobus, 2019 ; Loccisano et al., 2013 ; Verner et al., 2016). We selected the two-compartment model developed by Verner et al. (2016) to derive BEs in human serum. We selected this model because it was the one with the most extensive evaluation against measured PFOA levels in children (using individual-specific measurements from two longitudinal studies). This choice was also supported by the fact that it was also selected by the U.S. EPA for their draft EGV derivation process after having evaluated all available models (U.S. EPA, 2022c). The first longitudinal study included 27 child-mother dyads with plasma PFOA concentrations measured during

pregnancy and in children at 6 months of age. The second included 51 child-mother dyads with plasma PFOA measurements during pregnancy and in children at 3 years of age. Based on maternal plasma concentrations, the model predicted the children's plasma PFOA concentrations with coefficients of determination (R^2) of 0.60 at 6 months, and 0.62 at 3 years.

The human half-life and volume of distribution used were those used by the ATSDR (3.8 years and 0.2L/kg) and the U.S. EPA (2016) (2.3 years and 0.17 L/kg) for EGV derivation. For the draft 2022 EGV of the U.S. EPA, we used half-life and volume of distribution values of 2.7 years and 0.17 L/kg selected by the EPA, as indicated in the Scientific Advisory Board preliminary documents (U.S. EPA Science Advisory Board, 2022). When the volume of distribution selected by the agencies to derive their EGVs differed from the volume used in the original human model (Verner et al., 2016), we performed a secondary analysis using the latter. Additionally, we varied the half-life between 1.5 and 5.1 years (range of values reported in the literature) in secondary analyses to assess the impact of this parameter on findings.

Simulations were carried out for 30-year-old women at the time of delivery and a 12-month period of breastfeeding. In accordance with the original version of the model, the child's body weight-normalized PFOA daily intake from non-maternal sources (i.e., excluding PFOA transferred *in utero* and through breast milk) was assumed to be the same as that of the mother after 6 months of age (Verner et al., 2016). For the BE based on the draft 2022 U.S. EPA value, we explored the influence of non-maternal intake on the concentration at 5 years of age through a secondary analysis by varying the child/mother intake (from non-maternal sources) ratio between 1 and 5.

3.3. Pharmacokinetic data from the adult rat study selected by Health Canada

Health Canada used a BMDL₁₀ of 0.05 mg/kg/day as point of departure from the critical study (Perkins et al., 2004), a value similar to the study NOAEL (0.06 mg/kg/day). In this study, serum concentrations were measured at several time points (4, 7 and 13 weeks). Where pharmacokinetic models were used to estimate serum concentrations at the NOAEL, one model underestimated levels by 30-40% at 4, 7 and 13 weeks (Loccisano et al., 2012a), and another model underestimated the concentration measured at 13 weeks by about 45% (Wambaugh et al., 2013). Given the imprecision of these models at the NOAEL, and the closeness of the BMDL₁₀ (0.05 mg/kg/day) to the NOAEL (0.06 mg/kg/day), we decided to directly extrapolate the serum concentration at the BMDL₁₀ from the measured serum concentration at

the NOAEL using an assumption of linear kinetics and steady state. Such an approach was deemed justifiable when done at 4 weeks of exposure because: (1) at this time point, a certain linearity was present between the doses of 0.06 mg/kg/day and 0.64 mg/kg/day and their corresponding serum concentrations (6.5 and 55 µg/mL); (2) a near steady state in the rat is likely reached at four weeks (ATSDR, 2021); (3) effects did not appear to worsen with an increased duration of exposure, which suggests that 4 weeks is an acceptable timepoint.

4. Biomonitoring data

Geometric means and upper percentiles of serum PFOA concentrations were obtained from the following nationally representative surveys: the Canadian Health Measures Survey (CHMS) (cycle 6 2018-2019), which is representative of the Canadian population (Health Canada, 2021a), the 2017-2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022), which is representative of the U.S. population, and the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals cohort (MIREC). MIREC is a cohort of pregnant women recruited from 10 cities across Canada between 2008 and 2011, with serum sampling in the first trimester of pregnancy (6 to <14 weeks) (Arbuckle et al., 2013).

Biomonitoring data was extracted from recently published reports and articles. BEs derived for the general population were compared to serum PFOA concentrations representative of the U.S. adult (20 years and older) (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022) and Canadian adult (20-79 years old) (Health Canada, 2021a) populations. BEs derived in maternal serum were compared to serum PFOA concentrations representative of American women of child-bearing age (18-44 years old) (LaKind et al., 2022). For biomonitoring data from the CHMS, individual CHMS data are not readily available and no published serum PFOA concentrations specific to Canadian women of childbearing age were identified in the literature. Consequently, we limited our comparison of maternal BEs with CHMS data to published serum PFOA concentrations representative of adult Canadian women (20-79 years old) (Health Canada, 2021a). We also reported maternal serum PFOA concentrations obtained during the first trimester of pregnancy as part of the somewhat older Canadian MIREC cohort (Fisher et al., 2016).

5. Code

The code for the Rodriguez et al. (2009) mouse model (Rodriguez, Setzer, et Barton, 2009) was kindly provided by its authors. The code for the Verner et al. (2016) human model is described and provided in the original publication. We translated both models from AcslX format (Aegis Technologies Inc., Huntsville, Alabama, USA) for use in the open source Magnolia software (www.magnoliasci.com) version 1.3.9.Beta.

Results

1. BEs based on animal studies of gestational and lactational exposure (U.S. EPA 2016, ATSDR)

Results of the re-evaluation of the Rodriguez et al. (2009) model are presented in the Supplemental Material. Measured blood concentrations were similar for both the C57BL/6 and CD-1 mouse strains. BE derivation steps and results are presented in Figure 1 and Table 3. The following steps were taken:

Step 1. The point of departure was adjusted using the appropriate LOAEL-to-NOAEL and subchronic-to-chronic uncertainty factors.

Step 2. We used the Rodriguez et al. (2009) model to estimate serum concentrations in mouse fetuses/pups corresponding at the adjusted point of departure. Four different fetal/pup serum concentrations were derived (average prenatal, average postnatal, average overall, and C_{max}).

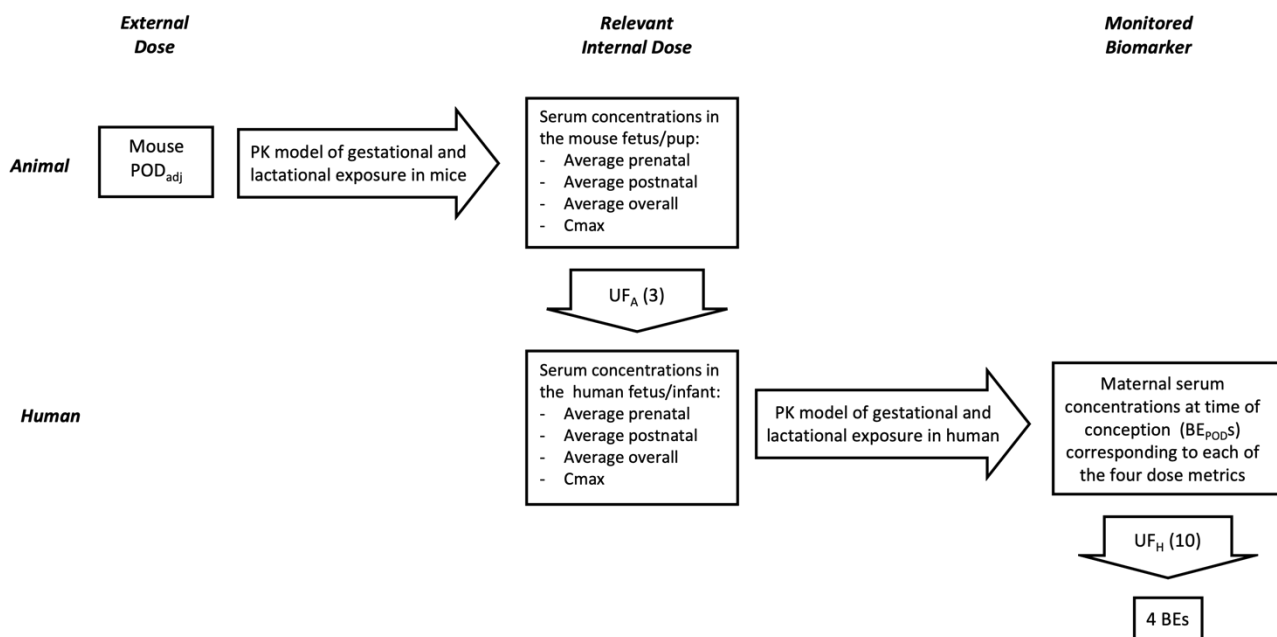
Step 3. For each of these four fetal/pup serum levels, we derived a human fetal/infant serum level by applying the pharmacodynamic component of the interspecies uncertainty factor. The pharmacokinetic component of the interspecies uncertainty factor was not applied because the biomarker concentration at the adjusted point of departure was estimated using pharmacokinetic modeling.

Step 4. We used the Verner et al. (2016) human model to derive four maternal serum levels (BE_{POD5}) for 30-year-old women at the time of delivery corresponding to the four human fetal/infant exposure metrics.

Step 5. The full interindividual uncertainty factor was applied. The pharmacokinetic component was retained to account for the interindividual variation in factors influencing the relationship between maternal and child serum concentration ratios (e.g., breast milk intake, milk:serum partition coefficient).

In a secondary analysis, varying the half-life and volume of distribution in humans resulted in nearly identical BEs (see Table S5).

Figure 1. Schematic of BE derivation steps for the U.S. EPA (2016) and the ATSDR non-cancer exposure guidance values.



The POD_{adj} is the POD adjusted for the LOAEL-to-NOAEL and subchronic-to-chronic uncertainty factors.

Abbreviations: BE = biomonitoring equivalent; BE_{POD} = biomonitoring equivalent before consideration of interindividual variability; C_{max} = maximal serum concentration; PK = pharmacokinetic; POD = point of departure; UF_A = interspecies uncertainty factor; UF_H = interindividual uncertainty factor

Table 3. Derivation of BEs for PFOA based on studies of gestational and lactational exposure in rodents (U.S. EPA (2016), ATSDR).

	U.S. EPA RfD (2016)	ATSDR MRL
Endpoint	Ossification and puberty	Skeletal
Point of departure (mg/kg/d)	1	0.3
<i>LOAEL to NOAEL uncertainty factor</i>	<i>10</i>	<i>10</i>
<i>Subchronic to chronic uncertainty factor</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
Adjusted point of departure (mg/kg/day)	0.1	0.03
Mouse fetus/pup serum concentration (ng/mL)		
• Average prenatal	674	236
• Average postnatal	1777	623
• Average overall	1376	482
• C _{max}	2278	798
<i>Interspecies uncertainty factor (UF_A)</i>	<i>3</i>	<i>3</i>
(Human) child serum concentration (ng/mL)		
• Average prenatal	225	79
• Average postnatal	592	208
• Average overall	459	161
• C _{max}	759	266
Maternal concentration at time of conception (BE _{POB}) (ng/mL) corresponding to the:		
• average prenatal child concentration	290	102
• average postnatal child concentration	154	58
• average overall child concentration	183	68
• child's C _{max}	162	60
<i>Interindividual uncertainty factor (UF_H)</i>	<i>10</i>	<i>10</i>
Maternal concentration at time of conception (BE) (ng/mL) corresponding to:		
• Average prenatal child concentration	29	10

• Average postnatal child concentration	15	6
• Average overall child concentration	18	7
• C _{max}	16	6

Abbreviations: BE = biomonitoring equivalent; BE_{POD} = biomonitoring equivalent before consideration of interindividual variability; C_{max} = maximum serum concentration; MRL = Minimal Risk Level; RfD = Reference Dose

2. BE based on an epidemiological study in children (U.S. EPA 2022, draft value)

BE derivation steps and results are shown in Figure 2 and Table 4. The following steps were taken:

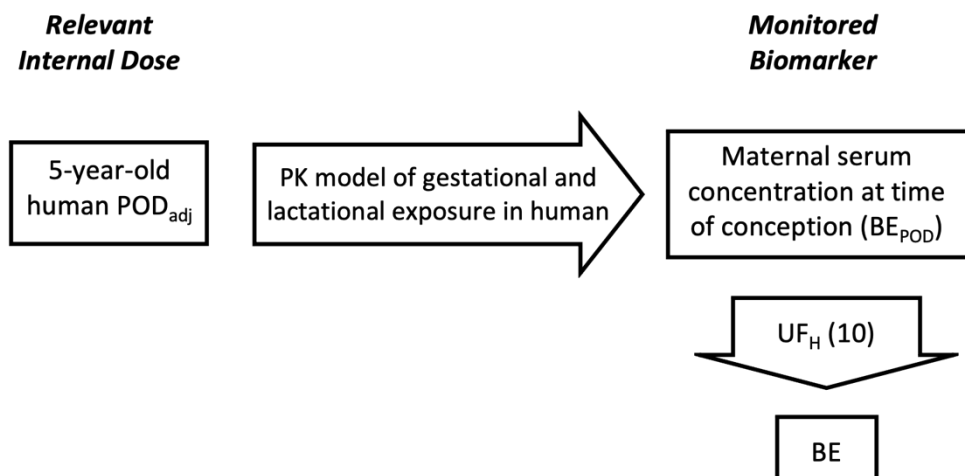
Step 1. The point of departure was adjusted using the appropriate LOAEL-to-NOAEL and subchronic-to-chronic uncertainty factors. In this case, no adjustment was necessary for this endpoint since these uncertainty factors were assigned a value of one.

Step 2. We used the Verner et al. (2016) human model to derive a maternal serum concentration for 30-year-old women at the time of delivery (BE_{POD}) matching the point of departure in 5-year-olds.

Step 3. The full interindividual uncertainty factor was applied. The pharmacokinetic component was retained to account for the interindividual variation in factors influencing the relationship between maternal and child concentration ratios (e.g., breast milk intake, milk:serum partition coefficient).

In a secondary analysis, varying the half-life and the ratio of child/mother PFOA intake from non-maternal sources (i.e., excluding PFOA transferred *in utero* and through breast milk) after 6 months of age yielded alternative BEs ranging from 0.004 ng/mL (ratio = 5, half-life = 1.5 years) to 0.016 ng/mL (ratio = 1, half-life = 1.5 years) (Table S6).

Figure 2. Schematic of BE derivation steps for the U.S. EPA 2022 draft exposure guidance value.



The POD_{adj} is the POD adjusted for the $LOAEL$ -to- $NOAEL$ and subchronic-to-chronic uncertainty factors (in this case both factors were assigned a value of one). Abbreviations: BE = biomonitoring equivalent; BE_{POD} = biomonitoring equivalent before consideration of interindividual variability; PK = pharmacokinetic; POD = point of departure; UF_H = interindividual uncertainty factor

Table 4. Derivation of a BE for PFOA based on epidemiological data in children (U.S. EPA draft 2022 value).

	U.S. EPA draft RfD (2022)
Endpoint	Reduced antibody response to vaccination
POD (ng/mL)	0.17
<i>LOAEL to NOAEL uncertainty factor</i>	<i>1</i>
<i>Subchronic to chronic uncertainty factor</i>	<i>1</i>
Adjusted POD (mg/kg/day)	0.17
Maternal serum concentration at time of conception (ng/mL) (BE_{POD})	0.12
<i>Interindividual uncertainty factor (UF_H)</i>	<i>10</i>

Maternal serum concentration at time of conception (ng/mL) (BE)	0.012
--	--------------

Abbreviations: BE = biomonitoring equivalent; BE_{POD} = biomonitoring equivalent associated with the point of departure, i.e., before consideration of interindividual variability; MRL = Minimal Risk Level; POD = point of departure; RfD = Reference Dose

3. BE based on a subchronic toxicity study (Health Canada)

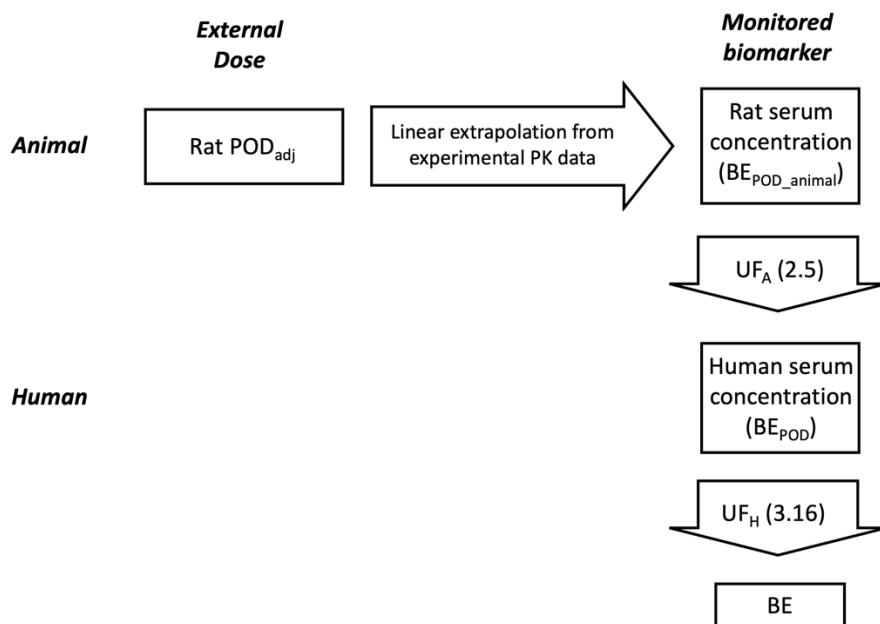
BE derivation steps and results are presented in Figure 3 and Table 5. The following steps were taken:

Step 1. The point of departure was adjusted using the appropriate LOAEL-to-NOAEL and subchronic-to-chronic uncertainty factors. In this case, no adjustment was necessary for this endpoint since these uncertainty factors were assigned a value of one.

Step 2. We directly extrapolated the serum concentration at the BMDL₁₀ from the measured concentration at the NOAEL using an assumption of linear kinetics and steady state.

Step 3. The pharmacodynamic components of the interspecies and interindividual uncertainty factors were applied. The pharmacokinetic component of the interspecies uncertainty factor was not retained because the biomarker concentration corresponding to the point of departure was estimated from experimental data. The pharmacokinetic interindividual uncertainty factor was also not applied because the BE was directly relevant to the target dose metric (adult serum).

Figure 3. Schematic of BE derivation steps for Health Canada non-cancer exposure guidance value.



The POD_{adj} is the POD adjusted for the LOAEL-to-NOAEL and subchronic-to-chronic uncertainty factors (in this case both factors were assigned a value of one). Abbreviations: BE = biomonitoring equivalent; BE_{POD} = biomonitoring equivalent associated with the point of departure, i.e., before consideration of interindividual variability; BE_{POD_animal} = biomonitoring equivalent in the animal species of interest associated with the adjusted point of departure; PK = pharmacokinetic; POD = point of departure; UF_A = interspecies uncertainty factor; UF_H = interindividual uncertainty factor

Table 5. Derivation of a BE for PFOA based on adult rodent toxicity data (Health Canada).

	Health Canada TDI
Endpoint	Hepatocellular hypertrophy
Point of departure (mg/kg/d)	0.05
<i>LOAEL to NOAEL uncertainty factor</i>	<i>1</i>
<i>Subchronic to chronic uncertainty factor</i>	<i>1</i>
Adjusted point of departure (mg/kg/d)	0.05
Rat serum concentration) (BE_{POD_animal}) ($\mu\text{g/mL}$)	5.4
<i>Interspecies uncertainty factor (UF_A)</i>	<i>2.5</i>

Human serum concentration (BE _{POD}) (µg/mL)	2.16
<i>Interindividual uncertainty factor (UF_H)</i>	3.16
BE (ng/mL)	684

Abbreviations: BE = biomonitoring equivalent; BE_{POD} = biomonitoring equivalent associated with the point of departure, i.e., before consideration of interindividual variability; BE_{POD_animal} = biomonitoring equivalent in the animal species of interest associated with the adjusted point of departure; RfD = Reference Dose; MRL = Minimal Risk Level; TDI = Tolerable Daily Intake; UF = Uncertainty Factor

4. Comparison with biomonitoring data

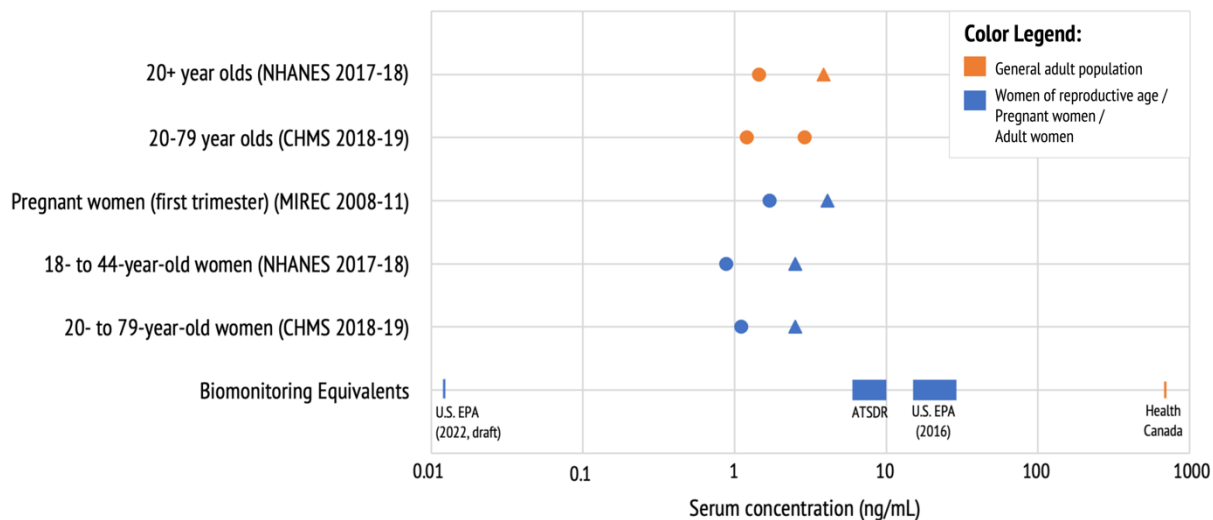
Serum PFOA concentrations from the 2018-2019 CHMS for the general adult population and women (including nulliparous) aged 18 to 44 are presented in Table 6 and comparison with BEs is provided in Figure 4.

Table 6. Serum concentration of PFOA (ng/mL) in selected nationally representative Canadian and American biomonitoring studies.

Biomonitoring survey	N	Age (years)	Geometric mean	95th percentile (95% confidence limits)	Reference
Adult population					
NHANES 2017-18	1616	20+	1.5	3.9	(Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022)
CHMS 2018-19	1019	20-79	1.2	2.9	(Health Canada, 2021a)
Adult women					
NHANES 2017-18	363	18-44	0.88	2.5	(LaKind et al., 2022)
CHMS 2018-19	518	20-79	1.1	2.5	(Health Canada, 2021a)
Pregnant women					
MIREC 2008-11	1940	1 st trimester	1.7	4.1	(Fisher et al., 2016)

Abbreviations: CHMS = Canadian Health Measures Survey; MIREC = Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey.

Figure 4. Comparison of serum PFOA concentrations in subpopulations of selected nationally representative Canadian and American biomonitoring studies with biomonitoring equivalents.



Circles (●) represent geometric means and triangles (▲) represent 95th percentiles of serum PFOA concentrations of the respective subpopulations. The orange color represents data for the general adult population and the blue color represents data for women of reproductive age (18-44 years old), women in the first trimester of pregnancy, or adult women (20-79 years old). Abbreviations: CHMS = Canadian Health Measures Survey; MIREC = Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey.

Discussion

1. Differences between derived BEs

We derived BEs for national agencies in Canada and the U.S that spanned four orders of magnitude (Figure 4). The differences in BEs are in large part due to differences in the underlying EGVs, which vary from agency to agency according to the methodological choices made by these agencies, such as in the selection of the underlying critical study, with generally smaller EGVs being selected over time. Thus, the BE selected for risk assessment and management purposes for PFOA should be the one (or ones) corresponding to the targeted EGV(s).

The BE derived for the EGV based on effects in adults (Health Canada) was greater than the three BEs derived for EGVs based on developmental endpoints. Several reasons contribute to this finding. Firstly, this may be related to the fact that the developing human may be particularly sensitive to PFOA. Secondly, certain factors (e.g., breastfeeding) lead to a serum PFOA concentration in the child that can be several folds higher than the maternal concentration (Verner et al., 2016). Therefore, for maternal BEs, we based interspecies extrapolation on dosimetry in the developing organism rather than on maternal dosimetry. Previous work from our team showed that this approach leads to lower human equivalent doses for PFOA (Kieskamp et al., 2018). Thus, this approach likely contributed to lower the BEs. Thirdly, we retained the interindividual pharmacokinetic uncertainty factor for maternal BEs (in order to account for the interindividual variation in the relationship between maternal and child serum concentration) but not for the BE in the adult population.

The much lower value of the BE based on the U.S. EPA 2022 draft EGV warrants some additional explanation. It is the only derived BE based on an epidemiological study, a study design which may allow detecting more subtle effects than those generally observed in *in vivo* studies (Muir, Michalek, et Palmer, 2022). This can be exemplified by the adverse effect in the retained study, namely a decreased antibody response to vaccination, which is not in itself a disease (EFSA, 2020). The ATSDR, U.S. EPA (2016) and Health Canada explicitly stated that they chose not to base their EGVs on epidemiological studies at this time. Secondly, the point of departure (BMDL) was outside the range of observed serum concentrations in the selected study, and the interval between the BMD and the BMDL was relatively wide; the latter issue has been suggested to be due to large standard deviations in antibody levels

(California Environmental Protection Agency (CAIEPA), 2021 ; EFSA, 2020). Finally, the US EPA 2022 EGV is a draft value and is therefore subject to change, although the final value is expected to be lower than the 2016 value (U.S. EPA, 2022b).

2. Comparison of BEs with other plasma/serum guidance values

The BE values derived herein differ from other published values such as the HBM-I (2 ng/mL in plasma) and HBM-II values (5 ng/mL for women of childbearing age and of 10 ng/mL for other populations) (Hölzer, Lilienthal, et Schümann, 2021 ; Schümann, Lilienthal, et Hölzer, 2021). Important methodological differences underlie these two approaches. For example, BEs and EGVs are typically determined from a single study, often animal, judged by the regulatory body in question to be the most relevant and sensitive for adverse health effects. In contrast, the HBM-I and HBM-II values for PFOA are based on a compilation of all relevant epidemiological points of departure across classes of adverse effects. Also, in determining the HBM-I and HBM-II values for PFOA, no uncertainty factors were applied (Hölzer, Lilienthal, et Schümann, 2021), whereas one or more uncertainty factors were applied for each derived BE and its underlying EGV. Therefore, PFOA HBM guidance values cannot be used to assess risk based on specific regional EGVs.

EFSA also calculated concentrations in maternal serum (2 ng/mL for the sum of PFOA and PFNA) corresponding to its most recent EGV (EFSA, 2020). If maternal and child PFOA/PFNA proportions are assumed to be the same, this translates into a maternal PFOA level at delivery of 1.9 ng/mL, a value 160 times higher than the BE derived for the U.S. EPA 2022 draft EGV (0.012 ng/mL), in spite of both values being based on epidemiological studies showing decreased antibody responses to vaccines in children. Two main reasons underlie these differences. First, the serum PFOA concentrations based on which the EGV was calculated (i.e., BMDL₁₀ for EFSA; BMDL₅ for the U.S. EPA) is about 50 times higher for EFSA (8.47 ng/mL) compared to that of the U.S. EPA (0.17 ng/mL). Also, only the U.S. EPA applied an uncertainty factor (10) for interindividual variability.

The values published by the NASEM include a concentration below which adverse effects are not expected (2 ng per mL of serum or plasma) for the sum of seven different PFAS (NASEM, 2022). This value is based on the HBM-I, the HBM-II, the maternal serum concentration corresponding to EFSA's EGV (EFSA, 2020), and the 95th percentile of serum PFOA and PFOS concentrations in NHANES. NASEM

values differ from BEs in their objective as they have been put forward to help direct clinical care to patients.

3. Sources of variability and uncertainty

3.1. Animal model

There are several sources of uncertainties related to the mouse model of gestational and lactational exposure used to derive BEs for the ATSDR and the U.S. EPA (2016). Although the model evaluation showed that the pup serum concentration was adequately predicted starting from postnatal day 6 (see Supplemental Material), the lack of experimental data on the prenatal and early postnatal (i.e., postnatal days 0-5) periods limits the validity of the mouse model for these earlier time points. Also, although we evaluated the mouse model for the C57BL/6N substrain, the mouse substrain used in the critical study selected by the ATSDR is of a different C57BL/6 substrain (C57BL/6/Bkl). The C57BL/6/Bkl substrain was obtained by Scanbur BK from the Jackson Laboratory via G.D. Searle in 1977 (Scanbur BK, personal communication). Phenotypic and slight genetic differences have been reported between C57BL/6 substrains (Mekada et Yoshiki, 2021). Thus, small concentration differences between both substrains are possible but are not expected to influence results substantially.

3.2. Human model

A source of uncertainty stemming from use of the human model relates to the fact that the BEs in maternal serum (ATSDR, U.S. EPA (2016), U.S. EPA (2022 draft value)) were derived at time of conception, whereas the model evaluations were based on measured serum concentrations at time of delivery (Verner et al., 2016). The human model likely underestimates the decrease in serum PFOA concentrations during pregnancy because it does not account for the increase in glomerular filtration rate and volume of distribution during pregnancy (Verner et al., 2015 ; Zhao, Hebert, et Venkataramanan, 2014). A certain degree of uncertainty is also associated with several model parameters (e.g., half-life in children, milk:serum partition coefficients). However, the model was found to be adequate for predicting children's serum levels during the first three years of life based on maternal serum levels and information such as duration of breastfeeding (Verner et al., 2016).

On the other hand, the model has not been validated for use in 5-year-old children, such as for the derivation of the BE corresponding to the U.S. EPA 2022 draft EGV. At five years of age, the proportion of PFOA body burden attributable to gestational and lactational exposure is decreased compared to earlier timepoints. In our use of this human model, the child's weight-normalized intake of PFOA from non-maternal sources (i.e., excluding PFOA transferred *in utero* and through breast milk) was assumed to be the same as that of the mother after 6 months of age. In reality, body weight-adjusted food, water, dust and inhalation intake (Winkens et al., 2017) and PFOA intake (from non-maternal sources) (DeLuca et al., 2022 ; EFSA, 2020 ; Winkens et al., 2017) are higher in children than in adults. However, secondary analyses where the child/mother ratio of PFOA intake from non-maternal sources was increased up to five-fold indicated that this parameter has a small influence on the BE value (40-60% reduction in BE with a five-fold increase in the ratio, see Table S6) relative to other BEs and biomonitoring data that are orders of magnitude above. Finally, the use of a model of gestational and lactational exposure is justified in 5-year-old children because the influence of PFOA intake through breastfeeding remains an important contributor to serum levels for several years after weaning, as shown in epidemiological studies (Table S7). This modeling approach is also consistent with the one used by the U.S. EPA to derive their provisional EGV.

3.3. Relevance of biomarker to the true dose metrics

We assumed that the biomarker concentration is directly proportional to the target organ concentration (Hays et al., 2008). However, the modes of action and target organs remain unclear for some of the critical effects, and there is uncertainty with regards to tissue:blood partition coefficients (Maestri et al., 2006) and tissue accumulation (Bogdanska et al., 2020 ; Koskela et al., 2016 ; Li et al., 2022) in humans.

We applied the pharmacokinetic component of the interindividual uncertainty factor (3.16) when deriving BEs in maternal serum for adverse effects in the offspring. A more precise approach would have been to stochastically model the interindividual pharmacokinetic variability. Using the same human model used to derive our developmental BEs, we previously published Monte Carlo simulations of the child/mother plasma PFOA concentration ratio where the maximum:median serum concentration ratios were approximately 2.6, 2.3 and 2.5 at one, two and three years of age, respectively (Verner et al., 2016). This suggests that the applied uncertainty factor satisfactorily captures the variability.

For the animal studies retained by the ATSDR and the U.S. EPA (2016), the window of susceptibility was unknown and the steady state was not reached. Thus, the true relevant dose metric was unknown. We have addressed this uncertainty by considering four different dose metrics spanning long periods of development. This permitted us to simultaneously consider different possible scenarios and thus describe the BE as a range rather than as a single value.

BEs were derived in terms of maternal serum concentrations at the time of conception, although adverse effects were observed in the developing organism, which could be considered as the primary target for these adverse health effects. This was done to accommodate biomonitoring data, which is often unavailable in children. The relationship between gestational levels and levels in children has been documented in some studies. For instance, in the birth cohort of the critical study underlying the two BEs based on reduced antibodies to vaccination, maternal and 5-year-old child serum PFOA concentrations were found to be correlated ($r=0.19$) (Grandjean et al., 2012). Similarly, in another birth cohort ($n=333$), serum PFOA concentrations measured prenatally were correlated with serum PFOA concentrations in 3-year-old ($r=0.37$) and 8-year-old ($r=0.26$) children (Donauer et al., 2015 ; Kingsley et al., 2018b). Other factors not taken into account in these correlations also link maternal and child concentrations, such as duration of breastfeeding. Our use of a model that accounts for both maternal concentrations and breastfeeding duration can explain a greater proportion of the variability (Verner et al., 2016).

3.4. Mixtures approach

We have derived BEs for a single PFAS. However, a large number of PFASs are detectable in the environment and in human serum (Hu et al., 2018), and interactions ranging from synergism to antagonism depending on a number of factors have also been described in *in vitro* and *in vivo* studies (Ojo, Peng, et Ng, 2021). Although some organizations have adopted or are in the process of adopting a mixtures approach for risk assessment (EFSA, 2020 ; European Union, 2020 ; Health Canada, 2023), at the time of writing this manuscript, all adopted American and Canadian EGVs derived by national agencies are for individual PFAS. Consequently, no BEs were derived for mixtures.

4. Confidence assessment

BE guidelines specify two main elements for the assessment of confidence in derived BEs: robustness of the pharmacokinetic data and confidence in the relationship between the measured biomarker and the critical target tissue dose metric (Hays et al., 2008). Both elements have been discussed in the previous section. Confidence ratings and a summary of the underlying reasons are presented in Table 7.

Table 7. Summary of BE values and confidence ratings.

Underlying EGV	Biomarker	Human equivalent BE _{POD} (ng/mL)	Target BE (ng/mL)	Confidence ratings	
				Robustness of PK data/ models	Relationship of biomarker to critical dose metric ^d
Health Canada TDI	Serum PFOA concentration in adults	2160	684	High ^a	Medium ^d
U.S. EPA RfD (2016)	Serum PFOA concentration in women of reproductive age	154-290	15-29	Medium ^b	Medium ^d
ATSDR MRL	Serum PFOA concentration in women of reproductive age	58-102	6-10	Medium ^b	Medium ^d
U.S. EPA draft RfD (2022)	Serum PFOA concentration in women of reproductive age	0.12	0.012	Medium ^c	Medium ^d

^a PK approach based on experimental measurements without the use of pharmacokinetic modeling.

^b Animal model: experimental data on the prenatal and early postnatal (i.e., postnatal days 0-5) periods are missing. Human model precision has been evaluated against epidemiological data.

^c Extrapolation to serum concentrations below the range of observations used for model evaluation was required. Model validation for this age group is limited but confidence in predictions is increased by varying the child/mother intake ratio from non-maternal sources.

^d There are uncertainties regarding the mode of action, tissue:blood partition coefficients, tissue accumulation, interindividual variability, window of susceptibility, and target organ.

Abbreviations: EGV = exposure guidance value; PK = pharmacokinetic; RfD = reference dose; MRL = minimal risk level; POD_{HED} = human dose equivalent to the point of departure; TDI = tolerable daily intake.

5. Interpretation of biomonitoring data using BE values

The long half-life of PFOA suggests that serum concentrations are unlikely to fluctuate significantly in the short term (e.g., days or weeks). Therefore, comparison of BEs to central and upper tendencies of single serum measurements such as those presented herein can be made, while acknowledging certain limitations. First, PFOA levels in Western countries have generally declined over the past several years (Gomis et al., 2017 ; Pollock et al., 2021) and are therefore not entirely consistent with steady-state dynamics. When steady state is not reached, the serum concentration only reflects exposure over the previous few half-lives, with exposure during the most recent periods having the greatest influence (Hays et al., 2012). However, since PFOA has a half-life in the order of years, serum concentrations can inform on an exposure period spanning several years even if steady state is not reached. Whether or not this time span is sufficient to permit the use of BEs for interpretation of biomonitoring data must be assessed on a case-by-case basis. For the Health Canada non-cancer EGV, since the reported hepatocellular hypertrophy in rats did not increase between four and thirteen weeks of exposure, it may be reasonable to believe that an exposure period of in the order of years is sufficient to allow for the development of this adverse effect.

If populational concentrations are higher than the BE or the BE_{POD}, this could indicate medium or high priority, respectively, for further risk assessment and/or risk management (Health Canada, 2021c ; LaKind et al., 2008). However, when comparing a BE to biomonitoring data, it is important to select biomonitoring estimates from populations that are representative of that BE. Here, we compared the BEs derived for developmental endpoints (ATSDR, U.S. EPA 2016 and 2022) to serum levels in women of childbearing age or alternatively (i.e., when data was not readily available) in adult women. Likewise, we compared the BE derived for adults to serum levels from the general adult population (Health Canada). The 95th percentiles of serum concentrations in Canadian and U.S. women were below the BEs for the EGVs from the ATSDR and the U.S. EPA (2016), suggesting a low priority for risk assessment and/or risk management follow-up. However, the BE for the EGV from the ATSDR is of the same order of magnitude

as these populational levels, and caution should be used when interpreting these results, as BE derivation was associated with a certain degree of uncertainty (Table 7). On the other hand, serum levels in Canadian and American women were much higher than the BE_{POD} (0.12 ng/mL) (Table 4) derived for the U.S. EPA 2022 draft EGV. Should the eventual final EGV be the same or similar to the present one, then our results would suggest that PFOA should be given high priority for further risk assessment and/or management activity. With regards to the BE for the EGV from Health Canada, serum PFOA levels in Canadian and American adults were much lower, suggesting a low priority for further risk assessment and/or risk management. In a previous study, researchers compared plasma PFOA and PFOS concentrations in CHMS participants to the HBM-I value, and reported exceedances (Faure et al., 2020). Overall, the interpretation of biomonitoring data is highly influenced by the guidance values that are used and their methodological underpinnings.

6. Conclusion

The BE values derived here vary widely and reflect the EGVs and points of departure on which they are based. BEs are not “bright lines” distinguishing safe from dangerous levels. They are subject to limitations, including those of their underlying EGVs and points of departure. For instance, both BEs and EGVs are constructed using methods with underlying uncertainty (e.g., pharmacokinetic models), are based on approaches that target populations and not individuals (e.g., point of departures, pharmacokinetic model parameters based on central tendencies), and describe a level of risk subject to interpretation.

BEs should be considered as interim values that need to be updated or replaced should their corresponding EGVs be revised or if new data allowing significant improvements in BE derivation methods becomes available. The U.S. EPA currently anticipates proposing a legally enforceable National Primary Drinking Water Regulation soon, at which time the interim health advisory and draft EGV may be updated or removed (U.S. EPA, 2022c). BEs are not intended to be used for individual or even populational diagnostic purposes. Rather, they are meant to help screen and prioritize risk assessment and management needs by setting population or cohort-based biomonitoring levels alongside existing EGVs. A more in-depth discussion of the interpretative and communicational aspects of BEs is presented in Lakind et al. (2008) (LaKind et al., 2008).

Acknowledgments

Authors would like to thank Annie St-Amand and Yvette Bonvalot for their valuable input. The work presented in this paper was funded by a Discovery Grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) (RGPIN-2016-06101). Marc-André Verner is the recipient of a Research Scholar J2 Award from the Fonds de recherche du Québec–Santé (FRQS).

Author contributions

Ernest-Louli Tewfik: Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing; Nolwenn Noisel: Writing - Review & Editing; Marc-André Verner: Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Writing - Review & Editing, Supervision.

References

- Aghaei, Z., Steeves, K.L., Jobst, K.J., Cahill, L.S., 2022. The impact of perfluoroalkyl substances on pregnancy, birth outcomes, and offspring development: a review of data from mouse models. *Biol. Reprod.* 106, 397–407. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab223>
- Andersen, M.E., Clewell, H.J., Tan, Y.-M., Butenhoff, J.L., Olsen, G.W., 2006. Pharmacokinetic modeling of saturable, renal resorption of perfluoroalkylacids in monkeys—Probing the determinants of long plasma half-lives. *Toxicology* 227, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.08.004>
- Arbuckle, T.E., Fraser, W.D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C.L., Lupien, N., Bastien, S., Velez, M.P., von Dadelszen, P., Hemmings, D.G., Wang, J., Helewa, M., Taback, S., Sermer, M., Foster, W., Ross, G., Fredette, P., Smith, G., Walker, M., Shear, R., Dodds, L., Ettinger, A.S., Weber, J.-P., D’Amour, M., Legrand, M., Kumarathasan, P., Vincent, R., Luo, Z.-C., Platt, R.W., Mitchell, G., Hidioglou, N., Cockell, K., Villeneuve, M., Rawn, D.F.K., Dabeka, R., Cao, X.-L., Becalski, A., Ratnayake, N., Bondy, G., Jin, X., Wang, Z., Tittlemier, S., Julien, P., Avard, D., Weiler, H., Leblanc, A., Muckle, G., Boivin, M., Dionne, G., Ayotte, P., Lanphear, B., Séguin, J.R., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Monnier, P., Koren, G., Ouellet, E., 2013. Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 27, 415–425. <https://doi.org/10.1111/ppe.12061>

- ATSDR, 2021. Toxicological profile for perfluoroalkyls. <https://doi.org/10.15620/cdc:59198>
- Bogdanska, J., Borg, D., Bergström, U., Mellring, M., Bergman, Å., DePierre, J., Nobel, S., 2020. Tissue distribution of ¹⁴C-labelled perfluorooctanoic acid in adult mice after 1–5 days of dietary exposure to an experimental dose or a lower dose that resulted in blood levels similar to those detected in exposed humans. *Chemosphere* 239, 124755. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124755>
- Brochot, C., Casas, M., Manzano-Salgado, C., Zeman, F.A., Schettgen, T., Vrijheid, M., Bois, F.Y., 2019. Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 379, 114640. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114640>
- Buck, R.C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J.M., Cousins, I.T., de Voogt, P., Jensen, A.A., Kannan, K., Mabury, S.A., van Leeuwen, S.P., 2011. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 7, 513–541. <https://doi.org/10.1002/ieam.258>
- Budtz-Jørgensen, E., Grandjean, P., 2018. Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity. *PLoS One* 13, e0205388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205388>
- Calafat, A.M., Wong, L.-Y., Kuklenyik, Z., Reidy, J.A., Needham, L.L., 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, 1596–1602. <https://doi.org/10.1289/ehp.10598>
- California Environmental Protection Agency (CAIEPA), 2021. FIRST PUBLIC REVIEW DRAFT: Perfluorooctanoic Acid and Perfluorooctane Sulfonic Acid in Drinking Water.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals.
- Chen, X., Feng, X., Sun, X., Li, Y., Yang, Y., Shan, G., Zhu, L., 2022. Quantifying Indirect Contribution from Precursors to Human Body Burden of Legacy PFASs Based on Paired Blood and One-Week Duplicate Diet. *Environ. Sci. Technol.* 56, 5632–5640. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c07465>
- Cousins, I.T., Johansson, J.H., Salter, M.E., Sha, B., Scheringer, M., 2022. Outside the Safe Operating Space of a New Planetary Boundary for Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). *Environ. Sci. Technol.* <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c02765>

- De Silva, A.O., Armitage, J.M., Bruton, T.A., Dassuncao, C., Heiger-Bernays, W., Hu, X.C., Kärrman, A., Kelly, B., Ng, C., Robuck, A., Sun, M., Webster, T.F., Sunderland, E.M., 2021. PFAS Exposure Pathways for Humans and Wildlife: A Synthesis of Current Knowledge and Key Gaps in Understanding. *Environ. Toxicol. Chem.* 40, 631–657. <https://doi.org/10.1002/etc.4935>
- DeLuca, N.M., Minucci, J.M., Mullikin, A., Slover, R., Cohen Hubal, E.A., 2022. Human exposure pathways to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) from indoor media: A systematic review. *Environ. Int.* 162, 107149. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107149>
- DeSesso, J.M., Scialli, A.R., 2018. Bone development in laboratory mammals used in developmental toxicity studies. *Birth Defects Res.* 110, 1157–1187. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1350>
- Donauer, S., Chen, A., Xu, Y., Calafat, A.M., Sjodin, A., Yolton, K., 2015. Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Polyfluoroalkyl Chemicals and Infant Neurobehavior. *J. Pediatr.* 166, 736–742. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.021>
- EFSA, 2020. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA J.* 18, e06223. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>
- Ehresman, D.J., Froehlich, J.W., Olsen, G.W., Chang, S.-C., Butenhoff, J.L., 2007. Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environ. Res.* 103, 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.06.008>
- European Union, 2020. Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption (recast) EUR-Lex - 32020L2184 - EN - EUR-Lex [WWW Document]. URL <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj> (accessed 3.27.23).
- Faure, S., Noisel, N., Werry, K., Karthikeyan, S., Aylward, L.L., St-Amand, A., 2020. Evaluation of human biomonitoring data in a health risk based context: An updated analysis of population level data from the Canadian Health Measures Survey. *Int J Hyg Environ Health* 223, 267–280. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.07.009>
- Fisher, M., Arbuckle, T.E., Liang, C.L., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, W.G., Haines, D., Davis, K., Fraser, W.D., 2016. Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environ. Health* 15, 59. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0143-y>

- Gebbink, W.A., Berger, U., Cousins, I.T., 2015. Estimating human exposure to PFOS isomers and PFCA homologues: The relative importance of direct and indirect (precursor) exposure. *Environ. Int.* 74, 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.013>
- Goeden, H.M., Greene, C.W., Jacobus, J.A., 2019. A transgenerational toxicokinetic model and its use in derivation of Minnesota PFOA water guidance. *J. Exposure Sci. Environ. Epidemiol.* 29, 183–195. <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0110-5>
- Gomis, M.I., Vestergren, R., MacLeod, M., Mueller, J.F., Cousins, I.T., 2017. Historical human exposure to perfluoroalkyl acids in the United States and Australia reconstructed from biomonitoring data using population-based pharmacokinetic modelling. *Environ. Int.* 108, 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.08.002>
- Grandjean, P., Andersen, E.W., Budtz-Jørgensen, E., Nielsen, F., Mølbak, K., Weihe, P., Heilmann, C., 2012. Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds. *JAMA* 307, 391–397. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2034>
- Hanssen, L., Dudarev, A.A., Huber, S., Odland, J.Ø., Nieboer, E., Sandanger, T.M., 2013. Partition of perfluoroalkyl substances (PFASs) in whole blood and plasma, assessed in maternal and umbilical cord samples from inhabitants of arctic Russia and Uzbekistan. *Sci. Total Environ.* 447, 430–437. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.029>
- Hays, S.M., Aylward, L.L., 2012. Interpreting human biomonitoring data in a public health risk context using Biomonitoring Equivalents. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215, 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.09.011>
- Hays, S.M., Aylward, L.L., LaKind, J.S., Bartels, M.J., Barton, H.A., Boogaard, P.J., Brunk, C., DiZio, S., Dourson, M., Goldstein, D.A., Lipscomb, J., Kilpatrick, M.E., Krewski, D., Krishnan, K., Nordberg, M., Okino, M., Tan, Y.-M., Viau, C., Yager, J.W., 2008. Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regul. Toxicol. Pharm.*, Biomonitoring Equivalence 51, S4–S15. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.004>
- Hays, S.M., Pyatt, D.W., Kirman, C.R., Aylward, L.L., 2012. Biomonitoring Equivalents for benzene. *Regul. Toxicol. Pharm.* 62, 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.12.001>
- Health Canada, 2023. Draft objective for per- and polyfluoroalkyl substances in Canadian drinking water: Overview [WWW Document]. URL <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-draft-objective-per-polyfluoroalkyl-substances-canadian-drinking-water/overview.html> (accessed 3.27.23).

- Health Canada, 2021a. Sixth report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada [WWW Document]. URL <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/sixth-report-human-biomonitoring.html> (accessed 11.15.22).
- Health Canada, 2021b. Biomonitoring Equivalents as a Screening Tool for Population Level Biomonitoring Data: A Health Canada Perspective [WWW Document]. URL <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/science-research-data/biomonitoring-equivalents-screening-tool-population-level-data.html> (accessed 3.28.22).
- Health Canada, 2018. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Perfluorooctanoic Acid (PFOA) [WWW Document]. URL <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-technical-document-perfluorooctanoic-acid/document.html> (accessed 12.16.21).
- Hölzer, J., Lilienthal, H., Schümann, M., 2021. Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul. Toxicol. Pharm.* 121, 104862.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104862>
- Hu, X.C., Dassuncao, C., Zhang, X., Grandjean, P., Weihe, P., Webster, G.M., Nielsen, F., Sunderland, E.M., 2018. Can profiles of poly- and Perfluoroalkyl substances (PFASs) in human serum provide information on major exposure sources? *Environ. Health* 17, 11.
<https://doi.org/10.1186/s12940-018-0355-4>
- Jin, H., Zhang, Y., Jiang, W., Zhu, L., Martin, J.W., 2016. Isomer-Specific Distribution of Perfluoroalkyl Substances in Blood. *Environ. Sci. Technol.* 50, 7808–7815.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01698>
- Kärman, A., van Bavel, B., Järnberg, U., Hardell, L., Lindström, G., 2006. Perfluorinated chemicals in relation to other persistent organic pollutants in human blood. *Chemosphere* 64, 1582–1591.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.11.040>
- Kato, K., Wong, L.-Y., Jia, L.T., Kuklenyik, Z., Calafat, A.M., 2011. Trends in Exposure to Polyfluoroalkyl Chemicals in the U.S. Population: 1999–2008. *Environ. Sci. Technol.* 45, 8037–8045.
<https://doi.org/10.1021/es1043613>
- Kieskamp, K.K., Worley, R.R., McLanahan, E.D., Verner, M.-A., 2018. Incorporation of fetal and child PFOA dosimetry in the derivation of health-based toxicity values. *Environ. Int.* 111, 260–267.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.019>

- Kingsley, S.L., Eliot, M.N., Kelsey, K.T., Calafat, A.M., Ehrlich, S., Lanphear, B.P., Chen, A., Braun, J.M., 2018. Variability and predictors of serum perfluoroalkyl substance concentrations during pregnancy and early childhood. *Environ. Res.* 165, 247–257.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.033>
- Koskela, A., Finnilä, M.A., Korkalainen, M., Spulber, S., Koponen, J., Håkansson, H., Tuukkanen, J., Viluksela, M., 2016. Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 301, 14–21.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.04.002>
- LaKind, J.S., Aylward, L.L., Brunk, C., DiZio, S., Dourson, M., Goldstein, D.A., Kilpatrick, M.E., Krewski, D., Bartels, M.J., Barton, H.A., Boogaard, P.J., Lipscomb, J., Krishnan, K., Nordberg, M., Okino, M., Tan, Y.-M., Viau, C., Yager, J.W., Hays, S.M., 2008. Guidelines for the communication of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regul. Toxicol. Pharm., Biomonitoring Equivalence* 51, S16–S26.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.007>
- LaKind, J.S., Verner, M.-A., Rogers, R.D., Goeden, H., Naiman, D.Q., Marchitti, S.A., Lehmann, G.M., Hines, E.P., Fenton, S.E., 2022. Current Breast Milk PFAS Levels in the United States and Canada: After All This Time, Why Don't We Know More? *Environ. Health Perspect.* 130, 025002. <https://doi.org/10.1289/EHP10359>
- Lau, C., Thibodeaux, J.R., Hanson, R.G., Narotsky, M.G., Rogers, J.M., Lindstrom, A.B., Strynar, M.J., 2006. Effects of Perfluorooctanoic Acid Exposure during Pregnancy in the Mouse. *Toxicol. Sci.* 90, 510–518. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj105>
- Li, Y., Andersson, A., Xu, Y., Pineda, D., Nilsson, C.A., Lindh, C.H., Jakobsson, K., Fletcher, T., 2022. Determinants of serum half-lives for linear and branched perfluoroalkyl substances after long-term high exposure-A study in Ronneby, Sweden. *Environ. Int.* 163, 107198.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107198>
- Loccisano, A.E., Campbell, J.L., Butenhoff, J.L., Andersen, M.E., Clewell, H.J., 2012. Comparison and evaluation of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the adult rat using a physiologically based pharmacokinetic model. *Reprod. Toxicol., A Second Special Issue on Recent Advances in Perfluoroalkyl Acid Research* 33, 452–467. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.04.006>
- Loccisano, A.E., Longnecker, M.P., Campbell, J.L., Andersen, M.E., Clewell, H.J., 2013. Development of PBPK Models for PFOA and PFOS for Human Pregnancy and Lactation Life Stages. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 76, 25–57. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722523>

- Maestri, L., Negri, S., Ferrari, M., Ghittori, S., Fabris, F., Danesino, P., Imbriani, M., 2006. Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 20, 2728–2734. <https://doi.org/10.1002/rcm.2661>
- Mekada, K., Yoshiki, A., 2021. Substrains matter in phenotyping of C57BL/6 mice. *Exp. Anim.* 70, 145–160. <https://doi.org/10.1538/expanim.20-0158>
- Muir, T., Michalek, J.E., Palmer, R.F., 2022. Determination of safe levels of persistent organic pollutants in toxicology and epidemiology. *Rev. Environ. Health.* <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0105>
- NASEM, 2022. Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. National Academies Press, Washington, D.C. <https://doi.org/10.17226/26156>
- Ojo, A.F., Peng, C., Ng, J.C., 2021. Assessing the human health risks of per- and polyfluoroalkyl substances: A need for greater focus on their interactions as mixtures. *J. Hazard. Mater.* 407, 124863. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124863>
- Perkins, R.G., Butenhoff, J.L., Kennedy, G.L., Palazzolo, M.J., 2004. 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem. Toxicol.* 27, 361–378. <https://doi.org/10.1081/dct-200039773>
- Pollock, T., Karthikeyan, S., Walker, M., Werry, K., St-Amand, A., 2021. Trends in environmental chemical concentrations in the Canadian population: Biomonitoring data from the Canadian Health Measures Survey 2007–2017. *Environ. Int.* 155, 106678. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106678>
- Poothong, S., Papadopoulou, E., Padilla-Sánchez, J.A., Thomsen, C., Haug, L.S., 2020. Multiple pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs): From external exposure to human blood. *Environ. Int.* 134, 105244. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105244>
- Poothong, S., Thomsen, C., Padilla-Sanchez, J.A., Papadopoulou, E., Haug, L.S., 2017. Distribution of Novel and Well-Known Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Serum, Plasma, and Whole Blood. *Environ. Sci. Technol.* 51, 13388–13396. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03299>
- Rodriguez, C.E., Setzer, R.W., Barton, H.A., 2009. Pharmacokinetic modeling of perfluorooctanoic acid during gestation and lactation in the mouse. *Reprod. Toxicol., Recent Advances in Perfluoroalkyl Acid Research* 27, 373–386. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.009>

- Schlummer, M., Gruber, L., Fiedler, D., Kizlauskas, M., Müller, J., 2013. Detection of fluorotelomer alcohols in indoor environments and their relevance for human exposure. *Environ. Int.* 57–58, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.03.010>
- Schümann, M., Lilienthal, H., Hölzer, J., 2021. Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul. Toxicol. Pharm.* 121, 104868. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104868>
- Shoeib, M., Harner, T., M. Webster, G., Lee, S.C., 2011. Indoor Sources of Poly- and Perfluorinated Compounds (PFCS) in Vancouver, Canada: Implications for Human Exposure. *Environ. Sci. Technol.* 45, 7999–8005. <https://doi.org/10.1021/es103562v>
- U.S. EPA, 2022a. Interim Drinking Water Health Advisory: Perfluorooctanoic Acid (PFOA) CASRN 335-67-1 [WWW Document]. URL <https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/interim-pfoa-2022.pdf> (accessed 6.20.22).
- U.S. EPA, 2022b. Webinar on Drinking Water Health Advisories for Four PFAS (GenX, PFBS, PFOA, PFOS) and Bipartisan Infrastructure Law Announcement [WWW Document].
- U.S. EPA, 2016. Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) [WWW Document]. URL https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/pfoa_hesd_final-plain.pdf (accessed 4.27.22).
- U.S. EPA Science Advisory Board, 2022. Review of EPA’s Analyses to Support EPA’s National Primary Drinking Water Rulemaking for PFAS - final report [WWW Document]. URL https://sab.epa.gov/ords/sab/f?p=100:19:7777001557924:::19:P19_ID:963#doc (accessed 12.15.21).
- Verner, M.-A., Loccisano, A.E., Morken, N.-H., Yoon, M., Wu, H., McDougall, R., Maisonet, M., Marcus, M., Kishi, R., Miyashita, C., Chen, M.-H., Hsieh, W.-S., Andersen, M.E., Clewell, H.J., Longnecker, M.P., 2015. Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK). *Environ. Health Perspect.* 123, 1317–1324. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408837>
- Verner, M.-A., Ngueta, G., Jensen, E.T., Fromme, H., Völkel, W., Nygaard, U.C., Granum, B., Longnecker, M.P., 2016. A Simple Pharmacokinetic Model of Prenatal and Postnatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environ. Sci. Technol.* 50, 978–986. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b04399>

- Wambaugh, J.F., Setzer, R.W., Pitruzzello, A.M., Liu, J., Reif, D.M., Kleinstreuer, N.C., Wang, N.C.Y., Sipes, N., Martin, M., Das, K., DeWitt, J.C., Strynar, M., Judson, R., Houck, K.A., Lau, C., 2013. Dosimetric Anchoring of In Vivo and In Vitro Studies for Perfluorooctanoate and Perfluorooctanesulfonate. *Toxicol. Sci.* 136, 308–327. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft204>
- Wang, Z., Adu-Kumi, S., Diamond, M.L., Guardans, R., Harner, T., Harte, A., Kajiwara, N., Klánová, J., Liu, J., Moreira, E.G., Muir, D.C.G., Suzuki, N., Pinas, V., Seppälä, T., Weber, R., Yuan, B., 2022. Enhancing Scientific Support for the Stockholm Convention's Implementation: An Analysis of Policy Needs for Scientific Evidence. *Environ. Sci. Technol.* 56, 2936–2949. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c06120>
- Winkens, K., Vestergren, R., Berger, U., Cousins, I.T., 2017. Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): A critical review. *Emerging Contam.* 3, 55–68. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2017.05.001>
- Worley, R.R., Moore, S.M., Tierney, B.C., Ye, X., Calafat, A.M., Campbell, S., Woudneh, M.B., Fisher, J., 2017. Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community. *Environ. Int.* 106, 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.06.007>
- Xu, Y., Fletcher, T., Pineda, D., Lindh, C.H., Nilsson, C., Glynn, A., Vogs, C., Norström, K., Lilja, K., Jakobsson, K., Li, Y., 2020. Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam. *Environ. Health Perspect.* 128, 077004. <https://doi.org/10.1289/EHP6785>
- Ye, X., Kato, K., Wong, L.-Y., Jia, T., Kalathil, A., Latremouille, J., Calafat, A.M., 2018. Per- and polyfluoroalkyl substances in sera from children 3 to 11 years of age participating in the National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2014. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 221, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.09.011>
- Yoshimura, S., Yamaguchi, H., Konno, K., Ohsawa, N., Noguchi, S., Chisaka, A., 2005. Observation of Preputial Separation is a Useful Tool for Evaluating Endocrine Active Chemicals. *J. Toxicol. Pathol.* 18, 141–157. <https://doi.org/10.1293/tox.18.141>
- Zhang, Y., Beesoon, S., Zhu, L., Martin, J.W., 2013. Biomonitoring of Perfluoroalkyl Acids in Human Urine and Estimates of Biological Half-Life. *Environ. Sci. Technol.* 47, 10619–10627. <https://doi.org/10.1021/es401905e>

Zhao, Y., Hebert, M.F., Venkataramanan, R., 2014. Basic obstetric pharmacology. *Semin. Perinatol.*,
Common Drugs in Pregnancy: an Update from the Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit
Network 38, 475–486. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.011>

Supplementary material

Biomonitoring equivalents for perfluorooctanoic acid (PFOA) for the interpretation of biomonitoring data

Ernest-Louli Tewfik^{a,b}, Nolwenn Noisel^{a,b}, Marc-André Verner^{a,b,*}

^aDepartment of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Université de Montréal, Montreal, Canada

^bCentre de Recherche en Santé Publique, Université de Montréal and CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Rodriguez et al. (2009) mouse model: Adaptation of the model parameters to the design of the critical studies selected by the US EPA (2016) and the ATSDR

The total simulation time using the mouse PK model of Rodriguez et al. (2009) was set to 936 hours (18 full days of gestation (432 hours) and 21 full days of lactation (504 hours)) as described in the original publication.

In the study retained by the ATSDR (Koskela et al., 2016), 21 daily doses were administered to C57BL/6 dams starting from the day of conception until the end of pregnancy. Because the model only accommodates 18 days of gestation, we divided the total amount administered at the adjusted POD ($0.03 \text{ mg/kg/day} \times 21 \text{ days} = 0.63 \text{ mg/kg}$) by the 18 gestational days of the model ($0.63 \text{ mg/kg} \div 18 \text{ days} = 0.035 \text{ mg/kg/day}$). We therefore simulated 18 daily doses of 0.035 mg/kg to the dam starting from 12 hours post conception.

For the study retained by the US EPA (2016) (Lau et al., 2006), the authors administered 18 daily doses. Thus, we simulated 18 daily doses, with the first simulated dose set at 12 hours after conception.

Rodriguez et al. (2009) mouse model: Methods for model evaluation

To evaluate model accuracy, we searched the literature for experimental blood PFOA levels in mice exposed during pregnancy and their offspring. A Pubmed search for studies of lactational or gestational exposure to PFOA in mice was performed on July 15th 2022 using the following terms: (pfoa OR perfluorooctanoic OR perfluorooctanoate) AND (mouse OR mice) AND (gestation OR gestational OR pregnancy OR pregnant OR lactation OR lactational OR prenatal OR postnatal OR perinatal).

For each study with reported dam and/or pup PFOA concentrations, we performed simulations using the model to evaluate model accuracy. Procedures such as dose administrations and blood collection at necropsy were assumed to have been performed at noon unless specified otherwise. For example, if a procedure was described to have been performed on the 22nd day after birth, it was considered to have taken place 21.5 days (516 hours) after birth. When "postnatal day 1" referred to the morning after parturition, pups were assumed to be 12 hours old at noon of postnatal day 1. Although the timing of weaning could vary between studies, we simulated weaning at 504 postnatal hours (21 full days) for all studies. Gestation length has been described as 18 or 19 days for CD-1 mice (Camsari et al., 2016 ; Leatherbury, Yu, et Lo, 2003 ; Sienko et al., 2001) and 18-20 days for C57BL/6 mice (Buhimschi, Buhimschi, et Weiner, 2003 ; Murray et al., 2010 ; Tucker et al., 2015). In order to simplify the simulations, for the CD-1 and C57BL/6 strains, the gestation period was assumed to be 18.5 days (444 hours). However, the Rodriguez et al. mouse PK model is constructed so that parturition occurs after 18 full days (432 hours). Therefore, 12 hours was removed from the estimated actual time of events timed to conception (i.e., dose administrations during gestation, necropsy during gestation, and parturition). For example, if we estimated that the first dose of PFOA was in reality administered approximately 36 hours after conception (so at noon of "gestational day 1" if conception marked the beginning of "gestational day 0"), removing 12 hours meant that we simulated its administration at 24 hours after conception.

When possible, we reproduced the standard deviation (SD) of serum concentration measurements. For most studies, the unit of measurement ("n") for the serum concentration in pups was the number of litters (Cope et al., 2021 ; Fenton et al., 2009 ; Macon et al., 2011 ; Marques et al., 2021 ; Tucker et al., 2015 ; White et al., 2009 ; White et al., 2011 ; Wolf et al., 2007), with pooling of blood from the same litter for at least part of the measurements in some studies (Cope et al., 2021 ; White et al., 2009).

Figures S1-S9: Results of the evaluation of the Rodriguez et al. (2009) mouse model

We identified 11 pharmacokinetic studies of gestational and/or lactational exposure to PFOA in CD-1 mice (Abbott et al., 2012 ; Blake et al., 2020 ; Cope et al., 2021 ; Fenton et al., 2009 ; Lau et al., 2006 ; Macon et al., 2011 ; Marques et al., 2021 ; Tucker et al., 2015 ; White et al., 2009 ; White et al., 2011 ; Wolf et al., 2007). We identified 3 studies performed on C57BL/6 mice, but one of the three was excluded because of dosage uncertainties reported by the authors and because the measurements were made at times beyond those that can be assessed by the original model (Hu, Strynar, et DeWitt, 2010 ; Tucker et al., 2015). The remaining two C57BL/6 mice studies were for the C57BL/6N substrain.

Of the thirteen retained studies, six (CD-1) (Cope et al., 2021 ; Macon et al., 2011 ; Tucker et al., 2015 ; White et al., 2009 ; White et al., 2011 ; Wolf et al., 2007) and one (C57BL/6) (Tucker et al., 2015) had concentration measurements in pups and used a dosing scenario (consisting of 17 daily doses starting from 24 hours after conception, see Figure S1) comparable to the simulation we used for the two critical studies selected by the US EPA and ATSDR (i.e., 18 daily doses starting from 12 hours after conception). Of these six studies, two studies included postnatal measurements made several days before weaning (Cope et al., 2021 ; Macon et al., 2011); both were on CD-1 mice. We identified no studies measuring fetal PFOA concentrations in mice.

Data is presented for doses up to 5 mg/kg/day in Figures S1-S9 below.

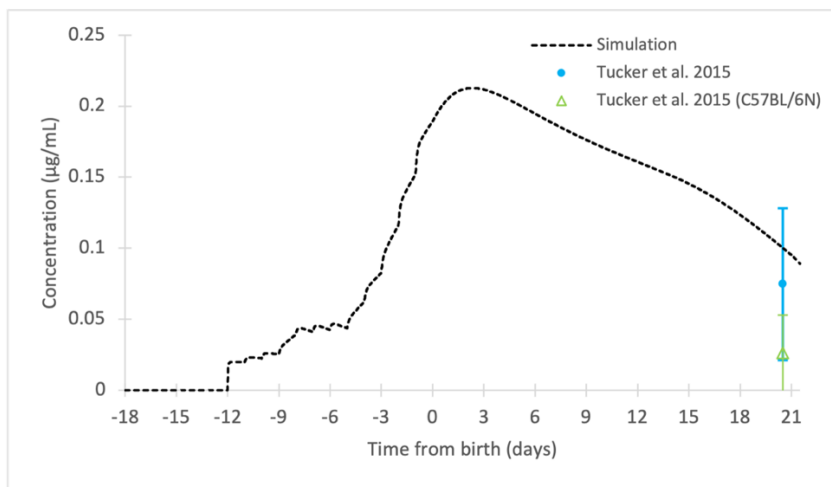
Measured serum concentrations in pups were similar for both the C57BL/6 and CD-1 mouse strains. **(Figures S1a to d, S3).**

For a daily dose comparable to the adjusted point of departures of the two critical studies selected for EGV derivation and an analogous dosing scenario (Figures S1a to c), the model overestimated pup concentrations at weaning (i.e., at 20.5-21.5 postnatal days) (mainly by a factor of 2 to 4) but adequately predicted pup concentrations at earlier postnatal time points (predictions 0.9-1.1 times the measured levels). Because the dose metrics in mice used for BE derivation are based on areas under the curve and the maximal concentration, predicting the area under the curve was considered more important than

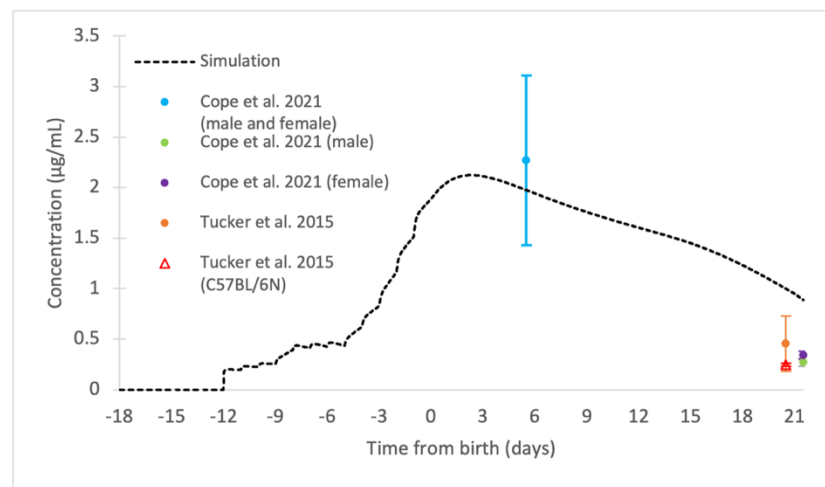
predicting the level at weaning. Given this and the fact that experimental data on prenatal and early postnatal (i.e., postnatal days 0-5) periods for this dosing scenario are lacking, model predictions were deemed appropriate for our study.

Figure S 1. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 1-17.

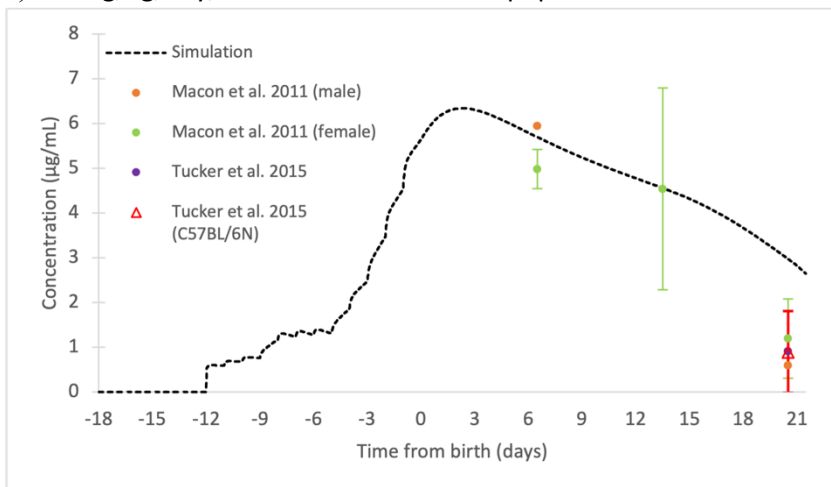
a) 0.01 mg/kg/day, serum concentration in pup



b) 0.1 mg/kg/day, serum concentration in pup



c) 0.3 mg/kg/day, serum concentration in pup



d) 1 mg/kg/day, serum concentration in pup

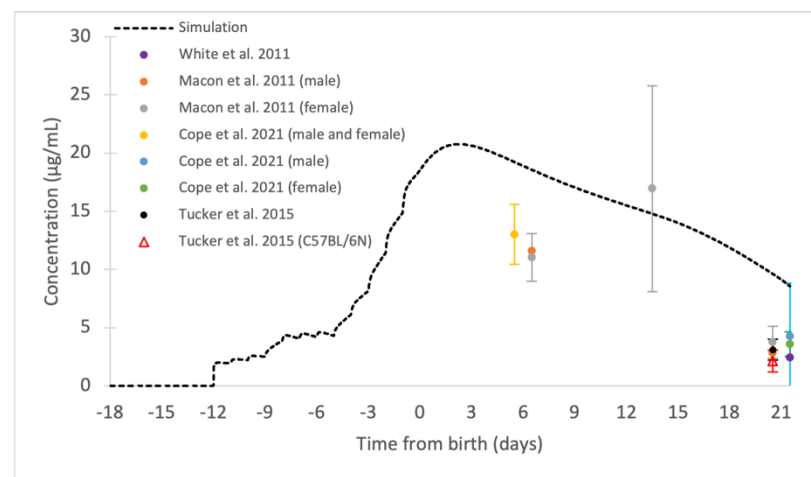
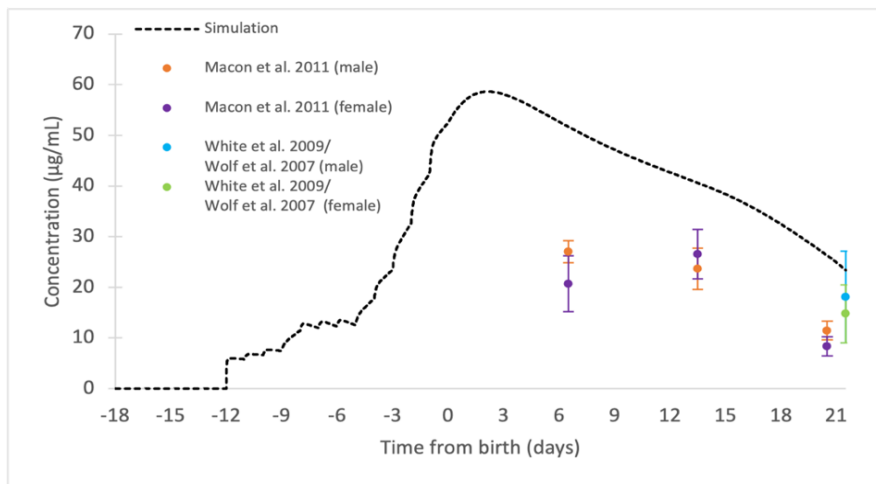
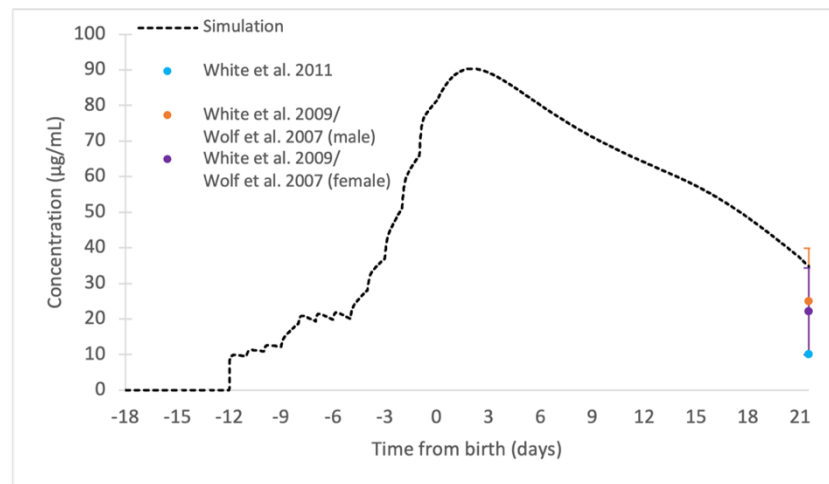


Figure S1 (continued)

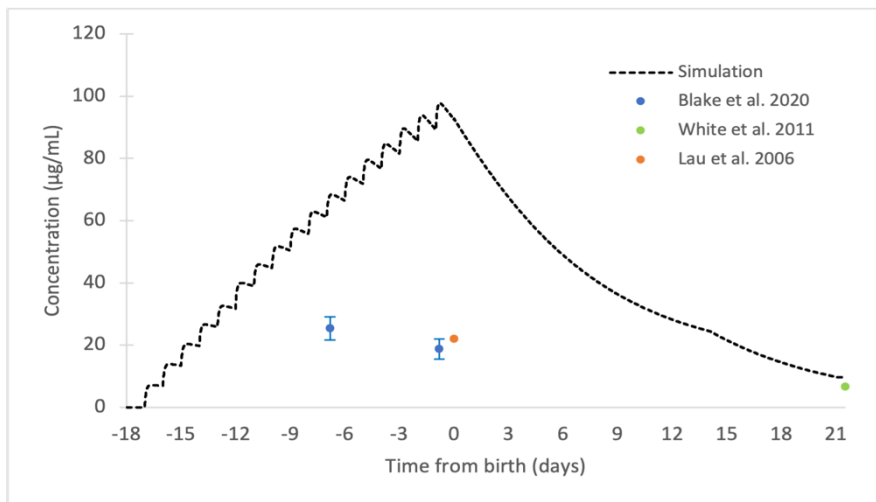
e) 3 mg/kg/day, serum concentration in pup



f) 5 mg/kg/day, serum concentration in pup



g) 1 mg/kg/day, serum concentration in dam



h) 3 mg/kg/day, serum concentration in dam

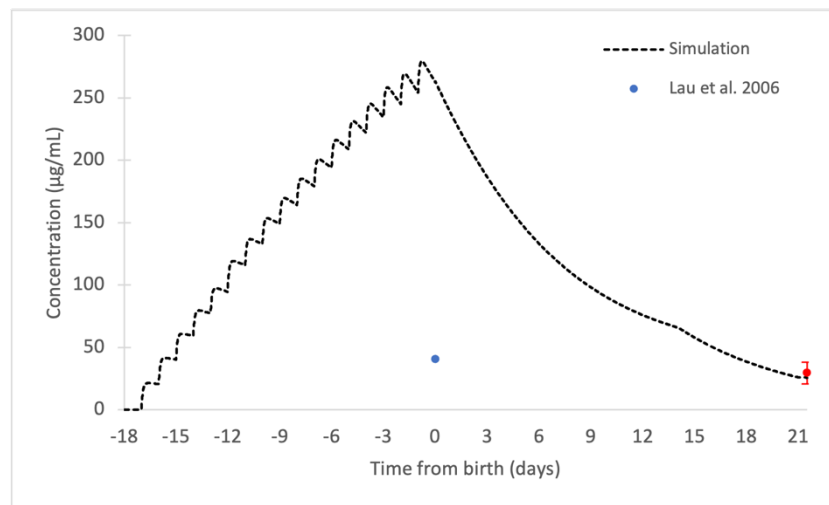
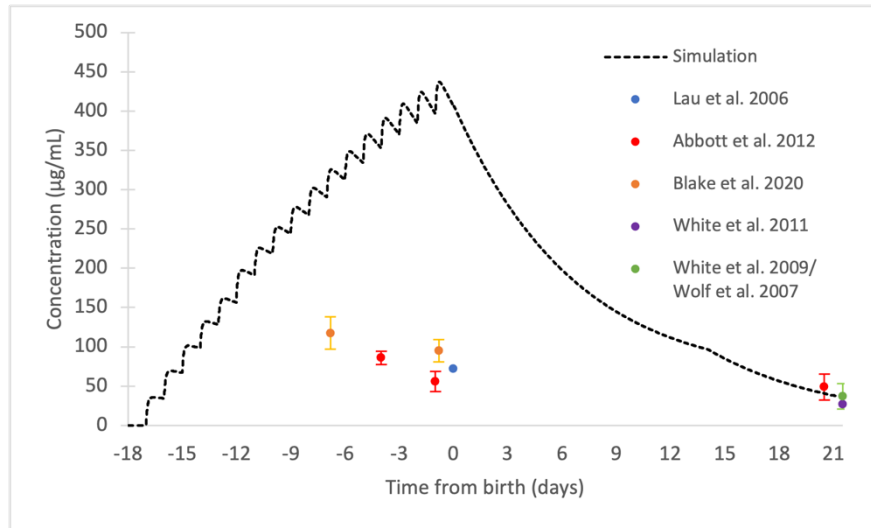


Figure S1 (continued)

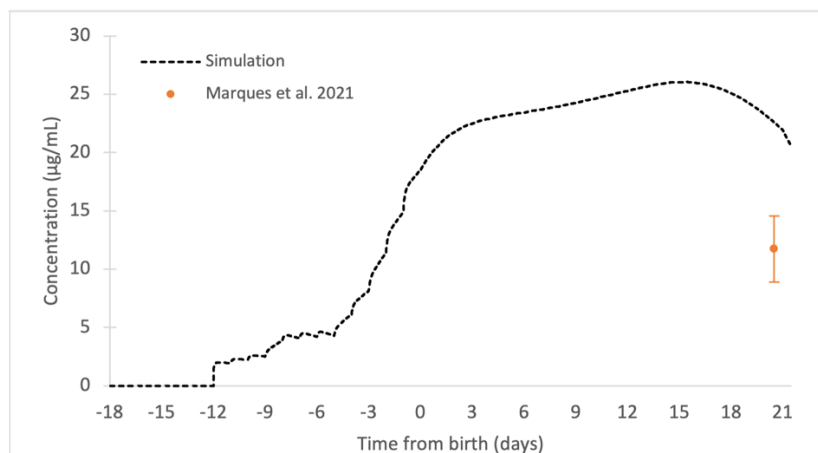
i) 5.0 mg/kg/day , serum concentration in dam



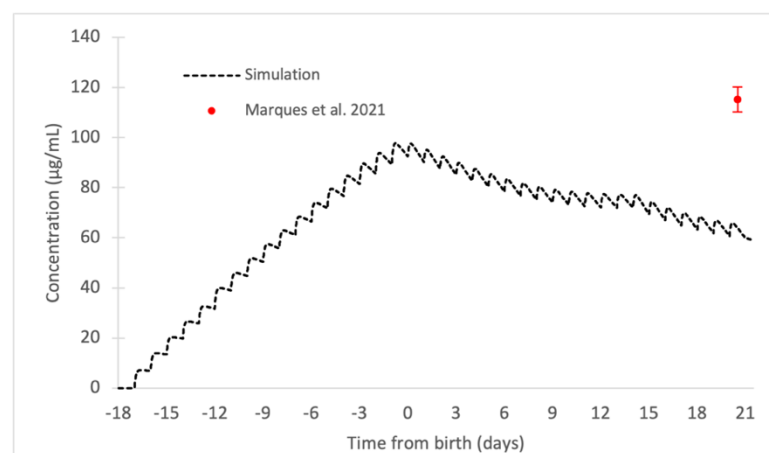
Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Figure S 2. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 1-18 and postnatal days 1-20.

a) 1 mg/kg/day, serum concentration in pup



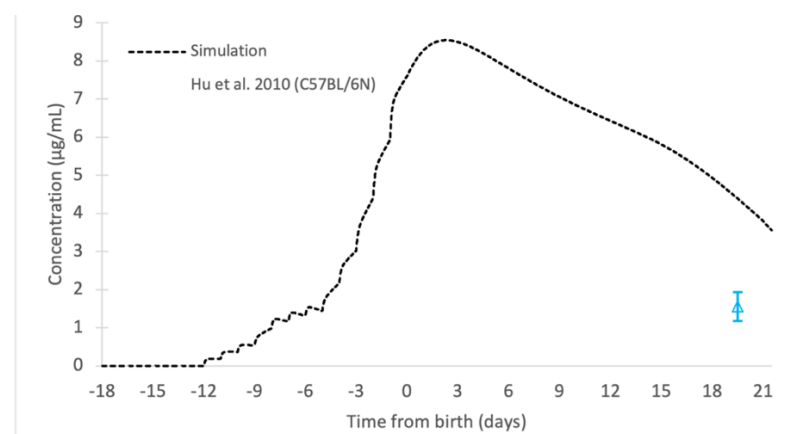
b) 1 mg/kg/day, serum concentration in dam



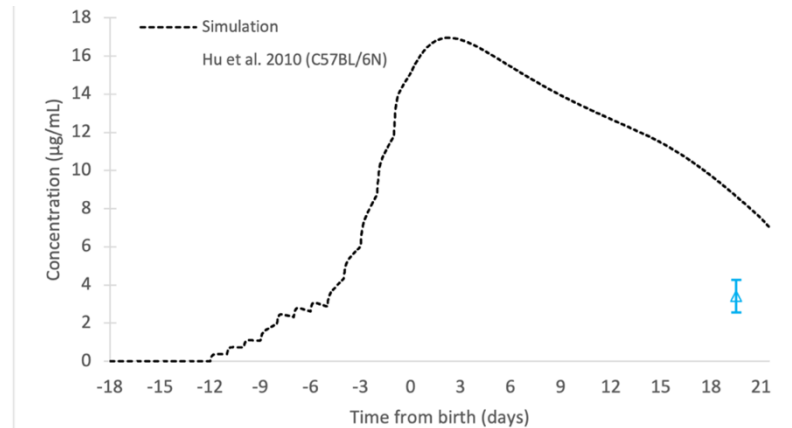
Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Figure S 3. Measured and predicted serum concentrations in pup for daily doses administered to dams on gestational days 6-17.

a) 0.5 mg/kg/day, serum concentration in pup



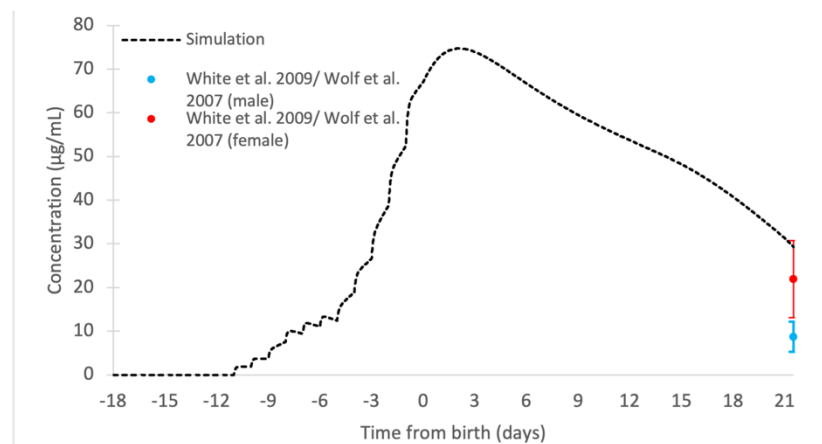
b) 1 mg/kg/day, serum concentration in pup



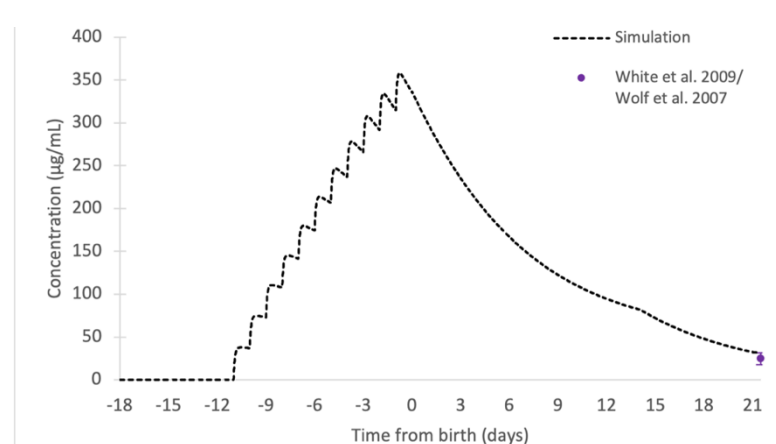
Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Figure S 4. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 7-17.

a) 5 mg/kg/day, serum concentration in pup



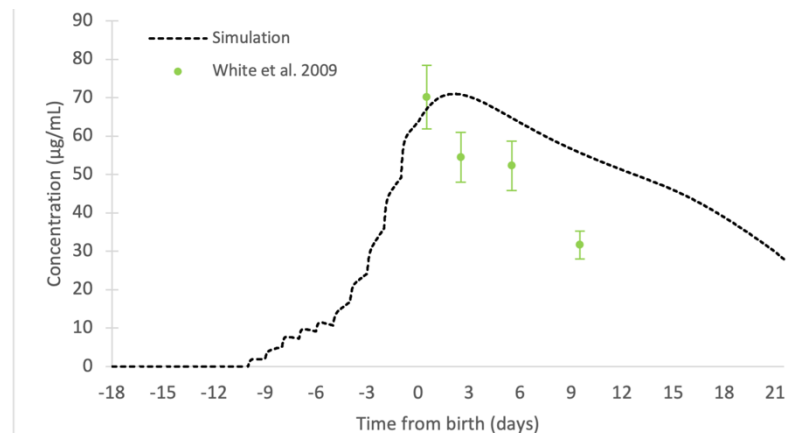
b) 5 mg/kg/day, serum concentration in dam



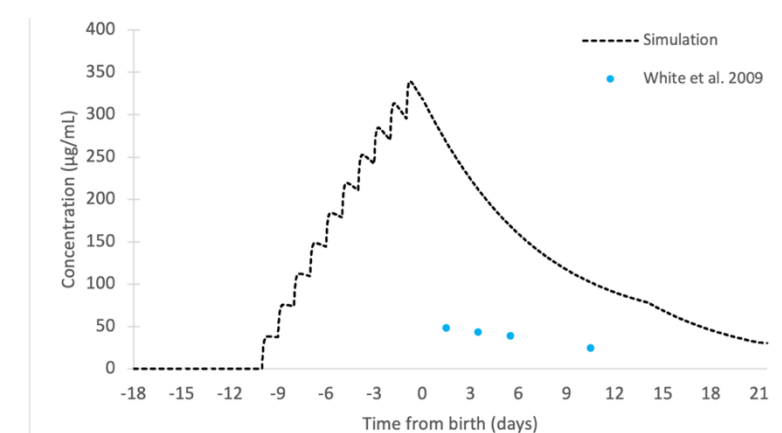
Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Figure S 5. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 8-17.

a) 5 mg/kg/day, serum concentration in pup



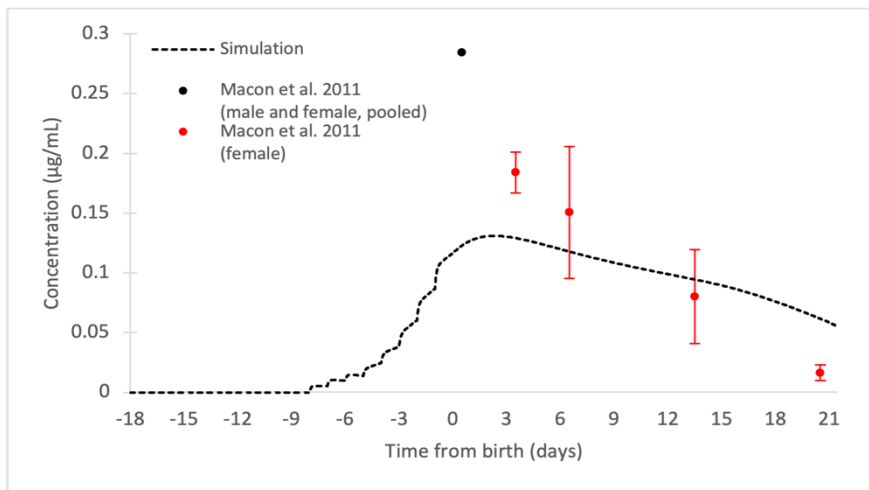
b) 5 mg/kg/day, serum concentration in dam



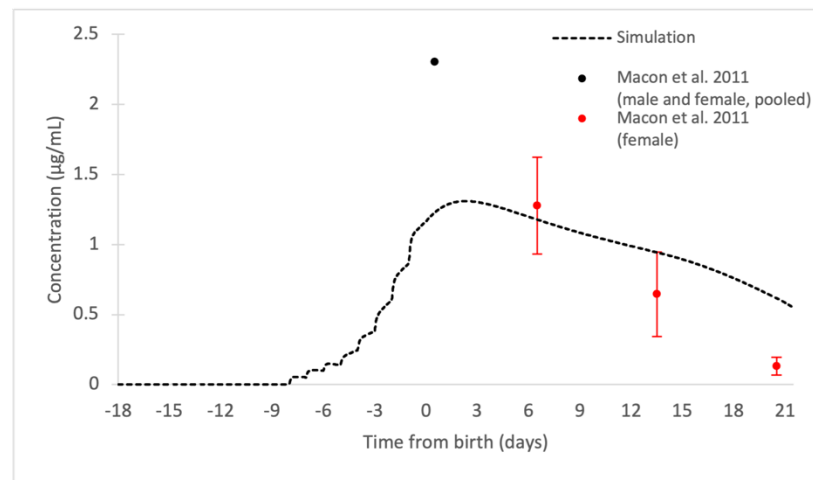
Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Figure S 6. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 10-17.

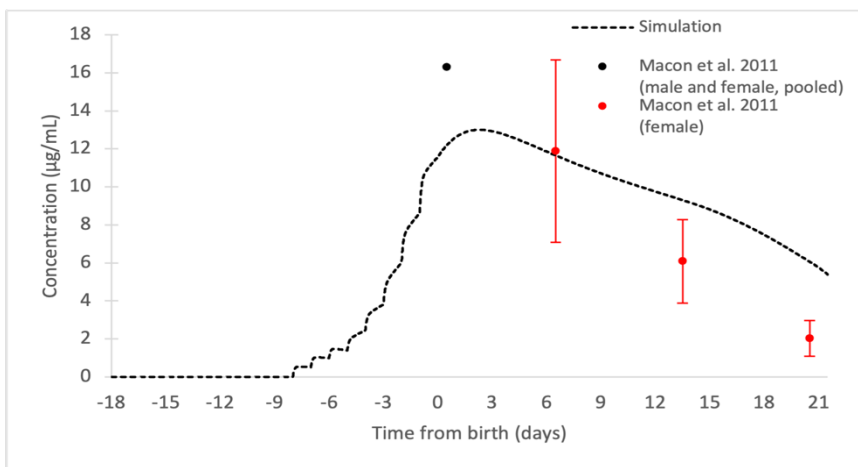
a) 0.01 mg/kg/day, serum concentration in pup



b) 0.1 mg/kg/day, serum concentration in pup



c) 1.0 mg/kg/day, serum concentration in pup



d) 5.0 mg/kg/day, serum concentration in pup

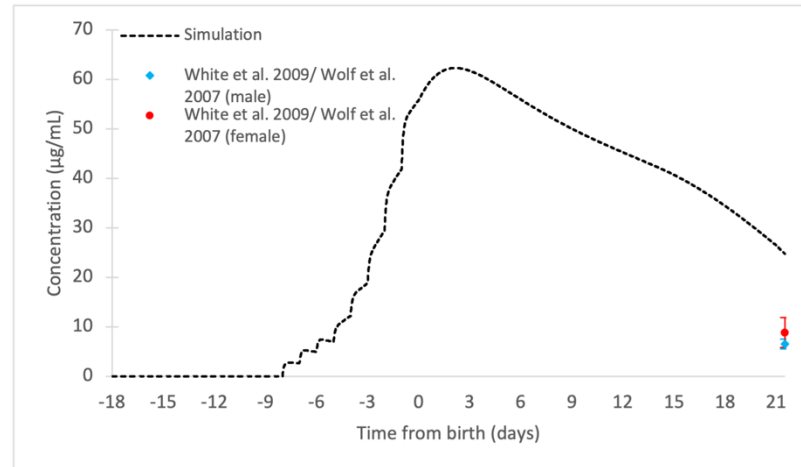
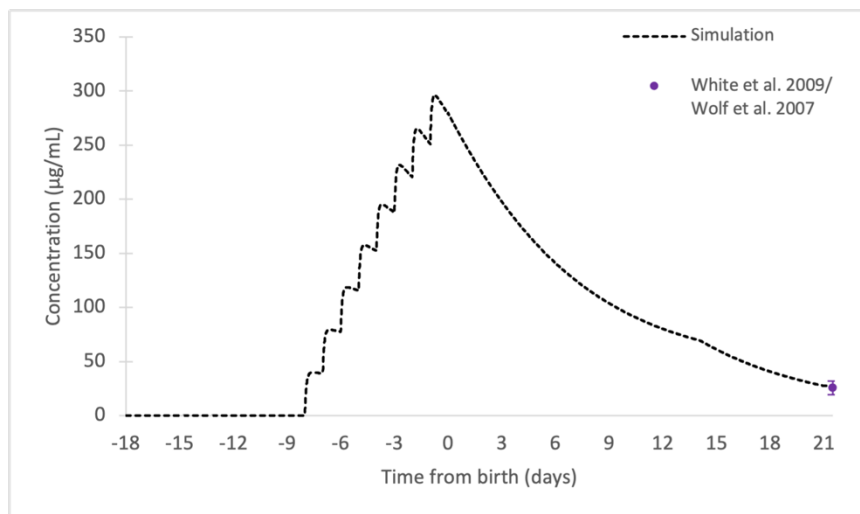


Figure S6 (continued)

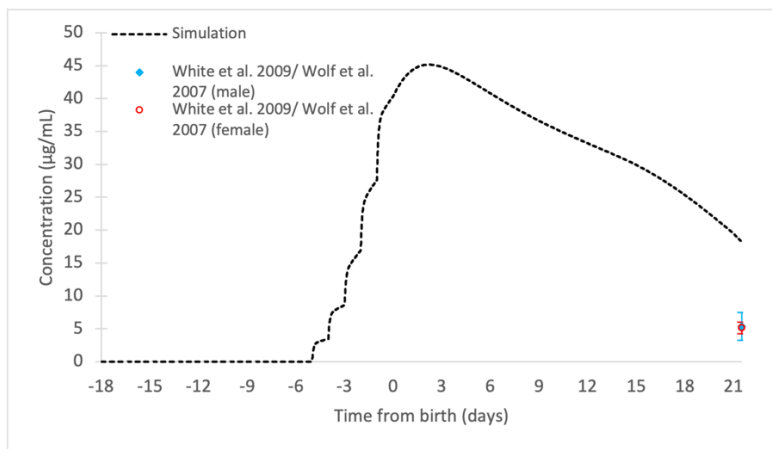
e) 5.0 mg/kg/day, serum concentration in dam



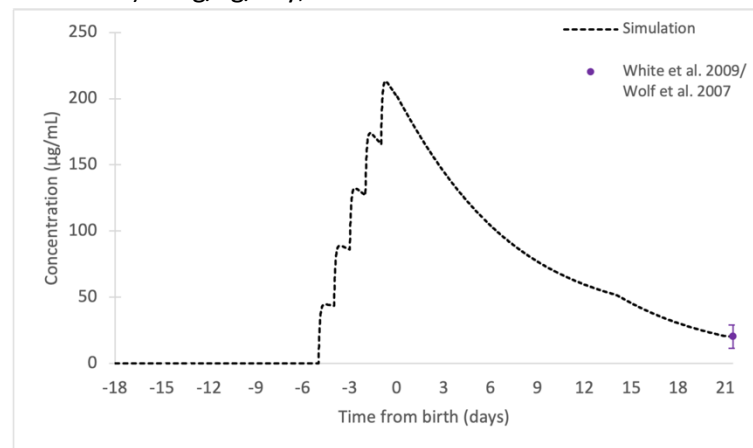
Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Figure S 7. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 13-17.

a) 5 mg/kg/day, serum concentration in pup



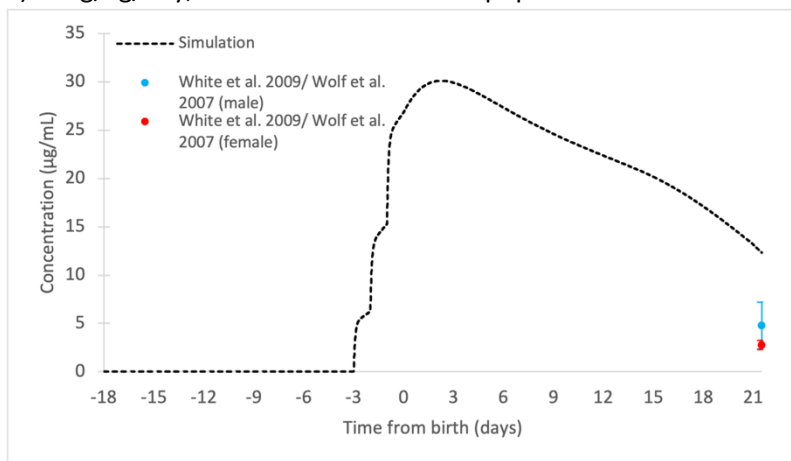
b) 5 mg/kg/day, serum concentration in dam



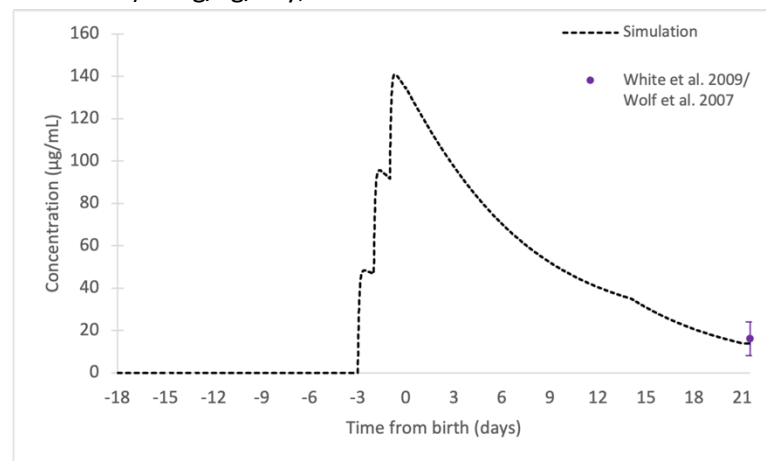
Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Figure S 8. Measured and predicted serum concentrations for daily doses administered to dams on gestational days 15-17.

a) 5 mg/kg/day, serum concentration in pup



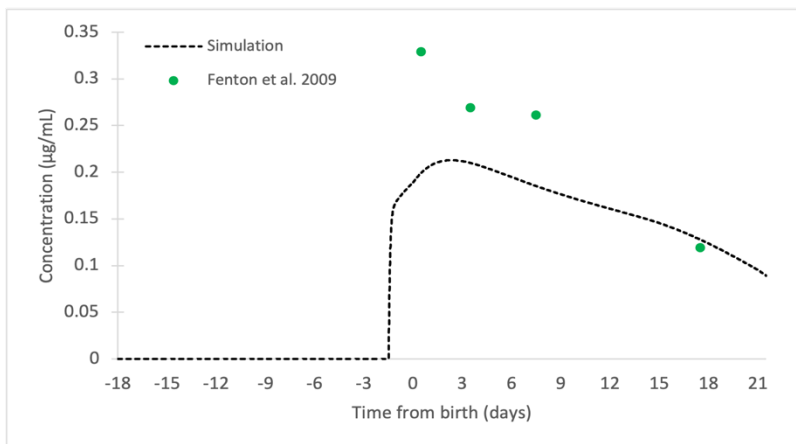
b) 5 mg/kg/day, serum concentration in dam



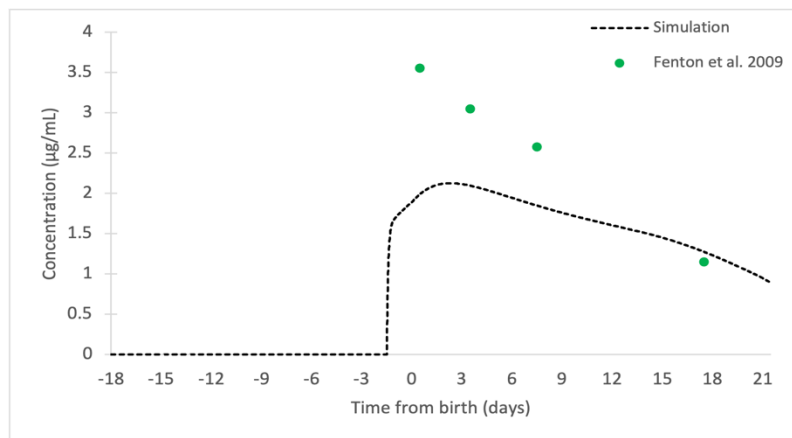
Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Figure S 9. Measured and predicted serum concentrations for a single dose administered to dams on gestational day 16.5.

a) 0.1 mg/kg/day, serum concentration in pup



b) 1 mg/kg/day, serum concentration in pup



c) 5 mg/kg/day, serum concentration in pup

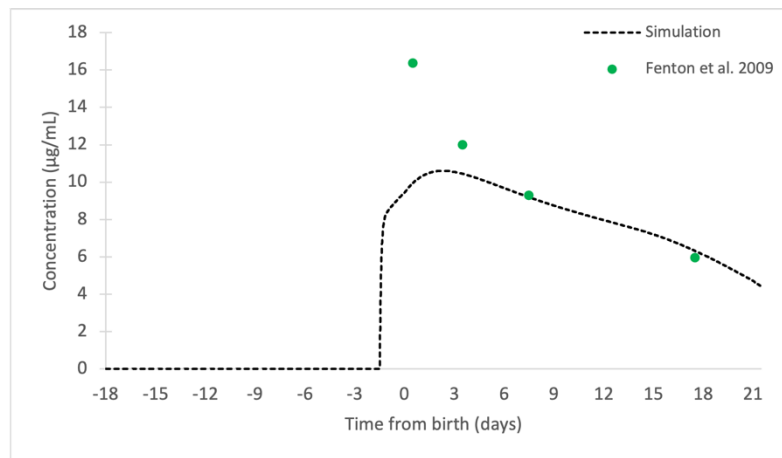
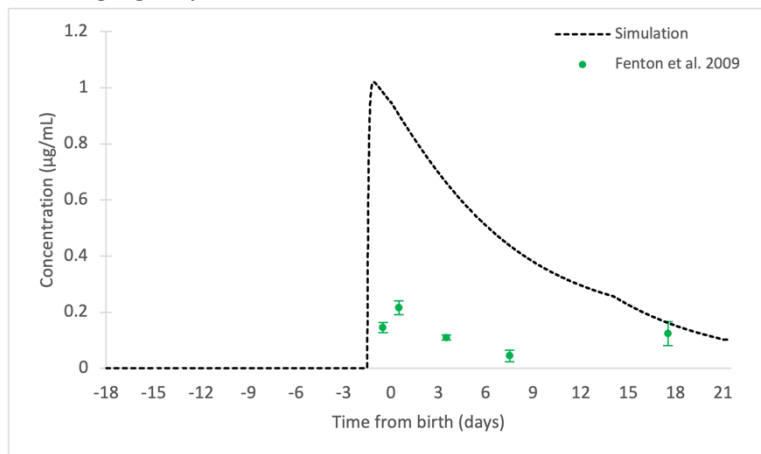
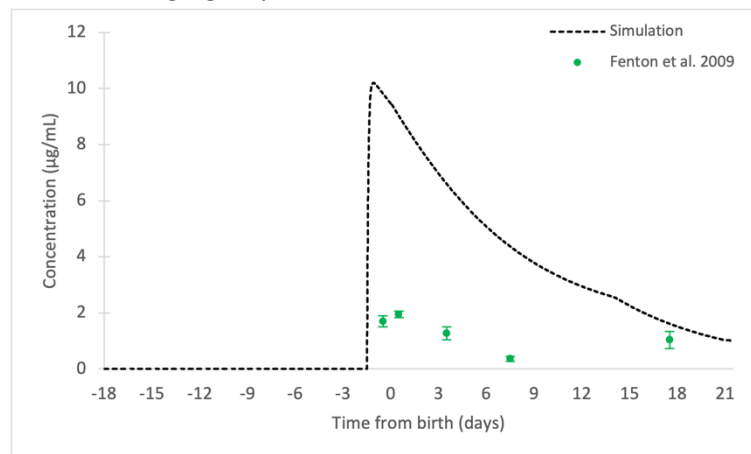


Figure S9 (continued)

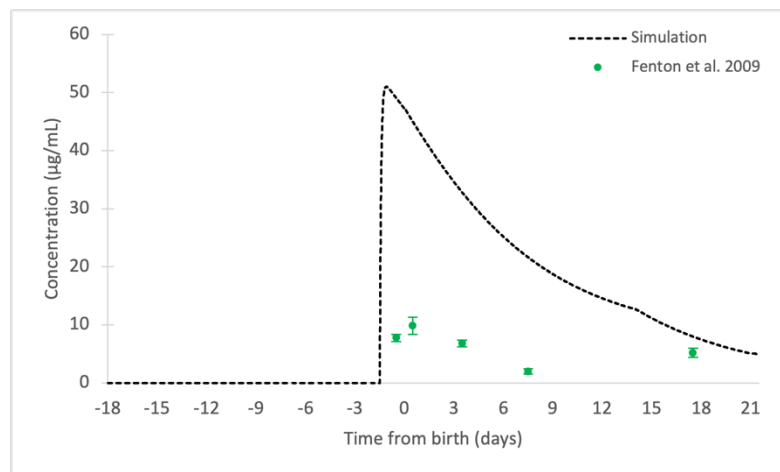
d) 0.1 mg/kg/day, serum concentration in dam



e) 1 mg/kg/day, serum concentration in dam



f) 5 mg/kg/day, serum concentration in dam



Experimental data points on the figures are for CD-1 mice unless specified otherwise in the figure's legend. Conception and birth were considered to have respectively occurred at the beginning of gestational day 0 and at the beginning of postnatal day 0.

Table S 1. Methods used by national American and Canadian agencies to derive the human equivalent point of departure for PFOA

Organization (year)	Health Canada (TDI) (2018) (Health Canada, 2018)	US EPA (RfD) (2016) (U.S. EPA, 2016)	ATSDR (MRL) (2021) (ATSDR, 2021)	US EPA (interim RfD) (2022) (U.S. EPA, 2022c)
POD	0.05 mg/kg/day (BMDL ₁₀) (external dose to adult rats)	1 mg/kg/day (LOAEL) (for a- and b-) (external dose to pregnant mice)	0.3 mg/kg/day (LOAEL) (external dose to pregnant mice)	0.17 ng/mL serum (BMDL ₅) (serum concentration in the 5-year-old child)
POD_{HED}	0.521 µg/kg/day (external dose to adult humans)	5.3 µg/kg/day (external dose to human pregnant mother)	0.821 µg/kg/day (external dose to human pregnant mother)	0.015 ng/kg/day (external dose to human pregnant mother)
Method used to derive the POD_{HED} from the POD	<p>1) Using a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) adult human and rat models (Loccisano et al., 2011 ; Loccisano et al., 2012a), Health Canada estimated the plasma concentrations in humans and rats corresponding to four oral PFOA doses of four orders of magnitude.</p> <p>2) They then calculated the human-to-male rat plasma concentration ratios corresponding to these doses.</p> <p>3) Health Canada selected the ratio (i.e., 96) corresponding to an oral PFOA dose of the same order of magnitude as the POD (i.e., 0.01</p>	<p>1) Considering the short duration of gestation in mice (approximately 18 days) (Rodriguez, Setzer, et Barton, 2009), the half-life of PFOA in mice (weeks) (Lau et al., 2007) and the fact that dosing started at or shortly after conception, steady state was not reached. Therefore, the POD did not correspond to a single maternal plasma concentration throughout the exposure period.</p> <p>Consequently, using an empiric PK adult mouse model (U.S. EPA, 2016 ; Wambaugh, 2018), the agencies estimated a time-weighted average (TWA) maternal serum concentration (i.e., area under the time-concentration curve divided by exposure duration) for the POD.</p> <p>2) They then calculated a POD_{HED} by multiplying this TWA maternal serum concentration (µg/L) by the human clearance of PFOA (L/kg/d). This human clearance was estimated by using a simple formula based on volume of distribution and half-life. This formula assumes that PFOA elimination in humans follows a single-compartmental first-order model and that the dose entering the body equals the dose exiting the body.</p>	<p>The US EPA used a human PK model accounting for placental and breastmilk transfer of PFOA to derive a POD_{HED} in the mother from the POD in the 5-year-old child.</p>	

mg/kg/d) to derive the POD_{HED} , which was obtained by dividing the POD by this value.

Abbreviations: EGV = Exposure Guidance Value; LOAEL = Lowest-observed-adverse-effect level; RfD = Reference Dose; MRL = Minimal Risk Level; POD = Point of departure; POD_{HED} = Human dose equivalent to the point of departure; TDI = Tolerable Daily Intake; Vd = volume of distribution
BMDL₁₀: Lower 95% confidence limit of the benchmark dose (BMD₁₀), i.e. of the dose or concentration associated with a 10% change in an adverse response compared to the response in the control group.

PFOA in samples other than serum or plasma: Methodology for Tables S2 , S3 and S4

Although PFOA is typically measured in serum in human studies, we evaluated the use of other matrices, namely hair, nails and urine. We performed a Pubmed search on September 22nd, 2022, for the following terms: (PFOA OR (perfluorooctanoic acid) OR perfluorooctanoate) AND (hair OR nail OR nails OR urine). This yielded 146 articles, which were reviewed for inclusion in the table. One additional article was added from the references. Only articles in English or French were considered. Articles with a level of detection (LOD) in urine >50 ng/L or reporting urine concentrations in units/day were excluded.

Table S 2. Studies having measured PFOA levels in urine.

Study	Year	Country	Population	Age range (years)	Urine						Blood			Serum-urine correlation (r or rho)
					N	LOD, LOQ (ng/L)	Percent of samples detected/quantified	Urine levels			Serum levels		N	
								Handling of non-detected/ non-quantified samples	Median (ng/L)	Mean (ng/L)	Median (ng/mL)	Mean (ng/mL)		
(Nakayama, Strynar, et Lindstrom, 2007)	2007	USA	Synthetic urine	—	—	LOQ: 1-2	—	—	—	—	—	—	—	—
(Perez et al., 2012)	2012	Spain	General population (Barcelona)	—	30	LOD: 20 LOQ: 100	93% ≥ LOD, 57% ≥ LOQ	Samples <LOQ replaced by LOQ/2	173 ^a	488 ^a	—		—	—
(Li et al., 2013)	2013	China	General population (Shanxi Province)	19-53	63	LOD: 1.1 LOQ: 3.5	56% ≥ LOQ ^c	—	—	—	1.0	1.29	64	NS
(Zhang et al., 2013)	2013	China	General population (Shijiazhuang & Handan)	20-88	86	LOD: 0.515	100% ≥ LOQ	All samples ≥ LOQ	19	81	2.3	3.1	86	0.34
(Yuan Wang et al., 2018 ; Zhou et al., 2014)	2014	China	Fishery employees eating contaminated fish from Tangxun lake, Wuhan	33-58	39	LOQ: 6.17	100% DF	Samples <LOQ replaced by LOQ/2	108	134	41.0	43.5	39	0.84
			Family members	36-63	7		100% DF	Samples <LOQ replaced by LOQ/2	43.4	38.1	11.7	12.5	7	
			Controls (living >30 km away)	26-56	9		71% DF	—	—	—	2.88	3.53	9	

Table S2. (continued)

Study	Year	Country	Population	Age range (years)	Urine						Blood			Serum-urine correlation (r or rho)
					N	LOD, LOQ (ng/L)	Percent of samples detected/quantified	Urine levels			Serum levels		N	
								Handling of non-detected/ non-quantified samples	Median (ng/L)	Mean (ng/L)	Median (ng/mL)	Mean (ng/mL)		
(Gao et al., 2015)	2015	China	Occupational workers in fluorochemical plant (Hubei Province)	—	36 ^b	LOQ: 10	91% DF	Samples <LOQ replaced by LOQ/2	460	3430	537	1090	36 ^b	0.54
(Zhang et al., 2015)	2015	China	General population (Tianjin)	22-62	54	LOQ: 4	76% ≥ LOQ	Samples <LOQ replaced by LOQ/2	9	11	2.47 (WB)	2.71 (WB)	54	0.42
			Pregnant women (Tianjin)	21-39	27		30% ≥ LOQ	—	—	—	2.96 (WB)	3.36 (WB)	27	0.72 (n=8)
(Fu et al., 2016)	2016	China	Occupational workers in fluorochemical plant (Yingcheng)	19-65	274	LOD: 25	93% ≥ LOD	Samples <LOD replaced by LOD/2	1900	4300	427	1052	302	0.64
(Worley et al., 2017)	2017	USA	Residents living on or near agricultural fields with sewage sludge contaminated with PFAS, near Decatur, Alabama	63	45	LOD: 10	96% ≥ LOD	Unknown	22	27 (F: 25, M: 31)	—	F: 14.1 M: 15.2	45	NS (F) 0.75 (M)
(Yuxin Wang et al., 2018)	2018	China	General population (Shenzhen)	20-53	39	LOD: 1.07 LOQ: 3.54	33% DF	—	—	—	1.96	2.37	39	NS
(Yuan Wang et al., 2018)	2018	China	Fishery employees eating contaminated fish from Tangxun lake, Wuhan	—	8	LOQ: 0.020	100% ≥ LOQ	All samples ≥ LOQ	170	160	43.10	38.78	8	NS
			General population (Shijiazhuang)	3-68	41		98% ≥ LOQ	Samples <LOQ replaced by 0	16.96	20.91	—	—	—	—
(Wu et al., 2019)	2019	China	Saleswomen in clothing shops in a shopping mall (Shanghai city)	21-50	73	— ^d	96 % DF	Unknown	666.1	662.0	—	—	—	—
(N. Li et al., 2021)	2021	China	General population (Hong Kong)	4-6	53	LOD: 0.02	100% DF	Unknown	2.46	4.66	—	—	—	—

Table S2. (continued)

Study	Year	Country	Population	Age range (years)	Urine						Blood			Serum-urine correlation (r or rho)
					N	LOD, LOQ (ng/L)	Percent of samples detected/quantified	Urine levels			Serum levels		N	
								Handling of non-detected/ non-quantified samples	Median (ng/L)	Mean (ng/L)	Median (ng/mL)	Mean (ng/mL)		
(J. Li et al., 2021)	2021	China	General population (Shanghai)	8-12	189	— ^e	100 % ≥ LOD	Unknown	78.90	117.34	—	—	—	—
(Feng et al., 2021)	2021	China	Residents living near fluorochemical plants (Shandong Province)	18-71	34	LOD: 0.40	100 % ≥ LOQ	All samples ≥ LOQ	3180	7300	—	—	—	—
(Ji et al., 2021)	2021	China	Covid-19 patients (Shandong & Shanxi Provinces)	—	80	LOD: 0.01 ng/g creatinine	100% ≥ LOD	Unknown	39.6 ng/g creat	—	—	—	—	—
			Healthy controls (Shandong & Shanxi Provinces)		80				24.8 ng/g creat	—	3.87	—	52	0.51
(Chen et al., 2022)	2022	China	General population (Tianjin)	20-25	20	LOD: 0.127 LOQ: 0.422	100% ≥ LOQ	All samples ≥ LOQ	22.48	24.52	1.38 (WB)	1.61 (WB)	20	0.94
(Li et al., 2022)	2022	Sweden	Population of Ronneby, a locality supplied with	4-84	104	LOD: 10	detected in most samples	—	—	—	12	—	—	—

Table S 3. Studies having measured PFOA levels in hair.

Study	Year	Country	Population	Age range (years)	Hair						Blood		Serum-hair correlation (r or rho)	
					N	LOD, LOQ (ng/L)	Percent of samples detected/quantified	Hair levels			Serum levels			N
								Handling of non-detected/ non-quantified samples	Median (ng/g)	Mean (ng/g)	Median (ng/mL)	Mean (ng/mL)		
(Li et al., 2012)	2012	China	General population (Shanxi Province)	—	15	LOD: 0.034 LOQ: 0.108	100% ≥ LOD, <100% ≥ LOQ	—	—	—	—	—	—	—
(Perez et al., 2012)	2012	Spain	General population (Barcelona)	—	24	LOD: 0.1 LOQ: 0.34	88% ≥ LOD, 33% ≥ LOQ	—	—	—	—	—	—	—
(Li et al., 2013)	2013	China	General population (Shanxi Province)	19-53	53	LOD: 0.03 LOQ: 0.11	98% ≥ LOD, 83% ≥ LOQ ^a	Samples <LOD removed, 8 samples <LOQ set to LOQ	0.62	0.69	1.0	1.29	64	NS
(Alves et al., 2015)	2015	—	General population	—	30	LOD: 0.005 LOQ: 0.020	90% ≥ LOD, 90% ≥ LOQ	Samples <LOD removed	0.043	0.046	—	—	—	—
(Karzi et al., 2018)	2018	Greece	General population (Crete)	2-91	122	LOD: 4.1 LOQ: 13.5	6% ≥ LOD	—	—	—	—	—	—	—
(Yuan Wang et al., 2018)	2018	China	General population (Shijiazhuang)	3-68	41	LOQ: 0.054	68 ≥ LOQ	—	—	—	—	—	—	—

Table S3. (continued)

Study	Year	Country	Population	Age range (years)	Hair						Blood			Serum-hair correlation (r or rho)
					N	LOD, LOQ (ng/L)	Percent of samples detected/quantified	Hair levels			Serum levels		N	
								Handling of non-detected/ non-quantified samples	Median (ng/g)	Mean (ng/g)	Median (ng/mL)	Mean (ng/mL)		
(Yuxin Wang et al., 2018)	2018	China	General population (Shenzhen)	20-53	39	LOD: 0.03 LOQ: 0.11	72% DF	—	—	—	1.96	2.37	39	NS
(Kim, Lee, et Oh, 2019)	2019	South Korea	General population (Seoul & Busan)	2-82	94	LOD: 0.33	85% DF	—	—	—	3.2	3.6	—	-0.25
(Martín et al., 2019)	2019	Spain	General population (Seville)	4-90	42	LOD: 0.2 LOQ: 0.6	90% ≥ LOD, 57% ≥ LOQ	Samples <LOD replaced by LOD/2, samples <LOQ replaced by LOQ/2	0.7 ^b	1.3 ^b	—	—	—	—
(Ruan et al., 2019)	2019	India	General population (nationwide)	16-85	39	LOQ: 0.02-0.17	59% ≥ LOQ	—	—	—	—	—	—	—
(Liu et al., 2020)	2020	China	General population (Guangdong province)	19-26	NH:39 TH:10	—	88% ≥ LOD	—	—	—	3.0	3.6	60	Not reported (probably NS)

Table S3. (continued)

Study	Year	Country	Population	Age range (years)	Hair						Blood			Serum-hair correlation (r or rho)
					N	LOD, LOQ (ng/L)	Percent of samples detected/quantified	Hair levels			Serum levels		N	
								Handling of non-detected/ non-quantified samples	Median (ng/g)	Mean (ng/g)	Median (ng/mL)	Mean (ng/mL)		
(N. Li et al., 2021)	2021	China	General population (Hong Kong)	4-6	27	LOD: 0.004	63% DF	—	—	—	—	—	—	—
(Feng et al., 2021)	2021	China	Residents living near fluorochemical plants (Shandong Province)	18-70	28	LOD: 0.11	100% ≥ LOQ	Unknown	142	285	—	—	—	—
(Elena Piva et al., 2021 ; E. Piva et al., 2021)	2021	Italy	General population (Northern Italy)	18-65	86	LOD: 0.02 LOQ: 0.08	40 ≥ LOD	—	—	—	—	—	—	—
(Claessens, Pirard, et Charlier, 2022)	2022	Belgium	General population (Liege)	17-64	114	LOD: 0.061 LOQ: 0.2	87% ≥ LOD, 46% ≥ LOQ	—	—	—	—	—	—	—

Due to differences between studies regarding the handling of samples with PFOA levels below the level of quantification (LOQ) or the LOD, means and medians in hair were only reported if the LOQ was $\geq 75\%$, the LOD was $\geq 90\%$, or the reported DF was $\geq 90\%$.

^a Li et al., 2013: percent over LOQ calculated by hand from data in article.

^b Martín et al., 2019: Median and mean calculated by hand from data in article. (Samples under the LOD were replaced by LOD/2, and samples under the LOQ replaced by LOQ/2).

Abbreviations: —: not reported or not applicable; DF = detection frequency (reported as such in the article); LOD = level of detection; LOQ = level of quantification; NH = natural hair; NS = not significant; TH = treated hair.

Table S 4. Studies having measured PFOA levels in nails.

Study	Year	Country	Population	Age range (years)	Nails						Blood			Serum-nails correlation (r or rho)
					N	LOD, LOQ (ng/L)	Percent of samples detected/quantified	Nail levels			Serum levels		N	
								Handling of non-detected/non-quantified samples	Median (ng/g)	Mean (ng/g)	Median (ng/mL)	Mean (ng/mL)		
(Liu et al., 2011)	2011	China	General population (Dalian)	20-50	28	LOD: 0.12 LOQ: 0.38	16-30% ≥ LOQ	—	—	—	2.49	3.08	28	NS
(Li et al., 2012)	2012	China	General population (Shanxi Province)	—	15	LOD: 0.043 LOQ: 0.137	100% ≥ LOD, <100% ≥ LOQ	—	—	—	—	—	—	—
(Li et al., 2013)	2013	China	General population (Shanxi Province)	19-53	63	LOD: 0.04 LOQ: 0.14	94% ≥ LOD, 92% ≥ LOQ	Samples <LOD removed, 1 sample <LOQ set to LOQ	0.21	0.24	1.0	1.29	64	0.299
(Yuan Wang et al., 2018)	2018	China	Fishery employees eating contaminated fish from Tangxun lake, Wuhan	—	8	LOQ: 0.042	100% ≥ LOQ	Unknown	0.81	0.80	43.10	38.78	8	NS
			General population (Shijiazhuang)	3-68	41				7.41	10.18	—	—	—	—
(Yuxin Wang et al., 2018)	2018	China	General population (Shenzhen)	20-53	39	LOD: 0.04 LOQ: 0.14	18% DF	—	—	—	1.96	2.37	39	NS

Table S4 (continued)

Study	Year	Country	Population	Age range (years)	Nails						Blood		Serum-nails correlation (r or rho)	
					N	LOD, LOQ (ng/L)	Percent of samples detected/quantified	Nail levels			Serum levels			N
								Handling of non-detected/non-quantified samples	Median (ng/g)	Mean (ng/g)	Median (ng/mL)	Mean (ng/mL)		
(Liu et al., 2020)	2020	China	General population (Guangdong province)	19-26	39	—	91% ≥ LOD	Unknown	4.5	5.4	3.0	3.6	60	0.51

Due to differences between studies regarding the handling of samples with PFOA levels below the LOQ or LOD, means and medians in nails were only reported if the LOQ was ≥ 75%, the LOD was ≥ 90%, or the reported DF was ≥ 90%.

^a Li et al., 2013: percent over LOQ calculated by hand from data in article.

Abbreviations: —: not reported or not applicable; DF = detection frequency (reported as such in the article); LOD = level of detection; LOQ = level of quantification; NS = not significant.

Table S 5. Derivation of alternative Biomonitoring Equivalents for PFOA based on gestational and lactational animal toxicity studies (US EPA 2016, ATSDR) by using a range of half-lives and volumes of distribution.

	US EPA RfD (2016)				ATSDR MRL					
POD (mg/kg/d)	1				0.3					
<i>LOAEL to NOAEL UF</i>	10				10					
<i>Subchronic to chronic UF</i>	1				1					
Adjusted POD (mg/kg/day)	0.1				0.03					
Mouse fetus/pup serum concentration (ng/mL)										
- Average prenatal	674				236					
- Average postnatal	1777				623					
- Average overall	1376				482					
- C _{max}	2278				798					
<i>Interspecies UF</i>	3				3					
Human fetus/infant serum concentration (ng/mL)										
- Average prenatal	225				79					
- Average postnatal	592				208					
- Average overall	459				161					
- C _{max}	759				266					
Simulated half-life (years)	5.1	3.8	2.3	1.5	5.1	3.8	1.5	5.1	3.8	1.5
Simulated volume of distribution (L/kg)	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.20	0.20	0.20
Maternal concentration at time of conception (BE _{POD}) (ng/mL) corresponding to										
- Average prenatal child concentration	289	289	290	290	101	102	102	101	102	102
- Average postnatal child concentration	147	149	154	160	52	52	56	57	58	62
- Average overall child concentration	176	178	183	188	62	62	66	67	68	72
- Child's C _{max}	153	156	162	170	54	55	59	59	60	66
<i>Interindividual UF</i>	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Maternal concentration at time of conception (BE) (ng/mL) corresponding to:												
	29	29	29	29	10	10	10	10	10	10	10	
- Average prenatal child concentration	29	29	29	29	10	10	10	10	10	10	10	
- Average postnatal child concentration	15	15	15	16	5	5	6	6	6	6	6	
- Average overall child concentration	18	18	18	19	6	6	7	7	7	7	7	
- Child's C _{max}	15	16	16	17	5	5	6	6	6	6	7	

The shaded columns represent the approach used for BE derivation in the main text of the article, i.e., derived for the volume of distribution and half-life selected by the respective agencies. Additional BEs are derived for different half-lives, as well as for the default volume of distribution with which the original Verner et al. model was validated (0.17 L/kg).

Abbreviations: BE = biomonitoring equivalent; BE_{POD}: BE before application of the interindividual uncertainty factor; C_{max} = maximal serum concentration; MRL = Minimal risk level; POD = point of departure; RfD = reference dose; UF = uncertainty factor.

possibly underestimated the 5-year-old child's PFOA intake from non-maternal sources, which meant that the maternal contribution to the child's level, and therefore the maternal BEs, were possibly overestimated. However, since the BE is already several orders below the populational average, this is unlikely to be an issue. Nonetheless, we have addressed this by performing a secondary analysis in which the ratio of child/mother PFOA intake from non-maternal sources was increased by up to five. This led to an expected decrease in the BE (Table S7). This approach was justifiable because, for a given ratio, the proportion of the child's serum level attributable to non-maternal sources (i.e, other than through pregnancy and breastfeeding) always remains the same regardless of the total PFOA intake of the mother or child (data not shown).

Impact of breastfeeding on children's serum PFOA levels: Methodology for table S7

We performed a Pubmed search on October 17th, 2022, for the following terms: (perfluoroalkyl or polyfluoroalkyl OR PFAS OR PFOA OR perfluorooctanoic acid OR perfluorooctanoate) AND (breastfeeding OR breastfed)). This yielded 108 articles, which were reviewed for inclusion in the table. Only articles in English or French were considered. Three other articles (Wu et al., 2015, Pinney et al., 2014 and Timmermann et al., 2019) were added later.

Table S 7. Change in serum or plasma PFOA concentration associated with breastfeeding in children ≥ 2 years old as shown by linear regression in epidemiological studies.

Children's age (years)	Location	N	Breastfeeding duration (months)	Main results	Linear regression adjusted for	Study
2	Netherlands	310	Approx. 7	Each month of breastfeeding was associated with a 0.065 (SE: 0.01) ng/mL increase in plasma PFOA concentration ($p < 0.001$).	Ethnicity, PFOA level at 3 months, sample collection date.	(van Beijsterveldt et al., 2022)
Mean 2.5	USA	49	0 in 37%, >0-6 in 29%, >6 in 35%	Each month of breastfeeding was associated with a 6% (95% CI: 1, 10) increase in serum PFOA concentration. Compared to children who were never breastfed, children who were breastfed for >12 months had 141% (95% CI: 4, 460) higher serum PFOA concentrations.	Child's age, water district.	(Mondal et al., 2014)
3	Norway	112	12 (mean)	Each month of breastfeeding was associated with a 4.7% (95% CI: 2.8, 6.6) increase in serum PFOA concentration. Compared to children who were breastfed for 0-9 months, children who were breastfed for 14-31 months had 81.1% (95% CI: 42.0, 130.8) higher serum PFOA concentrations.	Parity, previous breastfeeding, pre-pregnancy BMI, type of delivery, maternal age.	(Papadopoulou et al., 2016)
		55	12 (mean)	Each month of breastfeeding was associated with a 3.8% (95% CI: 2.4, 5.3) increase in serum PFOA concentration. Compared to children who were breastfed for 0-9 months, children who were breastfed for 14-31 months had 58.4% (95% CI: 28.8, 94.3) higher serum PFOA concentrations.	Parity, previous breastfeeding, pre-pregnancy BMI, type of delivery, maternal age, maternal PFOA concentration.	
3	USA	287	0 in 19%, >0-3 in 26%, >3-12 in 33%, >12 in 21%	Compared to children who were never breastfed, children who were breastfed for >12 months had 80% (95% CI: 45, 122) higher serum PFOA concentrations.	Gestational serum PFAS concentrations, maternal age, maternal race, parity, household income, serum cotinine concentrations during pregnancy, and sex.	(Kingsley et al., 2018a)
2 to 8 (93% <5)	USA	58	Not reported	Compared to children who were breastfed for 0-1.5 months, children who were breastfed for >12 months had a 0.47 (SE: 0.16) ng/mL increase in natural log-transformed serum PFOA concentrations ($p = 0.01$).	Age, frequency of eating a certain food (chips).	(Wu et al., 2015)
4	Sweden	57	6.8 (mean)	Each month of breastfeeding was associated with a 5.1% (SE: 2.4) increase in serum PFOA concentration ($p = 0.034$).	Maternal PFOA serum concentration, drinking water exposure, sampling year, child's exact age.	(Gyllenhammar et al., 2019)

Table S7. (continued)

Age (years)	Location	N	Breastfeeding duration (months)	Main results	Linear regression adjusted for	Study
5	Denmark (Faroe Islands)	80+	- Exclusive: median 8.5 - Followed by partial: median 4.0 mo.	Each month of exclusive breastfeeding was associated with a 29.7% (95%CI 25.6, 34.0) increase in serum PFOA concentrations †	Ponderal index (i.e. g/cm ³), sex, whale meat intake.	(Mogensen et al., 2015)
Mean 7.8 (Range 6-8) (girls only)	USA (Greater Cincinnati)	250	0 in approx. 35%	Compared to children who were never breastfed, children who were breastfed for 1-3, 4-6, 7-9, 10-12 and 13 or more months had 0.14, 0.17, 0.20, 0.31 and 0.54 ng/mL increases in serum PFOA concentrations, respectively (p-values: 0.04, 0.01, 0.02, 0.0004 and <0.0001, respectively). There was a significant linear increase in serum PFOA concentrations with increasing breastfeeding durations (p<0.0001).	Years drinking from a contaminated water source, log age at sampling.	(Pinney et al., 2014)
	USA (San Francisco Bay Area)	347	0 in approx. 6%	Compared to children who were never breastfed, children who were breastfed for 1-3, 4-6, 7-9, 10-12 and 13 or more months had 0.18, 0.22, 0.19, 0.23 and 0.20 ng/mL increases in serum PFOA concentrations, respectively (all p-values ≤ 0.05). There was a significant linear increase in serum PFOA concentrations with increasing breastfeeding durations (p<0.02).	Race/ethnicity, log age at sampling.	
Mean (SD) 7.9 (0.8)	USA	653	<3 in 32%, 3-<6 in 10%, ≥6 in 50%, missing in 8%	Compared to children who were breastfed for <3 months, children who were breastfed for ≥6 months had 16.3% (95% CI: 5.7; 27.9) higher plasma PFOA concentrations.	Unadjusted.	(Harris et al., 2017)
Range 6-10		439	Not reported	Compared to children who were breastfed for <3 months, children who were breastfed for ≥6 months did not have significantly different serum PFOA concentrations.	Child age, year of blood draw, sex, BMI, fast food consumption, time spent outdoors, maternal PFOA concentration, maternal age, maternal race, education, marital status, parity, household income, carpeting/rug, neighborhood household income.	

Table S7. (continued)

Age (years)	Location	N	Breastfeeding duration (months)	Main results	Linear regression adjusted for	Study
8	Sweden	55	7.1 (mean)	Each month of breastfeeding was not significantly associated with a change in serum PFOA concentrations.	Maternal PFOA serum concentration, drinking water exposure, sampling year, child's exact age.	(Gyllenhammar et al., 2019)
8	USA	287	0 in 19%, >0-3 in 26%, >3-12 in 33%, >12 in 21%	Compared to children who were never breastfed, children who were breastfed >12 months had 33% (95% CI: 6.3, 66) higher serum PFOA concentrations.	Gestational serum PFAS concentrations, maternal age, maternal race, parity, household income, serum cotinine concentrations during pregnancy, and sex.	(Kingsley et al., 2018a)
Mean 8	Italy	52	6.9 (mean)	Each month of breastfeeding was not significantly associated with a change in serum PFOA concentrations.	Age, gender, BMI, maternal age (categorical), maternal parity. Backward elimination linear regression.	(Ledda et al., 2018)
Median approx. 10.0 (range 7-12)	Greenland	314	< 6 in approx. 28%, 6-12 in approx. 23%, > 12 in approx. 50%	Compared to children who were breastfed for <6 months, children who were breastfed for > 1 year did not have significantly different serum PFOA concentrations.	Unadjusted.	(Timmermann et al., 2019)
				Compared to children who were breastfed for <6 months, children who were breastfed for > 1 year tended to have 7.3% (95% CI: -0.7, 15.9, $p=0.06$) higher serum PFOA concentrations.	Area of residence.	
12	Sweden	119	6.3 (mean)	Each month of breastfeeding was not significantly associated with a change in serum PFOA concentrations.	Maternal PFOA serum concentration, drinking water exposure, sampling year, sex.	(Gyllenhammar et al., 2019)

Please note that although linear regression was used to determine percent increases in PFOA level associated with breastfeeding, the relationship is in reality not linear, i.e., the increase in serum concentration caused by breastfeeding is highest during the first month of lactation and decreases with each subsequent month of lactation.

† Mogensen et al., 2015: only 12 of 81 children had complete data for measured PFOA serum concentrations at all timepoints (i.e., 0, 11, 18, and 60 months of age); missing data for the remaining children was assumed to be missing at random. One child had no serum PFOA concentration.

Abbreviations: 95% CI = 95% confidence interval; BMI = body mass index; PFOA = perfluorooctanoic acid; SD = standard deviation; SE = standard error; USA = United States of America.

References

- Abbott, B.D., Wood, C.R., Watkins, A.M., Tatum-Gibbs, K., Das, K.P., Lau, C., 2012. Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) on expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and nuclear receptor-regulated genes in fetal and postnatal CD-1 mouse tissues. *Reprod. Toxicol., A Second Special Issue on Recent Advances in Perfluoroalkyl Acid Research* 33, 491–505. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.11.005>
- Alves, A., Jacobs, G., Vanermen, G., Covaci, A., Voorspoels, S., 2015. New approach for assessing human perfluoroalkyl exposure via hair. *Talanta* 144, 574–583. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.07.009>
- ATSDR, 2021. Toxicological profile for perfluoroalkyls. <https://doi.org/10.15620/cdc:59198>
- Blake, B.E., Cope, H.A., Hall, S.M., Keys, R.D., Mahler, B.W., McCord, J., Scott, B., Stapleton, H.M., Strynar, M.J., Elmore, S.A., Fenton, S.E., 2020. Evaluation of Maternal, Embryo, and Placental Effects in CD-1 Mice following Gestational Exposure to Perfluorooctanoic Acid (PFOA) or Hexafluoropropylene Oxide Dimer Acid (HFPO-DA or GenX). *Environ. Health Perspect.* 128, 027006. <https://doi.org/10.1289/EHP6233>
- Buhimschi, I.A., Buhimschi, C.S., Weiner, C.P., 2003. Protective effect of N-acetylcysteine against fetal death and preterm labor induced by maternal inflammation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188, 203–208. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.112>
- Camsari, C., Folger, J.K., McGee, D., Bursian, S.J., Wang, H., Knott, J.G., Smith, G.W., 2016. Effects of Periconception Cadmium and Mercury Co-Administration to Mice on Indices of Chronic Diseases in Male Offspring at Maturity. *Environ. Health Perspect.*
- Chen, X., Feng, X., Sun, X., Li, Y., Yang, Y., Shan, G., Zhu, L., 2022. Quantifying Indirect Contribution from Precursors to Human Body Burden of Legacy PFASs Based on Paired Blood and One-Week Duplicate Diet. *Environ. Sci. Technol.* 56, 5632–5640. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c07465>
- Claessens, J., Pirard, C., Charlier, C., 2022. Determination of contamination levels for multiple endocrine disruptors in hair from a non-occupationally exposed population living in Liege (Belgium). *Sci. Total Environ.* 815, 152734. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152734>
- Cope, H.A., Blake, B.E., Love, C., McCord, J., Elmore, S.A., Harvey, J.B., Chappell, V.A., Fenton, S.E., 2021. Latent, sex-specific metabolic health effects in CD-1 mouse offspring exposed to PFOA or

- HFPO-DA (GenX) during gestation. *Emerging Contam.* 7, 219.
<https://doi.org/10.1016/j.emcon.2021.10.004>
- DeLuca, N.M., Minucci, J.M., Mullikin, A., Slover, R., Cohen Hubal, E.A., 2022. Human exposure pathways to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) from indoor media: A systematic review. *Environ. Int.* 162, 107149. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107149>
- EFSA, 2020. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA J.* 18, e06223. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>
- Feng, X., Chen, X., Yang, Y., Yang, L., Zhu, Y., Shan, G., Zhu, L., Zhang, S., 2021. External and internal human exposure to PFOA and HFPOs around a mega fluorochemical industrial park, China: Differences and implications. *Environ. Int.* 157, 106824.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106824>
- Fenton, S.E., Reiner, J.L., Nakayama, S.F., Delinsky, A.D., Stanko, J.P., Hines, E.P., White, S.S., Lindstrom, A.B., Strynar, M.J., Petropoulou, S.-S.E., 2009. Analysis of PFOA in dosed CD-1 mice. Part 2: Disposition of PFOA in tissues and fluids from pregnant and lactating mice and their pups. *Reprod. Toxicol., Recent Advances in Perfluoroalkyl Acid Research* 27, 365–372.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.012>
- 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. <https://doi.org/10.1038/srep38039>
- Fujii, Y., Niisoe, T., Harada, K.H., Uemoto, S., Ogura, Y., Takenaka, K., Koizumi, A., 2015. Toxicokinetics of perfluoroalkyl carboxylic acids with different carbon chain lengths in mice and humans. *J. Occup. Health* 57, 1–12. <https://doi.org/10.1539/joh.14-0136-OA>
- 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, 6953–6962.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00778>
- Gyllenhammar, I., Benskin, J.P., Sandblom, O., Berger, U., Ahrens, L., Lignell, S., Wiberg, K., Glynn, A., 2019. Perfluoroalkyl Acids (PFAAs) in Children’s Serum and Contribution from PFAA-Contaminated Drinking Water. *Environ. Sci. Technol.* 53, 11447–11457.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01746>

- Harada, K., Inoue, K., Morikawa, A., Yoshinaga, T., Saito, N., Koizumi, A., 2005. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ. Res.* 99, 253–261. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.12.003>
- Harris, M.H., Rifas-Shiman, S.L., Calafat, A.M., Ye, X., Mora, A.M., Webster, T.F., Oken, E., Sagiv, S.K., 2017. Predictors of Per- and Polyfluoroalkyl Substance (PFAS) Plasma Concentrations in 6–10 Year Old American Children. *Environ. Sci. Technol.* 51, 5193–5204. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b05811>
- Health Canada, 2018. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Perfluorooctanoic Acid (PFOA) [WWW Document]. URL <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-technical-document-perfluorooctanoic-acid/document.html> (accessed 12.16.21).
- Hu, Q., Strynar, M.J., DeWitt, J.C., 2010. Are developmentally exposed C57BL/6 mice insensitive to suppression of TDAR by PFOA? *J. Immunotoxicol.* 7, 344–349. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2010.520045>
- Ji, J., Song, L., Wang, J., Yang, Z., Yan, H., Li, T., Yu, L., Jian, L., Jiang, F., Li, J., Zheng, J., Li, K., 2021. Association between urinary per- and poly-fluoroalkyl substances and COVID-19 susceptibility. *Environ. Int.* 153, 106524. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106524>
- Karzi, V., Tzatzarakis, M.N., Vakonaki, E., Alegakis, T., Katsikantami, I., Sifakis, S., Rizos, A., Tsatsakis, A.M., 2018. Biomonitoring of bisphenol A, triclosan and perfluorooctanoic acid in hair samples of children and adults. *J. Appl. Toxicol.* 38, 1144–1152. <https://doi.org/10.1002/jat.3627>
- Kim, D.-H., Lee, J.-H., Oh, J.-E., 2019. Perfluoroalkyl acids in paired serum, urine, and hair samples: Correlations with demographic factors and dietary habits. *Environ. Pollut.* 248, 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.02.017>
- Kingsley, S.L., Eliot, M.N., Kelsey, K.T., Calafat, A.M., Ehrlich, S., Lanphear, B.P., Chen, A., Braun, J.M., 2018. Variability and predictors of serum perfluoroalkyl substance concentrations during pregnancy and early childhood. *Environmental Research* 165, 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.033>
- Koskela, A., Fennilä, M.A., Korkalainen, M., Spulber, S., Koponen, J., Håkansson, H., Tuukkanen, J., Viluksela, M., 2016. Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 301, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.04.002>

- Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A., Seed, J., 2007. Perfluoroalkyl Acids: A Review of Monitoring and Toxicological Findings. *Toxicol. Sci.* 99, 366–394.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm128>
- Lau, C., Thibodeaux, J.R., Hanson, R.G., Narotsky, M.G., Rogers, J.M., Lindstrom, A.B., Strynar, M.J., 2006. Effects of Perfluorooctanoic Acid Exposure during Pregnancy in the Mouse. *Toxicol. Sci.* 90, 510–518. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj105>
- Leatherbury, L., Yu, Q., Lo, C.W., 2003. Noninvasive phenotypic analysis of cardiovascular structure and function in fetal mice using ultrasound. *Birth Defects Res. C Embryo Today* 69, 83–91.
<https://doi.org/10.1002/bdrc.10005>
- Ledda, C., La Torre, G., Cinà, D., Paravizzini, G., Vitale, E., Pavone, P., Iavicoli, I., Rapisarda, V., 2018. Serum concentrations of perfluorinated compounds among children living in Sicily (Italy). *Toxicol. Lett., Biomonitoring for chemical risk assessment and control* 298, 186–193.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.09.001>
- Li, J., Guo, F., Wang, Y., Liu, J., Cai, Z., Zhang, J., Zhao, Y., Wu, Y., 2012. Development of extraction methods for the analysis of perfluorinated compounds in human hair and nail by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1219, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.11.015>
- Li, J., Guo, F., Wang, Y., Zhang, J., Zhong, Y., Zhao, Y., Wu, Y., 2013. Can nail, hair and urine be used for biomonitoring of human exposure to perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid? *Environ. Int.* 53, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.12.002>
- Li, J., Li, Jiafan, Ma, Y., Chen, B., Wang, X., Jiao, X., Jin, Y., Shen, Z., Yuan, T., Yu, X., 2021. Urine concentrations of perfluoroalkyl acids in children and contributions of dietary factors: a cross-sectional study from Shanghai, China. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 28, 20440–20450.
<https://doi.org/10.1007/s11356-020-12293-8>
- Li, N., Ying, G.-G., Hong, H., Deng, W.-J., 2021. Perfluoroalkyl substances in the urine and hair of preschool children, airborne particles in kindergartens, and drinking water in Hong Kong. *Environ. Pollut.* 270, 116219. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116219>
- Li, Y., Andersson, A., Xu, Y., Pineda, D., Nilsson, C.A., Lindh, C.H., Jakobsson, K., Fletcher, T., 2022. Determinants of serum half-lives for linear and branched perfluoroalkyl substances after long-term high exposure-A study in Ronneby, Sweden. *Environ. Int.* 163, 107198.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107198>

- Liu, B., Zhang, R., Zhang, H., Yu, Y., Yao, D., Yin, S., 2020. Levels of Perfluoroalkyl Acids (PFAAs) in Human Serum, Hair and Nails in Guangdong Province, China: Implications for Exploring the Ideal Bio-Indicator. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 79, 184–194. <https://doi.org/10.1007/s00244-020-00743-w>
- Liu, W., Xu, L., Li, X., Jin, Y.H., Sasaki, K., Saito, N., Sato, I., Tsuda, S., 2011. Human Nails Analysis as Biomarker of Exposure to Perfluoroalkyl Compounds. *Environ. Sci. Technol.* 45, 8144–8150. <https://doi.org/10.1021/es1036207>
- Loccisano, A.E., Campbell, J.L., Andersen, M.E., Clewell, H.J., 2011. Evaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model. *Regul. Toxicol. Pharm.* 59, 157–175. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.12.004>
- Loccisano, A.E., Campbell, J.L., Butenhoff, J.L., Andersen, M.E., Clewell, H.J., 2012. Comparison and evaluation of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the adult rat using a physiologically based pharmacokinetic model. *Reprod. Toxicol., A Second Special Issue on Recent Advances in Perfluoroalkyl Acid Research* 33, 452–467. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.04.006>
- Macon, M.B., Villanueva, L.R., Tatum-Gibbs, K., Zehr, R.D., Strynar, M.J., Stanko, J.P., White, S.S., Helfant, L., Fenton, S.E., 2011. Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol. Sci.* 122, 134–145. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr076>
- Marques, E.S., Agudelo, J., Kaye, E.M., Modaresi, S.M.S., Pfohl, M., Bečanová, J., Wei, W., Polunas, M., Goedken, M., Slitt, A.L., 2021. The role of maternal high fat diet on mouse pup metabolic endpoints following perinatal PFAS and PFAS mixture exposure. *Toxicology* 462, 152921. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152921>
- Martín, J., Santos, J.L., Aparicio, I., Alonso, E., 2019. Exposure assessment to parabens, bisphenol A and perfluoroalkyl compounds in children, women and men by hair analysis. *Sci. Total Environ.* 695, 133864. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133864>
- Mogensen, U.B., Grandjean, P., Nielsen, F., Weihe, P., Budtz-Jørgensen, E., 2015. Breastfeeding as an Exposure Pathway for Perfluorinated Alkylates. *Environ. Sci. Technol.* 49, 10466–10473. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02237>
- Mondal, D., Weldon, R.H., Armstrong, B.G., Gibson, L.J., Lopez, -Espinosa Maria-Jose, Shin, H.-M., Fletcher, T., 2014. Breastfeeding: A Potential Excretion Route for Mothers and Implications for

- Infant Exposure to Perfluoroalkyl Acids. *Environ. Health Perspect.* 122, 187–192.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1306613>
- Murray, S.A., Morgan, J.L., Kane, C., Sharma, Y., Heffner, C.S., Lake, J., Donahue, L.R., 2010. Mouse Gestation Length Is Genetically Determined. *PLoS One* 5, e12418.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012418>
- Nakayama, S., Strynar, M., Lindstrom, A., 2007. Method development for the determination of perfluorinated compounds in human urine. *Organohalogen Compd.* 69, 2851–2853.
- Papadopoulou, E., Sabaredzovic, A., Namork, E., Nygaard, U.C., Granum, B., Haug, L.S., 2016. Exposure of Norwegian toddlers to perfluoroalkyl substances (PFAS): The association with breastfeeding and maternal PFAS concentrations. *Environment International* 94, 687–694.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.07.006>
- Perez, F., Llorca, M., Farré, M., Barceló, D., 2012. Automated analysis of perfluorinated compounds in human hair and urine samples by turbulent flow chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 402, 2369–2378. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5660-5>
- Pinney, S.M., Biro, F.M., Windham, G.C., Herrick, R.L., Yaghjian, L., Calafat, A.M., Succop, P., Sucharew, H., Ball, K.M., Kato, K., Kushi, L.H., Bornschein, R., 2014. Serum biomarkers of polyfluoroalkyl compound exposure in young girls in Greater Cincinnati and the San Francisco Bay Area, USA. *Environ. Pollut.* 184, 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.09.008>
- Piva, Elena, Fais, P., Cecchetto, G., Montisci, M., Viel, G., Pascali, J.P., 2021. Determination of perfluoroalkyl substances (PFAS) in human hair by liquid chromatography-high accurate mass spectrometry (LC-QTOF). *J. Chromatogr. B* 1172, 122651.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122651>
- Piva, E., Giorgetti, A., Ioime, P., Morini, L., Freni, F., Faro, F.L., Pirani, F., Montisci, M., Fais, P., Pascali, J.P., 2021. Hair determination of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the Italian population. *Toxicology* 458, 152849. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152849>
- Rodriguez, C.E., Setzer, R.W., Barton, H.A., 2009. Pharmacokinetic modeling of perfluorooctanoic acid during gestation and lactation in the mouse. *Reprod. Toxicol., Recent Advances in Perfluoroalkyl Acid Research* 27, 373–386. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.009>
- Ruan, Y., Lalwani, D., Kwok, K.Y., Yamazaki, E., Taniyasu, S., Kumar, N.J.I., Lam, P.K.S., Yamashita, N., 2019. Assessing exposure to legacy and emerging per- and polyfluoroalkyl substances via hair –

- The first nationwide survey in India. *Chemosphere* 229, 366–373.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.195>
- Sienko, A.E., Stewart, J.D., Gonzalez, C.L., Christensen, H.D., Lerner, M., Rayburn, W.F., 2001. Placebo-Controlled, Blinded Comparison of Antenatal Betamethasone on Mouse Liver Development. *Drug Chem. Toxicol.* 24, 49–61. <https://doi.org/10.1081/DCT-100103085>
- Timmermann, C.A.G., Pedersen, H.S., Budtz-Jørgensen, E., Bjerregaard, P., Oulhote, Y., Weihe, P., Nielsen, F., Grandjean, P., 2019. Environmental chemical exposures among Greenlandic children in relation to diet and residence. *Int. J. Circumpolar Health* 78, 1642090.
<https://doi.org/10.1080/22423982.2019.1642090>
- Tucker, D.K., Macon, M.B., Strynar, M.J., Dagnino, S., Andersen, E., Fenton, S.E., 2015. The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. *Reprod. Toxicol., Environmental Impact on Breast Development and Disease* 54, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.002>
- U.S. EPA, 2022. Interim Drinking Water Health Advisory: Perfluorooctanoic Acid (PFOA) CASRN 335-67-1 [WWW Document]. URL <https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/interim-pfoa-2022.pdf> (accessed 6.20.22).
- U.S. EPA, 2016. Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) [WWW Document]. URL https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/pfoa_hesd_final-plain.pdf (accessed 4.27.22).
- van Beijsterveldt, I.A.L.P., van Zelst, B.D., van den Berg, S.A.A., de Fluiter, K.S., van der Steen, M., Hokken-Koelega, A.C.S., 2022. Longitudinal poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) levels in Dutch infants. *Environ. Int.* 160, 107068. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.107068>
- Wambaugh, J.F., 2018. Comment on: Dong et al. (2017) “Issues raised by the reference doses for perfluorooctonate sulfonate and perfluorooctanoic acid.” *Environ. Int.* 121, 1372–1374.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.048>
- Wang, Yuan, Shi, Y., Vestergren, R., Zhou, Z., Liang, Y., Cai, Y., 2018. Using hair, nail and urine samples for human exposure assessment of legacy and emerging per- and polyfluoroalkyl substances. *Sci. Total Environ.* 636, 383–391. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.279>
- Wang, Yuxin, Zhong, Y., Li, J., Zhang, J., Lyu, B., Zhao, Y., Wu, Y., 2018. Occurrence of perfluoroalkyl substances in matched human serum, urine, hair and nail. *J. Environ. Sci.* 67, 191–197.
<https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.08.017>

- White, S.S., Kato, K., Jia, L.T., Basden, B.J., Calafat, A.M., Hines, E.P., Stanko, J.P., Wolf, C.J., Abbott, B.D., Fenton, S.E., 2009. Effects of perfluorooctanoic acid on mouse mammary gland development and differentiation resulting from cross-foster and restricted gestational exposures. *Reprod. Toxicol.* 27, 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.11.054>
- White, S.S., Stanko, J.P., Kato, K., Calafat, A.M., Hines, E.P., Fenton, S.E., 2011. Gestational and Chronic Low-Dose PFOA Exposures and Mammary Gland Growth and Differentiation in Three Generations of CD-1 Mice. *Environ. Health Perspect.* 119, 1070–1076. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002741>
- Winkens, K., Vestergren, R., Berger, U., Cousins, I.T., 2017. Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): A critical review. *Emerging Contam.* 3, 55–68. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2017.05.001>
- Wolf, C.J., Fenton, S.E., Schmid, J.E., Calafat, A.M., Kuklenyik, Z., Bryant, X.A., Thibodeaux, J., Das, K.P., White, S.S., Lau, C.S., Abbott, B.D., 2007. Developmental Toxicity of Perfluorooctanoic Acid in the CD-1 Mouse after Cross-Foster and Restricted Gestational Exposures. *Toxicol. Sci.* 95, 462–473. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl159>
- Worley, R.R., Moore, S.M., Tierney, B.C., Ye, X., Calafat, A.M., Campbell, S., Woudneh, M.B., Fisher, J., 2017. Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community. *Environ. Int.* 106, 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.06.007>
- Wu, N., Cai, D., Guo, M., Li, M., Li, X., 2019. Per- and polyfluorinated compounds in saleswomen’s urine linked to indoor dust in clothing shops. *Sci. Total Environ.* 667, 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.287>
- Wu, X. (May), Bennett, D.H., Calafat, A.M., Kato, K., Strynar, M., Andersen, E., Moran, R.E., Tancredi, D.J., Tolve, N.S., Hertz-Picciotto, I., 2015. Serum concentrations of perfluorinated compounds (PFC) among selected populations of children and Adults in California. *Environ. Res.* 136, 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.026>
- Zhang, T., Sun, H., Qin, X., Gan, Z., Kannan, K., 2015. PFOS and PFOA in paired urine and blood from general adults and pregnant women: assessment of urinary elimination. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22, 5572–5579. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3725-7>

- Zhang, Y., Beesoon, S., Zhu, L., Martin, J.W., 2013. Biomonitoring of Perfluoroalkyl Acids in Human Urine and Estimates of Biological Half-Life. *Environ. Sci. Technol.* 47, 10619–10627. <https://doi.org/10.1021/es401905e>
- Zhou, Z., Shi, Y., Vestergren, R., Wang, T., Liang, Y., Cai, Y., 2014. Highly Elevated Serum Concentrations of Perfluoroalkyl Substances in Fishery Employees from Tangxun Lake, China. *Environ. Sci. Technol.* 48, 3864–3874. <https://doi.org/10.1021/es4057467>

Perspectives

Différences entre les ÉB

Nous avons dérivé quatre ÉB basés sur les VGE d'agences nationales nord-américaines, et les avons comparés à des données de biosurveillance représentatives des populations canadienne et américaine. Les ÉB s'étendaient sur quatre ordres de grandeur (0,012 à 684 ng/mL). Les différences de ÉB sont en grande partie dues aux différences des VGE sous-jacentes. Ces VGE varient d'une agence à l'autre en fonction des choix méthodologiques effectués par ces agences (p. ex. dans le choix de l'étude critique sous-jacente), les recommandations plus récentes étant généralement accompagnées de VGE plus petites. Ainsi, l'ÉB sélectionné pour des fins d'évaluation et de gestion du risque devrait donc être celui correspondant à la VGE ciblée.

L'ÉB basé sur des effets chez les adultes (Santé Canada) était supérieur aux trois ÉB développementaux. Plusieurs raisons peuvent avoir contribué à cet écart. D'abord, une plus grande vulnérabilité aux contaminants durant la période de développement (Luebke et al., 2006 ; Sullivan, 1999) a pu contribuer au fait que les trois ÉB basés sur des effets développementaux étaient plus bas que celui calculé pour la VGE de Santé Canada. Deuxièmement, pour les trois EB développementaux, le fait que nous sommes basés sur la dosimétrie chez l'enfant plutôt que la dosimétrie maternelle a contribué à abaisser les valeurs des EB. En effet, des travaux antérieurs de notre équipe ont montré que cette approche conduit à des doses équivalentes humaines plus faibles pour le PFOA (Kieskamp et al., 2018). De plus, il a été démontré, à l'aide du modèle humain employé, que le ratio de concentration sérique enfant/mère augmente avec la durée de l'allaitement (Verner et al., 2016). Les différences entre les concentrations sériques de la mère et de l'enfant sont moins prononcées dans le processus de dérivation de l'ÉB en lien avec la VGE provisoire de l'U.S. EPA de 2022 (0.12 ng/mL vs. 0.17 ng/mL, respectivement). Toutefois, ceci s'explique de par le fait que les mesures sériques de PFOA dans l'étude épidémiologique sous-jacente ont été réalisées à l'âge de cinq ans, un âge où l'influence du transfert maternel sur la concentration sérique a diminué. Troisièmement, nous avons appliqué la composante pharmacocinétique du facteur d'incertitude interindividuel seulement pour les ÉB développementaux. Cette mesure a été prise afin de tenir compte de la variation interindividuelle dans les paramètres

pouvant influencer le ratio de concentration sérique mère/enfant (p. ex. la consommation journalière de lait maternel, le ratio lait/sérum de concentrations de PFOA, le ratio cordon/mère de concentrations sériques de PFOA).

L'ÉB pour la VGE provisoire de 2022 de l'U.S. EPA est beaucoup plus faible que les autres ÉB. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que cet ÉB et sa VGE sous-jacente sont basés sur une étude épidémiologique, alors que les trois autres ÉB sont basés sur des études animales. En effet, il a été suggéré que dans certains cas les études épidémiologiques pouvaient mener à des points de départ plus faibles que les études toxicologiques (Muir, Michalek, et Palmer, 2022). L'approche méthodologique de l'U.S. EPA de 2022 peut elle-même également avoir contribué à l'obtention d'un point de départ aussi faible, puisque le BMDL dérivé était en dehors de la plage de valeurs observées et que l'intervalle BMD:BMDL était relativement large (California Environmental Protection Agency (CAIEPA), 2021). Ceci dit, nous devons garder à l'esprit que la VGE de 2022 de l'U.S. EPA est une valeur qui est appelée à changer. Les publications éventuelles par l'U.S. EPA d'une VGE définitive et du processus de dérivation la sous-tendant pourraient apporter des éclaircissements à ces source potentielles d'incertitude méthodologique.

Comparaison des ÉB avec les données de biosurveillance

Chacun des ÉB dérivés peut être comparé à des données de biosurveillance représentatives de la sous-population pour laquelle il a été dérivé. Si les concentrations populationnelles sont plus élevées que l'ÉB ou que le « BE_{POD} » (c'est-à-dire l'ÉB avant l'application du facteur d'incertitude interindividuel), cela pourrait indiquer une priorité moyenne ou élevée, respectivement, pour mettre en place des mesures d'évaluation et de gestion du risque additionnelles (Health Canada, 2021c ; LaKind et al., 2008). Ces mesures d'évaluation et de gestion de risque peuvent inclure, par exemple, des efforts pour mieux caractériser l'exposition, pour mieux comprendre les effets sur la santé, ou pour réduire l'exposition.

D'abord, les concentrations chez les femmes adultes dans l'ECMS et chez les femmes en âge de procréer dans NHANES étaient beaucoup plus élevées que le « BE_{POD} » en lien avec la VGE provisoire de 2022 de l'U.S. EPA. Si la VGE définitive éventuelle s'avère à être identique ou similaire à celle-ci, alors nos résultats indiqueraient une priorité élevée pour mettre en place des mesures additionnelles

d'évaluation et/ou de gestion du risque afin réduire le risque associé, soit la diminution de la réponse immunitaire à certains vaccins. Ensuite, les 95^{èmes} centiles des concentrations sériques chez les femmes canadiennes et américaines étaient en-dessous des ÉB en lien avec les VGE de l'ATSDR et de la U.S. EPA (2016), ce qui indique une faible priorité pour effectuer une évaluation ou une gestion plus approfondie du risque. Toutefois, comme l'ÉB en lien avec la VGE de l'ATSDR est du même ordre de grandeur que ces 95^{èmes} percentiles, il convient d'exercer une certaine prudence dans l'interprétation de ces résultats, puisque la dérivation des ÉB était associée à un certain degré d'incertitude. Enfin, les 95^{ème} centiles des données de biosurveillance de la population adulte sont deux ordres de grandeur au-dessous de l'ÉB en lien avec la VGE de Santé Canada, ce qui indique que l'évaluation et la gestion du risque pour le PFOA devraient être considérées comme étant des actions de faible priorité.

Comparaison des ÉB avec les autres valeurs-guides sériques ou plasmatiques

Les valeurs des ÉB dérivés ici diffèrent d'autres valeurs-guides publiées, telles que le HBM-I, les HBM-II (Hölzer, Lilienthal, et Schümann, 2021 ; Schümann, Lilienthal, et Hölzer, 2021) et les valeurs des NASEM (NASEM, 2022). Cependant, ces valeurs diffèrent entre elles et avec les ÉB quant à leur objectif et quant au processus méthodologique qui les sous-tend. Par conséquent, les HBM pour le PFOA ne peuvent être utilisées pour évaluer les risques en fonction de VGE régionales spécifiques.

La valeur de l'EFSA correspondant à sa VGE la plus récente (2 ng/mL de sérum pour la somme de PFOA et de PFNA à l'accouchement) (EFSA, 2020) peut se traduire en une concentration sérique de PFOA à l'accouchement de 1,9 ng/mL, si l'on considère que les proportions de PFOA et de PFNA sont les mêmes chez la mère et chez le fœtus ou l'enfant. Cette valeur demeure beaucoup plus élevée que notre ÉB pour la VGE provisoire de l'U.S. EPA de 2022, malgré le fait que les deux valeurs sont basées sur des études épidémiologiques démontrant une baisse d'anticorps chez les enfants suite à des vaccins. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'U.S. EPA a choisi un choix de point de départ beaucoup plus bas que celui de l'EFSA et qu'elle a, contrairement à l'EFSA, appliqué le facteur d'incertitude interindividuel.

Améliorations des modèles pharmacocinétiques

Le modèle de Rodriguez et al. (2009) est le seul modèle de souris publié que l'on a pu identifier pour le l'exposition développementale au PFOA. Les prédictions du modèle ont été jugées appropriées pour notre étude, car pour un scénario de dosage comparable au point de départ ajusté des deux études critiques sur lesquelles les deux ÉB concernés sont basés, le modèle a correctement prédit les concentrations du souriceau avant le sevrage (cf. matériel supplémentaire, figures S1a-S1d). Toutefois, nous n'avons pas pu trouver de mesures expérimentales dans la littérature prises avant le 5^{ème} jour postnatal pour le scénario de dosage concerné, ce qui limite la fiabilité de ce modèle pour les périodes d'exposition très précoces. De plus, l'évaluation de la justesse du modèle pharmacocinétique pour les concentrations sanguines chez la souris gestante et d'autres scénarios d'exposition ont démontré que certains ajustements pourraient être nécessaires si d'autres études critiques étaient utilisées. Par exemple, lorsque le modèle a été utilisé pour simuler une dose unique chez la souris gestante à 16,5 jours (Fenton et al., 2009), les concentrations chez la souris étaient surestimées et les concentrations chez les souriceaux étaient sous-estimées (voir figure S9). Deux avenues pourraient être envisagées pour améliorer les prédictions. Dans un premier temps, les paramètres sensibles du modèle de Rodriguez et al. (2009) pourraient être calibrés en utilisant l'ensemble des données expérimentales disponibles (tout en conservant une fraction des données pour la validation externe). D'autre part, il est possible que le modèle dans sa forme actuelle ne permette pas de simuler l'ensemble des processus pertinents à la pharmacocinétique du PFOA chez la souris gestante et ses souriceaux. Un modèle PBPK plus sophistiqué (p. ex. le modèle pour le rat de (Loccisano et al., 2012b)) pourrait potentiellement permettre une meilleure description de la cinétique.

Bien que l'absence de métabolisme pour le PFOA porte à croire que la concentration sérique de PFOA (biomarqueur sélectionné dans ce mémoire) est directement proportionnelle avec la concentration aux tissus-cible, ceci demeure incertain à cause de manque de connaissances pharmacodynamiques (c.-à-d. les modes/mécanismes d'actions de toxicité) et pharmacocinétiques, notamment la possibilité de bioaccumulation tissulaire. Une bioaccumulation dans le compartiment osseux pourrait expliquer les résultats de l'étude de Koskela et al. (2016), étude à la base de la VGE de l'ATSDR, où du PFOA était détectable dans les os de souris plus de 16 mois après la fin de l'exposition. Une bioaccumulation tissulaire du PFOA avec remise en circulation relativement lente a été suggérée par Li et al. (2022)

comme mécanisme pouvant expliquer que la demi-vie du PFOA soit dépendante du temps, une hypothèse émise par ces auteurs à la lumière des résultats de leur étude. En effet, ces auteurs ont mené une étude épidémiologique longitudinale avec jusqu'à 10 prélèvements par individu et ont noté que la demi-vie du PFOA augmentait avec le temps écoulé depuis la fin de l'exposition (Li et al., 2022). De plus, une analyse du projet C8 a permis de mettre en évidence une association entre le nombre d'années depuis la fin de l'exposition au PFOA et la demi-vie, ce qui a amené les auteurs à suggérer que la demi-vie est dépendante du temps et/ou de la concentration (Seals, Bartell, et Steenland, 2011).

L'incorporation de paramètres dépendants du temps a été tentée précédemment dans des modèles de rats et de singes adultes (Tan, Clewell, et Andersen, 2008). Si le PFOA s'accumule dans certains tissus et est ensuite lentement libéré dans le compartiment sanguin, de sorte que la demi-vie est dépendante du temps et/ou de la concentration, cela pourrait faire en sorte que la concentration sérique et la concentration au tissu-cible ne soient pas nécessairement proportionnelles. Cette différence entre les compartiments sanguin et tissulaire pourrait être prise en compte via l'ajout d'un compartiment tissulaire aux modèles pharmacocinétiques. Les coefficients de partage et de diffusion pourraient être calibrés à l'aide de données pharmacocinétiques humaines qui tiennent compte du nombre d'années d'exposition (p. ex. par l'eau contaminée), d'une part, et du nombre d'années depuis la fin de l'exposition, d'autre part. Un tel modèle pourrait permettre de prédire la concentration tissulaire à partir de la concentration sanguine, si l'on possède suffisamment d'information sur l'exposition des individus, ce qui permettrait de raffiner l'évaluation de l'exposition en analyse du risque et dans les études épidémiologiques.

Dérivation d'ÉB pour d'autres PFAS

Une prochaine étape pourrait consister en l'élaboration d'ÉB pour d'autres PFAS. Les études animales, sur lesquelles sont habituellement basés les points de départ toxicologiques concernent habituellement une seule substance toxique administrée. Or, nous sommes continuellement et simultanément exposés à plusieurs PFAS (Hu et al., 2018). Des interactions entre PFAS allant de la synergie à l'antagonisme, dépendamment d'un certain nombre de facteurs, ont été décrites dans des études *in vitro* et *in vivo* (Ojo, Peng, et Ng, 2021). En supposant un effet additif des PFAS (ce qui serait le scénario le plus simple), il serait logique de conclure que les VGE et les ÉB basés sur des études toxicologiques étudiant un PFAS à la fois sont surestimés, incluant plusieurs ÉB dérivés dans le cadre de ce travail. Les agences

réglementaires nord-américaines et européennes cherchent d'ailleurs à adopter une approche par mélange ou par classe (EFSA, 2020 ; European Union, 2020 ; Health Canada, 2023).

Récemment, de plus en plus d'expériences *in vivo* évaluent les effets d'expositions à des mélanges (Conley et al., 2021 ; Tsatsakis et al., 2017). Cependant, ce genre d'étude expérimentale produit des résultats à un rythme lent. Une alternative aux études animales permettant d'évaluer l'effet des mélanges est l'épidémiologie. Par exemple, Gennings et al. (2018) ont estimé, dans une cohorte mère-enfant, des points de départ épidémiologiques pour 11 perturbateurs endocriniens, dont le PFOA et le PFOS, en regardant leur association avec le poids à la naissance et le retard de langage. Les points de départ estimés pour le PFOA et le PFOS étaient 1 à 4 fois plus élevés que leurs HBM-I correspondants basés sur des études épidémiologiques. Par contre, pour les substances dont les ÉB étaient basés sur des études toxicologiques (c'est-à-dire les phtalates et phénols étudiés ainsi que le DDT/DDE), les points de départ dérivés étaient 7 à 500 fois plus faibles que ces ÉB. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence entre des points de départ estimés à partir d'études épidémiologiques, tels que ceux de Gennings et al. (2018), et des ÉB basés sur des études toxicologiques. Ces raisons incluent le fait que les études épidémiologiques proviennent généralement de populations exposées à des mélanges (Gennings et al., 2018) et peuvent potentiellement servir à détecter des effets plus subtils que les études toxicologiques (Muir, Michalek, et Palmer, 2022). L'utilisation de modèles pharmacocinétiques génériques pourrait faciliter l'évaluation de l'exposition à des mélanges en permettant de simuler les concentrations sanguines/tissulaires de plusieurs PFAS. C'est notamment l'approche adoptée par l'EFSA dans sa récente évaluation de quatre PFAS (EFSA, 2020).

Des modèles pharmacocinétiques humains ont été publiés pour certains autres PFAS. Des exemples incluent des modèles d'exposition durant la grossesse et l'allaitement pour le PFOS et le PFHxS (Verner et al., 2016), et des modèles adultes pour le PFOS (Loccisano et al., 2011), le PFHxS (Kim et al., 2018) et le PFNA (Kim et al., 2019). Toutefois, les données permettant la détermination des paramètres pharmacocinétiques nécessaires à la construction et l'évaluation d'un modèle (p. ex., le volume de distribution, la demi-vie) sont souvent insuffisantes, sauf pour quelques PFAS. Il est donc souhaitable de mener des études pour mesurer ou estimer les paramètres pharmacocinétiques pour les PFAS émergents.

Conclusion

En conclusion, nous avons dérivé des ÉB pour quatre VGE d'agences nationales canadienne et américaines. Ces ÉB sont complémentaires dans leur objectif par rapport aux autres valeurs-guides sériques ou plasmatiques existantes, et peuvent être comparés aux données de biosurveillance des populations concernées afin d'aider les intervenants en santé publique à prioriser la mise en place de mesures supplémentaires d'évaluation ou de gestion de risque des contaminants. Le large écart entre les ÉB dérivés peut s'expliquer par une plus grande vulnérabilité pour les effets développementaux et par des raisons méthodologiques. Cet écart reflète en grande partie les choix faits par les différentes agences pour dériver leurs VGE respectives, avec souvent des VGE plus petites choisies avec le temps. Cependant, l'ÉB qui s'est démarqué le plus de par sa valeur bien en-dessous des valeurs populationnelles d'enquêtes nationales de biosurveillance est encore provisoire, et il est incertain quelle sera la valeur finale. Les 95^{èmes} centiles de la concentration sérique de PFOA chez les femmes canadiennes et américaines adultes ou en âge de procréer participant aux enquêtes nationales étaient inférieures à la plupart des ÉB (sauf celui basé sur la VGE provisoire de l'EPA), mais se rapprochaient de celle pour la VGE de l'ATSDR. Le portrait pourrait être différent pour des populations vivant près de sites contaminés, comme des bases militaires et des aéroports. En somme, le niveau de priorité attribué à l'exposition au PFOA est fortement dépendant de l'ÉB qui est utilisé.

Bibliographie

Abbott B. D., Wood C. R., Watkins A. M., Tatum-Gibbs K., Das K. P., Lau C. « Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) on expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and nuclear receptor-regulated genes in fetal and postnatal CD-1 mouse tissues ». *Reprod. Toxicol.* [En ligne]. 1 juillet 2012. Vol. 33, n°4, p. 491-505. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.11.005> >

Aghaei Z., Steeves K. L., Jobst K. J., Cahill L. S. « The impact of perfluoroalkyl substances on pregnancy, birth outcomes, and offspring development: a review of data from mouse models ». *Biol. Reprod.* [En ligne]. 19 mars 2022. Vol. 106, n°3, p. 397-407. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab223> >

Alves A., Jacobs G., Vanermen G., Covaci A., Voorspoels S. « New approach for assessing human perfluoroalkyl exposure via hair ». *Talanta* [En ligne]. 1 novembre 2015. Vol. 144, p. 574-583. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.07.009> >

Andersen M. E., Clewell H. J., Tan Y.-M., Butenhoff J. L., Olsen G. W. « Pharmacokinetic modeling of saturable, renal resorption of perfluoroalkylacids in monkeys—Probing the determinants of long plasma half-lives ». *Toxicology* [En ligne]. 3 octobre 2006. Vol. 227, n°1, p. 156-164. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.08.004> >

Andrews D. Q., Naidenko O. V. « Population-Wide Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances from Drinking Water in the United States ». *Environ. Sci. Technol. Lett.* [En ligne]. 8 décembre 2020. Vol. 7, n°12, p. 931-936. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00713> >

Arbuckle T. E., Fraser W. D., Fisher M., Davis K., Liang C. L., Lupien N., Bastien S., Velez M. P., Von Dadelzen P., Hemmings D. G., Wang J., Helewa M., Taback S., Sermer M., Foster W., Ross G., Fredette P., Smith G., Walker M., Shear R., Dodds L., Ettinger A. S., Weber J.-P., D'Amour M., Legrand M., Kumarathasan P., Vincent R., Luo Z.-C., Platt R. W., Mitchell G., Hidioglou N., Cockell K., Villeneuve M., Rawn D. F. K., Dabeka R., Cao X.-L., Becalski A., Ratnayake N., Bondy G., Jin X., Wang Z., Tittlemier S., Julien P., Avaré D., Weiler H., Leblanc A., Muckle G., Boivin M., Dionne G., Ayotte P., Lanphear B., Séguin J. R., Saint-Amour D., Dewailly E., Monnier P., Koren G., Ouellet E. « Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform ». *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* [En ligne]. juillet 2013. Vol. 27, n°4, p. 415-425. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/ppe.12061> >

ATSDR. « PFAS Exposure Assessment | ATSDR ». [s.l.] : [s.n.], 2022. Disponible sur : < <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/activities/assessments.html> > (consulté le 22 décembre 2022)

ATSDR. « Toxicological profile for perfluoroalkyls ». mai 2021. Disponible sur : < <https://doi.org/10.15620/cdc:59198> > (consulté le 29 octobre 2021)

ATSDR. « Minimal Risk Levels (MRLs) – For Professionals | Toxic Substances Portal | ATSDR ». [s.l.] : [s.n.], 2018. Disponible sur : < <https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/index.html> > (consulté le 21 décembre 2022)

Balk F. G. P., Pütz K. W., Anton Ribbenstedt, Gomis M. I., Filipovic M., Cousins I. T. « Children's exposure to perfluoroalkyl acids – a modelling approach ». *Environmental Science: Processes & Impacts* [En ligne]. 2019. Vol. 21, n°11, p. 1875-1886. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1039/C9EM00323A> >

Barboza D. « E.P.A. Says It Pressed 3M for Action on Scotchgard Chemical ». *New York Times*. 19 mai 2000. p. 19-05-2000, page C3.

Van Beijsterveldt I. A. L. P., Van Zelst B. D., Van den Berg S. A. A., De Fluiter K. S., Van der Steen M., Hokken-Koelega A. C. S. « Longitudinal poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) levels in Dutch infants ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 février 2022. Vol. 160, p. 107068. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.107068> >

Blake B. E., Cope H. A., Hall S. M., Keys R. D., Mahler B. W., McCord J., Scott B., Stapleton H. M., Strynar M. J., Elmore S. A., Fenton S. E. « Evaluation of Maternal, Embryo, and Placental Effects in CD-1 Mice following Gestational Exposure to Perfluorooctanoic Acid (PFOA) or Hexafluoropropylene Oxide Dimer Acid (HFPO-DA or GenX) ». *Environ. Health Perspect.* [En ligne]. 2020. Vol. 128, n°2, p. 027006. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/EHP6233> >

Bogdanska J., Borg D., Bergström U., Mellring M., Bergman Å., DePierre J., Nobel S. « Tissue distribution of 14C-labelled perfluorooctanoic acid in adult mice after 1–5 days of dietary exposure to an experimental dose or a lower dose that resulted in blood levels similar to those detected in exposed humans ». *Chemosphere* [En ligne]. 1 janvier 2020. Vol. 239, p. 124755. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124755> >

Brase R. A., Mullin E. J., Spink D. C. « Legacy and Emerging Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Analytical Techniques, Environmental Fate, and Health Effects ». *Int J Mol Sci* [En ligne]. 20 janvier 2021. Vol. 22, n°3, p. 995. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/ijms22030995> >

Brochot C., Casas M., Manzano-Salgado C., Zeman F. A., Schettgen T., Vrijheid M., Bois F. Y. « Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling ». *Toxicol. Appl. Pharmacol.* [En ligne]. 15 septembre 2019. Vol. 379, p. 114640. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114640> >

Buck R. C., Franklin J., Berger U., Conder J. M., Cousins I. T., De Voogt P., Jensen A. A., Kannan K., Mabury S. A., Van Leeuwen S. P. « Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins ». *Integr. Environ. Assess. Manag.* [En ligne]. 2011. Vol. 7, n°4, p. 513-541. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ieam.258> >

Buck R. C., Korzeniowski S. H., Laganis E., Adamsky F. « Identification and classification of commercially relevant per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) ». *Integrated Environmental Assessment and Management* [En ligne]. 2021. Vol. 17, n°5, p. 1045-1055. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ieam.4450> >

Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. « Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity ». *PLoS One* [En ligne]. 19 octobre 2018. Vol. 13, n°10, p. e0205388. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205388> >

Buhimschi I. A., Buhimschi C. S., Weiner C. P. « Protective effect of N-acetylcysteine against fetal death and preterm labor induced by maternal inflammation ». *Am. J. Obstet. Gynecol.* [En ligne]. 1 janvier 2003. Vol. 188, n°1, p. 203-208. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1067/mob.2003.112> >

Calafat A. M., Wong L.-Y., Kuklenyik Z., Reidy J. A., Needham L. L. « 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.* [En ligne]. 1 novembre 2007. Vol. 115, n°11, p. 1596-1602. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.10598> >

California Environmental Protection Agency (CAIEPA). *FIRST PUBLIC REVIEW DRAFT: Perfluorooctanoic Acid and Perfluorooctane Sulfonic Acid in Drinking Water* [En ligne]. 2021. Disponible sur : < <https://oehha.ca.gov/water/report/perfluorooctanoic-acid-pfoa-and-perfluorooctane-sulfonic-acid-pfos-drinking-water#FirstPubDraft> > (consulté le 10 décembre 2022)

Camsari C., Folger J. K., McGee D., Bursian S. J., Wang H., Knott J. G., Smith G. W. « Effects of Periconception Cadmium and Mercury Co-Administration to Mice on Indices of Chronic Diseases in Male Offspring at Maturity ». *Environ. Health Perspect.* [En ligne]. 4 novembre 2016. Disponible sur : < <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP481> > (consulté le 16 juillet 2022)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2022. Disponible sur : < <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html> > (consulté le 16 novembre 2022)

Chen X., Feng X., Sun X., Li Y., Yang Y., Shan G., Zhu L. « Quantifying Indirect Contribution from Precursors to Human Body Burden of Legacy PFASs Based on Paired Blood and One-Week Duplicate Diet ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 3 mai 2022. Vol. 56, n°9, p. 5632-5640. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c07465> >

Claessens J., Pirard C., Charlier C. « Determination of contamination levels for multiple endocrine disruptors in hair from a non-occupationally exposed population living in Liege (Belgium) ». *Sci. Total Environ.* [En ligne]. 1 avril 2022. Vol. 815, p. 152734. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152734> >

Conley J. M., Lambricht C. S., Evans N., Cardon M., Medlock-Kakaley E., Wilson V. S., Gray L. E. « A mixture of 15 phthalates and pesticides below individual chemical no observed adverse effect levels (NOAELs) produces reproductive tract malformations in the male rat ». *Environment International* [En ligne]. 1 novembre 2021. Vol. 156, p. 106615. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106615> >

Cope H. A., Blake B. E., Love C., McCord J., Elmore S. A., Harvey J. B., Chappell V. A., Fenton S. E. « Latent, sex-specific metabolic health effects in CD-1 mouse offspring exposed to PFOA or HFPO-DA (GenX) during gestation ». *Emerging Contam.* [En ligne]. 2021. Vol. 7, p. 219. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2021.10.004> >

Cordner A., De La Rosa V. Y., Schaidler L. A., Rudel R. A., Richter L., Brown P. « Guideline levels for PFOA and PFOS in drinking water: the role of scientific uncertainty, risk assessment decisions, and social

factors ». *J Expo Sci Environ Epidemiol* [En ligne]. mars 2019. Vol. 29, n°2, p. 157-171. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0099-9> >

Cousins I. T., DeWitt J. C., Glüge J., Goldenman G., Herzke D., Lohmann R., Ng C. A., Scheringer M., Wang Z. « The High Persistence of PFAS is Sufficient for their Management as a Chemical Class ». *Environ Sci Process Impacts* [En ligne]. 16 décembre 2020. Vol. 22, n°12, p. 2307-2312. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1039/d0em00355g> >

Cousins I. T., Johansson J. H., Salter M. E., Sha B., Scheringer M. « Outside the Safe Operating Space of a New Planetary Boundary for Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 2 août 2022. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c02765> > (consulté le 5 août 2022)

De Silva A. O., Armitage J. M., Bruton T. A., Dassuncao C., Heiger-Bernays W., Hu X. C., Kärrman A., Kelly B., Ng C., Robuck A., Sun M., Webster T. F., Sunderland E. M. « PFAS Exposure Pathways for Humans and Wildlife: A Synthesis of Current Knowledge and Key Gaps in Understanding ». *Environ. Toxicol. Chem.* [En ligne]. 2021. Vol. 40, n°3, p. 631-657. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/etc.4935> >

DeLuca N. M., Minucci J. M., Mullikin A., Slover R., Cohen Hubal E. A. « Human exposure pathways to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) from indoor media: A systematic review ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 avril 2022. Vol. 162, p. 107149. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107149> >

DeSesso J. M., Scialli A. R. « Bone development in laboratory mammals used in developmental toxicity studies ». *Birth Defects Res.* [En ligne]. 2018. Vol. 110, n°15, p. 1157-1187. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/bdr2.1350> >

Dhanumalayan E., Joshi G. M. « Performance properties and applications of polytetrafluoroethylene (PTFE)—a review ». *Adv Compos Hybrid Mater* [En ligne]. 1 juin 2018. Vol. 1, n°2, p. 247-268. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s42114-018-0023-8> >

Ding N., Harlow S. D., Batterman S., Mukherjee B., Park S. K. « Longitudinal trends in perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances among multiethnic midlife women from 1999 to 2011: The Study of Women's Health Across the Nation ». *Environment International* [En ligne]. 1 février 2020. Vol. 135, p. 105381. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105381> >

Donauer S., Chen A., Xu Y., Calafat A. M., Sjodin A., Yolton K. « Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Polyfluoroalkyl Chemicals and Infant Neurobehavior ». *J. Pediatr.* [En ligne]. 1 mars 2015. Vol. 166, n°3, p. 736-742. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.021> >

EFSA. « Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food ». *EFSA J.* [En ligne]. 2020. Vol. 18, n°9, p. e06223. Disponible sur : < <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223> >

Ehresman D. J., Froehlich J. W., Olsen G. W., Chang S.-C., Butenhoff J. L. « Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals ». *Environ. Res.* [En ligne]. février 2007. Vol. 103, n°2, p. 176-184. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.06.008> >

Environment and Climate Change Canada. *Persistent organic pollutants: Stockholm Convention* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2022. Disponible sur : < <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/corporate/international-affairs/partnerships-organizations/persistent-organic-pollutants-stockholm-convention.html> > (consulté le 19 décembre 2022)

European Union. « Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption (recast) EUR-Lex - 32020L2184 - EN - EUR-Lex ». [s.l.] : [s.n.], 2020. Disponible sur : < <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj> > (consulté le 27 mars 2023)

Fasano W. J., Kennedy G. L., Szostek B., Farrar D. G., Ward R. J., Haroun L., Hinderliter P. M. « Penetration of Ammonium Perfluorooctanoate Through Rat and Human Skin In Vitro ». *Drug and Chemical Toxicology* [En ligne]. 1 janvier 2005. Vol. 28, n°1, p. 79-90. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1081/DCT-39707> >

Faure S., Noisel N., Werry K., Karthikeyan S., Aylward L. L., St-Amand A. « Evaluation of human biomonitoring data in a health risk based context: An updated analysis of population level data from the Canadian Health Measures Survey ». *Int J Hyg Environ Health* [En ligne]. janvier 2020. Vol. 223, n°1, p. 267-280. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.07.009> >

Feng X., Chen X., Yang Y., Yang L., Zhu Y., Shan G., Zhu L., Zhang S. « External and internal human exposure to PFOA and HFPOs around a mega fluorochemical industrial park, China: Differences and implications ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 décembre 2021. Vol. 157, p. 106824. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106824> >

Fenton S. E., Ducatman A., Boobis A., DeWitt J. C., Lau C., Ng C., Smith J. S., Roberts S. M. « Per- and Polyfluoroalkyl Substance Toxicity and Human Health Review: Current State of Knowledge and Strategies for Informing Future Research ». *Environmental Toxicology and Chemistry* [En ligne]. 2021. Vol. 40, n°3, p. 606-630. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/etc.4890> >

Fenton S. E., Reiner J. L., Nakayama S. F., Delinsky A. D., Stanko J. P., Hines E. P., White S. S., Lindstrom A. B., Strynar M. J., Petropoulou S.-S. E. « Analysis of PFOA in dosed CD-1 mice. Part 2: Disposition of PFOA in tissues and fluids from pregnant and lactating mice and their pups ». *Reprod. Toxicol.* [En ligne]. 1 juin 2009. Vol. 27, n°3, p. 365-372. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.012> >

Fisher M., Arbuckle T. E., Liang C. L., LeBlanc A., Gaudreau E., Foster W. G., Haines D., Davis K., Fraser W. D. « Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study ». *Environ. Health* [En ligne]. 4 mai 2016. Vol. 15, p. 59. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0143-y> >

Franko J., Meade B. J., Frasch H. F., Barbero A. M., Anderson S. E. « Dermal Penetration Potential of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Human and Mouse Skin ». *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* [En ligne]. 1 janvier 2012. Vol. 75, n°1, p. 50-62. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/15287394.2011.615108> >

Fu J., Gao Y., Cui L., Wang T., Liang Y., Qu G., Yuan B., Wang Y., Zhang A., Jiang G. « Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China ». *Sci. Rep.* [En ligne]. 1 décembre 2016. Vol. 6, n°1, p. 38039. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/srep38039> >

Fujii Y., Harada K. H., Koizumi A. « Occurrence of perfluorinated carboxylic acids (PFCAs) in personal care products and compounding agents ». *Chemosphere* [En ligne]. 1 septembre 2013. Vol. 93, n°3, p. 538-544. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.06.049> >

Fujii Y., Niisoe T., Harada K. H., Uemoto S., Ogura Y., Takenaka K., Koizumi A. « Toxicokinetics of perfluoroalkyl carboxylic acids with different carbon chain lengths in mice and humans ». *J. Occup. Health* [En ligne]. 2015. Vol. 57, n°1, p. 1-12. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1539/joh.14-0136-OA> >

Gao Y., Fu J., Cao H., Wang Y., Zhang A., Liang Y., Wang T., Zhao C., Jiang G. « Differential Accumulation and Elimination Behavior of Perfluoroalkyl Acid Isomers in Occupational Workers in a Manufactory in China ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 2 juin 2015. Vol. 49, n°11, p. 6953-6962. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00778> >

Gebbink W. A., Berger U., Cousins I. T. « Estimating human exposure to PFOS isomers and PFCA homologues: The relative importance of direct and indirect (precursor) exposure ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 janvier 2015. Vol. 74, p. 160-169. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.013> >

Gennings C., Shu H., Rudén C., Öberg M., Lindh C., Kiviranta H., Bornehag C.-G. « Incorporating regulatory guideline values in analysis of epidemiology data ». *Environ Int* [En ligne]. novembre 2018. Vol. 120, p. 535-543. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.039> >

Genualdi S., Beekman J., Carlos K., Fisher C. M., Young W., DeJager L., Begley T. « Analysis of per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) in processed foods from FDA's Total Diet Study ». *Anal Bioanal Chem* [En ligne]. 1 janvier 2022. Vol. 414, n°3, p. 1189-1199. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03610-2> >

Glüge J., Scheringer M., T. Cousins I., C. DeWitt J., Goldenman G., Herzke D., Lohmann R., A. Ng C., Trier X., Wang Z. « An overview of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) ». *Environmental Science: Processes & Impacts* [En ligne]. 2020. Vol. 22, n°12, p. 2345-2373. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1039/D0EM00291G> >

Goeden H. M., Greene C. W., Jacobus J. A. « A transgenerational toxicokinetic model and its use in derivation of Minnesota PFOA water guidance ». *J. Exposure Sci. Environ. Epidemiol.* [En ligne]. mars 2019. Vol. 29, n°2, p. 183-195. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0110-5> >

Gomis M. I., Vestergren R., MacLeod M., Mueller J. F., Cousins I. T. « Historical human exposure to perfluoroalkyl acids in the United States and Australia reconstructed from biomonitoring data using population-based pharmacokinetic modelling ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 novembre 2017. Vol. 108, p. 92-102. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.08.002> >

Government of Canada. « Canada Gazette, Part 1, Volume 156, Number 20: Prohibition of Certain Toxic Substances Regulations, 2022 ». [s.l.] : Government of Canada, Public Works and Government Services Canada, Integrated Services Branch, Canada Gazette, 2022. Disponible sur : < <https://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2022/2022-05-14/html/reg2-eng.html> > (consulté le 19 décembre 2022)

Grandjean P., Andersen E. W., Budtz-Jørgensen E., Nielsen F., Mølbak K., Weihe P., Heilmann C. « Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds ». *JAMA* [En ligne]. 25 janvier 2012. Vol. 307, n°4, p. 391-397. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2034> >

Guelfo J. L., Korzeniowski S., Mills M. A., Anderson J., Anderson R. H., Arblaster J. A., Conder J. M., Cousins I. T., Dasu K., Henry B. J., Lee L. S., Liu J., McKenzie E. R., Willey J. « Environmental Sources, Chemistry, Fate, and Transport of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: State of the Science, Key Knowledge Gaps, and Recommendations Presented at the August 2019 SETAC Focus Topic Meeting ». *Environmental Toxicology and Chemistry* [En ligne]. 2021. Vol. 40, n°12, p. 3234-3260. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/etc.5182> >

Gyllenhammar I., Benskin J. P., Sandblom O., Berger U., Ahrens L., Lignell S., Wiberg K., Glynn A. « Perfluoroalkyl Acids (PFAAs) in Children's Serum and Contribution from PFAA-Contaminated Drinking Water ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 octobre 2019. Vol. 53, n°19, p. 11447-11457. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01746> >

Hammel E., Webster T. F., Gurney R., Heiger-Bernays W. « Implications of PFAS definitions using fluorinated pharmaceuticals ». *iScience* [En ligne]. 15 avril 2022. Vol. 25, n°4,. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104020> > (consulté le 14 avril 2022)

Han X., Nabb D. L., Russell M. H., Kennedy G. L., Rickard R. W. « Renal Elimination of Perfluorocarboxylates (PFCAs) ». *Chem. Res. Toxicol.* [En ligne]. 13 janvier 2012. Vol. 25, n°1, p. 35-46. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/tx200363w> >

Hanssen L., Dudarev A. A., Huber S., Odland J. Ø., Nieboer E., Sandanger T. M. « Partition of perfluoroalkyl substances (PFASs) in whole blood and plasma, assessed in maternal and umbilical cord samples from inhabitants of arctic Russia and Uzbekistan ». *Sci. Total Environ.* [En ligne]. 1 mars 2013. Vol. 447, p. 430-437. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.029> >

Harada K., Inoue K., Morikawa A., Yoshinaga T., Saito N., Koizumi A. « Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion ». *Environ. Res.* [En ligne]. 1 octobre 2005. Vol. 99, n°2, p. 253-261. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.12.003> >

Harrad S., Wemken N., Drage D. S., Abdallah M. A.-E., Coggins A.-M. « Perfluoroalkyl Substances in Drinking Water, Indoor Air and Dust from Ireland: Implications for Human Exposure ». *Environ Sci Technol* [En ligne]. 19 novembre 2019. Vol. 53, n°22, p. 13449-13457. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b04604> >

Harris M. H., Rifas-Shiman S. L., Calafat A. M., Ye X., Mora A. M., Webster T. F., Oken E., Sagiv S. K. « Predictors of Per- and Polyfluoroalkyl Substance (PFAS) Plasma Concentrations in 6–10 Year Old

American Children ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 2 mai 2017. Vol. 51, n°9, p. 5193-5204. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b05811> >

Hays S. M., Aylward L. L. « Interpreting human biomonitoring data in a public health risk context using Biomonitoring Equivalents ». *Int. J. Hyg. Environ. Health* [En ligne]. février 2012. Vol. 215, n°2, p. 145-148. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.09.011> >

Hays S. M., Aylward L. L., LaKind J. S., Bartels M. J., Barton H. A., Boogaard P. J., Brunk C., DiZio S., Dourson M., Goldstein D. A., Lipscomb J., Kilpatrick M. E., Krewski D., Krishnan K., Nordberg M., Okino M., Tan Y.-M., Viau C., Yager J. W. « Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop ». *Regul. Toxicol. Pharm.* [En ligne]. 2008. Vol. 51, n°3, Supplement, p. S4-S15. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.004> >

Hays S. M., Pyatt D. W., Kirman C. R., Aylward L. L. « Biomonitoring Equivalents for benzene ». *Regul. Toxicol. Pharm.* [En ligne]. 1 février 2012. Vol. 62, n°1, p. 62-73. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.12.001> >

Health Canada. « Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Perfluorooctanoic Acid (PFOA) ». [s.l.] : [s.n.], 2018. Disponible sur : < <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-technical-document-perfluorooctanoic-acid/document.html> > (consulté le 16 décembre 2021)

Health Canada. « Sixth report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada ». [s.l.] : [s.n.], 2021a. Disponible sur : < <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/sixth-report-human-biomonitoring.html> > (consulté le 15 novembre 2022)

Health Canada. « Perfluorooctanoic Acid (PFOA), its salts and precursors ». [s.l.] : [s.n.], 2021b. Disponible sur : < <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/other-chemical-substances-interest/perfluorooctanoic-acid-salts-precursors.html> > (consulté le 19 décembre 2022)

Health Canada. « Drinking Water Guidelines ». [s.l.] : [s.n.], 2011. Disponible sur : < <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/water-quality/drinking-water/canadian-drinking-water-guidelines/drinking-water-guidelines-introduction.html> > (consulté le 22 février 2023)

Health Canada. « Draft objective for per- and polyfluoroalkyl substances in Canadian drinking water: Overview ». [s.l.] : [s.n.], 2023. Disponible sur : < <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-draft-objective-per-polyfluoroalkyl-substances-canadian-drinking-water/overview.html> > (consulté le 27 mars 2023)

Health Canada. « Biomonitoring Equivalents as a Screening Tool for Population Level Biomonitoring Data: A Health Canada Perspective ». [s.l.] : [s.n.], 2021c. Disponible sur : < <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/science-research-data/biomonitoring-equivalents-screening-tool-population-level-data.html> > (consulté le 28 mars 2022)

- Hintzer K., Schwertfeger W. « Fluoropolymers—Environmental Aspects ». In : *Handbook of Fluoropolymer Science and Technology* [En ligne]. [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 2014. p. 495-520. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/9781118850220.ch21> > (consulté le 30 septembre 2022) ISBN : 978-1-118-85022-0.
- Hölzer J., Lilienthal H., Schümann M. « Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion ». *Regul. Toxicol. Pharm.* [En ligne]. 1 avril 2021. Vol. 121, p. 104862. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104862> >
- Hu Q., Strynar M. J., DeWitt J. C. « Are developmentally exposed C57BL/6 mice insensitive to suppression of TDAR by PFOA? ». *J. Immunotoxicol.* [En ligne]. 1 décembre 2010. Vol. 7, n°4, p. 344-349. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3109/1547691X.2010.520045> >
- Hu X. C., Andrews D. Q., Lindstrom A. B., Bruton T. A., Schaidler L. A., Grandjean P., Lohmann R., Carignan C. C., Blum A., Balan S. A., Higgins C. P., Sunderland E. M. « Detection of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in U.S. Drinking Water Linked to Industrial Sites, Military Fire Training Areas, and Wastewater Treatment Plants ». *Environ Sci Technol Lett* [En ligne]. 11 octobre 2016. Vol. 3, n°10, p. 344-350. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.6b00260> >
- Hu X. C., Dassuncao C., Zhang X., Grandjean P., Weihe P., Webster G. M., Nielsen F., Sunderland E. M. « Can profiles of poly- and Perfluoroalkyl substances (PFASs) in human serum provide information on major exposure sources? ». *Environ. Health* [En ligne]. 1 février 2018. Vol. 17, n°1, p. 11. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0355-4> >
- Humphreys E. H. *Regulating Drinking Water Contaminants: EPA PFAS Actions* [En ligne]. 2022. Disponible sur : < <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IF/IF11219> >
- Jain R. B., Ducatman A. « Perfluoroalkyl substances follow inverted U-shaped distributions across various stages of glomerular function: Implications for future research ». *Environmental Research* [En ligne]. 1 février 2019. Vol. 169, p. 476-482. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.033> >
- Jhatial T., Hostikka S. *Thermal Characterization of Electric Stoves* [En ligne]. master's thesis. Espoo, Finland : Aalto University, 2021. 84 p. Disponible sur : < <https://aaltodoc.aalto.fi/handle/123456789/110494> > (consulté le 9 février 2023)
- Ji J., Song L., Wang J., Yang Z., Yan H., Li T., Yu L., Jian L., Jiang F., Li J., Zheng J., Li K. « Association between urinary per- and poly-fluoroalkyl substances and COVID-19 susceptibility ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 août 2021. Vol. 153, p. 106524. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106524> >
- Jin H., Zhang Y., Jiang W., Zhu L., Martin J. W. « Isomer-Specific Distribution of Perfluoroalkyl Substances in Blood ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 19 juillet 2016. Vol. 50, n°14, p. 7808-7815. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01698> >

- J. Wallington T., Sulbaek Andersen M. P., J. Nielsen O. « The case for a more precise definition of regulated PFAS ». *Environmental Science: Processes & Impacts* [En ligne]. 2021. Vol. 23, n°12, p. 1834-1838. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1039/D1EM00296A> >
- Kärman A., Van Bavel B., Järnberg U., Hardell L., Lindström G. « Perfluorinated chemicals in relation to other persistent organic pollutants in human blood ». *Chemosphere* [En ligne]. 1 août 2006. Vol. 64, n°9, p. 1582-1591. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.11.040> >
- Karzi V., Tzatzarakis M. N., Vakonaki E., Alegakis T., Katsikantami I., Sifakis S., Rizos A., Tsatsakis A. M. « Biomonitoring of bisphenol A, triclosan and perfluorooctanoic acid in hair samples of children and adults ». *J. Appl. Toxicol.* [En ligne]. 2018. Vol. 38, n°8, p. 1144-1152. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/jat.3627> >
- Kato K., Wong L.-Y., Jia L. T., Kuklennyik Z., Calafat A. M. « Trends in Exposure to Polyfluoroalkyl Chemicals in the U.S. Population: 1999–2008 ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 octobre 2011. Vol. 45, n°19, p. 8037-8045. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es1043613> >
- Kieskamp K. K., Worley R. R., McLanahan E. D., Verner M.-A. « Incorporation of fetal and child PFOA dosimetry in the derivation of health-based toxicity values ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 février 2018. Vol. 111, p. 260-267. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.019> >
- Kim D.-H., Lee J.-H., Oh J.-E. « Perfluoroalkyl acids in paired serum, urine, and hair samples: Correlations with demographic factors and dietary habits ». *Environ. Pollut.* [En ligne]. 1 mai 2019. Vol. 248, p. 175-182. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.02.017> >
- Kim S.-J., Choi E.-J., Choi G.-W., Lee Y.-B., Cho H.-Y. « Exploring sex differences in human health risk assessment for PFNA and PFDA using a PBPK model ». *Arch Toxicol* [En ligne]. 1 février 2019. Vol. 93, n°2, p. 311-330. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2365-y> >
- Kim S.-J., Shin H., Lee Y.-B., Cho H.-Y. « Sex-specific risk assessment of PFHxS using a physiologically based pharmacokinetic model ». *Arch Toxicol* [En ligne]. 1 mars 2018. Vol. 92, n°3, p. 1113-1131. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2116-5> >
- Kingsley S. L., Eliot M. N., Kelsey K. T., Calafat A. M., Ehrlich S., Lanphear B. P., Chen A., Braun J. M. « Variability and predictors of serum perfluoroalkyl substance concentrations during pregnancy and early childhood ». *Environmental Research* [En ligne]. 1 août 2018a. Vol. 165, p. 247-257. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.033> >
- Kingsley S. L., Eliot M. N., Kelsey K. T., Calafat A. M., Ehrlich S., Lanphear B. P., Chen A., Braun J. M. « Variability and predictors of serum perfluoroalkyl substance concentrations during pregnancy and early childhood ». *Environ. Res.* [En ligne]. 1 août 2018b. Vol. 165, p. 247-257. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.033> >
- Koskela A., Finnilä M. A., Korkalainen M., Spulber S., Koponen J., Håkansson H., Tuukkanen J., Viluksela M. « Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation ». *Toxicol. Appl. Pharmacol.* [En ligne]. 15 juin 2016. Vol. 301, p. 14-21. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.04.002> >

Kudo N., Sakai A., Mitsumoto A., Hibino Y., Tsuda T., Kawashima Y. « Tissue Distribution and Hepatic Subcellular Distribution of Perfluorooctanoic Acid at Low Dose Are Different from Those at High Dose in Rats ». *Biological and Pharmaceutical Bulletin* [En ligne]. 2007. Vol. 30, n°8, p. 1535-1540. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1248/bpb.30.1535> >

LaKind J. S., Aylward L. L., Brunk C., DiZio S., Dourson M., Goldstein D. A., Kilpatrick M. E., Krewski D., Bartels M. J., Barton H. A., Boogaard P. J., Lipscomb J., Krishnan K., Nordberg M., Okino M., Tan Y.-M., Viau C., Yager J. W., Hays S. M. « Guidelines for the communication of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop ». *Regul. Toxicol. Pharm.* [En ligne]. 2008. Vol. 51, n°3, Supplement, p. S16-S26. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.007> >

LaKind J. S., Verner M.-A., Rogers R. D., Goeden H., Naiman D. Q., Marchitti S. A., Lehmann G. M., Hines E. P., Fenton S. E. « Current Breast Milk PFAS Levels in the United States and Canada: After All This Time, Why Don't We Know More? ». *Environ. Health Perspect.* [En ligne]. 2022. Vol. 130, n°2, p. 025002. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/EHP10359> >

Land M., De Wit C. A., Bignert A., Cousins I. T., Herzke D., Johansson J. H., Martin J. W. « What is the effect of phasing out long-chain per- and polyfluoroalkyl substances on the concentrations of perfluoroalkyl acids and their precursors in the environment? A systematic review ». *Environmental Evidence* [En ligne]. 22 janvier 2018. Vol. 7, n°1, p. 4. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/s13750-017-0114-y> >

Lau C., Anitole K., Hodes C., Lai D., Pfahles-Hutchens A., Seed J. « Perfluoroalkyl Acids: A Review of Monitoring and Toxicological Findings ». *Toxicol. Sci.* [En ligne]. 1 octobre 2007. Vol. 99, n°2, p. 366-394. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm128> >

Lau C., Thibodeaux J. R., Hanson R. G., Narotsky M. G., Rogers J. M., Lindstrom A. B., Strynar M. J. « Effects of Perfluorooctanoic Acid Exposure during Pregnancy in the Mouse ». *Toxicol. Sci.* [En ligne]. 1 avril 2006. Vol. 90, n°2, p. 510-518. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj105> >

Leatherbury L., Yu Q., Lo C. W. « Noninvasive phenotypic analysis of cardiovascular structure and function in fetal mice using ultrasound ». *Birth Defects Res. C Embryo Today* [En ligne]. 2003. Vol. 69, n°1, p. 83-91. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/bdrc.10005> >

Ledda C., La Torre G., Cinà D., Paravizzini G., Vitale E., Pavone P., Iavicoli I., Rapisarda V. « Serum concentrations of perfluorinated compounds among children living in Sicily (Italy) ». *Toxicol. Lett.* [En ligne]. 1 décembre 2018. Vol. 298, p. 186-193. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.09.001> >

Lerch M., Nguyen K. H., Granby K. « Is the use of paper food contact materials treated with per- and polyfluorinated alkyl substances safe for high-temperature applications? - Migration study in real food and food simulants ». *Food Chem* [En ligne]. 1 novembre 2022. Vol. 393, p. 133375. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133375> >

Li J., Guo F., Wang Y., Liu J., Cai Z., Zhang J., Zhao Y., Wu Y. « Development of extraction methods for the analysis of perfluorinated compounds in human hair and nail by high performance liquid

chromatography tandem mass spectrometry ». *J. Chromatogr. A* [En ligne]. 6 janvier 2012. Vol. 1219, p. 54-60. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.11.015> >

Li J., Guo F., Wang Y., Zhang J., Zhong Y., Zhao Y., Wu Y. « Can nail, hair and urine be used for biomonitoring of human exposure to perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid? ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 mars 2013. Vol. 53, p. 47-52. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.12.002> >

Li J., Li Jiafan, Ma Y., Chen B., Wang X., Jiao X., Jin Y., Shen Z., Yuan T., Yu X. « Urine concentrations of perfluoroalkyl acids in children and contributions of dietary factors: a cross-sectional study from Shanghai, China ». *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* [En ligne]. avril 2021. Vol. 28, n°16, p. 20440-20450. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12293-8> >

Li N., Ying G.-G., Hong H., Deng W.-J. « Perfluoroalkyl substances in the urine and hair of preschool children, airborne particles in kindergartens, and drinking water in Hong Kong ». *Environ. Pollut.* [En ligne]. 1 février 2021. Vol. 270, p. 116219. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116219> >

Li Y., Andersson A., Xu Y., Pineda D., Nilsson C. A., Lindh C. H., Jakobsson K., Fletcher T. « Determinants of serum half-lives for linear and branched perfluoroalkyl substances after long-term high exposure-A study in Ronneby, Sweden ». *Environ. Int.* [En ligne]. mai 2022. Vol. 163, p. 107198. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107198> >

Liu B., Zhang R., Zhang H., Yu Y., Yao D., Yin S. « Levels of Perfluoroalkyl Acids (PFAAs) in Human Serum, Hair and Nails in Guangdong Province, China: Implications for Exploring the Ideal Bio-Indicator ». *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* [En ligne]. 1 août 2020. Vol. 79, n°2, p. 184-194. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00244-020-00743-w> >

Liu W., Xu L., Li X., Jin Y. H., Sasaki K., Saito N., Sato I., Tsuda S. « Human Nails Analysis as Biomarker of Exposure to Perfluoroalkyl Compounds ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 octobre 2011. Vol. 45, n°19, p. 8144-8150. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es1036207> >

Liu X., Guo Z., Krebs K. A., Pope R. H., Roache N. F. « Concentrations and trends of perfluorinated chemicals in potential indoor sources from 2007 through 2011 in the US ». *Chemosphere* [En ligne]. 1 mars 2014. Vol. 98, p. 51-57. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.10.001> >

Loccisano A. E., Campbell J. L., Andersen M. E., Clewell H. J. « Evaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model ». *Regul. Toxicol. Pharm.* [En ligne]. 1 février 2011. Vol. 59, n°1, p. 157-175. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.12.004> >

Loccisano A. E., Campbell J. L., Butenhoff J. L., Andersen M. E., Clewell H. J. « Comparison and evaluation of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the adult rat using a physiologically based pharmacokinetic model ». *Reprod. Toxicol.* [En ligne]. 1 juillet 2012a. Vol. 33, n°4, p. 452-467. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.04.006> >

- Loccisano A. E., Campbell J. L., Butenhoff J. L., Andersen M. E., Clewell H. J. « Evaluation of placental and lactational pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the pregnant, lactating, fetal and neonatal rat using a physiologically based pharmacokinetic model ». *Reproductive Toxicology* [En ligne]. 1 juillet 2012b. Vol. 33, n°4, p. 468-490. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.07.003> >
- Loccisano A. E., Longnecker M. P., Campbell J. L., Andersen M. E., Clewell H. J. « Development of PBPK Models for PFOA and PFOS for Human Pregnancy and Lactation Life Stages ». *J. Toxicol. Environ. Health Part A* [En ligne]. 2013. Vol. 76, n°1, p. 25-57. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722523> >
- Lorber M., Egeghy P. P. « Simple Intake and Pharmacokinetic Modeling to Characterize Exposure of Americans to Perfluorooctanoic Acid, PFOA ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 octobre 2011. Vol. 45, n°19, p. 8006-8014. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es103718h> >
- Luebke R. W., Chen D. H., Dietert R., Yang Y., King M., Luster M. I., Immunotoxicology Workgroup. « The comparative immunotoxicity of five selected compounds following developmental or adult exposure ». *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* [En ligne]. 2006. Vol. 9, n°1, p. 1-26. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/15287390500194326> >
- Macon M. B., Villanueva L. R., Tatum-Gibbs K., Zehr R. D., Strynar M. J., Stanko J. P., White S. S., Helfant L., Fenton S. E. « Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry ». *Toxicol. Sci.* [En ligne]. juillet 2011. Vol. 122, n°1, p. 134-145. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr076> >
- Maestri L., Negri S., Ferrari M., Ghittori S., Fabris F., Danesino P., Imbriani M. « Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry ». *Rapid Commun. Mass Spectrom.* [En ligne]. 2006. Vol. 20, n°18, p. 2728-2734. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/rcm.2661> >
- Marques E. S., Agudelo J., Kaye E. M., Modaresi S. M. S., Pfohl M., Bečanová J., Wei W., Polunas M., Goedken M., Slitt A. L. « The role of maternal high fat diet on mouse pup metabolic endpoints following perinatal PFAS and PFAS mixture exposure ». *Toxicology* [En ligne]. 1 octobre 2021. Vol. 462, p. 152921. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152921> >
- Martín J., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. « Exposure assessment to parabens, bisphenol A and perfluoroalkyl compounds in children, women and men by hair analysis ». *Sci. Total Environ.* [En ligne]. 10 décembre 2019. Vol. 695, p. 133864. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133864> >
- Mekada K., Yoshiki A. « Substrains matter in phenotyping of C57BL/6 mice ». *Exp. Anim.* [En ligne]. 2021. Vol. 70, n°2, p. 145-160. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1538/expanim.20-0158> >
- Mogensen U. B., Grandjean P., Nielsen F., Weihe P., Budtz-Jørgensen E. « Breastfeeding as an Exposure Pathway for Perfluorinated Alkylates ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 septembre 2015. Vol. 49, n°17, p. 10466-10473. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02237> >

Mondal D., Weldon R. H., Armstrong B. G., Gibson L. J., Lopez -Espinosa Maria-Jose, Shin H.-M., Fletcher T. « Breastfeeding: A Potential Excretion Route for Mothers and Implications for Infant Exposure to Perfluoroalkyl Acids ». *Environ. Health Perspect.* [En ligne]. février 2014. Vol. 122, n°2, p. 187-192. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1306613> >

Muir T., Michalek J. E., Palmer R. F. « Determination of safe levels of persistent organic pollutants in toxicology and epidemiology ». *Rev. Environ. Health* [En ligne]. 5 mai 2022. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0105> > (consulté le 30 décembre 2022)

Murray S. A., Morgan J. L., Kane C., Sharma Y., Heffner C. S., Lake J., Donahue L. R. « Mouse Gestation Length Is Genetically Determined ». *PLoS One* [En ligne]. 25 août 2010. Vol. 5, n°8, p. e12418. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012418> >

Nakayama S. F., St-Amand A., Pollock T., Apel P., Bamai Y. A., Barr D. B., Bessems J., Calafat A. M., Castaño A., Covaci A., Duca R. C., Faure S., Galea K. S., Hays S., Hopf N. B., Ito Y., Jeddi M. Z., Kolossa-Gehring M., Kumar E., LaKind J. S., López M. E., Louro H., Macey K., Makris K. C., Melnyk L., Murawski A., Naiman J., Nassif J., Noisel N., Poddalgoda D., Quirós-Alcalá L., Rafiee A., Rambaud L., Silva M. J., Ueyama J., Verner M.-A., Waras M. N., Werry K. « Interpreting biomonitoring data: Introducing the international human biomonitoring (i-HBM) working group's health-based guidance value (HB2GV) dashboard ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* [En ligne]. 1 janvier 2023. Vol. 247, p. 114046. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114046> >

Nakayama S., Strynar M., Lindstrom A. « Method development for the determination of perfluorinated compounds in human urine ». *Organohalogen Compd.* 2007. Vol. 69, p. 2851-2853.

NASEM. *Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up* [En ligne]. Washington, D.C. : National Academies Press, 2022. Disponible sur : < <https://doi.org/10.17226/26156> > (consulté le 9 janvier 2023) ISBN : 978-0-309-48244-8.

Nilsson S., Bräunig J., Carey R. N., Hui J., Smurthwaite K., Toms L.-M., Kirk M. D., Mueller J. F., Fritschi L. « Longitudinal measurements of per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) in archived human serum samples between 1975 and 1995 in Australia ». *Journal of Hazardous Materials* [En ligne]. 5 février 2023. Vol. 443, p. 130307. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130307> >

Ojo A. F., Peng C., Ng J. C. « Assessing the human health risks of per- and polyfluoroalkyl substances: A need for greater focus on their interactions as mixtures ». *J. Hazard. Mater.* [En ligne]. 5 avril 2021. Vol. 407, p. 124863. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124863> >

Olsen G. W., Huang H.-Y., Helzlsouer K. J., Hansen K. J., Butenhoff J. L., Mandel J. H. « Historical Comparison of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorooctanoate, and Other Fluorochemicals in Human Blood ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. mai 2005. Vol. 113, n°5, p. 539-545. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.7544> >

Papadopoulou E., Sabaredzovic A., Namork E., Nygaard U. C., Granum B., Haug L. S. « Exposure of Norwegian toddlers to perfluoroalkyl substances (PFAS): The association with breastfeeding and maternal PFAS concentrations ». *Environment International* [En ligne]. 1 septembre 2016. Vol. 94, p. 687-694. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.07.006> >

Perez F., Llorca M., Farré M., Barceló D. « Automated analysis of perfluorinated compounds in human hair and urine samples by turbulent flow chromatography coupled to tandem mass spectrometry ». *Anal. Bioanal. Chem.* [En ligne]. 1 mars 2012. Vol. 402, n°7, p. 2369-2378. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5660-5> >

Perkins R. G., Butenhoff J. L., Kennedy G. L., Palazzolo M. J. « 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats ». *Drug Chem. Toxicol.* [En ligne]. novembre 2004. Vol. 27, n°4, p. 361-378. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1081/dct-200039773> >

Perron V., Hébert M. « Caractérisation des boues d'épuration municipales, partie I : paramètres agronomiques ». *Vecteur environnement.* 2007. n°Septembre, p. 48-52.

Persad A. S., Cooper G. S. « Use of epidemiologic data in Integrated Risk Information System (IRIS) assessments ». *Toxicology and Applied Pharmacology* [En ligne]. 15 novembre 2008. Vol. 233, n°1, p. 137-145. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.01.013> >

Pinney S. M., Biro F. M., Windham G. C., Herrick R. L., Yaghjian L., Calafat A. M., Succop P., Sucharew H., Ball K. M., Kato K., Kushi L. H., Bornschein R. « Serum biomarkers of polyfluoroalkyl compound exposure in young girls in Greater Cincinnati and the San Francisco Bay Area, USA ». *Environ. Pollut.* [En ligne]. 1 janvier 2014. Vol. 184, p. 327-334. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.09.008> >

Piva Elena, Fais P., Cecchetto G., Montisci M., Viel G., Pascali J. P. « Determination of perfluoroalkyl substances (PFAS) in human hair by liquid chromatography-high accurate mass spectrometry (LC-QTOF) ». *J. Chromatogr. B* [En ligne]. 15 mai 2021. Vol. 1172, p. 122651. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122651> >

Piva E., Fais P., Ioime P., Forcato M., Viel G., Cecchetto G., Pascali J. P. « Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) presence in food: Comparison among fresh, frozen and ready-to-eat vegetables ». *Food Chemistry* [En ligne]. 1 juin 2023. Vol. 410, p. 135415. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135415> >

Piva E., Giorgetti A., Ioime P., Morini L., Freni F., Faro F. L., Pirani F., Montisci M., Fais P., Pascali J. P. « Hair determination of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the Italian population ». *Toxicology* [En ligne]. 30 juin 2021. Vol. 458, p. 152849. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152849> >

Pollock T., Karthikeyan S., Walker M., Werry K., St-Amand A. « Trends in environmental chemical concentrations in the Canadian population: Biomonitoring data from the Canadian Health Measures Survey 2007–2017 ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 octobre 2021. Vol. 155, p. 106678. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106678> >

Poothong S., Papadopoulou E., Padilla-Sánchez J. A., Thomsen C., Haug L. S. « Multiple pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs): From external exposure to human blood ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 janvier 2020. Vol. 134, p. 105244. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105244> >

Poothong S., Thomsen C., Padilla-Sanchez J. A., Papadopoulou E., Haug L. S. « Distribution of Novel and Well-Known Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Serum, Plasma, and Whole Blood ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 21 novembre 2017. Vol. 51, n°22, p. 13388-13396. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03299> >

Powley C. R., Michalczyk M. J., Kaiser M. A., Buxton L. W. « Determination of perfluorooctanoic acid (PFOA) extractable from the surface of commercial cookware under simulated cooking conditions by LC/MS/MS ». *Analyst* [En ligne]. 11 août 2005. Vol. 130, n°9, p. 1299-1302. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1039/B505377C> >

Qiu C., Raynie D. *Use of Extraction Technologies in Food Safety Studies* [En ligne]. PhD dissertation. [s.l.] : South Dakota State University, 2016. 112 p. Disponible sur : < <https://openprairie.sdstate.edu/etd/987> >

Rodriguez C. E., Setzer R. W., Barton H. A. « Pharmacokinetic modeling of perfluorooctanoic acid during gestation and lactation in the mouse ». *Reprod. Toxicol.* [En ligne]. 1 juin 2009. Vol. 27, n°3, p. 373-386. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.009> >

Ruan Y., Lalwani D., Kwok K. Y., Yamazaki E., Taniyasu S., Kumar N. J. I., Lam P. K. S., Yamashita N. « Assessing exposure to legacy and emerging per- and polyfluoroalkyl substances via hair – The first nationwide survey in India ». *Chemosphere* [En ligne]. 1 août 2019. Vol. 229, p. 366-373. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.195> >

Salvatore D., Mok K., Garrett K. K., Poudrier G., Brown P., Birnbaum L. S., Goldenman G., Miller M. F., Patton S., Poehlein M., Varshavsky J., Cordner A. « Presumptive Contamination: A New Approach to PFAS Contamination Based on Likely Sources ». *Environ. Sci. Technol. Lett.* [En ligne]. 8 novembre 2022. Vol. 9, n°11, p. 983-990. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.2c00502> >

Santé Canada. « Les substances perfluoroalkyliques et polyfluoroalkyliques (PFAS) dans la population canadienne ». [s.l.] : [s.n.], 2021. Disponible sur : < <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/contaminants-environnementaux/ressources-biosurveillance-humaine/per-polyfluoroalkyl-population-canadienne.html> > (consulté le 18 décembre 2022)

Sarazin P., Lavoué J., Tardif R., Lévesque M. *Guide de surveillance biologique de l'exposition – Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats (8e édition corrigée 3)* [En ligne]. 2022. Disponible sur : < <https://www.irsst.qc.ca/publications-et-outils/publication-irsst/i/336/n/surveillance-biologique> > (consulté le 6 janvier 2023)

Schlummer M., Gruber L., Fiedler D., Kizlauskas M., Müller J. « Detection of fluorotelomer alcohols in indoor environments and their relevance for human exposure ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 juillet 2013. Vol. 57-58, p. 42-49. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.03.010> >

Schlummer M., Sölch C., Meisel T., Still M., Gruber L., Wolz G. « Emission of perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCA) from heated surfaces made of polytetrafluoroethylene (PTFE) applied in food contact materials and consumer products ». *Chemosphere* [En ligne]. 1 juin 2015. Vol. 129, p. 46-53. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.11.036> >

Schultes L., Vestergren R., Volkova K., Westberg E., Jacobson T., Benskin J. P. « Per- and polyfluoroalkyl substances and fluorine mass balance in cosmetic products from the Swedish market: implications for environmental emissions and human exposure ». *Environ. Sci.: Processes Impacts* [En ligne]. 12 décembre 2018. Vol. 20, n°12, p. 1680-1690. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1039/C8EM00368H> >

Schümann M., Lilienthal H., Hölzer J. « Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion ». *Regul. Toxicol. Pharm.* [En ligne]. avril 2021. Vol. 121, p. 104868. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104868> >

Seals R., Bartell S. M., Steenland K. « Accumulation and Clearance of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Current and Former Residents of an Exposed Community ». *Environmental Health Perspectives* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 119, n°1, p. 119-124. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1002346> >

Shoeib M., Harner T., M. Webster G., Lee S. C. « Indoor Sources of Poly- and Perfluorinated Compounds (PFCS) in Vancouver, Canada: Implications for Human Exposure ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 octobre 2011. Vol. 45, n°19, p. 7999-8005. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es103562v> >

Sienko A. E., Stewart J. D., Gonzalez C. L., Christensen H. D., Lerner M., Rayburn W. F. « Placebo-Controlled, Blinded Comparison of Antenatal Betamethasone on Mouse Liver Development ». *Drug Chem. Toxicol.* [En ligne]. 1 janvier 2001. Vol. 24, n°1, p. 49-61. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1081/DCT-100103085> >

Sinclair E., Kim S. K., Akinleye H. B., Kannan K. « Quantitation of Gas-Phase Perfluoroalkyl Surfactants and Fluorotelomer Alcohols Released from Nonstick Cookware and Microwave Popcorn Bags ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 février 2007. Vol. 41, n°4, p. 1180-1185. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es062377w> >

Steenland K., Fletcher T., Stein C. R., Bartell S. M., Darrow L., Lopez-Espinosa M.-J., Barry Ryan P., Savitz D. A. « Review: Evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 Science Panel ». *Environment International* [En ligne]. 1 décembre 2020. Vol. 145, p. 106125. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106125> >

Stockholm Convention. « Listing of POPs in the Stockholm Convention ». [s.l.] : [s.n.], 2019. Disponible sur : < <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/ListingofPOPs/tabid/2509/Default.aspx> > (consulté le 19 décembre 2022)

Sullivan F. M. « Significance of excursions of intake above the acceptable daily intake: effect of time and dose in developmental toxicology ». *Regul Toxicol Pharmacol* [En ligne]. octobre 1999. Vol. 30, n°2 Pt 2, p. S94-98. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1006/rtph.1999.1332> >

Sunderland E. M., Hu X. C., Dassuncao C., Tokranov A. K., Wagner C. C., Allen J. G. « A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects ». *J Expo Sci Environ Epidemiol* [En ligne]. mars 2019. Vol. 29, n°2, p. 131-147. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0094-1> >

Sznajder-Katarzyńska K., Surma M., Cieślik I. « A Review of Perfluoroalkyl Acids (PFAAs) in terms of Sources, Applications, Human Exposure, Dietary Intake, Toxicity, Legal Regulation, and Methods of Determination ». *Journal of Chemistry* [En ligne]. 12 juin 2019. Vol. 2019, p. e2717528. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1155/2019/2717528> >

Tan Y.-M., Clewell H. J., Andersen M. E. « Time dependencies in perfluorooctylacids disposition in rat and monkeys: A kinetic analysis ». *Toxicology Letters* [En ligne]. 28 février 2008. Vol. 177, n°1, p. 38-47. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.12.007> >

Teng H. « Overview of the Development of the Fluoropolymer Industry ». *Applied Sciences* [En ligne]. juin 2012. Vol. 2, n°2, p. 496-512. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/app2020496> >

Thompson J., Lorber M., Toms L.-M. L., Kato K., Calafat A. M., Mueller J. F. « Use of simple pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonic acid ». *Environment International* [En ligne]. 1 mai 2010. Vol. 36, n°4, p. 390-397. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.02.008> >

Timmermann C. A. G., Pedersen H. S., Budtz-Jørgensen E., Bjerregaard P., Oulhote Y., Weihe P., Nielsen F., Grandjean P. « Environmental chemical exposures among Greenlandic children in relation to diet and residence ». *Int. J. Circumpolar Health* [En ligne]. 2019. Vol. 78, n°1, p. 1642090. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/22423982.2019.1642090> >

Tsatsakis A., Kouretas D., Tzatzarakis M., Stivaktakis P., Tsarouhas K., Golokhvast K., Rakitskii V., Tutelyan V., Hernandez A., Rezaee R., Chung G., Fenga C., Engin A., Neagu M., Arsene A., Docea A., Gofita E., Calina D., Taitzoglou I., Liesivuori J., Hayes A., Gutnikov S., Tsitsimpikou C. « Simulating real-life exposures to uncover possible risks to human health: A proposed consensus for a novel methodological approach ». *Hum Exp Toxicol* [En ligne]. 1 juin 2017. Vol. 36, n°6, p. 554-564. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/0960327116681652> >

Tucker D. K., Macon M. B., Strynar M. J., Dagnino S., Andersen E., Fenton S. E. « The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure ». *Reprod. Toxicol.* [En ligne]. 1 juillet 2015. Vol. 54, p. 26-36. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.002> >

U.S. EPA. « CompTox Chemicals Dashboard ». [s.l.] : [s.n.], 2022a. Disponible sur : < <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical-lists/pfasmaster> > (consulté le 17 décembre 2022)

U.S. EPA. « Webinar on Drinking Water Health Advisories for Four PFAS (GenX, PFBS, PFOA, PFOS) and Bipartisan Infrastructure Law Announcement ». [s.l.] : [s.n.], 2022b.

U.S. EPA. « Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) ». [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/pfoa_hesd_final-plain.pdf > (consulté le 27 avril 2022)

U.S. EPA. « Public Comment Draft: Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water ». [s.l.] : [s.n.], 2023. Disponible sur : < <https://www.epa.gov/system/files/documents/2023->

03/MAIN_Proposed%20MCLG%20for%20PFOA%20in%20Drinking%20Water_3.9.23_For%20Proposal.pdf > (consulté le 13 avril 2023)

U.S. EPA. « Long-Chain Perfluorinated Chemicals (PFCs) Action Plan ». [s.l.] : [s.n.], 2009. Disponible sur : < https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-01/documents/pfcs_action_plan1230_09.pdf > (consulté le 17 février 2023)

U.S. EPA. « Interim Drinking Water Health Advisory: Perfluorooctanoic Acid (PFOA) CASRN 335-67-1 ». [s.l.] : [s.n.], 2022c. Disponible sur : < <https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/interim-pfoa-2022.pdf> > (consulté le 20 juin 2022)

U.S. EPA Science Advisory Board. « Review of EPA's Analyses to Support EPA's National Primary Drinking Water Rulemaking for PFAS - final report ». [s.l.] : [s.n.], 2022. Disponible sur : < https://sab.epa.gov/ords/sab/f?p=100:19:7777001557924:::19:P19_ID:963#doc > (consulté le 15 décembre 2021)

Vanden Heuvel J. P., Kuslikis B. I., Van Rafelghem M. J., Peterson R. E. « Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats ». *J Biochem Toxicol* [En ligne]. 1991. Vol. 6, n°2, p. 83-92. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/jbt.2570060202> >

Venkatesan A. K., Halden R. U. « National inventory of perfluoroalkyl substances in archived U.S. biosolids from the 2001 EPA National Sewage Sludge Survey ». *Journal of Hazardous Materials* [En ligne]. 15 mai 2013. Vol. 252-253, p. 413-418. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.03.016> >

Verner M.-A., Loccisano A. E., Morken N.-H., Yoon M., Wu H., McDougall R., Maisonet M., Marcus M., Kishi R., Miyashita C., Chen M.-H., Hsieh W.-S., Andersen M. E., Clewell H. J., Longnecker M. P. « Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK) ». *Environ. Health Perspect.* [En ligne]. 1 décembre 2015. Vol. 123, n°12, p. 1317-1324. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1408837> >

Verner M.-A., Ngueta G., Jensen E. T., Fromme H., Völkel W., Nygaard U. C., Granum B., Longnecker M. P. « A Simple Pharmacokinetic Model of Prenatal and Postnatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFASs) ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 19 janvier 2016. Vol. 50, n°2, p. 978-986. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b04399> >

Wambaugh J. F. « Comment on: Dong et al. (2017) "Issues raised by the reference doses for perfluorooctanoate sulfonate and perfluorooctanoic acid." » *Environ. Int.* [En ligne]. 1 décembre 2018. Vol. 121, p. 1372-1374. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.048> >

Wambaugh J. F., Setzer R. W., Pitruzzello A. M., Liu J., Reif D. M., Kleinstreuer N. C., Wang N. C. Y., Sipes N., Martin M., Das K., DeWitt J. C., Strynar M., Judson R., Houck K. A., Lau C. « Dosimetric Anchoring of In Vivo and In Vitro Studies for Perfluorooctanoate and Perfluorooctanesulfonate ». *Toxicol. Sci.* [En ligne]. 1 décembre 2013. Vol. 136, n°2, p. 308-327. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft204> >

Wang M., Park J.-S., Petreas M. « Temporal Changes in the Levels of Perfluorinated Compounds in California Women's Serum over the Past 50 Years ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 septembre 2011. Vol. 45, n°17, p. 7510-7516. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es2012275> >

Wang Yuan, Shi Y., Vestergren R., Zhou Z., Liang Y., Cai Y. « Using hair, nail and urine samples for human exposure assessment of legacy and emerging per- and polyfluoroalkyl substances ». *Sci. Total Environ.* [En ligne]. 15 septembre 2018. Vol. 636, p. 383-391. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.279> >

Wang Yuxin, Zhong Y., Li J., Zhang J., Lyu B., Zhao Y., Wu Y. « Occurrence of perfluoroalkyl substances in matched human serum, urine, hair and nail ». *J. Environ. Sci.* [En ligne]. 1 mai 2018. Vol. 67, p. 191-197. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.08.017> >

Wang Z., Adu-Kumi S., Diamond M. L., Guardans R., Harner T., Harte A., Kajiwara N., Klánová J., Liu J., Moreira E. G., Muir D. C. G., Suzuki N., Pinas V., Seppälä T., Weber R., Yuan B. « Enhancing Scientific Support for the Stockholm Convention's Implementation: An Analysis of Policy Needs for Scientific Evidence ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 mars 2022. Vol. 56, n°5, p. 2936-2949. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c06120> >

Wang Z., Cousins I. T., Scheringer M., Buck R. C., Hungerbühler K. « Global emission inventories for C4–C14 perfluoroalkyl carboxylic acid (PFCA) homologues from 1951 to 2030, Part I: production and emissions from quantifiable sources ». *Environment International* [En ligne]. 1 septembre 2014a. Vol. 70, p. 62-75. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.04.013> >

Wang Z., Cousins I. T., Scheringer M., Buck R. C., Hungerbühler K. « Global emission inventories for C4–C14 perfluoroalkyl carboxylic acid (PFCA) homologues from 1951 to 2030, part II: The remaining pieces of the puzzle ». *Environment International* [En ligne]. 1 août 2014b. Vol. 69, p. 166-176. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.04.006> >

Washburn S. T., Bingman T. S., Braithwaite S. K., Buck R. C., Buxton L. W., Clewell H. J., Haroun L. A., Kester J. E., Rickard R. W., Shipp A. M. « Exposure Assessment and Risk Characterization for Perfluorooctanoate in Selected Consumer Articles ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 juin 2005. Vol. 39, n°11, p. 3904-3910. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es048353b> >

White S. S., Kato K., Jia L. T., Basden B. J., Calafat A. M., Hines E. P., Stanko J. P., Wolf C. J., Abbott B. D., Fenton S. E. « Effects of perfluorooctanoic acid on mouse mammary gland development and differentiation resulting from cross-foster and restricted gestational exposures ». *Reprod. Toxicol.* [En ligne]. juin 2009. Vol. 27, n°3-4, p. 289-298. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.11.054> >

White S. S., Stanko J. P., Kato K., Calafat A. M., Hines E. P., Fenton S. E. « Gestational and Chronic Low-Dose PFOA Exposures and Mammary Gland Growth and Differentiation in Three Generations of CD-1 Mice ». *Environ. Health Perspect.* [En ligne]. août 2011. Vol. 119, n°8, p. 1070-1076. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1002741> >

Winkens K., Vestergren R., Berger U., Cousins I. T. « Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): A critical review ». *Emerging Contam.* [En ligne]. 1 juin 2017. Vol. 3, n°2, p. 55-68. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2017.05.001> >

Wolf C. J., Fenton S. E., Schmid J. E., Calafat A. M., Kuklenyik Z., Bryant X. A., Thibodeaux J., Das K. P., White S. S., Lau C. S., Abbott B. D. « Developmental Toxicity of Perfluorooctanoic Acid in the CD-1 Mouse after Cross-Foster and Restricted Gestational Exposures ». *Toxicol. Sci.* [En ligne]. 1 février 2007. Vol. 95, n°2, p. 462-473. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl159> >

Worley R. R., Moore S. M., Tierney B. C., Ye X., Calafat A. M., Campbell S., Woudneh M. B., Fisher J. « Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community ». *Environ. Int.* [En ligne]. 1 septembre 2017. Vol. 106, p. 135-143. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.06.007> >

Wu N., Cai D., Guo M., Li M., Li X. « Per- and polyfluorinated compounds in saleswomen's urine linked to indoor dust in clothing shops ». *Sci. Total Environ.* [En ligne]. 1 juin 2019. Vol. 667, p. 594-600. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.287> >

Wu X. (May), Bennett D. H., Calafat A. M., Kato K., Strynar M., Andersen E., Moran R. E., Tancredi D. J., Tolve N. S., Hertz-Picciotto I. « Serum concentrations of perfluorinated compounds (PFC) among selected populations of children and Adults in California ». *Environ. Res.* [En ligne]. 1 janvier 2015. Vol. 136, p. 264-273. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.026> >

Xu Y., Fletcher T., Pineda D., Lindh C. H., Nilsson C., Glynn A., Vogts C., Norström Öm K., Lilja K., Jakobsson K., Li Y. « Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam ». *Environ. Health Perspect.* [En ligne]. juillet 2020. Vol. 128, n°7, p. 077004. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/EHP6785> >

Ye X., Kato K., Wong L.-Y., Jia T., Kalathil A., Latremouille J., Calafat A. M. « Per- and polyfluoroalkyl substances in sera from children 3 to 11 years of age participating in the National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2014 ». *Int. J. Hyg. Environ. Health* [En ligne]. 1 janvier 2018. Vol. 221, n°1, p. 9-16. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.09.011> >

Yoshimura S., Yamaguchi H., Konno K., Ohsawa N., Noguchi S., Chisaka A. « Observation of Preputial Separation is a Useful Tool for Evaluating Endocrine Active Chemicals ». *J. Toxicol. Pathol.* [En ligne]. 2005. Vol. 18, n°3, p. 141-157. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1293/tox.18.141> >

Zhang T., Sun H., Qin X., Gan Z., Kannan K. « PFOS and PFOA in paired urine and blood from general adults and pregnant women: assessment of urinary elimination ». *Environ. Sci. Pollut. Res.* [En ligne]. 1 avril 2015. Vol. 22, n°7, p. 5572-5579. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3725-7> >

Zhang Y., Beesoon S., Zhu L., Martin J. W. « Biomonitoring of Perfluoroalkyl Acids in Human Urine and Estimates of Biological Half-Life ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 17 septembre 2013. Vol. 47, n°18, p. 10619-10627. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es401905e> >

Zhao Y., Hebert M. F., Venkataramanan R. « Basic obstetric pharmacology ». *Semin. Perinatol.* [En ligne]. 1 décembre 2014. Vol. 38, n°8, p. 475-486. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.011> >

Zheng G., Boor B. E., Schreder E., Salamova A. « Indoor exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the childcare environment ». *Environmental Pollution* [En ligne]. 1 mars 2020. Vol. 258, p. 113714. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113714> >

Zhou Z., Shi Y., Vestergren R., Wang T., Liang Y., Cai Y. « Highly Elevated Serum Concentrations of Perfluoroalkyl Substances in Fishery Employees from Tangxun Lake, China ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 avril 2014. Vol. 48, n°7, p. 3864-3874. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es4057467> >

Zodrow J., Arblaster J., Conder J. « State of the Science for Risk Assessment of PFAS at Contaminated Sites ». In : *Forever Chemicals*. [s.l.] : CRC Press, 2021. ISBN : 978-1-00-302452-1.