

Université de Montréal

Exposition prénatale aux substances perfluoroalkylées et développement
neurocomportemental et social des jeunes enfants

Par

Trisha Saha

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 Maître ès Science (M. Sc.)
en santé environnementale et santé au travail, option recherche

Août 2023

© Trisha Saha, 2023

Université de Montréal

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

Ce mémoire intitulé

**Exposition prénatale aux substances perfluoroalkylées et développement
neurocomportemental et social des jeunes enfants**

Présenté par

Trisha Saha

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Audrey Smargiassi

Président-rapporteur

Maryse Bouchard

Directrice de recherche

Naïma El Majidi

Membre du jury

Résumé

Les substances perfluoroalkylées (PFAS) sont des composés synthétiques utilisés dans une multitude de domaines pour leurs propriétés hydrofuges, antiadhésives et antitaches exceptionnelles. Cependant, ces contaminants, dont la neurotoxicité a été démontrée dans les études in vitro et in vivo, sont capables de traverser la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus en développement. Bien qu'une multitude d'études épidémiologiques aient été conduites pour examiner l'association entre l'exposition prénatale aux PFAS et le neurodéveloppement des enfants, il n'y a pas de consensus dans la littérature : certaines rapportent des associations délétères, et d'autres protectrices ou nulles. Le but de cette étude est d'évaluer l'association entre l'exposition aux PFAS chez les femmes enceintes et le développement neurocomportemental et social des enfants pendant la petite enfance. Nous avons également examiné si le lien différait entre les filles et les garçons. Les données de l'étude Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC), une cohorte de grossesse pancanadienne, ont été utilisées. L'exposition prénatale à trois PFAS (acides perfluorooctanoïque (PFOA), perfluorooctanesulfonique (PFOS) et perfluorohexane sulfonique (PFHxS)) ainsi que leur somme (Σ PFAS) a été mesurée dans le plasma maternel prélevé durant le premier trimestre de grossesse. Lorsque les enfants étaient âgés de trois-quatre ans, les mères ont été invitées à remplir deux questionnaires sur leurs enfants : le Behaviour Assessment System for Children–2 (BASC-2), pour évaluer les difficultés émotionnelles et comportementales, et le Social Responsiveness Scale–2 (SRS-2), afin d'évaluer le développement social. À partir des données de 794 paires mère-enfant, des analyses de régressions linéaires multiples, avec ajustement pour des facteurs de confusion, ont été réalisées, et les coefficients d'association ont été calculés pour un doublement des concentrations de PFAS. La modification des associations selon le genre a été examinée au moyen de termes d'interaction et d'analyses stratifiées. Bien que la majorité des associations obtenues soient nulles, pour l'ensemble du groupe étudié, un doublement de l'exposition prénatale aux PFOS était lié à moins de déficits de motivation sociale ($\beta = -1.03$; IC : -1.88, -0.17) et le PFHxS à plus de comportements atypiques ($\beta = 0.57$; 0.04, 1.11). Cependant, les analyses selon le genre ont révélé que chez les garçons seulement, un doublement de l'exposition

prénatale aux PFOA était significativement associée à des scores plus faibles pour les sous-échelles suivantes : indice des symptômes comportementaux, problèmes d'externalisation, agressivité et hyperactivité (β allant de -1.87 à -1.32). Le PFOS et la Σ PFAS étaient aussi liés à moins d'agressivité chez les garçons ($\beta = 1.20; -2.27, -0.13$ et $\beta = -1.35; -2.55, -0.15$ respectivement). À l'inverse, chez les filles, le PFOA était significativement lié à plus de symptômes d'anxiété, et le PFHxS et la Σ PFAS étaient liés à plus de problèmes de cognition sociale (β allant de 0.90 à 1.81). Dans l'ensemble, les données suggèrent que l'association entre l'exposition prénatale aux PFAS et le développement neurocomportemental et social des enfants semble différer selon le genre : un effet protecteur est observé chez les garçons, tandis qu'il ressort délétère chez les filles. Les résultats obtenus dans cette cohorte canadienne de grande taille corroborent ceux notés dans certaines études épidémiologiques rapportant un lien délétère, lequel est surtout observable chez les filles.

Mots-clés : substances perfluoroalkylées (PFAS), acide perfluorooctanesulfonique (PFOS), acide perfluorooctanoïque (PFOA), acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), exposition prénatale, exposition maternelle, neurodéveloppement, neurotoxicologie.

Abstract

Perfluoroalkyl substances (PFAS) are synthetic compounds used in a wide range of fields for their exceptional water-repellent, non-stick, and stain-resistant properties. However, these contaminants, whose neurotoxicity has been demonstrated in *in vitro* and *in vivo* studies, can cross the placental barrier, and reach the developing fetus. Although numerous epidemiological studies have been conducted to examine the association between prenatal exposure to PFAS and the neurodevelopment in children, there is no consensus in the literature: some report deleterious associations, while others report protective or null associations. The aim of this study is to investigate the association between PFAS exposure in pregnant women and the neurobehavioral and social development of children during early childhood. We also examined whether the association differed between girls and boys. We used data from the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) study, a pan-Canadian pregnancy cohort. Prenatal concentrations of three PFAS (perfluorooctanoic (PFOA), perfluorooctanesulfonic (PFOS) and perfluorohexanesulfonic acids (PFHxS)), as well as their sum (Σ PFAS), were measured in maternal plasma collected during the first trimester of pregnancy. When the children were three to four years old, mothers were asked to complete two questionnaires about their children: the Behaviour Assessment System for Children-2 (BASC-2) to assess emotional and behavioural difficulties, and the Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2) to assess social development. Using data from 794 mother-child dyads, multiple linear regression analyses, with adjustment for confounding factors, were performed and regression coefficients were estimated to assess whether there was an association between each doubling of PFAS concentrations and test scores. Effect modification by child gender was examined using interaction terms and stratified analyses. For the entire study group, although most of the associations found were null, a doubling of prenatal PFOS exposure was linked to fewer social motivation deficits ($\beta = -1.03$; CI: -1.88, -0.17), and increased PFHxS was linked to more atypical behaviors ($\beta = 0.57$; 0.04, 1.11). However, gender-stratified analyses revealed that in boys only, each doubling of prenatal PFOA exposure was significantly associated with lower scores on the following BASC-2 subscales: Behavioral Symptoms Index, Externalizing Problems, Aggressivity

and Hyperactivity (β ranging from -1.87 to -1.32). PFOS and Σ PFAS were also associated with less aggression in boys ($\beta = 1.20; -2.27, -0.13$ and $\beta = -1.35; -2.55, -0.15$ respectively). Conversely, in girls only, PFOA was significantly associated with more symptoms of anxiety, and PFHxS and Σ PFAS were associated with more social cognition problems (β ranging from 0.90 to 1.81). Overall, the data suggest that the association between prenatal PFAS exposure and the neurobehavioral and social development of children appears to differ by gender: a protective effect is observed in boys, while a detrimental effect is seen in girls. The results obtained in this large Canadian cohort are consistent with findings from some epidemiological studies reporting a harmful link predominantly in girls.

Keywords: perfluoroalkyl substances (PFAS), perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), prenatal exposure, maternal exposure, neurodevelopment, neurotoxicology.

Table des matières

Résumé	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux	11
Liste des figures	12
Liste des sigles et abréviations.....	13
Remerciements.....	15
Chapitre 1 - Introduction	16
1.1 Problématique	16
Chapitre 2 - États des connaissances	20
2.1 Présentation des PFAS	20
2.1.1 Définition et structure.....	20
2.1.1.1 PFAS historiques.....	21
2.1.1.1.1 Acide perfluorooctanoïque (PFOA)	21
2.1.1.1.2 Acide perfluorooctanesulfonique (PFOS).....	22
2.1.1.1.3 Acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS).....	23
2.1.2 Caractéristiques physico-chimiques.....	24
2.2 Utilisation des PFAS	25
2.3 Production et importation	26
2.4 Contamination	27
2.4.1 Sources directes d'émission.....	28
2.4.2 Sources indirectes d'émission.....	29

2.5 Règlementation.....	29
2.6 Exposition au sein de la population canadienne.....	30
2.7 Toxicocinétique des PFAS.....	31
2.7.1 Absorption	31
2.7.2 Distribution	31
2.7.3 Métabolisme	32
2.7.4 Excrétion	32
2.8 Déterminants de l'exposition et exposition prénatale.....	32
2.9 Neurodéveloppement et PFAS.....	34
2.9.1 Troubles du neurodéveloppement	34
2.9.2 Neurotoxicité des PFAS.....	35
2.9.2.1 Altérations calciques	36
2.9.2.2 Altérations dopaminergiques.....	37
2.9.2.3 Altérations neurohormonales.....	38
2.9.3 Études épidémiologiques.....	39
Chapitre 3 - Objectifs de l'étude	42
Chapitre 4 - Méthodologie.....	43
4.1 Population à l'étude.....	43
4.1.2 Étude MIREC	43
4.1.3 Étude MIREC-CD Plus	44
4.2 Évaluation de l'exposition prénatale aux PFAS.....	44
4.3 Évaluation neurocomportementale et sociale des enfants	45
4.3.1 BASC-2.....	45
4.3.2 SRS-2	46

4.4 Facteurs de confusion	46
4.5 Analyses statistiques	48
Chapitre 5 - Article scientifique	50
5.1 Contribution des auteurs	51
5.2 Abstract.....	52
5.3 Introduction	54
5.4 Material and methods	57
5.4.1 Study population.....	57
5.4.2 Prenatal PFAS concentrations.....	58
5.4.3 Child follow-up neurobehavioral assessments	58
5.4.3.1 BASC-2.....	58
5.4.3.2 SRS-2	59
5.4.4 Confounders.....	59
5.4.5 Statistical analysis	60
5.5 Results.....	62
5.5.1 Descriptive statistics	62
5.5.2 Associations between prenatal PFAS and BASC-2 scales scores.....	64
5.5.3 Associations between prenatal PFAS and SRS-2 scales scores.....	68
5.5.4 Sensitivity analyses	70
5.6 Discussion	72
5.7 Conclusion.....	76
5.8 References	77
5.9 Supplemental material.....	84
Chapitre 6 - Discussion.....	90

6.1 Rappel de l'objectif et des principaux résultats	90
6.2 Neurotoxicité développementale des PFAS.....	90
6.3 Comparaison avec la littérature épidémiologique	91
6.4 Mécanisme potentiel expliquant les différences genrées	93
6.4 Les PFAS, un sujet d'actualité	94
6.5 Forces et faiblesses de la présente étude	95
6.6 Futures pistes de recherche.....	96
Chapitre 7 - Conclusion	98
Références bibliographiques	99

Liste des tableaux

Table 1: Mother and child descriptive statistics stratified by child gender	62
Table 2. Prenatal PFAS concentrations ($\mu\text{g/L}$) in maternal blood plasma	64
Table 3. Linear regression models of associations between log ₂ -transformed maternal PFAS chemicals and children's BASC-2 scores stratified by gender	66
Table 4. Linear regression models of associations between log ₂ -transformed maternal PFAS chemicals and children's SRS-2 scores stratified by gender	69
Supplemental Table 1. Spearman correlation coefficients for PFAS ^a	85
Supplemental Table 2. Sensitivity analysis of the associations between log ₂ -transformed maternal PFAS chemicals and children's BASC-2 scores stratified by gender	85
Supplemental Table 3. Sensitivity analysis of the associations between log ₂ -transformed maternal PFAS chemicals and children's SRS-2 scores stratified by gender	88

Liste des figures

Figure 1. –	Structure 2D de l'acide perfluorooctanoïque	22
Figure 2. –	Structure 2D de l'acide perfluorooctanesulfonique.....	23
Figure 3. –	Structure 2D de l'acide perfluorohexane sulfonique	23
Figure 4. –	Organigramme de la famille des substances per et poly-fluoroalkylées (PFAS) ...	24
Figure 5. –	Graphique acyclique dirigé (DAG) présentant la relation entre les facteurs de confusion potentiels, l'exposition prénatale aux PFAS et le neurodéveloppement de l'enfant. ...	48
Supplemental Figure 1.	Directed acyclic graph depicting the relationship between potential confounders, prenatal PFAS exposure and child neurobehavioral outcomes.....	84

Liste des sigles et abréviations

BASC-2: Behavioral Assessment System for Children–2

MIREC: Maternal–Infant Research on Environmental Chemicals

MIREC-CD Plus: Maternal–Infant Research on Environmental Chemicals -Child Development Plus

PFAS : Substances perfluoroalkylées

PFAA : acides perfluoroalkylées

PFCA : acides carboxyliques perfluorés

PFSA : acides perfluorosulfoniques

PFOA : acide perfluorooctanoïque

PFOS : acide perfluorooctanesulfonique

PFHxS : acide perfluorohexanesulfonique

SRS-2: Social Responsiveness Scale–2

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TH : Hormones thyroïdiennes

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

À ma famille, le socle de ma vie

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier ma directrice de recherche Maryse Bouchard. Je suis vraiment reconnaissante de ta générosité, patience, empathie et humanité infinies. Tu es une professeure formidable, car tu élargies toujours mes connaissances avec volonté. Je me considère sincèrement privilégiée d'apprendre à tes côtés!

J'aimerais remercier ma famille, mon entité la plus précieuse au monde. Je ne pourrais jamais exprimer à quel point je vous aime, parce que les mots n'existent tout simplement pas.

J'aimerais remercier Audrey Smargiassi et Naïma El Majidi. Merci beaucoup d'avoir généreusement consacré votre temps précieux à la révision de mon mémoire!

Ensuite, je tiens à exprimer ma gratitude envers Corinaud Gbemavo. Je suis extrêmement reconnaissante de l'aide que tu m'as apportée dans la réalisation des analyses statistiques et de ta volonté à partager tes connaissances!

Je souhaite remercier Esther McSween Cadieux. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné la confiance nécessaire pour poursuivre aux cycles supérieurs. Travailler avec quelqu'un d'aussi inspirante que toi a été un vrai privilège!

J'aimerais remercier Nahiyana Saiyara Khan. Nahiyana, je suis reconnaissante d'avoir fait ta rencontre pendant ma maîtrise. Ta disposition à me partager tes connaissances, tes conseils, ton sens du devoir et tout simplement ta gentillesse m'impressionnent chaque fois.

Idir, je te remercie d'être une véritable source d'inspiration qui me pousse toujours à aller plus loin.

Merci à toutes les femmes qui m'ont tendu la main quand j'en avais le plus besoin. Marie-Claude Pelletier, Raquel Da Silva Luis, Annie Cusson, Letitia Gruia... Vous êtes inoubliables. Votre gentillesse et votre soutien a eu un impact important sur ma vie, et vous m'avez inspirée à devenir une personne plus compatissante et serviable.

Chapitre 1 - Introduction

1.1 Problématique

Les substances perfluoroalkylées (PFAS) regroupent une classe formée de milliers de composés chimiques organiques comportant une chaîne carbonée liée à des atomes de fluor et/ou un groupement fonctionnel. Synthétisées par l'homme, les PFAS ont été grandement utilisées depuis les années 1950 dans une multitude de produits industriels et commerciaux grâce à leurs propriétés hydrofuges, antiadhésives et antitaches exceptionnelles (Kissa, 2001). Ces composés peuvent notamment être employés dans les mousses anti-incendie, les emballages alimentaires, les batteries de cuisine antiadhésives, les textiles imperméables, les produits de soins personnels et les peintures (Gluge et al., 2020).

Ces dernières années, les PFAS ont de plus en plus attiré l'attention de la communauté scientifique, des agences de la santé publique, et des citoyens en général. D'importantes sources de contamination aux PFAS ont été observées près d'usines de production, de sites d'enfouissement d'ordures, d'aéroports et de bases militaires où des mousses anti-incendie ont été relâchées (Prevedouros et al., 2006). Les sites contaminés aux PFAS ont contaminé l'eau à plusieurs endroits, incluant des sources d'eau destinées à la consommation humaine. Ces produits peuvent également s'infiltrer dans les sols et les eaux d'irrigation et contaminer les récoltes (Domingo & Nadal, 2019). À partir de ces sources d'émission, ces composés extrêmement mobiles peuvent se transporter sur de longues distances via des courants atmosphériques ou océaniques et se déposer dans des endroits reculés, créant un phénomène de contamination mondiale (Ahrens & Bundschuh, 2014). En raison de leur utilisation massive pendant plusieurs décennies et leur forte résistance à la biodégradation, les PFAS, aussi surnommées « polluants éternels » ou *forever chemicals*, se sont bioaccumulées de manière importante dans l'environnement naturel et chez les organismes vivants, incluant les humains, à l'échelle du globe (Jian et al., 2017).

C'est à partir de la fin des années 1960 que la présence inattendue de molécules organiques fluorées dans le sérum sanguin commence à soulever des inquiétudes quant à l'exposition

humaine aux PFAS (Taves, 1968). L'humain est exposé aux PFAS à travers l'ingestion d'aliments, d'eau potable et de poussières contaminés, mais aussi par l'inhalation d'air contaminé (Jian et al., 2018). Une fois entrés dans le corps, ces composés se lient préférentiellement aux protéines albumines dans le sang et circulent dans tout le corps (Han et al., 2003). Très persistantes, la demi-vie de ces substances, soit le temps requis pour que la moitié de ces molécules soient éliminés du corps, est de l'ordre d'années (Li et al., 2018; Olsen et al., 2007).

Face aux inquiétudes croissantes, plusieurs manufacturiers ont été contraints d'arrêter graduellement, à partir des années 2000, la production des composés perfluorés reconnus comme étant les plus persistants, bioaccumulables ou néfastes pour la santé. Il s'agit des acides perfluorooctanoïque (PFOA), perfluorooctanesulfonique (PFOS), et perfluorohexanesulfonique (PFHxS). Ces polluants sont désignés comme les PFAS « historiques » (*legacy PFAS*). Des organisations gouvernementales ont également mis en place des règlements afin de contrer la contamination de l'environnement, et par conséquent l'exposition humaine. Par exemple, le PFOS, le PFOA, le PFHxS et leurs dérivés ont été ajoutés sur les listes des substances couvertes par la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP) (UNEP, 2023). Au Canada, le PFOA, le PFOS, les acides perfluorés carboxyliques à longue chaîne ainsi que leurs sels et précurseurs sont maintenant interdits (Gazette du Canada, 2022). Bien que l'exposition soit en décroissance depuis la mise en place de ces mesures préventives, l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS), menée entre 2017 et 2019, a démontré que l'exposition aux PFAS reste omniprésente dans la population canadienne: 99% des habitants ont des concentrations détectables dans le sang, les plus fréquemment mesurées étant le PFOA, le PFOS, et le PFHxS (Santé Canada, 2021). Ceci s'explique par leur lente excrétion du corps, la contamination généralisée dans l'environnement et l'utilisation passée et actuelle de produits imprégnés de PFAS.

Le système nerveux est l'une des cibles les plus sensibles aux contaminants environnementaux, en particulier lorsque l'exposition a lieu in utero, durant les premières phases du développement cérébral (Lanphear, 2015). Malgré la protection offerte par le placenta et la barrière hémato-encéphalique fœtale, il est bien avéré que certains agents chimiques peuvent traverser ces barrières et interférer avec certains processus complexes et finement programmés du

neurodéveloppement (Grandjean & Landrigan, 2006; Heyer & Meredith, 2017). Il a été démontré que l'exposition aux PFAS débute dès les premières phases les plus vulnérables du développement : ces molécules ont été détectées dans le sang de femmes enceintes, le placenta, le liquide amniotique, le cordon ombilical et le sang du nouveau-né (Horikoshi et al., 2021; Kim et al., 2011; Liu et al., 2020; Stein et al., 2012). Ces composés peuvent s'accumuler dans les tissus en développement et ils ont même été détectés dans le système nerveux central des fœtus humains (Bjorvang et al., 2021; Mamsen et al., 2019).

Le potentiel neurotoxique des PFAS a été documenté dans diverses revues de la littérature: ces substances provoquent la perturbation de l'homéostasie du calcium et ses voies de signalisation, une altération de la neurotransmission de la dopamine, et des changements dans les systèmes neuroendocriniens impliquant les hormones du stress et les hormones thyroïdiennes et sexuelles (Brown-Leung & Cannon, 2022; Cao & Ng, 2021; Piekarski et al., 2020; Starnes et al., 2022). Sachant que chacun de ces mécanismes sont fondamentaux pour le développement optimal du cerveau in utero, leur perturbation par des agents toxiques durant la période gestationnelle pourrait induire des altérations irréversibles dans les structures et les fonctions cérébrales (Heyer & Meredith, 2017). Cela soulève d'importantes préoccupations quant à l'exposition aux PFAS durant la grossesse. Ces problèmes d'origine neurodéveloppementale peuvent inclure des troubles cliniquement bien définis tels que le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et le trouble du spectre de l'autisme (TSA), ou des symptômes sous-cliniques tels que les problèmes comportementaux.

Au cours de la dernière décennie, plus d'une vingtaine d'études ont examiné les risques associés à l'exposition prénatale aux PFAS sur le développement comportemental et social des enfants. Malgré le nombre considérable d'études, il n'existe toujours pas de consensus sur la question dû aux divergences des résultats. Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté des associations néfastes (Hoyer et al., 2015; Vuong et al., 2021) tandis que d'autres ont trouvé des associations nulles (Liew et al., 2015; Oulhote et al., 2016), ou mêmes inverses (Jedynak et al., 2021; Long et al., 2019). Certaines études ont également observé des différences dans les associations entre les filles et les garçons (Lyall et al., 2018; Shin et al., 2020), suggérant un effet spécifique selon le genre, alors que d'autres n'ont observé aucune différence (Liew et al., 2015; Oh et al., 2021). De

plus, la vaste majorité des études ont été réalisées en Europe ou aux États-Unis, et à ce jour, aucune étude n'a été menée au Canada sur la relation entre l'exposition prénatale aux PFAS durant la période prénatale et les effets subséquents sur le développement neurocomportemental et social durant la petite enfance. Ainsi, l'objectif de notre étude est d'examiner cette question à partir des données de la cohorte de grossesse pancanadienne MIREC où, entre 2008 et 2011, les concentrations de PFOA, PFOS et PFHxS ont été mesurées chez les femmes enceintes durant le premier trimestre, et où un suivi neurodéveloppemental a été effectué chez leurs enfants à l'âge de trois-quatre ans.

Chapitre 2 - États des connaissances

2.1 Présentation des PFAS

2.1.1 Définition et structure

Les substances per et poly-fluoroalkylées (PFAS), auparavant désignées par le terme PFC (perfluorinated chemicals), sont une vaste famille de plus de 12000 composés chimiques organiques synthétisés par l'homme et qui ne se retrouvent pas naturellement dans l'environnement (USEPA, 2020). Bien qu'il n'existe pas de définition universelle à ce jour, les PFAS se caractérisent fondamentalement par une chaîne de carbones liés à des atomes de fluor sur tous ou la plupart des sites de liaison (ITRC, 2023).

La majorité des PFAS sont composées de quatre à 14 carbones fluorés (Buck et al., 2011). Deux classes primaires de PFAS existent : les substances polymères et les substances non-polymères, qui sont elles-mêmes divisées en sous-groupes selon leurs structures moléculaires spécifiques. Les PFAS polymères réfèrent à de larges molécules synthétisées en combinant plusieurs petites unités (monomères) de PFAS, qui, s'il y a bris d'une liaison lors de leur production ou de leur dégradation, peuvent être des précurseurs des PFAS non-polymères. Ces substances incluent notamment les fluoropolymères (par exemple le polytétrafluoréthylène, abrégé PTFE et mieux connu sous le nom de Téflon). Les PFAS non-polymères recouvrent deux sous-classes distinctes majeures : les substances perfluoroalkylées et les substances polyfluoroalkylées. Les PFAS non-polymères sont celles qui sont les plus communément détectées dans l'environnement et les organismes vivants (Buck et al., 2011).

Les substances perfluoroalkylées sont composées d'une chaîne carbonée où seuls des atomes de fluor sont fixés sur chacun des sites de liaison de la chaîne, à l'exception du dernier carbone situé à l'extrémité, où un groupement fonctionnel peut aussi être rattaché (par exemple, un groupe carboxylique, phosphatique ou sulfonique). La formule moléculaire générale pour ces composés est $C_nF_{2n+1}-R$, où le n du C réfère au nombre d'atomes de carbone dans la chaîne, le $2n+1$ du F représente le nombre d'atomes de fluor rattachés à la chaîne carbonée et le $-R$ correspond au

groupement fonctionnel associé au dernier carbone de la chaîne. La famille des perfluoroalkyles les plus étudiées et retrouvées dans l'environnement sont les acides perfluoroalkylés (PFAA). Les PFAA sont divisées en cinq sous-familles selon la nature du groupement fonctionnel; les plus prévalentes sont les acides carboxyliques perfluorés (PFCA) de formule moléculaire $C_nF_{2n+1}COOH$, et les acides perfluorosulfoniques (PFSA), de formule moléculaire $C_nF_{2n+1}SO_3H$. Pour être qualifiés de PFAS à chaîne longue, les PFCA doivent contenir un $n \geq$ sept, et les PFSA, un $n \geq$ six. Les substances perfluoroalkylées sont souvent considérées comme des PFAS terminaux, car elles ne se dégradent pas et peuvent être les sous-produits de PFAS polymères ou polyfluoroalkylés détériorés (Buck et al., 2011).

Les substances polyfluoroalkylées sont aussi composées d'une chaîne fluorocarbonée liée à un groupement fonctionnel, mais contrairement aux substances perfluoroalkylées, des atomes autres que fluor peuvent aussi se fixer aux sites de liaison des atomes de carbone, tels que des atomes d'oxygène ou d'hydrogène. Ces substances incluent notamment les fluorotélomères et elles ont la capacité d'être éventuellement dégradées de manière biotique ou non en des composés perfluoroalkylés sous les conditions propices (Buck et al., 2011).

2.1.1.1 PFAS historiques

L'étude faisant l'objet de ce mémoire se porte sur les trois substances perfluoroalkylées les mieux documentées et les plus détectées dans la nature, soient l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) et l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS). Elles font partie de la famille des PFAA à chaîne longue (Buck et al., 2011). Ces composés sont communément référés en tant que PFAS « historiques » (*legacy PFAS*), car leur production a été progressivement arrêtée dans de nombreux pays industrialisés suite à l'accumulation de preuves appuyant leur biopersistence néfaste dans l'environnement et chez les organismes vivants (Brase et al., 2021).

2.1.1.1.1 Acide perfluorooctanoïque (PFOA)

Le PFOA, de formule chimique $C_7F_{15}COOH$ ou $C_8HF_{15}O_2$ et aussi connu sous le nom de C8, fait partie de la sous-famille des acides carboxyliques perfluorés (PFCA). Il est composé d'une chaîne à huit atomes de carbone, dont sept sont liés à 15 atomes de fluor, et le dernier forme le

groupement carboxylique COOH fixé à l'extrémité de la molécule (Figure 2). Synthétisé pour la première fois par l'entreprise américaine 3M en 1947, le PFOA est une poudre blanche ou crémeuse (NCBI, 2023a).

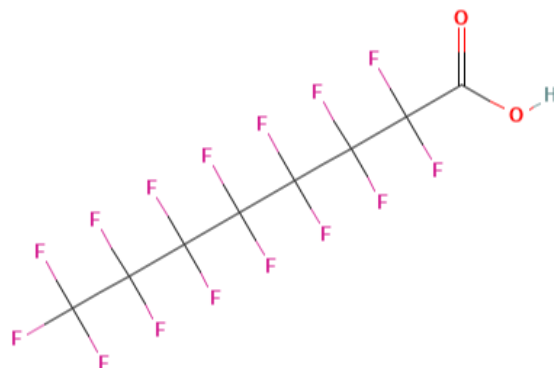


Figure 1. – Structure 2D de l'acide perfluorooctanoïque

2.1.1.1.2 Acide perfluorooctanesulfonique (PFOS)

Le PFOS, de formule chimique $C_8F_{17}SO_3H$, et aussi connu sous le nom de C8, fait partie de la sous-famille des acides sulfoniques perfluorés (PFSA) à chaîne longue et en est le composé le plus connu et étudié. Il est composé d'un squelette de huit atomes de carbone liés à 17 atomes de fluor et un groupement sulfonique SO_3H fixé à l'extrémité de la molécule (Figure 3). De couleur blanc cassé à grise, le PFOS peut être sous forme liquide ou solide et c'est en 1948 qu'il a été synthétisé pour la première fois par la compagnie 3M (NCBI, 2023c).

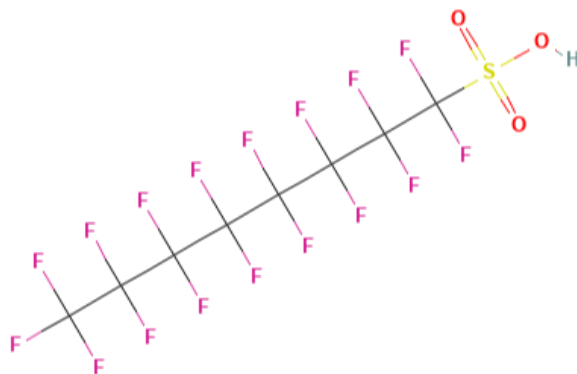


Figure 2. – Structure 2D de l'acide perfluorooctanesulfonique

2.1.1.1.3 Acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS)

Le PFHxS, dont la formule moléculaire est le $C_6HF_{13}O_3S$, fait aussi partie de la sous-famille des PFSA à longue chaîne. Il est composé d'une chaîne de six atomes de carbone liés à 13 atomes de fluor et un groupement sulfonique SO_3H fixé à l'extrémité de la molécule (Figure 4). Aussi créé pour la première fois par 3M, le PFHxS est une poudre blanche solide à température ambiante et a été utilisé depuis le début des années 1960 (NCBI, 2023b).

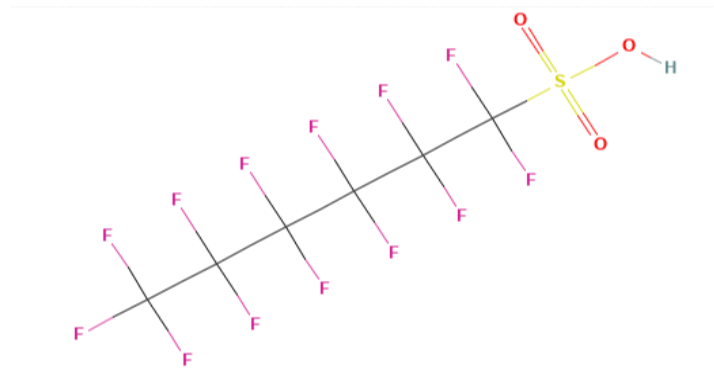


Figure 3. – Structure 2D de l'acide perfluorohexane sulfonique

Un organigramme simplifié et non-exhaustif de la famille des substances per et poly-fluoroalkylées est présenté à la figure 4.

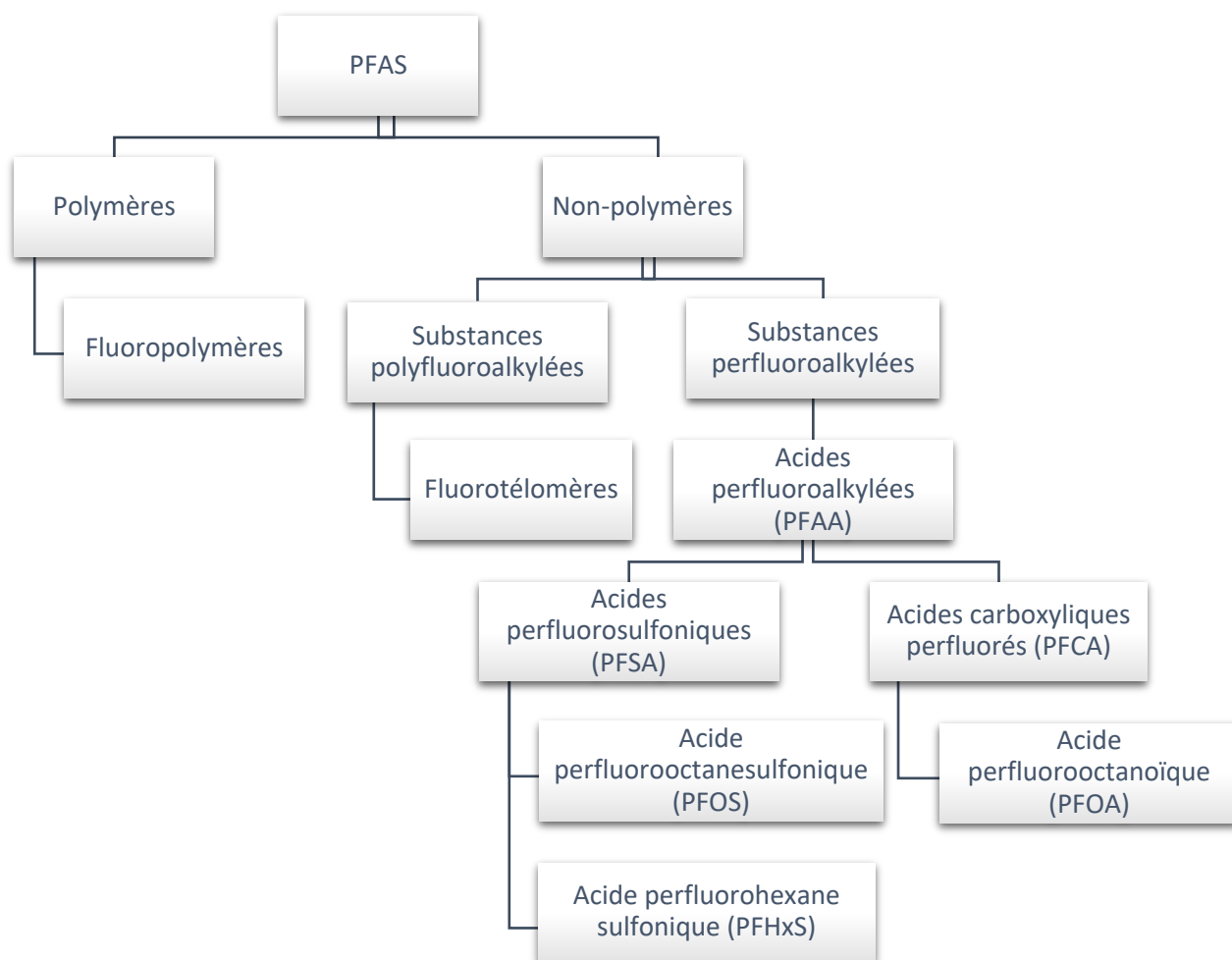


Figure 4. – Organigramme de la famille des substances per et poly-fluoroalkylées (PFAS)

2.1.2 Caractéristiques physico-chimiques

Les PFAS sont dites amphiphiles, car elles sont composées 1) d'une queue hydrophobe et lipophile propre à la chaîne de carbones fluorés, et 2) d'une tête hydrophile, associée au groupe fonctionnel conjugué à l'extrémité (Verduzco & Wong, 2020). C'est ce qui fait de nombreux PFAS d'excellents tensioactifs, soit des agents capables de réduire la tension superficielle entre deux surfaces. Du fait de leurs liaisons carbone-fluor (C-F), qui sont connues comme étant les plus fortes en chimie organique (l'énergie de liaison est de l'ordre de $\sim 485 \text{ kJ mol}^{-1}$), les PFAS sont reconnues pour leur stabilité chimique et leur résistance à la dégradation, même dans les conditions chimiques et thermiques extrêmes (O'Hagan, 2008). Plus grand est le nombre de

liaisons C-F présentes dans la chaîne de carbone, plus le composé est stable et résiste à la dégradation (Buck et al., 2011).

2.2 Utilisation des PFAS

Les PFAS sont employées dans une vaste gamme d'applications domestiques et industrielles grâce à leurs excellentes propriétés amphiphiles, leur forte résistance aux températures élevées et leur stabilité moléculaire exceptionnelle au contact avec des acides ou des bases très puissants (Gluge et al., 2020). Plusieurs PFAS, notamment les PFSA, possèdent d'excellentes caractéristiques tensioactives qui protègent les surfaces: les produits qui en sont recouverts ne retiennent pas l'eau, le gras et la saleté (Kissa, 2001).

Ainsi, nous pouvons retrouver les PFAS au quotidien dans les batteries et accessoires de cuisine (par ex., poêles et plaques de cuisson antiadhésifs), les emballages alimentaires (par ex., emballage de restauration rapide et de nourriture préparée vendu dans le commerce, sac de maïs soufflé), les textiles (par ex., tissus d'ameublement, vêtements imperméables, vêtements de sport, tapis, tapisserie), les produits de soins personnels (par ex., maquillage, crèmes solaires, lotions corporelles, vernis à ongles), les produits ménagers (par ex., agents nettoyants), les lentilles d'appareil photo, le papier et les peintures (Gluge et al., 2020; Santé Canada, 2023a).

Ces substances sont également intégrées dans presque toutes les industries (par ex., aérospatiale, chimique, énergétique, électronique, métallurgique, nucléaire, pharmaceutique, automobile...) afin d'assurer entre autres la sûreté des équipements dans les conditions thermiques et chimiques extrêmes (Glüge et al., 2020). De plus, elles représentent un ingrédient déterminant dans la formulation des mousses anti-incendie à formation de pellicule aqueuse (AFFFs, *Aqueous Film Forming Foams*), qui sont communément utilisées pour lutter contre les combustions de liquides dans les bases militaires, les aéroports, les sites industriels (par ex., les raffineries de pétrole) et les sites d'entraînement des services de sécurité incendie (Prevedouros et al., 2006). Finalement, nous pouvons aussi les retrouver dans certains pesticides (Gluge et al., 2020).

Au sein de la population générale, c'est à partir des années 1960 que les PFAS ont gagné en notoriété grâce à leur incorporation dans les ustensiles de cuisine antiadhésifs Téflon™, notamment les poêles à frire, commercialisés par la société Dupont. Grâce à ce succès commercial, le téflon devient alors un mot dans le langage courant. Ces composés organofluorés sont aussi introduits dans les produits commerciaux Scotchgard™ de l'industriel 3M, fameux pour conférer des protections anti-tâches et hydrofuges aux meubles, les tapis et les moquettes (Gaber et al., 2023).

2.3 Production et importation

À partir des années 1940, ces composés ont été manufacturés à l'échelle industrielle par la société 3M grâce à la création d'un nouveau procédé de synthèse, appelé la fluoration électrochimique (Prevedouros et al., 2006). Par la suite, en 1961, l'entreprise Dupont commence à son tour à produire en masse ces composés fluorés grâce à la télomérisation, une voie de synthèse alternative (Buck et al., 2011). La société 3M était le principal producteur de PFAS au niveau mondial avant 2000, année où la compagnie annonce la cessation progressive de la production de PFOA, PFOS, PFHxS et les substances apparentées. Cette décision fait suite à l'accumulation de preuves démontrant leurs effets néfastes sur l'environnement et la santé des êtres vivants (bien qu'elle détenait ces preuves à l'interne depuis de nombreuses années déjà) (Gaber et al., 2023). Le 20 décembre 2022, la société 3M annonce qu'elle cessera de fabriquer tout PFAS d'ici la fin de l'année 2025 (3M, 2022).

Des sites industriels de production de PFAS ont existé ou existent encore aux États-Unis, en Europe (France, Belgique, Allemagne, Pays-Bas, Russie, Italie) et en Asie (Japon, Chine, Inde) (OECD, 2006; Prevedouros et al., 2006). Des restrictions imposées aux manufacturiers aux États-Unis et aux pays de l'Union Européenne ont poussé leur production dans des pays où les règlements sont plus permissifs, par exemple en Chine, où la production de PFOA et ses sels a triplé entre 2004 et 2012 (passant de 30 000 à 90 000 kg/an) (Li et al., 2015). Depuis, le développement de nouveaux composés de substitution perfluorés, tels que le Gen-X, a été privilégié (Munoz et al., 2019). Ceux-ci sont désignés comme les PFAS émergentes (*emerging*

PFAS). Cependant, plusieurs de ces molécules de remplacement possèdent des propriétés structurales similaires aux PFAS historiques, et soulèvent aussi des préoccupations environnementales (Munoz et al., 2019; Santé Canada, 2023a).

Bien que les PFAS n'aient jamais été manufacturées au Canada, elles ont été importées sous forme de produits chimiques bruts, de formulations et d'articles manufacturés. En raison des soucis de confidentialité allégués par l'industrie, il est difficile d'obtenir des informations précises sur les quantités de PFAS. Entre 1997 et 2000, environ 600 000 kg de PFAS ont été importés au Canada, principalement en provenance des États-Unis (Environment Canada, 2006). En 2010, il est estimé qu'environ 308 000 kg de PFOA et de LC-PFCA ont été importés (Gazette du Canada, 2016).

2.4 Contamination

La production et l'utilisation massive des PFAS depuis le milieu du 20^{ème} siècle et leurs caractéristiques exceptionnelles expliquent l'omniprésence de ces composés dans les milieux naturels.

Très persistantes, ces substances, particulièrement les PFAA, résistent à la dégradation une fois entrées dans l'environnement. Elles peuvent rester intactes pendant de longues périodes, allant même jusqu'à des décennies (Wang et al., 2015). À juste titre, ces substances sont surnommées les polluants éternels, ou *forever chemicals* (Peritore et al., 2023). Elles ne se dégradent pas par hydrolyse, photolyse, ni par voie biologique (UNEP, 2006). Par exemple, en solution aqueuse à 25°C, il est estimé que la demi-vie par hydrolyse du PFOA est de 235 ans (3M, 2001). Dans l'atmosphère, la demi-vie serait de 130 jours (OECD, 2006).

Les PFAS sont soumises à la bioaccumulation : dans les tissus biologiques et dans l'environnement, elles ont tendance à s'emmagasiner (Ng & Hungerbuhler, 2014; Pan et al., 2014; Perez et al., 2013). Leur propriété de biomagnification a aussi été démontrée: les concentrations mesurées chez de nombreuses espèces vivantes semblent augmenter le long de la chaîne alimentaire (Butt et al., 2010; Ren et al., 2022).

La présence des PFAS a été documentée dans divers compartiments environnementaux, tels qu'aquatiques, terrestres et atmosphériques. Il est estimé que la vaste majorité des émissions de PFAS aboutissent dans l'eau (Ahrens, 2011). Les plus fortes concentrations se retrouvent généralement à proximité des sites de rejets et d'activités industrielles. Ces composés ont été détectés dans les eaux de surface (cours d'eau, rivières, lacs, océans, eaux côtières), les eaux souterraines, les sédiments, l'eau de pluie, le sol, les terrains agricoles et l'air intérieur et extérieur (Ahrens et al., 2010; Goodrow et al., 2020; Munoz et al., 2017b; Prevedouros et al., 2006). Les PFAS se retrouvent partout sur le globe : sur le continent africain (Afrique du Sud (Groffen et al., 2018; Ssebugere et al., 2020), asiatique (Chine (Guo et al., 2019), Inde (Sharma et al., 2016), Tibet (Wang et al., 2014), Vietnam (Lam et al., 2017)) et sud-américain (Chili (Gomez et al., 2021)). De plus, les PFAS ont même été mesurées dans des endroits reculés tels qu'en Antarctique (Garnett et al., 2022), en Arctique (Butt et al., 2010; Hartz et al., 2023) et sur le Mont Everest (Miner et al., 2021), bien que ces milieux se retrouvent loin des sources principales de production et d'émissions. Leur dispersion géographique à l'échelle globale serait associée au transport atmosphérique à longue portée, au transport océanique et aux eaux de ruissellement et de pluie dévalant des sites contaminés (Ahrens, 2011; Prevedouros et al., 2006).

2.4.1 Sources directes d'émission

La majeure partie des émissions des PFAS proviennent des rejets industriels des usines de production de PFAS et des sites de fabrication de fluoropolymères qui les relarguent directement dans l'environnement (Prevedouros et al., 2006). L'usage des mousses extinctrices de feu type AFFF lors d'incendies ou d'exercices d'entraînement dans les bases militaires, aéroportuaires et pétrolières représentent d'autres sources importantes d'émissions directes de PFAS dans l'eau et le sol (Dasu et al., 2022; Prevedouros et al., 2006). Par exemple, lors de la tragédie ferroviaire à la ville de Lac-Mégantic au Québec en 2013, 33 000 litres de concentré de mousses AFFF ont été relâchés afin d'éteindre le feu de pétrole, résultat en une contamination de la faune et de la flore (Mejia-Avendano et al., 2017; Munoz et al., 2017a). Les produits de consommation contenant des PFAS, qui se dégradent en fin de vie dans les sites d'enfouissement d'ordures, et les effluents provenant des stations de traitement des eaux usées, qui peuvent se répandre dans les eaux ou

être épandus dans les champs agricoles, constituent d'autres sources de pollution directes (Lenka et al., 2021; Zhang et al., 2023).

2.4.2 Sources indirectes d'émission

Les PFAS peuvent également être dispersées dans l'environnement de manière indirecte suite à la dégradation de précurseurs. Les substances polymères (tels que les fluoropolymères) et polyfluoroalkylées (tels que les fluorotélomères) peuvent ultimement se convertir en des substances perfluoroalkylées (par exemple les PFCA ou les PFSA). Cette conversion peut avoir lieu dans la terre, l'eau et l'air via des processus biotiques ou abiotiques, par exemple la dégradation microbienne ou la métabolisation des organismes (Buck et al., 2011).

2.5 Règlementation

Face aux préoccupations croissantes pour la santé humaine et celle d'espèces non-humaines, plusieurs organisations gouvernementales dans le monde ont mis en place des mesures pour contrer les menaces liées à l'ubiquité des PFAS.

En 2009, la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP) a intégré le PFOS, ses sels et ses dérivés à l'Annexe B (Restriction) de la liste. La Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP) constitue un accord international qui a pour mandat de protéger la santé humaine et l'environnement en créant une liste de polluants à limiter et à éradiquer. Entrée en vigueur en 2004, elle rassemble 152 pays signataires incluant le Canada. En 2009, la Convention a intégré le PFOS, ses sels et ses dérivés à l'Annexe B (Restriction) de la liste. Cette annexe a pour objectif de restreindre la production et l'utilisation des substances énumérées. En 2019, la Convention ajoute le PFOA, ses sels et ses composés apparentés à l'annexe A (Élimination), qui vise à éliminer la production, l'utilisation, l'importation et l'exportation des composés concernés. Finalement, en 2022, le PFHxS, ses sels et ses composés apparentés sont aussi ajoutés à l'annexe A (UNEP, 2023).

En vertu de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999 (LCPE), le PFOA, PFOS, les PFCA à longue chaîne et leurs sels et précurseurs sont considérés comme des substances

toxiques pour l'environnement et/ou la santé humaine (Santé Canada, 2023a). Depuis 2016, le Canada a adopté une réglementation interdisant la fabrication, l'utilisation, la vente, la mise en vente ou l'importation de ces sous-groupes de PFAS sauf pour un nombre limité d'exemptions (Gazette du Canada, 2016). En 2022, le gouvernement fédéral a proposé un projet qui éliminerait la plupart de ces exemptions. Cependant, il a été révélé que d'autres molécules de PFAS moins bien étudiées sont utilisées en tant que molécules de remplacement alors qu'elles sont aussi liées à des effets néfastes sur l'environnement et la santé (Brase et al., 2021). De plus, l'exposition combinée à plusieurs variétés de PFAS pourrait représenter des risques additionnels à prendre en compte. Ainsi, en mai 2023, le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont recommandé l'ajout de l'entièreté de la classe des PFAS à la LCPE (Santé Canada, 2023a). Si cette proposition est adoptée, des restrictions additionnelles liées à l'utilisation, la fabrication et la vente des PFAS en tant que classe complète sont attendues.

2.6 Exposition au sein de la population canadienne

Au Canada, des études de biosurveillance sont menées depuis 2007 dans le cadre de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), permettant de collecter des données sur l'exposition aux PFAS au sein de la population générale. Entre la période de collecte de 2007-2009, l'ECMS rapporte que chez les Canadiens âgés de 20 à 79 ans, la moyenne géométrique de PFOA, PFOS et PFHxS mesurés dans le plasma sanguin étaient de 2.5, 8.8 et 2.3 µg/L respectivement (n = 2880). Entre 2018 et 2019, les concentrations mesurées étaient de 1.2, 2.9 et 0.8 µg/L dans le même ordre chez les 3 à 79 ans (n = 2514). Ceci indique qu'au fil du temps, les concentrations moyennes de PFAS dans le sang ont baissé de manière significative: entre 2007, 2009 et 2018, 2019, elles auraient chuté de 52% pour le PFOA, de 67% pour le PFOS et de 64% pour le PFHxS (Santé Canada, 2021). Ce déclin peut être le reflet des récentes restrictions sur l'importation et l'utilisation des PFAS.

2.7 Toxicocinétique des PFAS

La toxicocinétique réfère à l'étude du parcours et du devenir d'un produit chimique dans l'organisme. Ceci peut être schématisé par quatre étapes : soit son absorption, sa distribution, sa métabolisation et son élimination (CNESST, 2023).

2.7.1 Absorption

L'absorption décrit les processus par lesquels une substance pénètre dans l'organisme, passant du milieu extérieur au milieu intérieur.

Due à leur omniprésence, l'être humain se voit exposé à ces composés à travers diverses voies. Dans la population générale, ils sont principalement absorbés à la suite de l'ingestion orale d'aliments contaminés (poissons, crustacés, œufs et produits carnés, produits laitiers, boissons, fruits et légumes), d'eau potable contaminée (eau de puits, eau du robinet ou eau embouteillée) ou de poussières (Domingo & Nadal, 2019; Jian et al., 2017; Tittlemier et al., 2007). Ils peuvent également être assimilés par voie respiratoire, soit l'inhalation d'air contaminé ou de poussières (Poothong et al., 2020; Shoeib et al., 2011; Strynar & Lindstrom, 2008; Zheng et al., 2020). Dans une moindre mesure, la voie cutanée représente aussi une voie d'exposition, notamment via les produits de soins personnels (Poothong et al., 2019; Schultes et al., 2018; Zhou et al., 2023).

2.7.2 Distribution

La distribution décrit la répartition d'une substance chimique une fois absorbée dans les différents compartiments de l'organisme.

Dans le corps humain, les PFAS ont une forte affinité pour l'albumine, une importante protéine de transport produite par le foie et qui représente plus de la moitié des protéines dans le sang (Forsthuber et al., 2020; Han et al., 2003). Ces composés perfluorés sont ensuite distribués dans le corps via la circulation sanguine et se distribuent préférentiellement dans les compartiments riches en protéines et bien vascularisés. Les PFAS ont été mesurées dans de multiples organes (reins, foie, cerveau, os, poumons, cheveux, ongles) (Koskela et al., 2017; Li et al., 2013; Liu et al., 2011b; Perez et al., 2013). Les concentrations les plus élevées de PFAS ont été observées dans les poumons (Koskela et al., 2017; Perez et al., 2013).

2.7.3 Métabolisme

Le métabolisme décrit les processus de transformation que subit un produit chimique dans l'organisme.

Après absorption, les PFAS ne subissent pas de métabolisme significatif dans les tissus et donc ne produisent pas de métabolites (OEHHA, 2022; Post et al., 2012). Ceci serait expliqué par les fortes énergies de liaison entre le carbone et le fluor que le corps est incapable de dégrader.

2.7.4 Excrétion

L'excrétion décrit les processus via lesquels un produit chimique est éliminé du corps.

Les PFAS peuvent être excrétés via l'urine (Zhang et al., 2013) et le sang (par exemple lors de dons sanguins (Gasiorowski et al., 2022)). Chez la femme en âge de procréer, ces substances peuvent aussi être excrétés durant la grossesse (Kang et al., 2021), la lactation (Mondal et al., 2014) et les pertes menstruelles (Lorber et al., 2015; Upson et al., 2022).

Quelques études ont examiné les temps de demi-vie ($T_{1/2}$) des PFAS. La $T_{1/2}$ réfère au temps nécessaire pour que la moitié de la valeur initiale d'une substance soit éliminée de l'organisme. Dans le sérum humain, une étude suédoise avec 106 participants âgés de 4 à 84 ans a rapporté des $T_{1/2}$ de 2.7 ans (intervalle de confiance à 95% : 2.5 à 2.9) pour le PFOA, 3.4 ans (3.1 à 3.7) pour le PFOS et 5.3 ans (4.6 à 6.0) pour le PFHxS (Li et al., 2018). De plus, les demi-vies étaient jusqu'à 1.6x plus longues chez les hommes comparés aux femmes. Une autre étude menée chez 26 travailleurs retraités d'une usine de PFAS, âgés entre 55 et 75 ans, ont trouvé des $T_{1/2}$ sériques de 3.5 ans (3.0 à 4.1) pour le PFOA, 4.8 ans (4.0 à 5.8) pour le PFOS et 7.3 ans (5.8 à 9.2) pour le PFHxS (Olsen et al., 2007). Ainsi, ces données montrent que les PFAS peuvent persister dans le sang humain pendant plusieurs années avant d'être éliminées.

2.8 Déterminants de l'exposition et exposition prénatale

Diverses études ont identifié plusieurs facteurs socio-démographiques qui peuvent influencer le niveau d'exposition aux PFAS. D'abord, des niveaux de scolarité et de revenu plus élevés sont associés à des concentrations internes supérieures, ce qui pourrait être expliqué par des

habitudes de consommation différentes (Brantsaeter et al., 2013; Buekers et al., 2018; Calafat et al., 2007; DeLuca et al., 2023; Kato et al., 2014). Ensuite, plusieurs études ont rapporté des concentrations sanguines plus faibles chez les femmes comparativement aux hommes, attribuables notamment à l'excrétion via la perte de sang durant les menstruations, la grossesse (via le transfert au fœtus) et l'allaitement (Calafat et al., 2007; Li et al., 2018; Toms et al., 2009). Chez les femmes enceintes, il a été observé que les concentrations de PFAS varient aussi avec l'âge : les femmes plus âgées présentent des charges internes plus importantes (Berg et al., 2014; Brantsaeter et al., 2013; Kato et al., 2014). L'ethnicité et le pays de naissance sont aussi des déterminants de l'exposition: les concentrations maternelles sont plus élevées chez les personnes blanches ou nées en Amérique du Nord comparées aux autres groupes (Fisher et al., 2016; Kato et al., 2014; Nelson et al., 2012). Finalement, la parité et l'allaitement par le passé sont d'importants prédicteurs : les femmes nullipares et qui n'ont jamais allaité présentent des concentrations de PFAS significativement plus élevées que celles ayant eu un enfant et allaité (Berg et al., 2014; Brantsaeter et al., 2013; Fisher et al., 2016; Kato et al., 2014).

Plusieurs comportements sont aussi liés à une exposition aux PFAS plus élevée, tels que la consommation élevée de fruits de mer et de poissons (Huo et al., 2023; Richterova et al., 2023) et la consommation d'aliments chauffés au micro-ondes ou provenant de la restauration rapide (Siebenaler et al., 2017; Susmann et al., 2019). La faible fréquence de dépoussiérage intérieur à l'aspirateur (Siebenaler et al., 2017) et l'usage accru de produits antitaches (Kingsley et al., 2018) constituent d'autres facteurs pouvant influencer la charge corporelle en PFAS.

Les études démontrent que l'exposition aux PFAS a lieu dès les stades les plus précoces de la vie. Ces substances ont été communément détectées dans les échantillons sanguins de femmes enceintes au niveau global. Par exemple, dans la cohorte de grossesse pancanadienne MIREC (n = 1983), menée entre 2008 et 2011, les moyennes géométriques dans le plasma sanguin étaient de 1.65 µg/L pour le PFOA, 4.56 µg/L pour le PFOS, et 1.03 µg/L pour le PFHxS (Fisher et al., 2016). Au Danemark, une étude menée entre 2008 et 2013 chez 1438 femmes enceintes nullipares a rapporté des concentrations sériques moyennes de 2.01, 7.99 et 0.48 µg/L dans le même ordre

(Bjerregaard-Olesen et al., 2016). Les concentrations maternelles de PFOA, PFOS et PFHxS mesurées chez les femmes enceintes chinoises étaient dans l'ensemble plus élevées, soient de 19.62, 10.78 et 2.73 µg/L respectivement dans une étude menée en 2012 à Shanghai (n = 981) (Tian et al., 2018), et de 7.57, 5.31 et 0.46 µg/L respectivement dans une autre étude menée dans la province de Hebei entre 2013 et 2014 (n = 534) (Yang et al., 2019). Ces composés ont également été mesurés dans le cordon ombilical (Fisher et al., 2016; Horikoshi et al., 2021; Kim et al., 2011; Lien et al., 2013), le placenta (Bjorvang et al., 2021; Fei et al., 2007; Hall et al., 2022), le liquide amniotique (Jensen et al., 2012; Stein et al., 2012) et le sang du nouveau-né (Bell et al., 2018; Spliethoff et al., 2008).

2.9 Neurodéveloppement et PFAS

2.9.1 Troubles du neurodéveloppement

Le neurodéveloppement réfère à la formation et le développement du système nerveux, qui s'étend de la période in utero jusqu'au début de l'âge adulte. Le système nerveux central (SNC), qui est composé du cerveau et de la moelle épinière, commence à se développer à une vitesse fulgurante dès les premières semaines de la gestation. À la troisième semaine, le cerveau de l'embryon commence à se façonner à partir du tube neural, et pour arriver aux plus de 100 milliards de neurones qui composent le cerveau du nouveau-né, plus de 250 000 neurones par minute se forment dès la septième semaine de gestation (Ackerman, 1992). Le neurodéveloppement est caractérisé par des séries de processus neuronaux complexes et finement coordonnés tels que la prolifération, la différenciation, la migration, la synaptogenèse, l'apoptose et la myélinisation des cellules nerveuses (Rice & Barone, 2000). Essentielles pour le développement sain du cerveau, ces étapes doivent se dérouler dans un laps de temps précis et dans un ordre préprogrammé. Les premiers stades du neurodéveloppement, ou les structures rudimentaires du SNC sont modelées, sont particulièrement vulnérables aux interférences causées par des facteurs environnementaux, dont l'exposition à des substances toxiques (Lanphear, 2015). Par conséquent, toute altération significative lors de cette période sensible

peut entraîner des modifications délétères et irréversibles dans l'architecture cérébrale et les fonctions associées : ce sont les troubles du neurodéveloppement (Heyer & Meredith, 2017).

Plusieurs troubles neurodéveloppementaux cliniquement définis dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5 (DSM-5) sont associés à l'exposition in utero à des polluants neurotoxiques (Heyer & Meredith, 2017). Parmi eux figurent le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), qui est caractérisé par des problèmes d'attention, de motivation, d'hyperactivité, d'organisation et d'impulsivité (Tripp & Wickens, 2009). Il y a également le trouble du spectre de l'autisme (TSA), qui est défini par des difficultés dans les interactions sociales, la communication verbale et non-verbale, et à la présence d'intérêts restreints et stéréotypés (Barbaro & Dissanayake, 2009). Les interférences dans l'environnement prénatal peuvent aussi être à l'origine d'autres difficultés comportementales, émotionnelles et sociales plus subtiles chez l'enfant et qui ne répondent pas nécessairement aux critères d'un diagnostic clinique (Rice, 1998). Elles peuvent se manifester par des problèmes d'externalisation (qui se rapportent à une agressivité, agitation, impulsivité, et irritabilité accrues) (Liu, 2004), des problèmes d'internalisation (caractérisés par des symptômes de dépression, d'anxiété, de somatisation ou de retrait) (Liu et al., 2011a) et des problèmes d'habiletés sociales (qui peuvent inclure des anomalies dans la communication, cognition et motivation sociales).

2.9.2 Neurotoxicité des PFAS

Le potentiel neurotoxique des PFAS a été démontré dans plusieurs études. Les PFAS ont la capacité de traverser le placenta, puis la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour atteindre le cerveau (Brown-Leung & Cannon, 2022; Kim et al., 2011). La BHE sert de filtre structurel et fonctionnel qui régule étroitement les échanges entre le sang et le SNC, protégeant ainsi le cerveau des matières potentiellement néfastes en bloquant leur passage (Daneman & Prat, 2015). Or, il a été démontré que certaines substances exogènes telles que les PFAS peuvent franchir cette barrière extrêmement sélective en perturbant les jonctions serrées formées par cellules endothéliales qui composent la BHE (Wang et al., 2011). Plus précisément, cette perturbation peut être causée par la capacité des PFAS à activer la voie de signalisation intracellulaire (PI3K)/Akt, dont le rôle inclut la régulation de l'ouverture des jonctions étroites de la BHE. Les PFAS peuvent aussi provoquer un désassemblage des cellules endothéliales de la

BHE en déclenchant la production de dérivés réactifs de l'oxygène, qui sont des radicaux libres générant un stress oxydatif (Qian et al., 2010). Ce stress peut par la suite altérer la morphologie des filaments d'actine, qui sont des composantes clé des jonctions étroites de la BHE. En conséquence, la BHE devient plus perméable aux PFAS et l'entrée à d'autres xénobiotiques est aussi facilitée (Qian et al., 2010).

Les PFAS ont non seulement été détectées dans le cerveau de diverses espèces animales tels que les phoques (Ahrens et al., 2009), les ours polaires (Greaves et al., 2013) et les oiseaux (Verreault et al., 2005), mais aussi ceux des humains (Maestri et al., 2006; Perez et al., 2013; Xie et al., 2022), incluant les fœtus (Bjorvang et al., 2021; Mamsen et al., 2019). Ceci soulève d'importantes préoccupations sachant que le cerveau fœtal, étant encore en phase de maturation, est davantage vulnérable aux agents toxiques que le cerveau adulte (Lanphear, 2015).

Une fois entrées dans le SNC, les PFAS peuvent altérer son fonctionnement à travers différents mécanismes d'action. Ceux-ci incluent des altérations dans l'homéostasie calcique, dopaminergique et neurohormonale. Ces mécanismes ont été révisés de manière très exhaustive dans des revues de littérature (Brown-Leung & Cannon, 2022; Cao & Ng, 2021; Piekarski et al., 2020; Starnes et al., 2022).

2.9.2.1 Altérations calciques

D'abord, les PFAS altèrent l'homéostasie des ions calcium (Ca^{2+}) et des processus cellulaires qui dépendent de leur influx. Le calcium est une molécule de signalisation cruciale qui est impliquée dans la régulation de tous les processus fondamentaux du développement cérébral, telles que la naissance et la croissance des neurones et la formation et l'élimination des synapses (Rosenberg & Spitzer, 2011). En déclenchant la libération par exocytose des neurotransmetteurs, le Ca^{2+} est aussi responsable de la neurotransmission, assurant ainsi la communication entre les neurones et la mise en place de circuits neuronaux qui sous-tendent les fonctions cérébrales (Sudhof, 2012). Les études expérimentales chez les rongeurs ont démontré que l'exposition aux PFAS via injection ou ingestion augmentaient significativement les concentrations calciques dans les neurones (Dusza et al., 2018; Harada et al., 2006), et ce de manière dose-dépendante (Liao et al., 2008; Liu et al., 2011c). Les PFAS altèrent aussi l'expression de neuroprotéines dépendantes de la

signalisation calcique, et qui assurent le développement sain du SNC (Johansson et al., 2009; Liu et al., 2010). Bien que le Ca^{2+} soit une molécule fondamentale dans le corps humain, ses concentrations intracellulaires doivent être finement modulées et maintenues dans des concentrations basses, car le Ca^{2+} peut aussi être fortement toxique pour les cellules (Cerella et al., 2010). Une altération des concentrations calciques est associée à une structure neuronale endommagée et peut même aboutir à la mort neuronale (Cerella et al., 2010).

2.9.2.2 Altérations dopaminergiques

Dans le système nerveux, les PFAS sont associées à une altération des niveaux de dopamine (DA). La DA est un neurotransmetteur clé dans la régulation émotionnelle, comportementale et cognitive (Salgado-Pineda et al., 2005). Plus précisément, la DA est associée à la modulation du système de récompense/renforcement dans le cerveau, à l'attention, la mémoire de travail et l'apprentissage (Juarez Olguin et al., 2016). Lors de la période embryonnaire, le système dopaminergique est parmi les premiers du SNC à se développer et il régule des processus neuronaux critiques pour le développement cérébral tels que la prolifération, la différenciation, la migration, la synaptogenèse et la neurogenèse (Cai et al., 2021). Plusieurs études expérimentales chez les animaux ont rapporté une diminution dans les concentrations cérébrales de DA, ceci pouvant se faire de manière dose-dépendante (Gronnestad et al., 2021; Khan et al., 2019; Long et al., 2013). De plus, des études chez les nématodes et les amphibiens ont démontré que les neurones dopaminergiques possèdent une vulnérabilité significativement élevée à l'exposition aux PFAS comparativement aux neurones GABAergiques, sérotonergiques, glutaminergiques, noradrénergiques ou cholinergiques (Foguth et al., 2019; Sammi et al., 2019). Les concentrations réduites pourraient être attribuées au fait que les PFAS génèrent du stress oxydatif, et qu'elles réduisent la synthèse de l'enzyme Th, une enzyme nécessaire pour la production subséquente de DA (Di Nisio et al., 2022; Gronnestad et al., 2021). Cependant, la baisse de DA causée par l'exposition aux PFAS n'a pas été observée dans toutes les études; certains travaux ont plutôt observé une augmentation de DA dans les régions cérébrales chez les rongeurs exposés aux PFAS (Salgado et al., 2016; Yu et al., 2016). Il est suggéré que le déséquilibre du système dopaminergique sont associés aux comportements stéréotypés et les déficits sociaux observés

dans le TSA (Paval, 2017), et aussi aux problèmes d'attention et de motivation liés au TDAH (Prince, 2008; Volkow et al., 2011).

2.9.2.3 Altérations neurohormonales

Les PFAS peuvent agir à titre de perturbateurs du système neuroendocrinien. Celui-ci est composé du système nerveux et du système hormonal qui travaillent de manière complémentaire afin d'assurer l'équilibre hormonal du corps. Les neurones de l'hypothalamus sont des cellules neurosécrétoires : celles-ci peuvent relâcher des hormones de libération signalent à l'hypophyse de sécréter des hormones de stimulation spécifiques dans le sang (Hiller-Sturmhofel & Bartke, 1998). Ces hormones stimuleront à leur tour la production d'hormones effectrices dans leurs organes cibles (les glandes surrénales, thyroïdiennes ou sexuelles). S'ensuit la sécrétion de glucocorticoïdes des glandes surrénales (cortisol et cortisone), des stéroïdes sexuels des gonades (testostérone, œstrogènes et progestérone) et des hormones thyroïdiennes (triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4)) selon les besoins du corps. Pour maintenir des concentrations hormonales optimales, ces hormones peuvent exercer une rétroaction négative sur l'hypophyse et l'hypothalamus afin d'inhiber leur propre production. Durant la période prénatale, les hormones du stress et les hormones sexuelles et thyroïdiennes participent activement au développement du SNC. Par exemple, elles sont impliquées dans la croissance axonale, dendritique et synaptique des neurones (Schumacher et al., 2004). Or, il a été démontré que les PFAS pouvaient interférer dans les différentes étapes de la neurosécrétion, notamment en dérèglant la synthèse des hormones, le fonctionnement des glandes endocrines et la circulation sanguine des protéines de transport qui assurent la biodisponibilité des hormones (Piekarski et al., 2020). Notamment, des études épidémiologiques ont rapporté que l'augmentation des concentrations maternelles de PFAS durant la grossesse étaient associées à un déséquilibre des hormones thyroïdiennes chez la mère et chez l'enfant (Itoh et al., 2019; Kim et al., 2011; Tsai et al., 2017). D'autres études ont également observé que l'exposition aux PFAS, chez les femmes enceintes était associée à des altérations au niveau des hormones sexuelles telles que la testostérone et les œstrogènes (Rivera-Nunez et al., 2023), et aussi des hormones du stress tel que le cortisol et le cortisone (Goudarzi et al., 2017). Les évidences suggèrent que ces déséquilibres hormonaux pourraient être à l'origine

de troubles et de symptômes neurocomportementaux (Andreasen et al., 2023; Day et al., 2020; Modesto et al., 2015).

2.9.3 Études épidémiologiques

À ce jour, une vingtaine d'études épidémiologiques ont été menées afin d'analyser l'association entre l'exposition in utero aux PFAS et le neurodéveloppement des enfants. La majorité des études ont été effectuées aux États-Unis et en Europe sur des cohortes de grossesse où des femmes enceintes ont fourni des échantillons sanguins durant le premier ou le deuxième trimestre afin d'inférer l'exposition des fœtus aux PFAS. Dans la plupart des cas, les PFAS ont été mesurées dans le plasma ou le sérum sanguin maternels, mais dans quelques études, cette exposition a été mesurée dans le liquide amniotique ou le cordon ombilical. Pour évaluer le développement neurocomportemental et social ultérieur des enfants, plusieurs études se sont servies de diagnostics cliniques tels que le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et/ou le trouble du spectre de l'autisme (TSA) (Liew et al., 2015; Long et al., 2019; Lyall et al., 2018; Ode et al., 2014; Oh et al., 2021; Shin et al., 2020; Skogheim et al., 2021). Un grand nombre de chercheurs ont administré des échelles d'évaluation non-cliniques, le plus fréquent étant le Strengths and Difficulties Questionnaires (SDQ) (Fei & Olsen, 2011; Harris et al., 2021; Hoyer et al., 2018; Hoyer et al., 2015; Jedynak et al., 2021; Oulhote et al., 2016). D'autres chercheurs ont administré le Social Responsiveness Scale (SRS) (Ames et al., 2023; Braun et al., 2014), le Behavioral Assessment System for Children-2 (BASC-2) et le Diagnostic Interview Schedule for Children-Young Child (DISC-YC) (Vuong et al., 2021), le Ages and Stages Questionnaires (ASQ) (Niu et al., 2019), le ADHD-Rating Scale (ADHD-RS) (Itoh et al., 2022) ou le Child Behaviour Checklist (CBCL) (Quaak et al., 2016).

Deux méta-analyses ont été réalisées sur la relation entre l'exposition aux PFAS et la prévalence d'un TDAH et/ou d'un TSA chez les enfants. Les méta-analyses sont une forme de revue systématique ayant pour but de combiner et d'intégrer les données de plusieurs études individuelles sur un même sujet de recherche précis, afin d'en tirer une conclusion à l'aide de nouvelles analyses statistiques (Grant & Booth, 2009). Cette méthodologie permet de dériver des

résultats de haute qualité, entre autres grâce au plus grand nombre de sujets inclus dans l'analyse, lui conférant une plus grande puissance statistique.

Une première méta-analyse a regroupé les données de neuf études européennes afin de déterminer si l'exposition au PFOS et au PFOA à la naissance (simulée à l'aide d'un modèle pharmacocinétique validé et basé sur les concentrations mesurées pendant la grossesse) était liée à un risque accru de TDAH ou les symptômes associés chez les enfants âgés entre quatre à 11 ans (Forns et al., 2020). Les 4826 paires mère-enfant sélectionnés provenaient de pays tels que l'Espagne, le Danemark, la Norvège, la Slovaquie, de l'Ukraine et le Groenland. Pour chaque augmentation de 3 ng/mL de PFAS, les rapports de cotes (RC) obtenus par la méta-analyse ne démontraient pas d'association significative avec le PFOS (RC et intervalle de confiance à 95% = 0.99 (0.92, 1.07)), ni avec le PFOA (RC = 1.01 (0.93, 1.11)). Or, les analyses additionnelles stratifiées selon le sexe de l'enfant ont révélé des RC au-delà de 1 chez les filles (PFOS : RC = 1.14 (0.97, 1.34) et PFOA : RC = 1.28 (1.03, 1.59)), mais pas chez les garçons (PFOS : RC = 0.96 (0.88, 1.05) et PFOA : RC = 0.98 (0.87, 1.09)). Ceci suggère une modification de l'association selon le sexe, mais celle-ci n'était pas statistiquement significative, car les termes d'interactions entre le sexe et les PFAS étaient loin du seuil de significativité ($p = 0.99$ pour le PFOS et $p = 0.55$ pour le PFOA). Par ailleurs, les auteurs ont également observé une modification de l'effet en fonction du niveau d'éducation de la mère. Celle-ci s'est manifestée par un risque accru de TDAH associé aux PFAS chez les enfants de mères ayant un niveau d'éducation faible (PFOS : RC = 1.20 (0.97, 1.48) et PFOA : RC = 1.37 (0.79, 2.37)), comparés aux enfants de mères avec une éducation maternelle élevée (PFOS : RC = 0.95 (0.85, 1.06) et PFOA : 1.03 (0.93, 1.15), $p < 0.01$). En conclusion, cette méta-analyse suggère que bien que globalement il n'y ait pas d'association entre les concentrations de PFAS à la naissance et la prévalence de TDAH dans l'échantillon d'enfants européens, les risques étaient plus élevés chez les filles et les enfants issus de mères avec un faible niveau d'éducation.

La seconde méta-analyse a investigué la relation entre l'exposition prénatale aux PFAS, tel qu'estimé par la mesure dans le sang maternel durant la grossesse, et la prévalence de TDAH et de TSA chez les progénitures (Yao et al., 2023). Les 11 études retenues ont englobé un total de 8493 participants provenant du Danemark, la Suède, l'Ukraine, la Pologne, les États-Unis et la

Norvège. Les données suggèrent qu'en stratifiant l'exposition selon les quartiles, les mères groupées dans le quatrième quartile de PFOA avaient un risque significativement plus élevé d'avoir un enfant avec un TDAH comparées à celles du premier quartile (RC = 1.21 (1.04, 1.42)), mais l'inverse est observé en lien avec le PFOS (RC = 0.85 (0.721, 0.996)). En ce qui concerne le TSA, les mères classées dans le quatrième quartile d'exposition au PFOA et au PFOS présentaient un moindre risque d'avoir un enfant diagnostiqué de TSA (RC = 0.85 (0.69, 1.06) et RC = 0.79 (0.64, 0.98) respectivement) que celles dans le premier quartile. Aucune association n'a été établie entre le PFHxS et le TSA (RC = 1.01 (0.71, 1.43)). Les auteurs n'ont pas investigué si les associations différaient entre les filles et les garçons. En somme, les résultats de cette méta-analyse montrent que l'exposition maternelle au PFOS est négativement liée au TDAH et au TSA chez les enfants, tandis que le PFOA est positivement associé au TDAH, mais pas au TSA.

Chapitre 3 - Objectifs de l'étude

L'objectif primaire de cette étude est d'examiner, à partir des données d'une cohorte de grossesse canadienne, s'il y a une association entre l'exposition prénatale aux substances perfluoroalkylées (PFAS) mesurées dans le plasma sanguin durant le premier trimestre, et les scores de tests neurodéveloppementaux chez les enfants de 3-4 ans. L'objectif secondaire est d'analyser si ces associations diffèrent entre les filles et les garçons.

Chapitre 4 - Méthodologie

4.1 Population à l'étude

4.1.2 Étude MIREC

Les données de cette étude proviennent d'une cohorte de grossesse pancanadienne appelée MIREC (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals), qui a recruté 2001 femmes enceintes entre 2008 et 2011 afin d'analyser l'impact des contaminants environnementaux sur la santé des femmes enceintes et leurs enfants au Canada. Le recrutement avait lieu dans 10 villes canadiennes réparties dans six provinces (Vancouver, Edmonton, Winnipeg, Sudbury, Ottawa, Kingston, Hamilton, Toronto, Montréal et Halifax), pour un total de 11 sites d'études (dont deux à Montréal). Les critères d'inclusion des participantes comprenaient la capacité de consentir et de communiquer en anglais ou en français, d'avoir 18 ans ou plus, d'être enceinte de moins de 14 semaines, de consentir à fournir un échantillon de sang de cordon ombilical, et d'avoir l'intention de recevoir des soins prénataux et d'accoucher à un hôpital affilié à l'étude MIREC. Les critères d'exclusion comprenaient des malformations congénitales, des anomalies fœtales, des complications médicales maternelles, des antécédents de maladie chronique majeure, des antécédents de consommation de drogues illicites et des menaces d'avortement spontané. Sur les 8 716 femmes enceintes approchées pour participer à la cohorte MIREC, 5 108 (58,6%) étaient éligibles et 2001 (39,2%) furent recrutées. Parmi celles-ci, 18 se retirèrent de l'étude et 1983 (38,8%) y prirent part jusqu'à leur accouchement. 1910 participantes parmi ces dernières accouchèrent d'un enfant unique vivant.

Des échantillons de sang maternel ont été prélevés au cours du premier trimestre et des questionnaires ont été administrés par le personnel de recherche pendant le premier et le troisième trimestre pour recueillir des informations sur le mode de vie (p.ex., consommation d'alcool et de tabac), la situation socio-démographique (p.ex., revenu du ménage, éducation, état matrimonial) et les antécédents médicaux (p.ex., prise de médicaments et de suppléments) des participantes (Arbuckle et al., 2013).

4.1.3 Étude MIREC-CD Plus

Afin d'évaluer les effets potentiels sur le neurodéveloppement des enfants associés à l'exposition prénatale aux PFAS, nous avons utilisé les données de MIREC-Child Development (CD) Plus. Cette étude de suivi avait recruté, entre 2013 et 2015, 896 dyades de mère-enfant de la cohorte originale MIREC, lorsque les enfants étaient âgés d'environ trois-quatre ans. Les participants éligibles pour cette étude de suivi étaient des enfants uniques nés à un âge gestationnel de 28 semaines ou plus, ne présentant pas d'anomalies congénitales majeures ni d'antécédents de convulsions ou de troubles neurologiques majeurs. Des participants des 11 sites d'études ont été approchés afin de participer à l'étude MIREC-CD Plus, mais en raison de contraintes budgétaires, des évaluations supplémentaires en personne ont été effectuées dans seulement sept des sites situés dans les six des plus grandes villes canadiennes (Vancouver, Toronto, Hamilton, Kingston, Montréal et Halifax).

L'étude faisant l'objet de ce mémoire a été limitée aux participants pour lesquels on disposait d'informations complètes sur l'exposition prénatale aux PFAS, et les covariables retenues dans nos analyses statistiques finales (présentées plus loin). Au total, 794 paires mère-enfant ont été retenues afin d'examiner notre question de recherche.

Tous les participants ont signé un formulaire de consentement éclairé avant leur participation. Les études MIREC ont été approuvées par les comités d'éthique de la recherche de Santé Canada/Agence de la santé publique du Canada, du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, et par les comités d'éthique de tous les sites d'étude affiliés à MIREC.

4.2 Évaluation de l'exposition prénatale aux PFAS

Au cours de l'étude MIREC originale, les concentrations maternelles de PFOA, PFOS et PFHxS avaient été mesurées dans le plasma sanguin prélevé pendant le premier trimestre de la grossesse (entre la sixième et la quatorzième semaine de gestation). Le sang maternel avait été récolté dans des tubes K2 EDTA de 10 mL, puis transféré dans des tubes Starstedt de 5 mL. Les échantillons étaient ensuite entreposés à -20°C. Les analyses de dosimétrie avaient été effectuées

au Centre de toxicologie du Québec de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Ceci s'est réalisé par chromatographie liquide ultra performance Waters Acquity couplé à la spectrométrie de masse Waters Quattro Premier XE et au logiciel Waters MassLynx (SM) (E-453), fonctionnant en mode surveillance des réactions multiples avec une source d'ions obtenue par électronébulisation en mode négatif. Les limites de détection (LOD) pour le PFOA, le PFOS et le PFHxS étaient respectivement de 0.1, 0.3 et 0.3 µg/L (Fisher et al., 2016).

4.3 Évaluation neurocomportementale et sociale des enfants

Lorsque les enfants avaient entre trois et quatre ans, leurs mères ont été invitées à évaluer le profil neurocomportemental et social de leur enfant au moyen de deux questionnaires : le Behavior Assessment System for Children-2 Parent Rating Scale-Preschool Form (BASC-2 PRS-P) (Reynolds, 2010), que les mères des 11 sites de l'étude ont rempli en ligne ou sur un questionnaire papier envoyé par la poste, ainsi que le Social Responsiveness Scale-2 Preschool Form (SRS-2-P) (Bruni, 2014), que les mères de sept sites ont complété lors de la visite en personne. Au moment de l'administration des questionnaires, le personnel de recherche et les parents ne connaissaient pas les concentrations prénatales de PFAS des sujets examinés.

4.3.1 BASC-2

Le BASC-2 PRS-P est un questionnaire standardisé de 134 items ayant pour objectif d'évaluer les difficultés émotionnelles et les symptômes comportementaux chez les enfants âgés de deux ans et demi à cinq ans. Il fournit neuf sous-échelles cliniques pertinents pour nos objectifs de recherche: hyperactivité, agressivité, anxiété, dépression, somatisation, anomalie, retrait, troubles d'attention et habiletés sociales. Trois échelles composites sont aussi fournies: Indice des symptômes comportementaux (composé des sous-échelles hyperactivité, agressivité, dépression, problèmes d'attention, anomalie et retrait), Problèmes d'externalisation (hyperactivité, agressivité) et Problèmes d'internalisation (anxiété, dépression et somatisation). Ce questionnaire prend environ 15 à 20 minutes à remplir. Pour chaque item, les parents ont évalué la fréquence d'apparition d'un comportement ou d'un symptôme sur une échelle de Likert

à quatre niveaux allant de 0 (jamais) à 3 (presque toujours). Les propriétés psychométriques du BASC-2 incluent une cohérence interne adéquate, et les corrélations de fidélité test-retest correctes (Gurley, 2011).

Les scores bruts de ce test ont été convertis en T-scores. Des scores plus élevés indiquaient des déficits plus importants pour toutes les échelles, à l'exception de celle des habiletés sociales.

4.3.2 SRS-2

Le SRS-2-P est un instrument standardisé de 65 items permettant d'identifier la présence et la sévérité de difficultés sociales chez les enfants âgés de deux ans et demi à quatre ans et demi. Le questionnaire génère des scores pour cinq sous-échelles (conscience sociale, cognition sociale, communication sociale, motivation sociale, intérêts restreints et comportements répétitifs), un score total global et deux sous-échelles compatibles avec le DSM-V (DSM communication et interaction sociales, DSM intérêts restreints et comportements répétitifs). Cette évaluation prend 15 minutes à compléter. Les mères devaient décrire les symptômes qu'elles ont pu observer au quotidien (à la maison, à l'école ou ailleurs) au cours des six derniers mois à l'aide d'une échelle de Likert à quatre niveaux allant de 1 (pas vrai) à 4 (presque toujours vrai). La fiabilité et la validité de ce questionnaire ont été démontrées dans des échantillons de la population générale et clinique (Bruni, 2014).

Les scores bruts des sous-échelles de ce test ont été convertis en T-scores. Des scores plus élevés suggéraient des déficits plus importants pour toutes les échelles.

4.4 Facteurs de confusion

Afin de limiter les biais de confusion potentiels, plusieurs variables ont été prises en compte au moyen d'entretiens standardisés menés par des chercheurs formés à cet effet lors de l'étude MIREC originale. Au moment de l'évaluation neurocomportementale de l'enfant (pendant l'étude MIREC-CD Plus), les variables pertinentes ont aussi été recueillies par le biais de questionnaires auto-administrés envoyés aux parents et, lorsque les visites en personne étaient possibles, ceci était effectué par observation directe de l'équipe de recherche.

Les facteurs de confusion ont été sélectionnés à l'aide de graphes acycliques dirigés (DAG) dessinés avec DAGitty (version 3.1) pour sélectionner les variables qui étaient associées à au moins une concentration prénatale de PFAS et aussi à des déficits neurocomportementaux et/ou sociaux (Figure 5). Les facteurs de confusion potentiels pris en compte dans nos analyses étaient les suivants : l'âge maternel à l'inclusion en années (18-25, >25-35, >35), l'ethnie de la mère (blanche, autre), le pays de naissance de la mère (Canada, autre), l'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse en kg/m² (poids insuffisant, normal, surpoids, obésité), le niveau d'éducation de la mère (diplôme d'études secondaires ou moins, diplôme d'études collégiales ou d'une école des métiers, diplôme universitaire de premier cycle, diplôme universitaire de deuxième cycle ou plus), le revenu du ménage en dollars canadiens (\leq 50 000 \$, 50 001 \$ - 100 000 \$, > 100 000 \$), la parité (0, 1, \geq 2), la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse (oui/non), la consommation de tabac autodéclarée en début de grossesse (jamais, par le passé, présentement), la durée de l'allaitement en mois (jamais, < 6, 6-12, > 12), le poids du bébé à la naissance en kilogrammes (variable continue) et l'âge de l'enfant en années au moment des tests neurocomportementaux (variable continue). Après l'examen du DAG, les variables suivantes ont été retenues dans le modèle : l'âge maternelle, le pays de naissance de la mère, l'IMC avant la grossesse, le niveau d'éducation de la mère, le revenu du ménage et la parité.

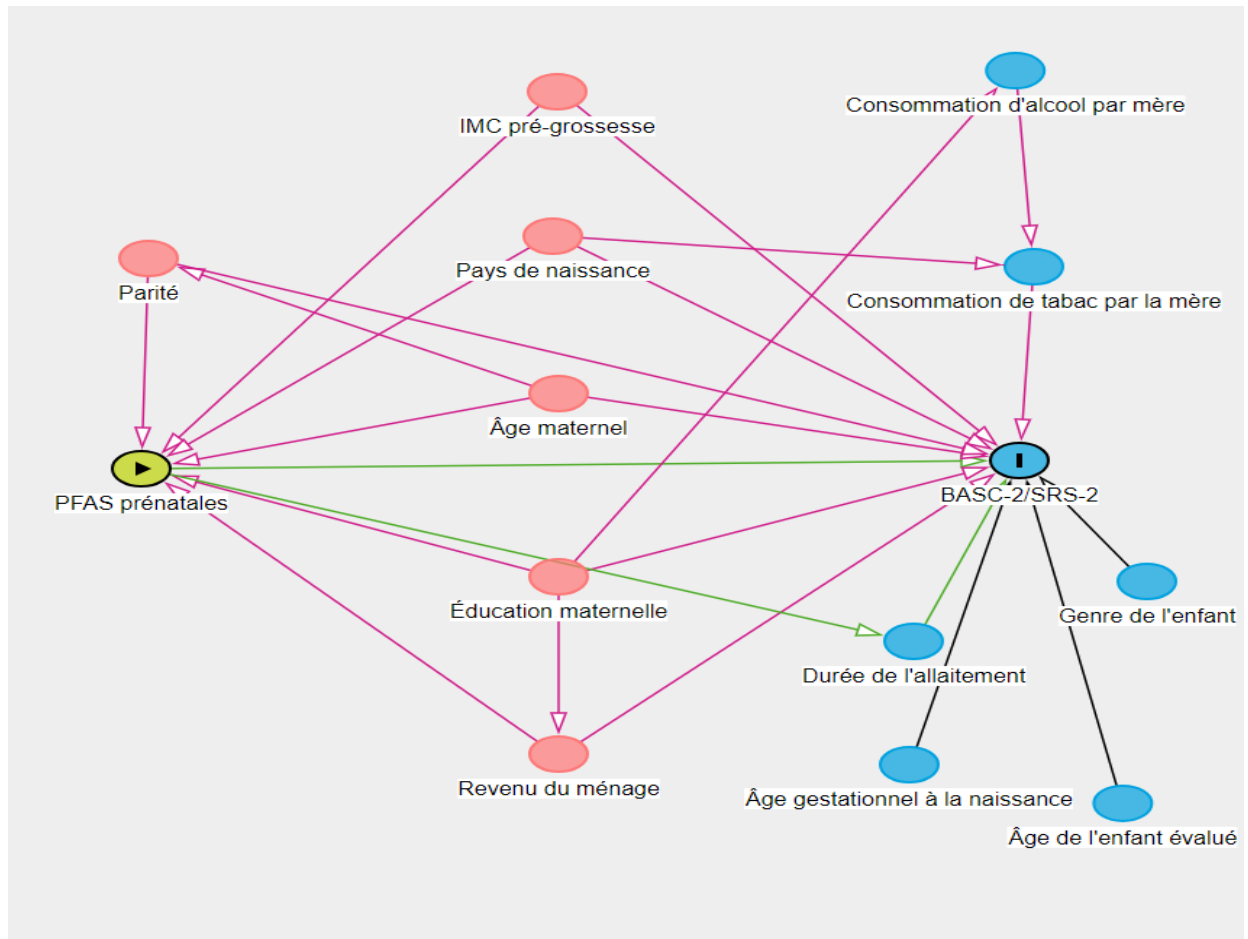


Figure 5. – Graphique acyclique dirigé (DAG) présentant la relation entre les facteurs de confusion potentiels, l'exposition prénatale aux PFAS et le neurodéveloppement de l'enfant.

4.5 Analyses statistiques

D'abord, les concentrations massiques de PFAS sanguines ($\mu\text{g/L}$) inférieures à la limite de détection ont été imputées à l'aide de la méthode semi-paramétrique *regression on order statistics* (ROS) (Lee & Helsel, 2005). Les valeurs générées en utilisant cette méthode en particulier (en comparaison aux méthodes de substitution simple qui sont plus fréquemment utilisées) sont plus fiables, car elles sont produites en prenant compte la variabilité présente dans l'échantillon initial. Ensuite, sur SPSS (version 28, Microsoft), les concentrations ont été transformées en \log_2 afin de normaliser la distribution des résidus des modèles de régression. Conséquemment, les coefficients d'associations provenant des régressions indiquent le changement de scores aux

tests pour un doublement de concentration de PFAS prénatale. La somme des PFAS (Σ PFAS) pour chaque participant a été calculée en additionnant leurs concentrations de PFOA, PFOS et PFHxS. Cette somme a ensuite été log2 transformée.

Par la suite, sur R (R Development Core Team), nous avons effectué les analyses de régression linéaire multivariée pour estimer l'association entre les concentrations prénatales de PFAS individuelles et additionnées, et les scores neurodéveloppementaux, tout en ajustant pour les covariables retenues. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0.05.

Nous avons aussi examiné la possibilité d'une modification de l'effet en fonction du genre de l'enfant. Ceci a été réalisé à l'aide d'analyses stratifiées, et en ajoutant un terme d'interaction entre le genre de l'enfant et les concentrations de PFAS. Un terme d'interaction inférieur à 0.1 a été considéré comme suggérant une modification de l'effet. Bien que la variable qui différencie les filles et les garçons dans les analyses statistiques soit le sexe à la naissance, après discussion, nous avons convenu qu'il était plus approprié d'utiliser le terme genre au lieu de sexe. Étant donné que les variables dépendantes étudiées sont les comportements des enfants, et que l'évaluation et l'interprétation d'un même comportement peut différer grandement selon ce qui est considéré comme normal chez les filles ou les garçons, il est préférable de parler de genre plutôt que de sexe.

Finalement, nous avons effectué des analyses de sensibilité pour évaluer la robustesse de nos résultats. Dans le sous-ensemble d'enfants ayant participé à la visite en personne, nous avons exécuté à nouveau les modèles en ajustant pour le score total T de l'inventaire HOME (Home Observation for Measurement of the Environment) (Caldwell & Bradley, 2001). Cet inventaire de 55 items vise à mesurer la qualité de la stimulation et du soutien offerts aux enfants de trois à six ans dans leur domicile familial par le biais de l'observation et d'un entretien semi-structuré dirigé par un évaluateur.

Chapitre 5 - Article scientifique

Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and association with neurobehavioral and social development during childhood

Trisha Saha¹, Corinaud Gbemavo¹, Linda Booij^{2,3}, Jillian Ashley-Martin⁴, Gina Muckle⁵, Bruce Lanphear⁶, Tye E. Arbuckle⁴, Elizabeth Asztalos⁷, Jean R. Séguin⁸, Maryse F. Bouchard^{8,9*}

1. Department of Environmental and Occupational Health, School of Public Health, Université de Montréal, 7101 Park Avenue, Montreal, QC H3N 1X9, Canada.

2. Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada.

3. Research Centre, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Canada.

4. Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Ottawa, Canada.

5. Centre Hospitalier Universitaire de Québec - Université Laval Research Center, Québec City, Canada.

6. Child and Family Research Institute, BC Children's and Women's Hospital, Vancouver, Canada.

7. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

8. CHU Sainte-Justine Research Center, Sainte-Justine University Hospital Center, Montreal, Canada.

9. Institut national de la recherche scientifique, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Laval, Canada.

*Correspondence to:

Maryse F. Bouchard

Institut national de la recherche scientifique, 531 des Prairies Blvd, Laval, QC H7V 1B7, Canada;

maryse.bouchard@inrs.ca

Article in preparation for publication

5.1 Contribution des auteurs

Trisha Saha a effectué la revue de la littérature, les analyses statistiques, la rédaction de l'intégralité de l'article et a y a apporté les corrections jugées nécessaires par sa directrice de recherche.

Corinaud Gbemavo a collaboré à valider les résultats des analyses statistiques

Gina Muckle a élaboré la batterie de tests neurodéveloppementaux et a supervisé l'ensemble des activités reliées aux évaluations neurodéveloppementales

Bruce Lanphear a collaboré au développement du protocole d'évaluation neurodéveloppementale

Tye E. Arbuckle est la co-chercheuse principale de la plateforme MIREC

Elizabeth Asztalos, Jean R. Séguin, Linda Booij et Jillian Ashley-Martin feront des révisions au manuscrit (le manuscrit ne leur a pas été envoyé en date du dépôt du mémoire)

Maryse F. Bouchard a élaboré la question de recherche, et a supervisé les analyses statistiques, l'interprétation des résultats et l'ensemble de l'article scientifique

5.2 Abstract

Perfluoroalkyl substances (PFAS) are ubiquitous pollutants that have been linked to adverse neurotoxic effects in in vivo and animal studies, but epidemiological studies investigating the relationship between gestational PFAS exposure and children's behavioral and social impairments are inconclusive.

This study aimed to examine the associations between prenatal PFAS exposure and children's neurobehavioral and social problems. We further sought to analyze whether child gender modified these associations.

We used data from 794 mother-child dyads from the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) study. Perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctanesulfonic acid (PFOS), and perfluorohexanesulphonic acid (PFHxS) concentrations were measured in maternal blood plasma during the first trimester of pregnancy. When children were 3 to 4 years old, mothers reported on their child's neurobehavioral and social development using the Behavior Assessment System for Children-2 (BASC-2) and the Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2) questionnaires. Multivariable linear regression models were used to examine the associations between the individual and summed \log_2 -transformed PFAS concentrations and tests scores, adjusting for key covariates. Effect modification by child gender was evaluated through interactions terms and stratified analyses.

Geometric mean concentrations for PFOA, PFOS, PFHxS and Σ PFAS were 1.64 $\mu\text{g/L}$, 4.57 $\mu\text{g/L}$, 1.04 $\mu\text{g/L}$ and 7.61 $\mu\text{g/L}$, respectively. PFAS were not associated with most BASC-2 and SRS-2 T-scores in the overall sample. However, in boys, a two-fold increase in prenatal PFOA was associated with lower scores on the following scales: Behavioral Symptoms Index, Externalizing Problems, Aggression and Hyperactivity (β ranging from -1.87 to -1.37), while in girls, PFOA was associated with higher scores on the Anxiety scale ($\beta = 1.81$; 95% confidence intervals [95% CIs] 0.46, 3.15). Each doubling of prenatal PFOS exposure was associated with fewer aggressive symptoms in boys ($\beta = -1.20$; -2.27, -0.13) and fewer social motivation deficits in the overall sample ($\beta = -1.03$; -1.88, -0.17). Higher PFHxS was positively linked to more atypical behaviours in the overall sample ($\beta = 0.57$; 0.04, 1.11) and more social cognition problems in girls ($\beta = 0.90$;

0.22, 1.58). A two-fold increase of the sum of prenatal PFAS concentrations was significantly associated with more hyperactive ($\beta = 1.15$; 0.01, 2.29) and social cognition ($\beta = 1.13$; 0.05, 2.20) problems in girls, but less aggressive behaviour ($\beta = -1.35$; -2.55, -0.15) in boys.

In conclusion, the associations between prenatal PFAS concentrations and children's behavioral and social impairment scores tended to be slightly positive or null in girls. However, in boys, most associations were null, but we observed that some PFAS were associated with less behavioral problems.

Keywords: perfluoroalkyl substances (PFAS); prenatal exposure; children; neurotoxicology; neurobehavior; social impairment

5.3 Introduction

Perfluoroalkyl substances (PFAS) are a family of thousands of man-made organic compounds fundamentally characterized by a carbon chain linked to fluorine atoms in all or most of the binding sites. The C-F bond being one of the strongest in organic chemistry, these compounds have been widely used since the 1950s in a multitude of everyday and industrial products because of their strong molecular stability, their high resistance to elevated temperatures and their oil, stain, and water repelling properties (Buck et al., 2011; O'Hagan, 2008; Winchell et al., 2021). They can be found in food packaging to prevent oil and grease leaks, in non-stick cookware as an anti-adhesive coating, in textiles to repel water, in personal care products to increase durability and water resistance, and in varnishes. Because of their exceptional properties, PFAS are employed in virtually all industries (e.g. aerospace, energy, mining, oil and gas, automotive, building and construction) and importantly, they are used as a key ingredient in the production of firefighting foams (Gluge et al., 2020).

Due to their massive use, PFAS contamination has been widespread in the environment. The compounds have been found near manufacturing plants, landfills, and airports and military bases where firefighting foams have been released (Hamid et al., 2018; Milley et al., 2018; Prevedouros et al., 2006). From their sources of emission, these highly mobile contaminants can be transported over long distances to remote locations via oceanic and atmospheric currents and precipitations (Ahrens, 2011). Due to their widespread use and high resistance to degradation thanks to the C-F bond, PFAS have been found to bioaccumulate in the environment and in organisms, including wildlife and humans, at a global level (Panieri et al., 2022).

Human exposure pathways primarily include ingestion of contaminated food (e.g., fish, shellfish, eggs and meat products, dairy products, beverages, and vegetables), water (well, tap, and bottled water), and dust (Domingo & Nadal, 2019; Jian et al., 2017; Tittlemier et al., 2007; Zheng et al., 2020). Research has shown that several of these synthetic chemicals preferentially bind to albumin proteins in the blood, kidneys and liver and circulate throughout the body (Bischel et al., 2010; Forsthuber et al., 2020). Results from the Canadian Health Measures Survey, led between 2018 and 2019 in Canadians aged 3-79, have shown that over 99% of the general

population had detectable amounts of PFAS in the bloodstream, the most frequently detected being perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) (Health Canada, 2023). In addition, PFAS are biopersistent: the mean serum elimination half-life for PFOA, PFOS and PFHxS has been estimated to range between 2.7 and 7.3 years (Li et al., 2018; Olsen et al., 2007).

The nervous system is one of the most sensitive targets of environmental contaminants, especially when exposure occurs during development. In particular, PFAS exposure during vulnerable early life stages has been demonstrated, as concentrations were detected in the umbilical cord, placenta, amniotic fluid, newborn and maternal blood, and breast milk (Horikoshi et al., 2021; Jian et al., 2017; Kim et al., 2011; Liu et al., 2020). Since PFAS can readily cross the placenta and reach the vulnerable fetus in pregnant women, and these compounds can cross the blood-brain barrier and bioaccumulate in the brain, there are concerns that prenatal PFAS exposure may be related to dysfunctions of the nervous system early and later in life (Perez et al., 2013; Szilagyi et al., 2020). In vitro and in vivo studies in multiple species have shown that neurotoxicity associated with PFAS exposure could be due to a number of mechanisms, such as disruptions in calcium homeostasis in neurons, alterations in dopamine neurotransmission and adverse changes in neuroendocrine systems implicating stress, sex and thyroid hormones (Brown-Leung & Cannon, 2022; Cao & Ng, 2021; Piekarski et al., 2020; Starnes et al., 2022).

Human studies investigating the link between perfluorinated compounds and children's neurobehavioral and social development show conflicting results, as some have found adverse (Hoyer et al., 2018; Hoyer et al., 2015; Oh et al., 2021), null (Liew et al., 2015; Ode et al., 2014; Oulhote et al., 2016) or even inverse associations (Jedynak et al., 2021; Quaak et al., 2016). Furthermore, it is suspected that the relationship may differ between boys and girls, as the compounds may possess endocrine-disrupting properties thought to alter prenatal hormone levels differently depending on fetal sex (Aimuzi et al., 2019; Itoh et al., 2019; Rivera-Nunez et al., 2023), and a few studies found gender-specific associations (Lyall et al., 2018; Niu et al., 2019).

Given the inconsistency of the literature, the primary goal of the present study is to analyze the association between individual and summed prenatal exposure to PFAS, and

neurobehavioral outcomes including internal and external behavioral problems and social impairments in a large population of preschool children. The second goal is to further examine whether gender modified these associations.

5.4 Material and methods

5.4.1 Study population

We used data from the platform Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC), a nation-wide Canadian pregnancy prospective study that enrolled 2001 women in the first trimester of pregnancy between 2008 and 2011 across 10 cities (Vancouver, Edmonton, Winnipeg, Sudbury, Ottawa, Kingston, Toronto, Hamilton, Montreal, and Halifax), in a total of 11 study sites. The MIREC Study was established to examine the potential role of prenatal exposure to environmental chemicals on the health of pregnant women and their children. Eligibility criteria included the ability to consent and communicate in English or French, being 18 years old or older, being less than 14 weeks pregnant, and intending to receive prenatal care and deliver at the local hospital. Exclusion criteria included congenital malformations, fetal abnormalities, maternal medical complications, history of major chronic illness, history of illicit drug use, and threatened spontaneous abortion. A detailed description of the cohort is available elsewhere (Arbuckle et al., 2013). Maternal blood samples were collected in the first trimester and questionnaires were administered at each trimester to collect lifestyle and socio-economic information.

To assess the children's neurobehavioral outcomes, we used data from MIREC-Child Development (CD) Plus, a follow-up study that recruited 896 mother-child pairs from the original cohort in 2013-2015 when the children were around 3-4 years old. Eligibility criteria were singleton children born at a gestational age of 28 weeks or over with an absence of major congenital anomalies, a history of convulsions or a major neurological disorder. Parents from the 11 study sites were sent internet-based or paper-and-pencil questionnaires to complete at home to evaluate their child's neurobehavioral profile and document potential modifier and confounder variables. Additional in-person assessments were conducted in seven of the study sites located in six of the largest cities (Vancouver, Toronto, Hamilton, Kingston, Montreal, and Halifax) due to budgetary constraints. This present study was restricted to the participants who had complete information on prenatal PFAS exposure and covariate data included in our analysis (n = 794).

All the participants signed informed consent forms prior participation, and the MIREC studies were approved by the Research Ethics Boards of Health Canada/Public Health Agency of Canada, Sainte-Justine University Hospital, and the ethics committees of all the MIREC-affiliated study sites.

5.4.2 Prenatal PFAS concentrations

Concentrations of PFOA, PFHxS and PFOS were measured in maternal blood plasma collected in the first trimester of pregnancy (between six to <14 weeks of gestation). Laboratory analyses were conducted at the Toxicology Laboratory of the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) using a Waters Acquity ultra-high-pressure liquid chromatography (ACQUITY UPLC System; Waters Corporation, Milford, MA, USA) coupled with tandem mass spectrometry, operated in the multiple reaction monitoring mode with an electrospray ion source in negative mode. The limits of detection (LODs) for PFOA, PFOS, and PFHxS were 0.1, 0.3, and 0.3 µg/L, respectively (Fisher et al., 2016).

5.4.3 Child follow-up neurobehavioral assessments

When the children were between three to four years old, caregivers reported on their child's behavior using the Behavior Assessment System for Children–2 Parent Rating Scale–Preschool Form (BASC-2 PRS-P) (Reynolds, 2010) to evaluate emotional difficulties and behavioral symptoms, and the Social Responsiveness Scale–2 Preschool Form (SRS-2-P) (Bruni, 2014a), to assess social impairment. These tests were chosen as they are frequently used by researchers studying developmental neurotoxicants, and the measured traits are relevant to our research objectives. Trained researchers and parents were not aware of the examinees' prenatal PFAS concentrations at the time of administration.

5.4.3.1 BASC-2

The BASC-2 PRS-P, which parents from the 11 study sites completed online or on a paper questionnaire sent via mail, provided three composite scores (Behavioral Symptoms Index, Externalizing Problems and Internalizing Problems) and nine clinical subscales (Hyperactivity, Aggression, Anxiety, Depression, Somatization, Atypicality, Withdrawal, Attention problems, and

Social skills) relevant to our research objectives. This 134-item questionnaire, used for children between two and a half to five years of age, takes approximately 15 to 20 minutes to complete. For each item, parents rated how often a behavior or symptom occurred on a 4-level Likert scale ranging from 0 (Never) to 3 (Almost always).

5.4.3.2 SRS-2

During the in-person visits, held in seven of the 11 study sites, parents were invited by research personnel to complete the SRS-2-P. This 65-item instrument helps identify the presence and severity of social impairments associated with autism spectrum disorder in children between two and a half to four and a half years of age. The 15-minute questionnaire generates scores for five treatment subscales (Social awareness, Social cognition, Social communication, Social motivation, Restricted interests and repetitive behavior), an overall Total Score, and two Diagnostic and Statistical Manual-V (DSM-V) compatible subscales (Social communication and interaction, Restricted interests and Repetitive behavior). All these subscales were included in our analysis. Parents described their child's behavior over the past six months using a 4-level Likert scale ranging from 1 (Not true) to 4 (Almost always true).

The tests' raw scores were converted into T-scores. Higher scores indicated higher deficits for all scales apart from BASC-2's Social skills scale.

5.4.4 Confounders

To limit confusion bias, modifier and confounder variables were assessed through standardized interviews by trained researchers during pregnancy. At the time of the child's neurobehavioral assessment, relevant variables were collected via self-administered questionnaires sent to parents and, when possible, through direct observation by the research team during the in-person visits

The confounders were selected using directed acyclic graphs (DAGs) drawn using DAGitty (Version 3.1) to select variables that were associated with at least one prenatal PFAS concentration and one neurobehavioral outcome, without being causal intermediates or colliders (Supplemental Figure 1). The potential confounders considered in our analyses were: maternal

age at inclusion in years (18-25, >25-35, >35), maternal ethnicity (white, other), maternal country of birth (Canada, other), pre-pregnancy body mass index (BMI) in kg/m² (underweight, normal, overweight, obese), maternal level of education (high school diploma or less, college or trade school diploma, undergraduate university degree, graduate university degree), household income in CAD (\leq \$50 000, \$50 001-\$100 000, > \$100 000), parity (0, 1, \geq 2), maternal consumption of alcohol during pregnancy (yes/no), smoking status in early pregnancy (never, former, current), breastfeeding duration in months (never, < 6, 6-12, > 12), baby's weight at birth in kilograms (continuous), and child age in years at BASC-2 and SRS-2 neurodevelopment testing (continuous).

5.4.5 Statistical analysis

Descriptive statistics were computed for exposure and outcome variables, as well as model covariates. The PFAS concentration values below the limit of detection were imputed using a robust and reliable semiparametric method, referred to as regression on order statistics (ROS) (Lee & Helsel, 2005). Using SPSS (version 28, Microsoft), the PFAS measures were log₂-transformed to normalize distributions and to interpret parameter estimates for each doubling of exposure. The sum of PFAS (Σ PFAS) for each participant was calculated by summing their untransformed PFOA, PFOS and PFHxS concentrations. This sum was then log₂ transformed. Using R (R Development Core Team), we performed multivariable linear regression to estimate the covariate-adjusted association between individual and summed log₂-transformed prenatal PFAS concentrations and neurobehavioral scores. The statistical significance level was set at 0.05. We then examined the potential for effect modification by child gender. This was done using stratified analyses, and by adding an interaction term between child gender and PFAS concentrations. An interaction term of less than 0.1 was considered to suggest a modification of effect.

We conducted sensitivity analyses to assess the robustness of our results. In the subset of children who completed the in-person visit, we ran the models again and further adjusted for the Home Observation for Measurement of the Environment (HOME) Inventory Total T-Score (Caldwell & Bradley, 2001). This inventory is designed to assess the quality of stimulation and

support provided to children in their home environment. It involves observations conducted by an evaluator within the family home, coupled with a semi-structured interview.

5.5 Results

5.5.1 Descriptive statistics

Descriptive statistics for the characteristics of the 794 mother-child dyads included in the final analysis, stratified by child gender, are presented in Table 1. Most of the mothers at the time of inclusion were between 26 to 35 years old (64.5%). The majority were born in Canada (84.3%) and had a pre-pregnancy BMI within the normal range (61.6%). Most had a university degree (68.1%), a household income of at least 50 000\$ (87.6%) and were nulliparous (44.3%) or primiparous (40.8%). On average, the children were 3.37 years old (range = 2.92 to 4.21) at the time of the neurobehavioral testing.

Table 1: Mother and child descriptive statistics stratified by child gender

	Female (n = 403)	Male (n = 391)	Overall (n = 794)
Maternal characteristics			
Age at inclusion (years)			
18-25	21 (5.2%)	20 (5.1%)	41 (5.2%)
> 25-35	267 (66.3%)	245 (62.7%)	512 (64.5%)
> 35	115 (28.5%)	126 (32.2%)	241 (30.4%)
Place of birth			
Canada	343 (85.1%)	326 (83.4%)	669 (84.3%)
Other	60 (14.9%)	65 (16.6%)	125 (15.7%)
Pre-pregnancy BMI (kg/m²)			
Underweight	8 (2.0%)	9 (2.3%)	17 (2.1%)
Normal	255 (63.3%)	234 (59.8%)	489 (61.6%)
Overweight	84 (20.8%)	85 (21.7%)	169 (21.3%)
Obese	56 (13.9%)	63 (16.1%)	119 (15.0%)
Education level			
Highschool diploma or less	30 (7.4%)	37 (9.5%)	67 (8.4%)
College or trade school diploma	95 (23.6%)	91 (23.3%)	186 (23.4%)
Undergraduate university degree	165 (40.9%)	145 (37.1%)	310 (39.0%)
Graduate university degree	113 (28.0%)	118 (30.2%)	231 (29.1%)

	Female (n = 403)	Male (n = 391)	Overall (n = 794)
Household income (CAD)			
≤ \$50 000	38 (9.4%)	60 (15.3%)	98 (12.3%)
\$50 001 - \$100 000	191 (47.4%)	169 (43.2%)	360 (45.3%)
> \$100 000	174 (43.2%)	162 (41.4%)	336 (42.3%)
Parity			
0	187 (46.4%)	165 (42.2%)	352 (44.3%)
1	160 (39.7%)	164 (41.9%)	324 (40.8%)
≥ 2	56 (13.9%)	62 (15.9%)	118 (14.9%)
Smoking status in early pregnancy			
Never	261 (64.8%)	254 (65.0%)	515 (64.9%)
Former	110 (27.3%)	100 (25.6%)	210 (26.4%)
Current	11 (2.7%)	15 (3.8%)	26 (3.3%)
Quit during pregnancy	21 (5.2%)	22 (5.6%)	43 (5.4%)
Alcohol consumption in the past 3 months			
No	318 (78.9%)	309 (79.0%)	627 (79.0%)
Yes	74 (18.4%)	63 (16.1%)	137 (17.3%)
Missing	11 (2.7%)	19 (4.9%)	30 (3.8%)
<i>Child characteristics</i>			
Gestational age at birth (weeks)			
Mean (SD)	39.6 (1.39)	39.4 (1.71)	39.5 (1.56)
Median [Min, Max]	39.7 [33.3, 42.4]	39.7 [29.4, 42.3]	39.7 [29.4, 42.4]
Missing	0 (0%)	2 (0.5%)	2 (0.3%)
Weight at birth (kilograms)			
Mean (SD)	3.42 (0.46)	3.55 (0.53)	3.48 (0.50)
Median [Min, Max]	3.41 [2.01, 5.07]	3.56 [1.43, 5.62]	3.48 [1.43, 5.62]
Missing	3 (0.7%)	3 (0.8%)	6 (0.8%)
Breastfeeding duration (months)			
Never	32 (7.9%)	32 (8.2%)	64 (8.1%)
< 6	58 (14.4%)	64 (16.4%)	122 (15.4%)
6-12	158 (39.2%)	144 (36.8%)	302 (38.0%)
> 12	151 (37.5%)	149 (38.1%)	300 (37.8%)
Missing	4 (1.0%)	2 (0.5%)	6 (0.8%)
Child age at testing (years)			

	Female (n = 403)	Male (n = 391)	Overall (n = 794)
Mean (SD)	3.37 (0.30)	3.38 (0.31)	3.37 (0.31)
Median [Min, Max]	3.29 [2.92, 4.16]	3.29 [2.93, 4.21]	3.29 [2.92, 4.21]
Missing	0 (0%)	2 (0.5%)	2 (0.3%)

Table 2 presents the summary of maternal PFAS concentrations measured in blood plasma collected in the first trimester of pregnancy. PFOS showed the highest geometric mean concentration (GM = 4.57 µg/L), followed by PFOA (GM = 1.64 µg/L) and PFHxS (GM = 1.04 µg/L). GM concentration of the sum of the three PFAS was 7.61 µg/L. Spearman’s rank correlations between the different PFAS were moderate, ranging from 0.52 to 0.57 (Supplemental Table 1).

Table 2. Prenatal PFAS concentrations (µg/L) in maternal blood plasma

PFAS (µg/L)	n < LOD (%)	GM	Median	Min - Max	IQR
PFOA	1/794 (0.12)	1.64	1.70	0.16, 11.00	1.10, 2.50
PFOS	1/794 (0.12)	4.57	4.50	0.37, 29.00	3.20, 6.70
PFHxS	36/794 (4.54)	1.04	1.00	0.10, 24.00	0.65, 1.64
∑ PFAS	38/794 (4.78)	7.61	7.68	0.95, 39.50	5.44, 11.00

Abbreviations: PFAS = perfluoroalkyl substances; PFOA = perfluorooctanoic acid; PFOS = perfluorooctanesulfonic acid, PFHxS = perfluorohexanesulphonic acid; LOD = limit of detection; GM = geometric mean; IQR = interquartile range;

5.5.2 Associations between prenatal PFAS and BASC-2 scales scores

After adjusting for covariates, few notable associations were observed between maternal PFAS concentrations during pregnancy and children’s scores on BASC-2 questionnaires, and child gender was found to modify some of the associations (Table 3). Generally, PFOA and PFOS exposure were linked to slightly higher scores for girls, indicative of worse problem behaviors, whereas the reverse was observed for boys. PFHxS tended to be associated with higher scores in both girls and boys.

Results show that child gender modified the association between prenatal PFOA exposure and BASC-2 Summary scales’ scores, with low p-values for the interaction terms. In boys, each

doubling of PFOA was significantly associated with a decrease of 1.32 points on the BSI scale (95% CI: -2.20, -0.45) and 1.84 points on the Externalizing scale (95% CI: -2.86, -0.81), indicating fewer behavioral symptoms. In contrast, for girls, PFOA was associated with higher scores on each of the summary scales, although none of the associations reached significance.

Regarding the clinical scales, each doubling of PFOA exposure was associated with less hyperactivity ($\beta = -1.52$, 95% CI: -2.53, -0.51) and aggression only in boys ($\beta = -1.87$, 95% CI: -2.98, -0.76). For girls, PFOA was positively associated with more anxiety ($\beta = 1.81$, 95% CI: 0.46, 3.15), but not for boys.

A two-fold increase in maternal PFOS exposure was associated with fewer aggressive behaviours in boys ($\beta = -1.20$, 95% CI: -2.27, -0.13), but the inverse was observed in girls ($\beta = 0.84$, 95% CI: -0.29, 1.97), although the latter association did not reach statistical significance. No other meaningful association were found between maternal PFOS and any of the scales' scores, in the whole sample nor in the gender-stratified analyses.

The pattern of results suggests that each doubling of maternal PFHxS exposure tended to be associated with higher scores in both genders. However, there was no relationship between maternal PFHxS and any of the scales except for Atypicality ($\beta = 0.57$, 95% CI: 0.04, 1.11). There was no indication of effect modification by child gender.

Table 3. Linear regression models of associations between log2-transformed maternal PFAS chemicals and children’s BASC-2 scores stratified by gender

	n	Overall β (95% CI)	n	Female β (95% CI)	n	Male β (95% CI)	PFAS*gender p-value
PFOA							
BASC-2 Summary Scales							
BSI	784	-0.58 (-1.22, 0.05)	396	0.30 (-0.63, 1.22)	388	-1.32 (-2.20, -0.45)	0.030
Externalizing Problems	784	-0.82 (-1.59, -0.06)	396	0.39 (-0.74, 1.51)	388	-1.84 (-2.86, -0.81)	0.008
Internalizing Problems	777	-0.05 (-0.86, 0.77)	392	0.72 (-0.54, 1.97)	385	-0.62 (-1.70, 0.45)	0.057
BASC-2 Clinical Scales							
Hyperactivity	785	-0.38 (-1.13, 0.38)	397	1.02 (-0.08, 2.11)	388	-1.52 (-2.53, -0.51)	0.003
Aggression	784	-1.15 (-1.97, -0.32)	396	-0.31 (-1.52, 0.90)	388	-1.87 (-2.98, -0.76)	0.073
Anxiety	774	0.68 (-0.23, 1.60)	389	1.81 (0.46, 3.15)	385	-0.15 (-1.39, 1.10)	0.036
Depression	784	-0.35 (-1.16, 0.47)	396	0.32 (-0.94, 1.58)	388	-0.90 (-1.96, 0.17)	0.089
Somatization	783	-0.28 (-1.08, 0.52)	398	-0.13 (-1.31, 1.05)	385	-0.43 (-1.52, 0.67)	0.526
Atypicality	783	-0.42 (-1.18, 0.33)	397	0.06 (-1.06, 1.18)	386	-0.87 (-1.89, 0.15)	0.194
Withdrawal	781	-0.24 (-1.11, 0.63)	394	0.40 (-0.88, 1.67)	387	-0.67 (-1.87, 0.53)	0.951
Attention Problems	787	0.02 (-0.31, 0.34)	398	-0.10 (-0.57, 0.37)	389	0.10 (-0.37, 0.56)	0.862
Social Skills	786	0.56 (-0.09, 1.21)	398	0.30 (-0.66, 1.26)	388	0.81 (-0.06, 1.69)	0.586
PFOS							
BASC-2 Summary Scales							
BSI	784	-0.10 (-0.70, 0.50)	396	0.44 (-0.42, 1.31)	388	-0.52 (-1.36, 0.33)	0.149
Externalizing Problems	784	-0.14 (-0.86, 0.59)	396	1.01 (-0.04, 2.05)	388	-0.98 (-1.97, 0.01)	0.010
Internalizing Problems	777	0.14 (-0.62, 0.91)	392	0.15 (-1.00, 1.31)	385	0.06 (-0.96, 1.09)	0.513
BASC-2 Clinical Scales							
Hyperactivity	785	0.07 (-0.64, 0.78)	397	1.02 (-0.00, 2.03)	388	-0.59 (-1.57, 0.38)	0.036

Aggression	784	-0.32 (-1.10, 0.46)	396	0.84 (-0.29, 1.97)	388	-1.20 (-2.27, -0.13)	0.015
Anxiety	774	0.44 (-0.41, 1.30)	389	0.54 (-0.71, 1.79)	385	0.33 (-0.86, 1.51)	0.540
Depression	784	0.07 (-0.70, 0.83)	396	0.30 (-0.88, 1.47)	388	-0.17 (-1.19, 0.84)	0.370
Somatization	783	-0.02 (-0.78, 0.73)	398	-0.06 (-1.16, 1.04)	385	-0.06 (-1.10, 0.99)	0.737
Atypicality	783	-0.25 (-0.95, 0.46)	397	-0.12 (-1.17, 0.93)	386	-0.36 (-1.34, 0.62)	0.683
Withdrawal	783	0.01 (-0.81, 0.84)	397	0.68 (-0.52, 1.87)	386	-0.47 (-1.61, 0.67)	0.480
Attention Problems	787	0.00 (-0.31, 0.31)	398	-0.21 (-0.64, 0.23)	389	0.20 (-0.25, 0.64)	0.299
Social Skills	786	-0.06 (-0.67, 0.55)	398	-0.29 (-1.18, 0.60)	388	0.00 (-0.84, 0.83)	0.792
PFHxS							
BASC-2 Summary Scales							
BSI	784	0.26 (-0.19, 0.71)	396	0.29 (-0.33, 0.90)	388	0.24 (-0.42, 0.90)	0.829
Externalizing Problems	784	0.30 (-0.25, 0.84)	396	0.37 (-0.38, 1.12)	388	0.23 (-0.55, 1.00)	0.798
Internalizing Problems	777	0.27 (-0.30, 0.85)	392	0.02 (-0.80, 0.85)	385	0.48 (-0.33, 1.28)	0.895
BASC-2 Clinical Scales							
Hyperactivity	785	0.30 (-0.23, 0.84)	397	0.28 (-0.45, 1.01)	388	0.33 (-0.44, 1.10)	0.921
Aggression	784	0.22 (-0.37, 0.80)	396	0.37 (-0.44, 1.18)	388	0.06 (-0.78, 0.90)	0.608
Anxiety	774	0.58 (-0.06, 1.22)	389	0.32 (-0.57, 1.21)	385	0.82 (-0.11, 1.75)	0.977
Depression	784	0.23 (-0.35, 0.80)	396	0.25 (-0.59, 1.08)	388	0.17 (-0.62, 0.97)	0.539
Somatization	783	-0.24 (-0.81, 0.33)	398	-0.51 (-1.30, 0.28)	385	0.00 (-0.82, 0.83)	0.826
Atypicality	783	0.57 (0.04, 1.11)	397	0.59 (-0.16, 1.34)	386	0.54 (-0.23, 1.30)	0.862
Withdrawal	781	0.13 (-0.49, 0.75)	394	0.44 (-0.42, 1.30)	387	-0.08 (-0.97, 0.82)	0.640
Attention Problems	787	0.02 (-0.21, 0.26)	398	-0.11 (-0.42, 0.20)	389	0.15 (-0.19, 0.50)	0.348
Social Skills	786	-0.12 (-0.58, 0.34)	398	0.10 (-0.54, 0.74)	388	-0.36 (-1.02, 0.29)	0.236
∑ PFAS							
BASC-2 Summary Scales							

BSI	784	-0.06 (-0.74, 0.61)	396	0.61 (-0.35, 1.57)	388	-0.60 (-1.54, 0.35)	0.109
Externalizing Problems	784	-0.15 (-0.97, 0.66)	396	1.05 (-0.12, 2.22)	388	-1.09 (-2.20, 0.02)	0.015
Internalizing Problems	777	0.17 (-0.68, 1.03)	392	0.25 (-1.03, 1.54)	385	0.06 (-1.09, 1.21)	0.382
BASC-2 Clinical Scales							
Hyperactivity	785	0.12 (-0.68, 0.91)	397	1.15 (0.01, 2.29)	388	-0.66 (-1.75, 0.43)	0.040
Aggression	784	-0.40 (-1.28, 0.47)	396	0.78 (-0.48, 2.04)	388	-1.35 (-2.55, -0.15)	0.024
Anxiety	774	0.73 (-0.23, 1.68)	389	0.94 (-0.45, 2.33)	385	0.55 (-0.78, 1.88)	0.411
Depression	784	0.08 (-0.78, 0.94)	396	0.45 (-0.86, 1.76)	388	-0.27 (-1.41, 0.87)	0.238
Somatization	783	-0.26 (-1.11, 0.58)	398	-0.36 (-1.59, 0.87)	385	-0.23 (-1.41, 0.94)	0.755
Atypicality	783	0.02 (-0.78, 0.81)	397	0.28 (-0.89, 1.45)	386	-0.23 (-1.32, 0.87)	0.473
Withdrawal	781	0.09 (-0.84, 1.01)	394	1.03 (-0.31, 2.37)	387	-0.55 (-1.84, 0.73)	0.439
Attention Problems	787	-0.02 (-0.36, 0.33)	398	-0.25 (-0.74, 0.23)	389	0.20 (-0.30, 0.70)	0.344
Social Skills	786	0.06 (-0.63, 0.75)	398	-0.07 (-1.06, 0.93)	388	0.06 (-0.88, 1.00)	0.963

All models adjusted for: Maternal age, pre-pregnancy body mass index, parity, education level, household income and country of birth. Associations in bold are significant.

Abbreviations: BASC-2 = Behavioral Assessment System for Children–2; BSI = Behavioral Symptoms Index; PFAS = perfluoroalkyl substances; PFOA = perfluorooctanoic acid; PFOS = perfluorooctanesulfonic acid, PFHxS = perfluorohexanesulphonic acid.

Positive coefficients for the BASC-2 Summary and Clinical scales indicate that PFAS concentrations are associated with more behavioral problems, apart from the Social skills scale, where lower scores are indicative of deficits.

5.5.3 Associations between prenatal PFAS and SRS-2 scales scores

After adjusting for relevant covariates, we found very few statistically significant associations between maternal PFAS concentrations and infants' SRS-2 test results (Table 4). Overall, the pattern of results demonstrates that all three PFAS tended to be associated with slightly higher (poorer) scores in girls, and lower scores in boys.

No significant association were found between maternal PFOA exposure and any of the SRS-2 scores, in the whole sample or in the gender-stratified analyses. In the overall sample, we

observed that every two-fold increase in maternal PFOS was associated with a 1.03-point decrement in the Social Motivation scale (95% CI: -1.88, -0.17), suggesting fewer deficits.

In girls, each doubling of maternal PFHxS and Σ PFAS exposure was associated with higher scores in the Social Cognition scale ($\beta = 0.90$, 95% CI: 0.22, 1.58 and $\beta = 1.13$, 95% CI: 0.05, 2.20, respectively), but not in boys ($\beta = -0.10$, 95% CI: -0.90, 0.70).

Table 4. Linear regression models of associations between log2-transformed maternal PFAS chemicals and children’s SRS-2 scores stratified by gender

	n	Overall β (95% CI)	n	Female β (95% CI)	n	Male β (95% CI)	PFAS*gender p-value
PFOA							
Social Awareness	523	-0.69 (-1.59, 0.21)	271	-0.19 (-1.41, 1.03)	252	-1.05 (-2.36, 0.25)	0.720
Social Cognition	523	0.10 (-0.62, 0.81)	271	0.84 (-0.15, 1.83)	252	-0.43 (-1.45, 0.60)	0.235
Social Communication	523	-0.40 (-1.10, 0.30)	271	0.03 (-0.91, 0.98)	252	-0.66 (-1.67, 0.35)	0.469
Social Motivation	523	-0.67 (-1.51, 0.16)	271	-0.46 (-1.70, 0.77)	252	-0.82 (-1.95, 0.32)	0.419
Restricted Interests	523	-0.45 (-1.23, 0.34)	271	0.32 (-0.72, 1.36)	252	-0.99 (-2.14, 0.16)	0.602
DSM Social Communication	523	-0.46 (-1.15, 0.23)	271	0.04 (-0.87, 0.96)	252	-0.79 (-1.80, 0.21)	0.673
DSM Restricted	523	-0.45 (-1.24, 0.34)	271	0.31 (-0.73, 1.34)	252	-0.99 (-2.14, 0.16)	0.609
SRS Total	523	-0.43 (-1.13, 0.27)	271	0.12 (-0.81, 1.05)	252	-0.80 (-1.81, 0.21)	0.629
PFOS							
Social Awareness	523	0.20 (-0.72, 1.12)	271	0.83 (-0.40, 2.05)	252	-0.22 (-1.57, 1.13)	0.413
Social Cognition	523	0.51 (-0.22, 1.24)	271	0.68 (-0.32, 1.68)	252	0.42 (-0.64, 1.48)	0.746
Social Communication	523	-0.19 (-0.91, 0.53)	271	0.04 (-0.92, 1.00)	252	-0.37 (-1.41, 0.67)	0.368
Social Motivation	523	-1.03 (-1.88, -0.17)	271	-1.08 (-2.32, 0.16)	252	-0.98 (-2.15, 0.19)	0.646
Restricted Interests	523	-0.43 (-1.23, 0.38)	271	-0.15 (-1.20, 0.90)	252	-0.57 (-1.76, 0.61)	0.822
DSM Social Communication	523	-0.19 (-0.90, 0.51)	271	0.03 (-0.89, 0.96)	252	-0.35 (-1.39, 0.70)	0.624
DSM Restricted Interests	523	-0.42 (-1.23, 0.38)	271	-0.15 (-1.20, 0.90)	252	-0.57 (-1.76, 0.61)	0.812

SRS Total	523	-0.23 (-0.94, 0.49)	271	0.00 (-0.94, 0.94)	252	-0.37 (-1.41, 0.68)	0.662
PFHxS							
Social Awareness	523	0.26 (-0.41, 0.92)	271	0.41 (-0.44, 1.25)	252	0.13 (-0.90, 1.15)	0.812
Social Cognition	523	0.42 (-0.11, 0.94)	271	0.90 (0.22, 1.58)	252	-0.10 (-0.90, 0.70)	0.067
Social Communication	523	0.02 (-0.51, 0.54)	271	0.23 (-0.42, 0.89)	252	-0.23 (-1.02, 0.56)	0.175
Social Motivation	523	0.07 (-0.55, 0.69)	271	0.15 (-0.71, 1.00)	252	-0.08 (-0.97, 0.81)	0.890
Restricted Interests	523	0.21 (-0.37, 0.80)	271	0.62 (-0.10, 1.33)	252	-0.18 (-1.08, 0.72)	0.286
DSM Social Communication	523	0.17 (-0.34, 0.68)	271	0.42 (-0.21, 1.06)	252	-0.13 (-0.92, 0.66)	0.250
DSM Restricted Interests	523	0.21 (-0.37, 0.79)	271	0.61 (-0.11, 1.33)	252	-0.18 (-1.08, 0.72)	0.287
SRS Total	523	0.19 (-0.32, 0.71)	271	0.48 (-0.17, 1.12)	252	-0.12 (-0.91, 0.68)	0.246
∑ PFAS							
Social Awareness	523	-0.03 (-1.03, 0.97)	271	0.66 (-0.67, 2.00)	252	-0.52 (-2.00, 0.95)	0.443
Social Cognition	523	0.52 (-0.28, 1.32)	271	1.13 (0.05, 2.20)	252	0.06 (-1.10, 1.22)	0.265
Social Communication	523	-0.28 (-1.06, 0.51)	271	0.15 (-0.89, 1.19)	252	-0.59 (-1.73, 0.54)	0.242
Social Motivation	523	-0.82 (-1.75, 0.11)	271	-0.69 (-2.04, 0.66)	252	-0.92 (-2.20, 0.37)	0.703
Restricted Interests	523	-0.35 (-1.23, 0.53)	271	0.28 (-0.85, 1.42)	252	-0.81 (-2.10, 0.49)	0.520
DSM Social Communication	523	-0.23 (-1.00, 0.55)	271	0.25 (-0.75, 1.26)	252	-0.58 (-1.72, 0.56)	0.410
DSM Restricted Interests	523	-0.35 (-1.23, 0.53)	271	0.28 (-0.85, 1.42)	252	-0.81 (-2.10, 0.49)	0.517
SRS Total	523	-0.23 (-1.00, 0.55)	271	0.28 (-0.73, 1.30)	252	-0.59 (-1.73, 0.55)	0.412

All models adjusted for: Maternal age, pre-pregnancy body mass index, parity, education level, household income and country of birth. Associations in bold are significant.

Abbreviations: SRS-2 = Social Responsiveness Scale™, 2nd Edition; PFAS = perfluoroalkyl substances; PFOA = perfluorooctanoic acid; PFOS = perfluorooctanesulfonic acid, PFHxS = perfluorohexanesulphonic acid. Higher coefficients for the SRS-2 scales indicate that PFAS concentrations are associated with more social problems.

5.5.4 Sensitivity analyses

After adjusting for the HOME Total T-Score in the sub-sample of participants who completed the in-person follow-up (see Supplemental Table 2 and 3), some of the associations

between prenatal PFOA concentrations and BASC-2 scores were slightly attenuated. A two-fold increase in maternal PFOA was no longer associated with lower scores on the Hyperactivity scale in boys (adjusted $\beta = -1.03$, 95% CI: -2.29, 0.23, compared to unadjusted $\beta = -1.52$, 95% CI: -2.53, -0.51), neither with higher scores on the Anxiety scale in girls (adjusted $\beta = 1.53$, 95% CI: -0.06, 3.11, compared to unadjusted $\beta = 1.81$, 95% CI: 0.46, 3.15). In boys, the association between higher prenatal PFOS concentrations and less aggressive behaviour no longer reached significance (adjusted $\beta = -1.26$, 95% CI: -2.60, 0.08, compared to unadjusted $\beta = -1.20$, 95% CI: -2.27, -0.13) and in girls, a new positive association was found between PFOS and social motivation deficits (adjusted $\beta = 1.39$, 95% CI: -2.67, -0.11, compared to unadjusted $\beta = -1.08$, 95% CI: -2.32, 0.16). Furthermore, the relation between a two-fold increase in prenatal PFHxS and increased atypical behaviours was strengthened after including the HOME score in our models, in both boys and girls (adjusted $\beta = 1.00$, 95% CI: 0.32, 1.68, compared to unadjusted $\beta = 0.57$, 95% CI: 0.04, 1.11). Regarding the BASC-2's Attention Problems scale, in girls only, new associations were found in relation to PFOS (adjusted $\beta = -0.60$, 95% CI: -1.17, -0.04, compared to unadjusted $\beta = -0.21$, 95% CI: -0.64, 0.23), PFHxS (adjusted $\beta = -0.42$, 95% CI: -0.81, -0.02, compared to unadjusted $\beta = -0.11$, 95% CI: -0.42, 0.20) and Σ PFAS (adjusted $\beta = -0.70$, 95% CI: -1.32, -0.08, compared to unadjusted $\beta = -0.25$, 95% CI: -0.74, 0.23). Finally, the relationship between higher Σ PFAS and increased social cognition problems in girls was no longer significant (adjusted $\beta = 0.86$, 95% CI: -0.23, 1.94, compared to unadjusted $\beta = 1.13$, 95% CI: 0.05, 2.20).

5.6 Discussion

This study sought to analyze the relationship between maternal PFAS exposure measured early in pregnancy and parent-reported neurobehavioral problems and social impairments. We observed largely null associations in this sample of young children living in Canada. However, higher concentrations of PFOA, PFOS and the sum of PFAS (Σ PFAS) were associated with slightly more behavioral and social problems in girls, and less in boys. For instance, in boys, a two-fold increase in maternal PFOA was linked to fewer externalizing behaviours, such as hyperactivity and aggression, while it was related to increased anxiety in girls. PFOS was associated with less social motivation deficits and, in boys only, with fewer aggressive behaviors. Although PFHxS tended to be related to more behavioral difficulties in both genders, the compound was associated with more social problems in girls, and less in boys. Specifically, PFHxS was linked to poorer social cognition only among girls, and with slightly greater atypical behaviours. Finally, Σ PFAS was related to more hyperactivity and social cognition problems in girls, and less aggression in boys.

Human studies suggest that the developing baby might be particularly vulnerable to PFAS exposure, as the compounds can readily cross the placental barrier between the mother and the fetus during gestation (Gutzkow et al., 2012; Manzano-Salgado et al., 2015). The synthetic chemicals have been detected in the central nervous system of human fetuses, including the brain (Bjorvang et al., 2021; Mamsen et al., 2019). Research has demonstrated that PFAS can cross the blood-brain barrier (BBB) and reach the brain by disrupting the BBB's intercellular tight junctions, increasing its permeability to exogenous substances (Wang et al., 2011). In vitro and in vivo studies in multiple species have shown that neurotoxicity associated with PFAS exposure could be due to a number of mechanisms, such as disruptions in calcium homeostasis in neurons, alterations in dopamine neurotransmission and adverse changes neuroendocrine systems implicating stress, sex and thyroid hormones (Brown-Leung & Cannon, 2022; Cao & Ng, 2021; Piekarski et al., 2020; Starnes et al., 2022).

To date, human studies investigating the relationship between prenatal PFAS exposure and neurobehavioral effects in children have shown conflicting results. A recent paper englobing 10 US birth cohorts found that most maternal PFAS concentrations, including PFOA, PFOS, PFHxS,

and their summed mixture, were not associated with autism-related traits assessed with the SRS in children (n = 1429) (Ames et al., 2023). However, another American study using the SRS observed that higher prenatal PFOA concentrations were related to less autistic behaviours at ages four to five (n = 175) (Braun et al., 2014). Furthermore, an American study led in 8-year-old children from the HOME cohort reported no association between prenatal PFOA and any of the BASC-2's scales, while prenatal PFOS was associated with more externalizing and hyperactivity problems, and PFHxS with more internalizing, hyperactivity, depression and somatization problems (n = 240) (Vuong et al., 2021). Other studies using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) reported protective associations between prenatal PFOS and internalizing problems in children from two small European birth cohorts (n = 46 and n = 83) (Jedynak et al., 2021), adverse associations between PFOS and internalizing and externalizing problems in 6- to 10-year-old American children (n = 933) (Harris et al., 2021), and null associations between prenatal PFAS and internalizing, externalizing and peer/pro-social behaviours in 7 year-old Danish (n = 787) (Fei & Olsen, 2011) and Faroese (n = 539) (Oulhote et al., 2016) children. Other studies investigating the relationship between prenatal PFAS and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) or autism spectrum disorder (ASD) found positive (Oh et al., 2021; Shin et al., 2020; Skogheim et al., 2021), negative (Long et al., 2019; Lyall et al., 2018) or null (Liew et al., 2015; Ode et al., 2014) associations.

Our results suggest that there might be slight gender-specific differences in the studied associations. Our finding pointing towards a protective pattern in boys and an adverse risk in girls was unexpected, since PFAS were found to bioaccumulate in the placenta at higher concentrations in pregnancies with male fetuses compared to pregnancies with female fetuses (Mamsen et al., 2019). In addition, both animal and human studies have demonstrated that the compounds stayed longer and at greater concentrations in the bodies of males compared to females (Kim et al., 2016; Li et al., 2018; Liu et al., 2017). Thus, we expected prenatal PFAS to have a higher potential for neurotoxic impacts in males compared to females. Nonetheless, some of our observations are in line with results from other epidemiological studies. A smaller study from the Netherlands found that higher prenatal PFOA exposure was related to less externalizing problems, evaluated with the Child Behavior Checklist (CBCL), in boys only at the age of 18

months, and in girls only, prenatal Σ PFAS was associated with more externalizing problems ($n = 76$) (Quaak et al., 2016). Another Chinese study among 4-year-old children found that most gestational PFAS, including PFOA and PFOS, were associated with more personal-social skills problems assessed with the Ages and Stages Questionnaires mainly among girls ($n = 533$) (Niu, Liang et al. 2019). Furthermore, a Japanese study found second-trimester PFOA to be associated with neurodevelopmental delays, assessed with the Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) at the age of six months in female infants only ($n = 173$) (Goudarzi et al., 2016). At last, a meta-analysis that included nine European birth cohorts found that early-life exposure to PFAS may be associated with an increased prevalence of ADHD in girls only ($n = 4826$) (Forns et al., 2020). On the other hand, some studies reported adverse associations predominantly in boys. Sex-stratified analyses revealed that, in boys but not girls, PFOS was positively associated with SRS scores (Braun et al., 2014), and PFHxS was associated with greater SDQ scores (Harris et al., 2021). At last, other studies found no evidence of sex-specific associations between prenatal PFAS and neurobehavioral outcomes (Ames et al., 2023; Liew et al., 2015; Oulhote et al., 2016).

To date, the underlying mechanisms explaining the influence of PFAS exposure on neurodevelopment remain unclear. One possible explanation behind the sex-specific associations observed in our study may be related to PFAS' well documented impact on the balance of prenatal thyroid hormones (TH) (Boesen et al., 2020; Kato et al., 2016; Kim et al., 2011). Fetal brain maturation, particularly during the first weeks of gestation, depends on adequate supply of maternal TH (de Escobar et al., 2004). Even subtle deficits may lead to neurodevelopmental impairments (Moog et al., 2017; Patel et al., 2011). Some evidence suggests that prenatal PFAS are associated with increases in maternal and fetal TH in pregnancies with male babies, but not female babies (Aimuzi et al., 2019; Itoh et al., 2019). It is therefore possible that the neurotoxic effects of PFAS are offset by the increase in TH, hence the protective associations observed in boys. However, it is important to mention that other studies analyzing the relationship between PFAS exposure and prenatal TH concentrations have instead found positive associations in female babies and negative associations in male babies (Xiao et al., 2020), or no difference between the sexes (Kato et al., 2016). As such, further research is needed to understand the differences observed between boys and girls.

The lack of consensus in the literature may be partially explained by the differences in PFAS concentrations measured across birth cohorts. Compared to maternal PFAS concentrations found in other studies, exposure levels tended to be lower in the MIREC cohort. In the present study, the median concentrations of PFOA, PFOS and PFHxS measured in maternal blood were 1.70, 4.50 and 1.00 µg/L respectively. In contrast, examples of the median concentrations for the compounds in the same order were 5.4, 13.2 and 2.4 µg/L in the HOME cohort (Vuong et al., 2021), and 3.19, 27.43 and 4.43 µg/L in the Faroese cohort (Oulhote et al., 2016). The differences in the age of children's behavioral assessments (toddlers vs preschool vs school-age) and the diversity of questionnaires used across studies (SDQ, CBCL, SRS, BASC-2) may also account for the lack of consistency.

The strengths of our study include its longitudinal design, which allowed to prospectively assess the suspected impact of gestational PFAS exposure on children's neurobehavioral outcomes. Compared to other studies investigating the same research question, the larger sample size of our cohort and the inclusion of broad covariates in our models constitute added strengths. To evaluate child behaviour, we administered the BASC-2 and the SRS-2, which are well-validated and standardized questionnaires often used in the field of neurotoxicology (Braun et al., 2017; McGuinn et al., 2020; Vuong et al., 2021). These assessments, as opposed to clinical diagnosis, allow to detect more subtle sub-clinical symptoms. This study also investigated the relationship between the sum of prenatal PFAS exposure and subsequent behavioral problems, as opposed to individual PFAS solely, which is what is frequently observed in PFAS studies.

Our results may not be generalizable to other populations, as compared to the general Canadian population, the mothers included in the MIREC cohort tended to be older, with higher income and education levels, and were predominantly white. We also cannot exclude the possibility that significant associations might have appeared in this study by chance due to multiple testing, such as the association between PFHxS and increased atypical behaviours, which has not been observed in other studies to our knowledge. Finally, as the levels of maternal PFAS concentrations measured in our cohort were low compared to other cohorts as discussed above, this may have been insufficient to detect significant associations.

5.7 Conclusion

In summary, the associations between prenatal PFAS exposure and children's neurobehavioral and social development were largely null. However, gender-stratified analyses revealed a slight pattern of adverse risks among girls, and a protective association in boys.

5.8 References

- Ahrens, L. (2011). Polyfluoroalkyl Compounds in the Aquatic Environment: A Review of Their Occurrence and Fate. *J Environ Monit*, *13*(1), 20-31. doi:10.1039/c0em00373e
- Aimuzi, R., Luo, K., Chen, Q., Wang, H., Feng, L., Ouyang, F., & Zhang, J. (2019). Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances and Fetal Thyroid Hormone Levels in Umbilical Cord Blood among Newborns by Prelabor Caesarean Delivery. *Environ Int*, *130*, 104929. doi:10.1016/j.envint.2019.104929
- Ames, J. L., Burjak, M., Avalos, L. A., Braun, J. M., Bulka, C. M., Croen, L. A., . . . program collaborators for Environmental influences on Child Health, O. (2023). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Childhood Autism-Related Outcomes. *Epidemiology*, *34*(3), 450-459. doi:10.1097/EDE.0000000000001587
- Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C. L., Lupien, N., . . . Ouellet, E. (2013). Cohort Profile: The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals Research Platform. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *27*(4), 415-425. doi:10.1111/ppe.12061
- Bischel, H. N., Macmanus-Spencer, L. A., & Luthy, R. G. (2010). Noncovalent Interactions of Long-Chain Perfluoroalkyl Acids with Serum Albumin. *Environ Sci Technol*, *44*(13), 5263-5269. doi:10.1021/es101334s
- Bjorvang, R. D., Vinnars, M. T., Papadogiannakis, N., Gidlof, S., Mamsen, L. S., Mucs, D., . . . Damdimopoulou, P. (2021). Mixtures of Persistent Organic Pollutants Are Found in Vital Organs of Late Gestation Human Fetuses. *Chemosphere*, *283*, 131125. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.131125
- Boesen, S. A. H., Long, M., Wielsoe, M., Mustieles, V., Fernandez, M. F., & Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2020). Exposure to Perfluoroalkyl Acids and Foetal and Maternal Thyroid Status: A Review. *Environ Health*, *19*(1), 107. doi:10.1186/s12940-020-00647-1
- Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Just, A. C., Yolton, K., Calafat, A. M., Sjodin, A., . . . Lanphear, B. P. (2014). Gestational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Reciprocal Social, Repetitive, and Stereotypic Behaviors in 4- and 5-Year-Old Children: The Home Study. *Environ Health Perspect*, *122*(5), 513-520. doi:10.1289/ehp.1307261
- Braun, J. M., Muckle, G., Arbuckle, T., Bouchard, M. F., Fraser, W. D., Ouellet, E., . . . Lanphear, B. P. (2017). Associations of Prenatal Urinary Bisphenol a Concentrations with Child Behaviors and Cognitive Abilities. *Environ Health Perspect*, *125*(6), 067008. doi:10.1289/EHP984
- Brown-Leung, J. M., & Cannon, J. R. (2022). Neurotransmission Targets of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Neurotoxicity: Mechanisms and Potential Implications for Adverse Neurological Outcomes. *Chem Res Toxicol*, *35*(8), 1312-1333. doi:10.1021/acs.chemrestox.2c00072

- Bruni, T. P. (2014). Test Review: Social Responsiveness Scale—Second Edition (Srs-2). *J Psychoeduc Assess*, 32(4), 365-369. doi:10.1177/0734282913517525
- Buck, R. C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J. M., Cousins, I. T., de Voogt, P., . . . van Leeuwen, S. P. (2011). Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in the Environment: Terminology, Classification, and Origins. *Integr Environ Assess Manag*, 7(4), 513-541. doi:10.1002/ieam.258
- Caldwell, B. M., & Bradley, R. H. (2001). *Home Inventory and Administration Manual* (3rd ed ed.): University of Arkansas for Medical Sciences and University of Arkansas at Little Rock.
- Cao, Y., & Ng, C. (2021). Absorption, Distribution, and Toxicity of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in the Brain: A Review. *Environ Sci Process Impacts*, 23(11), 1623-1640. doi:10.1039/d1em00228g
- de Escobar, G. M., Obregon, M. J., & del Rey, F. E. (2004). Maternal Thyroid Hormones Early in Pregnancy and Fetal Brain Development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 18(2), 225-248. doi:10.1016/j.beem.2004.03.012
- Domingo, J. L., & Nadal, M. (2019). Human Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) through Drinking Water: A Review of the Recent Scientific Literature. *Environ Res*, 177, 108648. doi:10.1016/j.envres.2019.108648
- Fei, C., & Olsen, J. (2011). Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Behavioral or Coordination Problems at Age 7 Years. *Environ Health Perspect*, 119(4), 573-578. doi:10.1289/ehp.1002026
- Fisher, M., Arbuckle, T. E., Liang, C. L., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, W. G., . . . 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(1), 59. doi:10.1186/s12940-016-0143-y
- Forns, J., Verner, M. A., Iszatt, N., Nowack, N., Bach, C. C., Vrijheid, M., . . . Eggesbo, M. (2020). Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (Pfas) and Adhd: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect*, 128(5), 57002. doi:10.1289/EHP5444
- Forsthuber, M., Kaiser, A. M., Granitzer, S., Hassl, I., Hengstschlager, M., Stangl, H., & Gundacker, C. (2020). Albumin Is the Major Carrier Protein for Pfos, Pfoa, Pfhxs, Pfna and Pfda in Human Plasma. *Environ Int*, 137, 105324. doi:10.1016/j.envint.2019.105324
- Gluge, J., Scheringer, M., Cousins, I. T., DeWitt, J. C., Goldenman, G., Herzke, D., . . . Wang, Z. (2020). An Overview of the Uses of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas). *Environ Sci Process Impacts*, 22(12), 2345-2373. doi:10.1039/d0em00291g

- Goudarzi, H., Nakajima, S., Ikeno, T., Sasaki, S., Kobayashi, S., Miyashita, C., . . . Kishi, R. (2016). Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Neurodevelopment in Early Infancy: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ*, *541*, 1002-1010. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.10.017
- Gutzkow, K. B., Haug, L. S., Thomsen, C., Sabaredzovic, A., Becher, G., & Brunborg, G. (2012). Placental Transfer of Perfluorinated Compounds Is Selective--a Norwegian Mother and Child Sub-Cohort Study. *Int J Hyg Environ Health*, *215*(2), 216-219. doi:10.1016/j.ijheh.2011.08.011
- Hamid, H., Li, L. Y., & Grace, J. R. (2018). Review of the Fate and Transformation of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in Landfills. *Environ Pollut*, *235*, 74-84. doi:10.1016/j.envpol.2017.12.030
- Harris, M. H., Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Calafat, A. M., Bellinger, D. C., Webster, T. F., . . . Sagiv, S. K. (2021). Prenatal and Childhood Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) and Child Executive Function and Behavioral Problems. *Environ Res*, *202*, 111621. doi:10.1016/j.envres.2021.111621
- Health Canada. (2023). *Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in Canadians*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/human-biomonitoring-resources/per-polyfluoroalkyl-substances-canadians.html>
- Horikoshi, T., Nishimura, T., Nomura, Y., Iwabuchi, T., Itoh, H., Takizawa, T., & Tsuchiya, K. J. (2021). Umbilical Cord Serum Concentrations of Perfluorooctane Sulfonate, Perfluorooctanoic Acid, and the Body Mass Index Changes from Birth to 5 1/2 Years of Age. *Sci Rep*, *11*(1), 19789. doi:10.1038/s41598-021-99174-3
- Hoyer, B. B., Bonde, J. P., Tottenborg, S. S., Ramlau-Hansen, C. H., Lindh, C., Pedersen, H. S., & Toft, G. (2018). Exposure to Perfluoroalkyl Substances During Pregnancy and Child Behaviour at 5 to 9 Years of Age. *Horm Behav*, *101*, 105-112. doi:10.1016/j.yhbeh.2017.11.007
- Hoyer, B. B., Ramlau-Hansen, C. H., Obel, C., Pedersen, H. S., Hernik, A., Ogniev, V., . . . Toft, G. (2015). Pregnancy Serum Concentrations of Perfluorinated Alkyl Substances and Offspring Behaviour and Motor Development at Age 5-9 Years--a Prospective Study. *Environ Health*, *14*(1), 2. doi:10.1186/1476-069X-14-2
- Itoh, S., Araki, A., Miyashita, C., Yamazaki, K., Goudarzi, H., Minatoya, M., . . . Kishi, R. (2019). Association between Perfluoroalkyl Substance Exposure and Thyroid Hormone/Thyroid Antibody Levels in Maternal and Cord Blood: The Hokkaido Study. *Environ Int*, *133*(Pt A), 105139. doi:10.1016/j.envint.2019.105139
- Jedynak, P., Maitre, L., Guxens, M., Gutzkow, K. B., Julvez, J., Lopez-Vicente, M., . . . Philippat, C. (2021). Prenatal Exposure to a Wide Range of Environmental Chemicals and Child

- Behaviour between 3 and 7 Years of Age - an Exposome-Based Approach in 5 European Cohorts. *Sci Total Environ*, 763, 144115. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.144115
- Jian, J. M., Guo, Y., Zeng, L., Liang-Ying, L., Lu, X., Wang, F., & Zeng, E. Y. (2017). Global Distribution of Perfluorochemicals (Pfc) in Potential Human Exposure Source-a Review. *Environ Int*, 108, 51-62. doi:10.1016/j.envint.2017.07.024
- Kato, S., Itoh, S., Yuasa, M., Baba, T., Miyashita, C., Sasaki, S., . . . Kishi, R. (2016). Association of Perfluorinated Chemical Exposure in Utero with Maternal and Infant Thyroid Hormone Levels in the Sapporo Cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health. *Environ Health Prev Med*, 21(5), 334-344. doi:10.1007/s12199-016-0534-2
- Kim, S., Choi, K., Ji, K., Seo, J., Kho, Y., Park, J., . . . Giesy, J. P. (2011). Trans-Placental Transfer of Thirteen Perfluorinated Compounds and Relations with Fetal Thyroid Hormones. *Environ Sci Technol*, 45(17), 7465-7472. doi:10.1021/es202408a
- Kim, S. J., Heo, S. H., Lee, D. S., Hwang, I. G., Lee, Y. B., & Cho, H. Y. (2016). Gender Differences in Pharmacokinetics and Tissue Distribution of 3 Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in Rats. *Food Chem Toxicol*, 97, 243-255. doi:10.1016/j.fct.2016.09.017
- Lee, L., & Helsel, D. (2005). Statistical Analysis of Water-Quality Data Containing Multiple Detection Limits: S-Language Software for Regression on Order Statistics. *Comput and Geosci*, 31(10), 1241-1248. doi:10.1016/j.cageo.2005.03.012
- Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C. H., Tallving, P., & Jakobsson, K. (2018). Half-Lives of Pfos, Pfhxs and Pfoa after End of Exposure to Contaminated Drinking Water. *Occup Environ Med*, 75(1), 46-51. doi:10.1136/oemed-2017-104651
- Liew, Z., Ritz, B., von Ehrenstein, O. S., Bech, B. H., Nohr, E. A., Fei, C., . . . Olsen, J. (2015). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Childhood Autism in Association with Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances: A Nested Case-Control Study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*, 123(4), 367-373. doi:10.1289/ehp.1408412
- Liu, Y., Li, A., Buchanan, S., & Liu, W. (2020). Exposure Characteristics for Congeners, Isomers, and Enantiomers of Perfluoroalkyl Substances in Mothers and Infants. *Environ Int*, 144, 106012. doi:10.1016/j.envint.2020.106012
- Liu, Y., Su, J., van Dam, R. M., Prem, K., Hoong, J. Y. S., Zou, L., . . . Ong, C. N. (2017). Dietary Predictors and Plasma Concentrations of Perfluorinated Alkyl Acids in a Singapore Population. *Chemosphere*, 171, 617-624. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.12.107
- Long, M., Ghisari, M., Kjeldsen, L., Wielsoe, M., Norgaard-Pedersen, B., Mortensen, E. L., . . . Bonfeld-Jorgensen, E. C. (2019). Autism Spectrum Disorders, Endocrine Disrupting Compounds, and Heavy Metals in Amniotic Fluid: A Case-Control Study. *Mol Autism*, 10(1), 1. doi:10.1186/s13229-018-0253-1

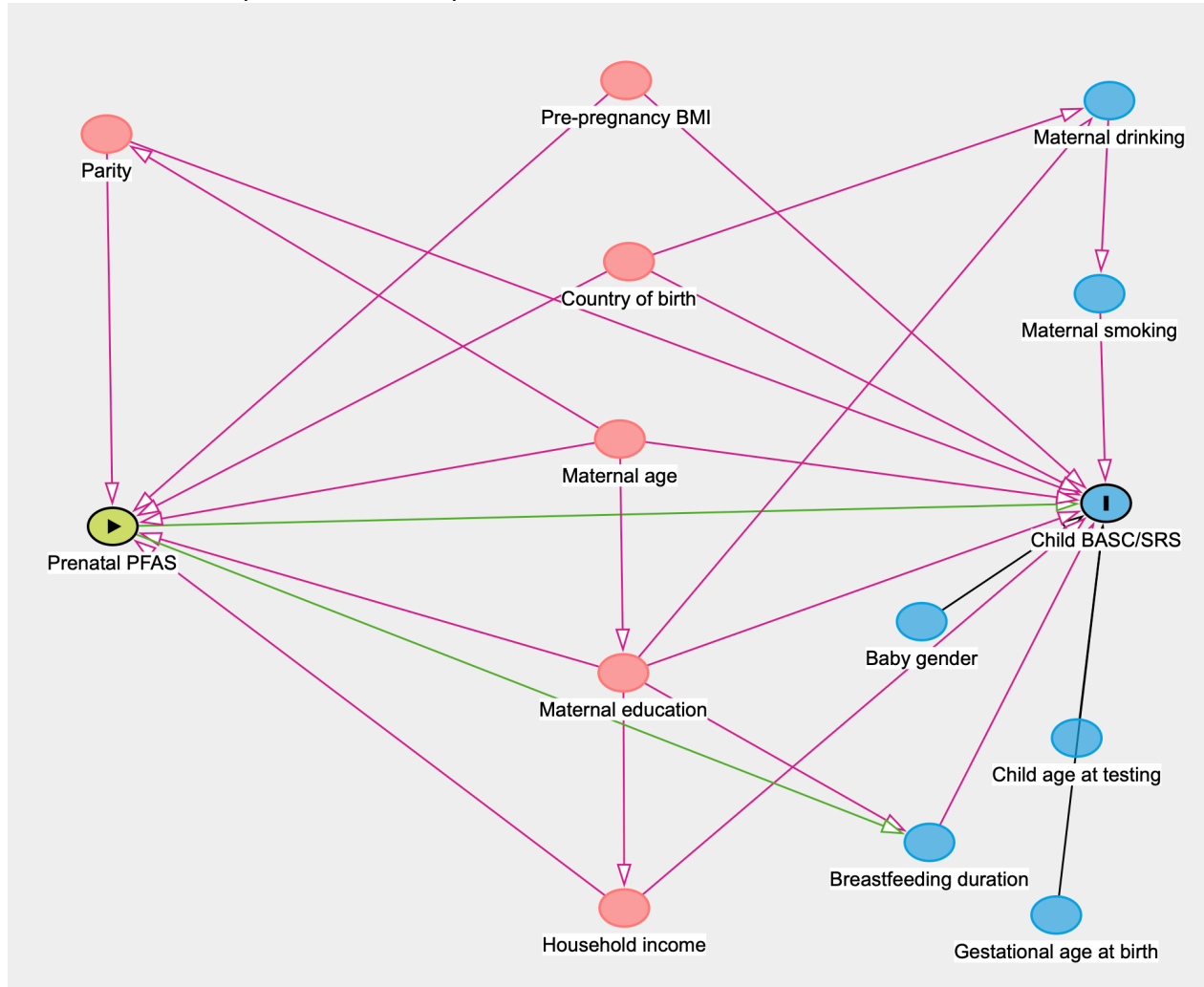
- Lyall, K., Yau, V. M., Hansen, R., Kharrazi, M., Yoshida, C. K., Calafat, A. M., . . . Croen, L. A. (2018). Prenatal Maternal Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect*, *126*(1), 017001. doi:10.1289/EHP1830
- Mamsen, L. S., Bjorvang, R. D., Mucs, D., Vinnars, M. T., Papadogiannakis, N., Lindh, C. H., . . . Damdimopoulou, P. (2019). Concentrations of Perfluoroalkyl Substances (Pfass) in Human Embryonic and Fetal Organs from First, Second, and Third Trimester Pregnancies. *Environ Int*, *124*, 482-492. doi:10.1016/j.envint.2019.01.010
- Manzano-Salgado, C. B., Casas, M., Lopez-Espinosa, M. J., Ballester, F., Basterrechea, M., Grimalt, J. O., . . . Vrijheid, M. (2015). Transfer of Perfluoroalkyl Substances from Mother to Fetus in a Spanish Birth Cohort. *Environ Res*, *142*, 471-478. doi:10.1016/j.envres.2015.07.020
- McGuinn, L. A., Bellinger, D. C., Colicino, E., Coull, B. A., Just, A. C., Kloog, I., . . . Horton, M. K. (2020). Prenatal Pm(2.5) Exposure and Behavioral Development in Children from Mexico City. *Neurotoxicology*, *81*, 109-115. doi:10.1016/j.neuro.2020.09.036
- Milley, S. A., Koch, I., Fortin, P., Archer, J., Reynolds, D., & Weber, K. P. (2018). Estimating the Number of Airports Potentially Contaminated with Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances from Aqueous Film Forming Foam: A Canadian Example. *J Environ Manage*, *222*, 122-131. doi:10.1016/j.jenvman.2018.05.028
- Moog, N. K., Entringer, S., Heim, C., Wadhwa, P. D., Kathmann, N., & Buss, C. (2017). Influence of Maternal Thyroid Hormones During Gestation on Fetal Brain Development. *Neuroscience*, *342*, 68-100. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.09.070
- Niu, J., Liang, H., Tian, Y., Yuan, W., Xiao, H., Hu, H., . . . Miao, M. (2019). Prenatal Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances and Neuropsychological Development in Children at Four Years of Age. *Environ Health*, *18*(1), 53. doi:10.1186/s12940-019-0493-3
- O'Hagan, D. (2008). Understanding Organofluorine Chemistry. An Introduction to the C-F Bond. *Chem Soc Rev*, *37*(2), 308-319. doi:10.1039/b711844a
- Ode, A., Kallen, K., Gustafsson, P., Rylander, L., Jonsson, B. A., Olofsson, P., . . . Rignell-Hydbom, A. (2014). Fetal Exposure to Perfluorinated Compounds and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Childhood. *PLoS One*, *9*(4), e95891. doi:10.1371/journal.pone.0095891
- Oh, J., Bennett, D. H., Calafat, A. M., Tancredi, D., Roa, D. L., Schmidt, R. J., . . . Shin, H. M. (2021). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Autism Spectrum Disorder in the Marbles Study. *Environ Int*, *147*, 106328. doi:10.1016/j.envint.2020.106328

- Olsen, G. W., Burris, J. M., Ehresman, D. J., Froehlich, J. W., Seacat, A. M., Butenhoff, J. L., & Zobel, L. R. (2007). Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environ Health Perspect*, *115*(9), 1298-1305. doi:10.1289/ehp.10009
- Oulhote, Y., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2016). Behavioral Difficulties in 7-Year Old Children in Relation to Developmental Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances. *Environ Int*, *97*, 237-245. doi:10.1016/j.envint.2016.09.015
- Panieri, E., Baralic, K., Djukic-Cosic, D., Buha Djordjevic, A., & Saso, L. (2022). Pfas Molecules: A Major Concern for the Human Health and the Environment. *Toxics*, *10*(2). doi:10.3390/toxics10020044
- Patel, J., Landers, K., Li, H., Mortimer, R. H., & Richard, K. (2011). Thyroid Hormones and Fetal Neurological Development. *J Endocrinol*, *209*(1), 1-8. doi:10.1530/JOE-10-0444
- Perez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., Fabrega, F., Domingo, J. L., Barcelo, D., & Farre, M. (2013). Accumulation of Perfluoroalkyl Substances in Human Tissues. *Environ Int*, *59*, 354-362. doi:10.1016/j.envint.2013.06.004
- Piekarski, D. J., Diaz, K. R., & McNerney, M. W. (2020). Perfluoroalkyl Chemicals in Neurological Health and Disease: Human Concerns and Animal Models. *Neurotoxicology*, *77*, 155-168. doi:10.1016/j.neuro.2020.01.001
- Prevedouros, K., Cousins, I. T., Buck, R. C., & Korzeniowski, S. H. (2006). Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol*, *40*(1), 32-44. doi:10.1021/es0512475
- Quaak, I., de Cock, M., de Boer, M., Lamoree, M., Leonards, P., & van de Bor, M. (2016). Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Behavioral Development in Children. *Int J Environ Res Public Health*, *13*(5). doi:10.3390/ijerph13050511
- Reynolds, C. R. (2010). Behavior Assessment System for Children. In *The Corsini Encyclopedia of Psychology* (pp. 1-2).
- Rivera-Nunez, Z., Kinkade, C. W., Khoury, L., Brunner, J., Murphy, H., Wang, C., . . . Barrett, E. S. (2023). Prenatal Perfluoroalkyl Substances Exposure and Maternal Sex Steroid Hormones across Pregnancy. *Environ Res*, *220*, 115233. doi:10.1016/j.envres.2023.115233
- Shin, H. M., Bennett, D. H., Calafat, A. M., Tancredi, D., & Hertz-Picciotto, I. (2020). Modeled Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Child Autism Spectrum Disorder: A Case-Control Study. *Environ Res*, *186*, 109514. doi:10.1016/j.envres.2020.109514

- Skogheim, T. S., Weyde, K. V. F., Aase, H., Engel, S. M., Suren, P., Oie, M. G., . . . Villanger, G. D. (2021). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) and Associations with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Children. *Environ Res*, *202*, 111692. doi:10.1016/j.envres.2021.111692
- Starnes, H. M., Rock, K. D., Jackson, T. W., & Belcher, S. M. (2022). A Critical Review and Meta-Analysis of Impacts of Per- and Polyfluorinated Substances on the Brain and Behavior. *Front Toxicol*, *4*, 881584. doi:10.3389/ftox.2022.881584
- Szilagyi, J. T., Avula, V., & Fry, R. C. (2020). Perfluoroalkyl Substances (Pfas) and Their Effects on the Placenta, Pregnancy, and Child Development: A Potential Mechanistic Role for Placental Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (Ppars). *Curr Environ Health Rep*, *7*(3), 222-230. doi:10.1007/s40572-020-00279-0
- Tittlemier, S. A., Pepper, K., Seymour, C., Moisey, J., Bronson, R., Cao, X.-L., & Dabeka, R. W. (2007). Dietary Exposure of Canadians to Perfluorinated Carboxylates and Perfluorooctane Sulfonate Via Consumption of Meat, Fish, Fast Foods, and Food Items Prepared in Their Packaging. *J Agric Food Chem*, *55*(8), 3203-3210. doi:10.1021/jf0634045
- Vuong, A. M., Webster, G. M., Yolton, K., Calafat, A. M., Muckle, G., Lanphear, B. P., & Chen, A. (2021). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) and Neurobehavior in Us Children through 8 Years of Age: The Home Study. *Environ Res*, *195*, 110825. doi:10.1016/j.envres.2021.110825
- Wang, X., Li, B., Zhao, W. D., Liu, Y. J., Shang, D. S., Fang, W. G., & Chen, Y. H. (2011). Perfluorooctane Sulfonate Triggers Tight Junction "Opening" in Brain Endothelial Cells Via Phosphatidylinositol 3-Kinase. *Biochem Biophys Res Commun*, *410*(2), 258-263. doi:10.1016/j.bbrc.2011.05.128
- Winchell, L. J., Ross, J. J., Wells, M. J. M., Fonoll, X., Norton, J. W., Jr., & Bell, K. Y. (2021). Per- and Polyfluoroalkyl Substances Thermal Destruction at Water Resource Recovery Facilities: A State of the Science Review. *Water Environ Res*, *93*(6), 826-843. doi:10.1002/wer.1483
- Xiao, C., Grandjean, P., Valvi, D., Nielsen, F., Jensen, T. K., Weihe, P., & Oulhote, Y. (2020). Associations of Exposure to Perfluoroalkyl Substances with Thyroid Hormone Concentrations and Birth Size. *J Clin Endocrinol Metab*, *105*(3), 735-745. doi:10.1210/clinem/dgz147
- Zheng, G., Boor, B. E., Schreder, E., & Salamova, A. (2020). Indoor Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in the Childcare Environment. *Environ Pollut*, *258*, 113714. doi:10.1016/j.envpol.2019.113714

5.9 Supplemental material

Supplemental Figure 1. Directed acyclic graph depicting the relationship between potential confounders, prenatal PFAS exposure and child neurobehavioral outcomes.



Supplemental Table 1. Spearman correlation coefficients for PFAS^a

PFAS (µg/L)	PFOA	PFOS
PFOA	-	-
PFOS	0.57	-
PFHxS	0.52	0.55

^aAll coefficient p-values < 0.0001

Abbreviations : PFAS = perfluoroalkyl substances; PFOA = perfluorooctanoic acid; PFOS = perfluorooctanesulfonic acid, PFHxS = perfluorohexanesulphonic acid.

Supplemental Table 2. Sensitivity analysis of the associations between log2-transformed maternal PFAS chemicals and children's BASC-2 scores stratified by gender

	Overall β (95% CI)	Female β (95% CI)	Male β (95% CI)	PFAS*gender p-value
PFOA				
BASC-2 Summary Scales				
BSI	-0.38 (-1.15, 0.40)	0.46 (-0.68, 1.60)	-1.09 (-2.16, -0.02)	0.245
Externalizing Problems	-0.65 (-1.58, 0.27)	0.34 (-1.05, 1.73)	-1.50 (-2.72, -0.28)	0.127
Internalizing Problems	-0.18 (-1.15, 0.79)	0.12 (-1.34, 1.58)	-0.37 (-1.70, 0.96)	0.679
BASC-2 Clinical Scales				
Hyperactivity	-0.08 (-1.00, 0.83)	1.04 (-0.27, 2.36)	-1.03 (-2.29, 0.23)	0.078
Aggression	-1.15 (-2.15, -0.15)	-0.44 (-1.98, 1.11)	-1.75 (-3.06, -0.44)	0.359
Anxiety	0.56 (-0.54, 1.66)	1.53 (-0.06, 3.11)	-0.12 (-1.67, 1.43)	0.367
Depression	-0.57 (-1.53, 0.40)	-0.34 (-1.83, 1.15)	-0.83 (-2.10, 0.44)	0.667
Somatization	-0.22 (-1.24, 0.79)	-0.40 (-1.89, 1.10)	0.03 (-1.40, 1.46)	0.821
Atypicality	-0.05 (-0.97, 0.87)	0.91 (-0.47, 2.28)	-0.78 (-2.05, 0.49)	0.249
Withdrawal	0.24 (-0.78, 1.27)	0.68 (-0.84, 2.21)	-0.29 (-1.70, 1.11)	0.855
Attention Problems	0.00 (-0.40, 0.41)	-0.22 (-0.78, 0.34)	0.22 (-0.37, 0.81)	0.679
Social Skills	0.41 (-0.40, 1.22)	0.29 (-0.91, 1.48)	0.70 (-0.39, 1.78)	0.973
PFOS				
BASC-2 Summary Scales				
BSI	-0.14 (-0.93, 0.65)	-0.01 (-1.17, 1.16)	-0.22 (-1.32, 0.87)	0.883

Externalizing Problems	-0.21 (-1.15, 0.73)	0.57 (-0.85, 1.99)	-0.76 (-2.01, 0.49)	0.257
Internalizing Problems	-0.17 (-1.16, 0.82)	-0.76 (-2.25, 0.73)	0.16 (-1.19, 1.51)	0.594
BASC-2 Clinical Scales				
Hyperactivity	-0.08 (-1.01, 0.86)	0.11 (-1.24, 1.46)	-0.17 (-1.46, 1.11)	0.888
Aggression	-0.34 (-1.36, 0.68)	0.84 (-0.29, 1.97)	-1.26 (-2.60, 0.08)	0.075
Anxiety	0.10 (-1.02, 1.22)	-0.06 (-1.70, 1.59)	0.13 (-1.44, 1.70)	0.862
Depression	-0.24 (-1.22, 0.74)	-0.34 (-1.86, 1.19)	-0.33 (-1.62, 0.96)	0.843
Somatization	0.10 (-0.93, 1.14)	-0.42 (-1.95, 1.10)	0.49 (-0.96, 1.93)	0.595
Atypicality	0.06 (-0.87, 1.00)	0.20 (-1.20, 1.61)	0.07 (-1.21, 1.36)	0.745
Withdrawal	-0.01 (-1.05, 1.03)	-0.24 (-1.79, 1.31)	0.08 (-1.34, 1.50)	0.434
Attention Problems	-0.10 (-0.51, 0.31)	-0.60 (-1.17, -0.04)	0.32 (-0.27, 0.92)	0.071
Social Skills	-0.26 (-1.08, 0.57)	-0.53 (-1.75, 0.69)	-0.07 (-1.17, 1.03)	0.917
PFHxS				
BASC-2 Summary Scales				
BSI	0.41 (-0.17, 0.99)	0.33 (-0.47, 1.12)	0.45 (-0.40, 1.29)	0.607
Externalizing Problems	0.34 (-0.35, 1.03)	0.25 (-0.72, 1.22)	0.43 (-0.54, 1.39)	0.660
Internalizing Problems	0.07 (-0.66, 0.79)	-0.45 (-1.48, 0.58)	0.43 (-0.62, 1.48)	0.534
BASC-2 Clinical Scales				
Hyperactivity	0.37 (-0.31, 1.05)	0.01 (-0.92, 0.93)	0.71 (-0.28, 1.69)	0.254
Aggression	0.24 (-0.50, 0.99)	0.46 (-0.62, 1.53)	0.04 (-1.00, 1.08)	0.763
Anxiety	0.28 (-0.54, 1.10)	0.17 (-0.95, 1.28)	0.26 (-0.95, 1.48)	0.969
Depression	0.05 (-0.67, 0.76)	-0.29 (-1.34, 0.75)	0.21 (-0.79, 1.20)	0.676
Somatization	-0.23 (-0.99, 0.53)	-0.88 (-1.93, 0.17)	0.35 (-0.76, 1.47)	0.310
Atypicality	1.00 (0.32, 1.68)	1.04 (0.08, 1.99)	1.00 (0.02, 1.99)	0.729
Withdrawal	0.49 (-0.26, 1.25)	0.67 (-0.39, 1.73)	0.21 (-0.89, 1.31)	0.932
Attention Problems	-0.06 (-0.36, 0.24)	-0.42 (-0.81, -0.02)	0.33 (-0.13, 0.79)	0.050

Social Skills	-0.04 (-0.64, 0.56)	0.30 (-0.55, 1.14)	-0.35 (-1.20, 0.50)	0.169
∑ PFAS				
BASC-2 Summary Scales				
BSI	-0.04 (-0.91, 0.83)	0.34 (-0.94, 1.61)	-0.33 (-1.53, 0.86)	0.840
Externalizing Problems	-0.26 (-1.30, 0.77)	0.57 (-0.99, 2.13)	-0.89 (-2.25, 0.48)	0.293
Internalizing Problems	-0.19 (-1.28, 0.89)	-0.81 (-2.45, 0.83)	0.19 (-1.29, 1.67)	0.610
BASC-2 Clinical Scales				
Hyperactivity	0.02 (-1.01, 1.04)	0.32 (-1.17, 1.80)	-0.20 (-1.60, 1.21)	0.806
Aggression	-0.53 (-1.65, 0.59)	0.75 (-0.98, 2.48)	-1.48 (-2.94, -0.02)	0.121
Anxiety	0.37 (-0.86, 1.60)	0.51 (-1.29, 2.31)	0.21 (-1.51, 1.93)	0.918
Depression	-0.34 (-1.41, 0.74)	-0.46 (-2.13, 1.22)	-0.43 (-1.84, 0.99)	0.870
Somatization	-0.15 (-1.29, 0.98)	-0.98 (-2.65, 0.70)	0.51 (-1.07, 2.09)	0.409
Atypicality	0.52 (-0.51, 1.54)	1.04 (-0.49, 2.58)	0.22 (-1.18, 1.63)	0.841
Withdrawal	0.31 (-0.83, 1.45)	0.52 (-1.19, 2.22)	-0.00 (-1.56, 1.55)	0.747
Attention Problems	-0.11 (-0.56, 0.34)	-0.70 (-1.32, -0.08)	0.40 (-0.25, 1.05)	0.075
Social Skills	-0.01 (-0.91, 0.89)	-0.09 (-1.43, 1.25)	0.09 (-1.12, 1.29)	0.777

All models adjusted for: Maternal age, pre-pregnancy body mass index, parity, education level, household income, country of birth and HOME Total T-Score.. Associations in bold are significant.

Abbreviations: BASC-2 = Behavioral Assessment System for Children–2; BSI = Behavioral Symptoms Index; PFAS = perfluoroalkyl substances; PFOA = perfluorooctanoic acid; PFOS = perfluorooctanesulfonic acid, PFHxS = perfluorohexanesulphonic acid.

Positive coefficients for the BASC-2 Summary and Clinical scales indicate that PFAS concentrations are associated with more behavioral problems, apart from the Social skills scale, where lower scores are indicative of deficits.

Supplemental Table 3. Sensitivity analysis of the associations between log2-transformed maternal PFAS chemicals and children’s SRS-2 scores stratified by gender

	Overall β (95% CI)	Female β (95% CI)	Male β (95% CI)	PFAS*gender p-value
PFOA				
Social Awareness	-0.66 (-1.55, 0.24)	-0.31 (-1.53, 0.90)	-1.08 (-2.41, 0.25)	0.794
Social Cognition	0.17 (-0.53, 0.87)	0.65 (-0.32, 1.62)	-0.21 (-1.23, 0.81)	0.522
Social Communication	-0.30 (-1.00, 0.39)	-0.02 (-0.97, 0.94)	-0.51 (-1.50, 0.49)	0.666
Social Motivation	-0.64 (-1.49, 0.21)	-0.60 (-1.86, 0.66)	-0.69 (-1.84, 0.47)	0.263
Restricted Interests	-0.25 (-1.03, 0.52)	0.28 (-0.76, 1.33)	-0.66 (-1.79, 0.46)	0.932
DSM-Social Communication	-0.39 (-1.08, 0.29)	-0.09 (-1.00, 0.82)	-0.66 (-1.66, 0.35)	0.976
DSM Restricted Interests	-0.26 (-1.04, 0.51)	0.27 (-0.78, 1.32)	-0.66 (-1.79, 0.46)	0.942
SRS Total	-0.33 (-1.02, 0.35)	0.02 (-0.90, 0.94)	-0.62 (-1.63, 0.38)	0.934
PFOS				
Social Awareness	0.23 (-0.69, 1.15)	0.63 (-0.61, 1.87)	-0.09 (-1.45, 1.27)	0.638
Social Cognition	0.50 (-0.22, 1.21)	0.44 (-0.55, 1.43)	0.54 (-0.49, 1.58)	0.847
Social Communication	-0.15 (-0.86, 0.56)	-0.04 (-1.01, 0.93)	-0.26 (-1.28, 0.76)	0.537
Social Motivation	-1.07 (-1.93, -0.20)	1.39 (-2.67, -0.11)	-0.87 (-2.05, 0.30)	0.362
Restricted Interests	-0.49 (-1.28, 0.30)	-0.38 (-1.45, 0.70)	-0.54 (-1.69, 0.61)	0.924
DSM-Social Communication	-0.19 (-0.89, 0.51)	-0.18 (-1.11, 0.75)	-0.22 (-1.25, 0.80)	0.996
DSM Restricted Interests	-0.48 (-1.28, 0.31)	-0.37 (-1.44, 0.70)	-0.54 (-1.69, 0.61)	0.935
SRS Total	-0.22 (-0.93, 0.48)	-0.20 (-1.15, 0.74)	-0.25 (-1.27, 0.78)	0.981
PFHxS				
Social Awareness	0.29 (-0.38, 0.95)	0.30 (-0.56, 1.15)	0.18 (-0.86, 1.21)	0.944
Social Cognition	0.46 (-0.06, 0.98)	0.75 (0.06, 1.43)	0.10 (-0.69, 0.89)	0.127
Social Communication	0.10 (-0.42, 0.62)	0.20 (-0.47, 0.88)	-0.10 (-0.87, 0.68)	0.313
Social Motivation	0.08 (-0.56, 0.71)	0.04 (-0.85, 0.93)	-0.01 (-0.91, 0.89)	0.860

Restricted Interests	0.33 (-0.25, 0.91)	0.50 (-0.24, 1.24)	0.11 (-0.77, 0.98)	0.660
DSM-Social Communication	0.22 (-0.29, 0.73)	0.32 (-0.32, 0.96)	0.00 (-0.78, 0.79)	0.517
DSM Restricted Interests	0.33 (-0.25, 0.90)	0.49 (-0.24, 1.23)	0.11 (-0.77, 0.98)	0.663
SRS Total	0.26 (-0.25, 0.77)	0.38 (-0.27, 1.03)	0.06 (-0.73, 0.84)	0.540
∑ PFAS				
Social Awareness	0.01 (-1.00, 1.02)	0.43 (-0.93, 1.79)	-0.40 (-1.89, 1.08)	0.692
Social Cognition	0.55 (-0.24, 1.33)	0.86 (-0.23, 1.94)	0.29 (-0.85, 1.42)	0.632
Social Communication	-0.19 (-0.97, 0.59)	0.07 (-1.00, 1.13)	-0.42 (-1.54, 0.69)	0.417
Social Motivation	0.84 (-1.79, 0.10)	-1.02 (-2.43, 0.38)	-0.77 (-2.06, 0.52)	0.379
Restricted Interests	-0.32 (-1.18, 0.55)	0.07 (-1.11, 1.24)	-0.60 (-1.86, 0.65)	0.865
DSM-Social Communication	-0.19 (-0.95, 0.57)	0.01 (-1.00, 1.02)	-0.40 (-1.52, 0.72)	0.800
DSM Restricted Interests	-0.32 (-1.18, 0.55)	0.06 (-1.11, 1.24)	-0.60 (-1.86, 0.65)	0.860
SRS Total	-0.18 (-0.94, 0.59)	0.06 (-0.97, 1.09)	-0.39 (-1.51, 0.73)	0.794

All models adjusted for: Maternal age, pre-pregnancy body mass index, parity, education level, household income, country of birth and HOME Total T-Score. Associations in bold are significant.

Abbreviations: SRS-2 = Social Responsiveness Scale™, 2nd Edition; PFAS = perfluoroalkyl substances; PFOA = perfluorooctanoic acid; PFOS = perfluorooctanesulfonic acid, PFHxS = perfluorohexanesulphonic acid. Higher coefficients for the SRS-2 scales indicate that PFAS concentrations are associated with more social problems.

Chapitre 6 - Discussion

6.1 Rappel de l'objectif et des principaux résultats

Malgré le nombre considérable d'études ayant examiné l'association entre l'exposition aux PFAS chez la femme enceinte et les effets neurodéveloppementaux sur le plan comportemental et social à la petite enfance, il n'existe toujours pas de consensus dans la littérature scientifique. L'objectif de cette présente étude était de voir s'il est possible d'élucider cette relation à partir d'un échantillon de 794 pairs mère-enfant issus de la cohorte canadienne MIREC.

Dans l'ensemble, les associations observées étaient largement nulles. Cependant, des analyses stratifiées selon le genre des enfants ont démontré que les concentrations maternelles plus élevées de PFAS étaient associées à un peu plus de problèmes comportementaux et sociaux chez les filles, mais moins chez les garçons. Par exemple, chez les garçons, un doublement de l'exposition prénatale aux PFAS était lié à moins de comportements d'externalisation, tels que l'hyperactivité et l'agression, alors que chez les filles, il était associé à plus de symptômes d'anxiété, d'hyperactivité et de problèmes de cognition sociale.

6.2 Neurotoxicité développementale des PFAS

Lors de la grossesse, les PFAS maternelles peuvent être transférées au fœtus via le placenta (Kang et al., 2021; Kim et al., 2011), et ces composés peuvent par la suite se rendre jusqu'au cerveau en développement en traversant les jonctions serrées de la barrière hémato-encéphalique (Bjorvang et al., 2021; Wang et al., 2011). En effet, les substances perfluorées ont été détectées dans le cerveau des fœtus humains (Bjorvang et al., 2021; Mamsen et al., 2019). Les études expérimentales ont démontré que les PFAS peuvent interférer dans divers mécanismes biologiques qui interviennent dans le développement normal du système nerveux central, notamment en modifiant l'homéostasie du calcium, de la dopamine et des hormones glucocorticoïdes, sexuelles ou thyroïdiennes (Brown-Leung & Cannon, 2022; Cao & Ng, 2021; Piekarski et al., 2020; Starnes et al., 2022). Ces mêmes dérèglements peuvent être à l'origine de symptômes et de troubles neurodéveloppementaux les plus communément documentés chez les enfants (Andreasen et al., 2023; Modesto et al., 2015; Paval, 2017; Volkow et al., 2011).

6.3 Comparaison avec la littérature épidémiologique

La synthèse des études portant sur le lien entre l'exposition prénatale aux PFAS et le neurodéveloppement des enfants montre des résultats discordants, même lorsqu'il s'agit de méta-analyses, une approche méthodologique pourtant particulièrement robuste. En effet, dans une méta-analyse englobant neuf cohortes de naissance européennes, les auteurs n'ont pas observé d'association entre les concentrations de PFOA ou de PFOS à la naissance et la prévalence de TDAH dans l'échantillon complet de 4826 paires mères-enfants (Forns et al., 2020), tandis que dans une autre méta-analyse combinant 8493 paires mères-enfants provenant de 11 études, les chercheurs ont rapporté que le PFOS était négativement lié au TDAH et au TSA, alors que le PFOA était positivement associé au TDAH, mais pas au TSA (Yao et al., 2023).

Nos résultats suggérant une association favorable chez les garçons, mais défavorable chez les filles n'étaient pas attendus. En effet, lors de la transmission placentaire, ces contaminants semblent s'accumuler davantage dans le placenta des fœtus mâles que des fœtus femelles (Mamsen et al., 2019). Ensuite, des études démontrent que les mâles, comparés aux femelles, présentent des concentrations de PFAS plus élevées et plus persistant plus longtemps (Kim et al., 2016; Li et al., 2018; Liu et al., 2017). Ainsi, en tenant compte de la toxicité des PFAS lors du neurodéveloppement, il aurait été raisonnable de penser que ces composés soient associés à des scores neurocomportementaux et sociaux davantage défavorables chez les garçons que chez les filles. Toutefois, plusieurs études épidémiologiques ont observé des résultats allant dans le même sens que les nôtres. Par exemple, une étude menée aux Pays-Bas a montré que le PFOA maternel était associé, à l'âge de 18 mois, à moins de problèmes d'externalisation chez les garçons seulement, mais qu'en contraste, la somme des PFAS était associée à plus de problèmes d'externalisation chez les filles (n = 76) (Quaak et al., 2016). Une deuxième étude chinoise menée auprès d'enfants de quatre ans a révélé que l'exposition pendant la grossesse à la plupart des PFAS, y compris le PFOA et le PFOS, était significativement associée à davantage de problèmes d'aptitudes personnelles et sociales chez les filles seulement (n = 533) (Niu et al., 2019). Une étude cas-témoins menée en Californie chez les enfants âgés entre quatre ans et demi à neuf ans a rapporté que les garçons (mais pas les filles) classés dans le quatrième quartile d'exposition au PFOA et au PFOS (comparés au premier quartile) étaient significativement moins à risque d'avoir

un diagnostic de TSA (Lyall et al., 2018), tandis qu'une autre étude cas-témoins norvégienne a rapporté que les concentrations maternelles de PFOS et PFHxS étaient associées à un risque accru de TSA chez les filles seulement (Skogheim et al., 2021). Enfin, les analyses stratifiées selon le genre de la méta-analyse effectuée par Forns et al. (2020) a révélé que l'exposition aux PFAS en début de vie pouvait être associée à une prévalence accrue du TDAH chez les filles uniquement. À l'opposé, d'autres chercheurs ont noté des associations néfastes qui prédominent chez les garçons. Une étude américaine a rapporté que, chez les garçons mais pas les filles, les concentrations maternelles de PFHxS plus élevées étaient liées à plus de difficultés comportementales signalées par les professeurs (n = 933) (Harris et al., 2021). Trois autres études ont observé que, particulièrement chez les garçons, les PFAS maternelles étaient associées à un risque accru de TSA ou des symptômes apparentés (Braun et al., 2014; Shin et al., 2020; Skogheim et al., 2021). Finalement, d'autres chercheurs n'ont observé aucune différence significative dans leurs analyses selon le genre (Liew et al., 2015; Long et al., 2019; Oh et al., 2021; Oulhote et al., 2016). Ainsi, il n'existe toujours pas de consensus dans la littérature scientifique.

La discordance entre les résultats des différentes études peut s'expliquer en partie par les concentrations variées de PFAS mesurées à travers les cohortes de naissance. Par rapport aux concentrations rapportées dans d'autres études, les niveaux d'exposition dans la cohorte MIREC étaient légèrement plus faibles. Dans la présente étude, les concentrations médianes de PFOA, PFOS et PFHxS mesurées chez les 794 femmes enceintes entre 2008 et 2011 étaient respectivement de 1.70, 4.50 et 1.00 µg/L. Ces valeurs sont légèrement plus basses que celles mesurées entre 2009 et 2011 chez les femmes canadiennes issues de la population générale (PFOA = 2.0, PFOS = 6.0 et PFHxS = 1.2 µg/L) (Santé Canada, 2013). En comparaison, des exemples de concentrations médianes pour les composés perfluorés dans le même ordre étaient de 19.9, 10.8 et 2.8 µg/L dans la cohorte chinoise de Niu et al. (2019), et de 3.19, 27.43 et 4.43 µg/L dans la cohorte féroïenne de Oulhote et al. (2016). Les différences dans les âges des enfants évalués (nourrissons, âge préscolaire ou âge scolaire) et la variété des questionnaires neurodéveloppementaux administrés (SDQ, CBCL, ASQ-3, SRS, BASC-2) à travers les études peuvent également expliquer le manque de concordance dans la littérature.

6.4 Mécanisme potentiel expliquant les différences genrées

À ce jour, il n'y a pas suffisamment d'études sur les mécanismes qui pourraient expliquer les associations divergentes selon le genre de l'enfant. Toutefois, les différences observées entre les filles et les garçons dans notre présente étude pourraient potentiellement être expliquées par l'effet bien documenté des PFAS sur l'équilibre des hormones thyroïdiennes (TH) durant la période prénatale (Boesen et al., 2020; Kato et al., 2016; Kim et al., 2011). La maturation du cerveau fœtal, particulièrement durant les premières semaines de la période gestationnelle, dépend de l'apport adéquat des TH maternelles (de Escobar et al., 2004). Ces hormones doivent être activement transportées à travers le placenta jusqu'au fœtus, car la glande thyroïdienne du fœtus ne commence à sécréter ses propres TH qu'à partir de la 16^{ème} semaine de gestation (Obregon et al., 2007). Même des carences subtiles de TH peuvent entraîner des troubles du développement neurologique (Moog et al., 2017; Patel et al., 2011). Certaines données suggèrent que l'exposition prénatale aux PFAS est associée à des concentrations significativement accrues des TH dans le sang et dans le cordon ombilical des mères portant des bébés mâles, mais pas chez celles portant des bébés femelles (Aimuzi et al., 2019; Itoh et al., 2019; Xiao et al., 2020). Ainsi, il serait possible que les effets neurotoxiques des PFAS soient compensés par l'augmentation des TH, d'où les associations protectrices observées chez les garçons. Cependant, il est important de mentionner que d'autres études ayant analysé la relation entre l'exposition aux PFAS et les concentrations de TH prénatales ont plutôt trouvé des associations positives chez les bébés femelles et négatives chez les bébés mâles (de Cock et al., 2014; Xiao et al., 2020), ou aucune différence entre les sexes (Kato et al., 2016). Ainsi, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les différences observées entre les sexes.

Les résultats de la présente étude soutiennent la pertinence d'analyser séparément, en fonction du genre de l'enfant, les effets neurodéveloppementaux des contaminants chimiques. En effet, plusieurs associations significatives ne se sont révélées qu'à la suite d'analyses stratifiées selon le genre. Bien qu'il existe plus de similarités que de différences entre le cerveau mâle et femelle, ces variations programmées par les différents mécanismes génétiques et hormonaux peuvent être à l'origine des vulnérabilités spécifiques selon le genre (Weiss, 2011). L'exposition prénatale à de nombreux autres contaminants chimiques, tels que le plomb, le méthyl mercure, les

phtalates ou les pesticides organophosphorés, ont été associés à des effets neurotoxiques différentiels entre les filles et les garçons (Mergler, 2012).

6.4 Les PFAS, un sujet d'actualité

Les PFAS, due à leur omniprésence tant dans les milieux naturels que chez les organismes vivants (De Silva et al., 2021; Jian et al., 2017), sont un sujet d'actualité partout dans le monde. Ces composés synthétiques ont contaminé diverses sources d'eau potable, particulièrement aux États-Unis, où des usines de fabrication existaient ou existent encore (Andrews & Naidenko, 2020). Un des plus grands manufacturiers de PFAS, la corporation 3M, fait face à des milliers de poursuites judiciaires liées à cette contamination (Reuters, 2023). L'entreprise a annoncé en décembre 2022 qu'elle cessera toute production de PFAS d'ici la fin 2025 (3M, 2022). En juin 2023 aux États-Unis, 3M a accepté de verser jusqu'à 12.5 milliards de dollars sur une période de 13 ans (soit entre 2024 et 2036) pour régler les poursuites judiciaires lancées par les réseaux publics de distribution d'eau potable (Radio-Canada, 2023). Pour les villes, municipalités et autres réseaux publics de distribution d'eau, ces versements serviront à financer le traitement et le filtrage des eaux potables contaminées. Ils aideront aussi à financer les analyses futures d'eaux potentiellement polluées. En date du 26 juillet, l'accord n'a pas encore été validé par le juge, et un groupe de 22 états et territoires américains se sont opposés à l'accord estimant que la somme proposée par 3M ne couvre pas suffisamment les dommages engendrés par l'ubiquité des PFAS (Reuters, 2023).

Par ailleurs, au Canada, les concentrations maximales acceptables (CMA) dans l'eau potable sont présentement en période de révision. En 2018, Santé Canada avait proposé des CMA de 0.2 µg/L pour le PFOA, et de 0.6 µg/L pour le PFOS (INSPQ, 2023). En 2023, l'organisme a choisi de considérer les PFAS en tant que classe entière plutôt que de proposer une CMA pour chaque composé de façon individuelle. Cette démarche permet de prendre en compte les multiples PFAS auxquelles les humains sont exposés (Kwiatkowski et al., 2020). En ce sens, Santé Canada a proposé de fixer la CMA à 0.3 µg/L pour la somme de toutes les PFAS présentes dans l'eau potable (Santé Canada, 2023b).

6.5 Forces et faiblesses de la présente étude

Les forces de la présente étude incluent son aspect longitudinal, grâce à ses données provenant d'une cohorte de grossesse. En épidémiologie, les études de cohortes de grossesse basées sur le recrutement prospectif sont un des modèles les plus appropriés pour évaluer la relation de cause à effet entre des facteurs de risques durant la période prénatale et les indicateurs de santé subséquents chez les enfants (Canova & Cantarutti, 2020). Ainsi, étant donné que la période in utero représente une fenêtre de vulnérabilité accrue aux contaminants neurotoxiques, l'exposition interne aux PFAS a été mesurée de façon directe dans le plasma sanguin durant le premier trimestre de grossesse. À l'âge d'environ trois ans, lorsque les signes associés au neurodéveloppement anormal sont souvent déjà identifiés (Barbaro & Dissanayake, 2009), les enfants ont fait l'objet d'un suivi au moyen de tests neuropsychologiques. Tout au long du suivi prénatal et postnatal, des facteurs susceptibles de biaiser la relation entre l'exposition aux PFAS et le neurodéveloppement ont été documentés. Ainsi, la conception prospective de cette étude a permis d'analyser de façon plus précise et moins biaisée notre question de recherche, limitant les lacunes associées aux études rétrospectives. Par ailleurs, notre grande taille d'échantillon (n = 794) constitue un autre atout majeur ayant permis d'obtenir une puissance statistique suffisamment grande pour détecter un effet en lien avec les PFAS sur le neurodéveloppement, incluant s'il y a une interaction avec le genre. Finalement, afin d'évaluer le développement comportemental et social des enfants, nous avons administré le BASC-2 et le SRS-2, qui sont des questionnaires validés et standardisés souvent utilisés dans le domaine de la santé environnementale des enfants (Braun et al., 2014; Vuong et al., 2021). Ces questionnaires permettent, de plus, de détecter des signes et des symptômes comportementaux plus subtils qui peuvent toucher un plus grand nombre d'enfants, comparés aux critères restrictifs des diagnostics cliniques.

Si l'assurance que l'exposition ait eu lieu avant les effets soit essentielle pour soutenir une relation causale, elle n'est pas suffisante. En effet, l'effet de facteurs de confusion qui n'auraient pas été tenus en compte dans l'analyse pourrait aussi résulter en des associations significatives, sans que celles-ci soient dues à une relation causale. Dans la présente étude, nous disposons d'excellentes données sur les caractéristiques des dyades mères-enfants, notamment au niveau du statut

socio-économique. Nos analyses statistiques, qui incluent des variables de confusion tels que l'âge maternel, le revenu familial, le niveau de scolarité maternel ou la parité, ont donc permis d'ajuster les estimés d'association pour ces paramètres importants.

Notre étude possède également des limites importantes à mentionner. D'abord, les femmes incluses dans la cohorte MIREC étaient généralement plus âgées, avec un niveau d'éducation et de revenu familial plus élevé, et étaient majoritairement blanches comparées au reste de la population canadienne lors de la période de recrutement (Arbuckle et al., 2013). Ceci affecte donc la validité externe de l'étude, soit la capacité de généraliser les résultats observés pour le reste de la population. D'autre part, considérant le grand nombre de tests statistiques effectués dans le cadre de cette étude, il est possible que nous ayons obtenus des résultats statistiquement significatifs par hasard. Ceci réfère au problème de comparaisons multiples. Ainsi, il serait important de considérer les résultats obtenus avec prudence, et de ne pas tirer de conclusion ferme à partir d'une seule étude.

6.6 Futures pistes de recherche

La majorité des études expérimentales et épidémiologiques évaluant l'impact des PFAS sur la santé se sont focalisées sur les PFAS « historiques », c'est-à-dire le PFOA, le PFOS et le PFHxS, qui sont les anciennes PFAS aujourd'hui bannies dans plusieurs pays industrialisés, mais encore présentes dans l'environnement et dans les populations humaines. Cependant, suite aux diverses restrictions mises en place depuis le début des années 2000 par les manufacturiers des PFAS et les organismes gouvernementaux, il a été observé que les concentrations sanguines de ces polluants tendent maintenant à la baisse chez plusieurs populations (ATSDR, 2023; Santé Canada, 2021). Or, les PFAS introduites à titre de remplacement, telles que le PFNA ou le GenX, sont moins bien étudiées et sont aussi sources de préoccupations pour la santé humaine (Mahoney et al., 2022). Davantage d'études devraient analyser les risques associés à ces PFAS en émergence. Par ailleurs, notre étude s'est intéressée à l'association entre l'exposition prénatale aux PFAS et les effets neurodéveloppementaux chez les enfants d'âge préscolaire. Il serait intéressant d'examiner si les mêmes associations sont observées lorsque les enfants sont plus âgés, par exemple à l'âge scolaire ou à l'adolescence, ou si l'exposition mesurée directement chez l'enfant

au moment de l'évaluation neurodéveloppementale est corrélée avec les scores des tests. Les démarches sont actuellement mises en place par l'équipe MIREC pour entamer des études examinant ces relations.

Chapitre 7 - Conclusion

En conclusion, notre étude suggère que l'association entre l'exposition prénatale aux PFAS et le développement neurocomportemental et social des enfants semble différer selon le genre: un effet protecteur tend à être observé chez les garçons, tandis que l'inverse est observé chez les filles. Les résultats de cette étude longitudinale canadienne, caractérisée par sa grande taille d'échantillon, rejoignent ceux de quelques autres études épidémiologiques rapportant un lien délétère prédominant chez les filles seulement. Davantage d'études devraient analyser les mécanismes biologiques qui peuvent possiblement expliquer les différences selon le genre.

Références bibliographiques

- 3M. (2001). *Hydrolysis Reactions of Perfluorooctane Sulfonate (Pfoa)* (3M Laboratory Report No: E00-1851). <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2002-0051-0013>
- 3M. (2022). 3m to Exit Pfas Manufacturing by the End of 2025 [Press release]. <https://news.3m.com/2022-12-20-3M-to-Exit-PFAS-Manufacturing-by-the-End-of-2025>
- Ackerman, S. (1992). *Discovering the Brain*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234146/>
- Ahrens, L. (2011). Polyfluoroalkyl Compounds in the Aquatic Environment: A Review of Their Occurrence and Fate. *J Environ Monit*, 13(1), 20-31. doi:10.1039/c0em00373e
- Ahrens, L., & Bundschuh, M. (2014). Fate and Effects of Poly- and Perfluoroalkyl Substances in the Aquatic Environment: A Review. *Environ Toxicol Chem*, 33(9), 1921-1929. doi:10.1002/etc.2663
- Ahrens, L., Siebert, U., & Ebinghaus, R. (2009). Total Body Burden and Tissue Distribution of Polyfluorinated Compounds in Harbor Seals (*Phoca Vitulina*) from the German Bight. *Mar Pollut Bull*, 58(4), 520-525. doi:10.1016/j.marpolbul.2008.11.030
- Ahrens, L., Xie, Z., & Ebinghaus, R. (2010). Distribution of Perfluoroalkyl Compounds in Seawater from Northern Europe, Atlantic Ocean, and Southern Ocean. *Chemosphere*, 78(8), 1011-1016. doi:10.1016/j.chemosphere.2009.11.038
- Aimuzi, R., Luo, K., Chen, Q., Wang, H., Feng, L., Ouyang, F., & Zhang, J. (2019). Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances and Fetal Thyroid Hormone Levels in Umbilical Cord Blood among Newborns by Prelabor Caesarean Delivery. *Environ Int*, 130, 104929. doi:10.1016/j.envint.2019.104929
- Ames, J. L., Burjak, M., Avalos, L. A., Braun, J. M., Bulka, C. M., Croen, L. A., . . . program collaborators for Environmental influences on Child Health, O. (2023). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Childhood Autism-Related Outcomes. *Epidemiology*, 34(3), 450-459. doi:10.1097/EDE.0000000000001587
- Andreasen, J. J., Tobiasen, B. B., Jensen, R. C., Boye, H., Jensen, T. K., Bilenberg, N., . . . Glintborg, D. (2023). Maternal Cortisol in 3rd Trimester Is Associated with Traits of Neurodevelopmental Disorder in Offspring. *Odense Child Cohort. Psychoneuroendocrinology*, 154, 106293. doi:10.1016/j.psyneuen.2023.106293
- Andrews, D. Q., & Naidenko, O. V. (2020). Population-Wide Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances from Drinking Water in the United States. *Environ Sci Technol Lett*, 7(12), 931-936. doi:10.1021/acs.estlett.0c00713

- Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C. L., Lupien, N., . . . Ouellet, E. (2013). Cohort Profile: The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals Research Platform. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *27*(4), 415-425. doi:10.1111/ppe.12061
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2023). Pfas in the U.S. Population. <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/health-effects/us-population.html>
- Barbaro, J., & Dissanayake, C. (2009). Autism Spectrum Disorders in Infancy and Toddlerhood: A Review of the Evidence on Early Signs, Early Identification Tools, and Early Diagnosis. *J Dev Behav Pediatr*, *30*(5), 447-459. doi:10.1097/DBP.0b013e3181ba0f9f
- Bell, E. M., Yeung, E. H., Ma, W., Kannan, K., Sundaram, R., Smarr, M. M., & Buck Louis, G. M. (2018). Concentrations of Endocrine Disrupting Chemicals in Newborn Blood Spots and Infant Outcomes in the Upstate Kids Study. *Environ Int*, *121*(Pt 1), 232-239. doi:10.1016/j.envint.2018.09.005
- Berg, V., Nost, T. H., Huber, S., Rylander, C., Hansen, S., Veyhe, A. S., . . . Sandanger, T. M. (2014). Maternal Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Their Predictors in Years with Reduced Production and Use. *Environ Int*, *69*, 58-66. doi:10.1016/j.envint.2014.04.010
- Bischel, H. N., Macmanus-Spencer, L. A., & Luthy, R. G. (2010). Noncovalent Interactions of Long-Chain Perfluoroalkyl Acids with Serum Albumin. *Environ Sci Technol*, *44*(13), 5263-5269. doi:10.1021/es101334s
- Bjerregaard-Olesen, C., Bach, C. C., Long, M., Ghisari, M., Bossi, R., Bech, B. H., . . . Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2016). Time Trends of Perfluorinated Alkyl Acids in Serum from Danish Pregnant Women 2008-2013. *Environ Int*, *91*, 14-21. doi:10.1016/j.envint.2016.02.010
- Bjorvang, R. D., Vinnars, M. T., Papadogiannakis, N., Gidlof, S., Mamsen, L. S., Mucs, D., . . . Damdimopoulou, P. (2021). Mixtures of Persistent Organic Pollutants Are Found in Vital Organs of Late Gestation Human Fetuses. *Chemosphere*, *283*, 131125. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.131125
- Boesen, S. A. H., Long, M., Wielsoe, M., Mustieles, V., Fernandez, M. F., & Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2020). Exposure to Perfluoroalkyl Acids and Foetal and Maternal Thyroid Status: A Review. *Environ Health*, *19*(1), 107. doi:10.1186/s12940-020-00647-1
- Brantsaeter, A. L., Whitworth, K. W., Ydersbond, T. A., Haug, L. S., Haugen, M., Knutsen, H. K., . . . Longnecker, M. P. (2013). Determinants of Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances in Pregnant Norwegian Women. *Environ Int*, *54*, 74-84. doi:10.1016/j.envint.2012.12.014
- Brase, R. A., Mullin, E. J., & Spink, D. C. (2021). Legacy and Emerging Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Analytical Techniques, Environmental Fate, and Health Effects. *Int J Mol Sci*, *22*(3), 995. doi:10.3390/ijms22030995

- Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Just, A. C., Yolton, K., Calafat, A. M., Sjodin, A., . . . Lanphear, B. P. (2014). Gestational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Reciprocal Social, Repetitive, and Stereotypic Behaviors in 4- and 5-Year-Old Children: The Home Study. *Environ Health Perspect*, *122*(5), 513-520. doi:10.1289/ehp.1307261
- Braun, J. M., Muckle, G., Arbuckle, T., Bouchard, M. F., Fraser, W. D., Ouellet, E., . . . Lanphear, B. P. (2017). Associations of Prenatal Urinary Bisphenol a Concentrations with Child Behaviors and Cognitive Abilities. *Environ Health Perspect*, *125*(6), 067008. doi:10.1289/EHP984
- Brown-Leung, J. M., & Cannon, J. R. (2022). Neurotransmission Targets of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Neurotoxicity: Mechanisms and Potential Implications for Adverse Neurological Outcomes. *Chem Res Toxicol*, *35*(8), 1312-1333. doi:10.1021/acs.chemrestox.2c00072
- Bruni, T. P. (2014). Test Review: Social Responsiveness Scale—Second Edition (Srs-2). *J Psychoeduc Assess*, *32*(4), 365-369. doi:10.1177/0734282913517525
- Buck, R. C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J. M., Cousins, I. T., de Voogt, P., . . . van Leeuwen, S. P. (2011). Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in the Environment: Terminology, Classification, and Origins. *Integr Environ Assess Manag*, *7*(4), 513-541. doi:10.1002/ieam.258
- Buekers, J., Colles, A., Cornelis, C., Morrens, B., Govarts, E., & Schoeters, G. (2018). Socio-Economic Status and Health: Evaluation of Human Biomonitored Chemical Exposure to Per- and Polyfluorinated Substances across Status. *Int J Environ Res Public Health*, *15*(12), 2818. doi:10.3390/ijerph15122818
- Butt, C. M., Berger, U., Bossi, R., & Tomy, G. T. (2010). Levels and Trends of Poly- and Perfluorinated Compounds in the Arctic Environment. *Sci Total Environ*, *408*(15), 2936-2965. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.03.015
- Cai, Y., Xing, L., Yang, T., Chai, R., Wang, J., Bao, J., . . . Chen, G. (2021). The Neurodevelopmental Role of Dopaminergic Signaling in Neurological Disorders. *Neurosci Lett*, *741*, 135540. doi:10.1016/j.neulet.2020.135540
- Calafat, A. M., Kuklennyik, Z., Reidy, J. A., Caudill, S. P., Tully, J. S., & Needham, L. L. (2007). Serum Concentrations of 11 Polyfluoroalkyl Compounds in the U.S. Population: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes). *Environ Sci Technol*, *41*(7), 2237-2242. doi:10.1021/es062686m
- Caldwell, B. M., & Bradley, R. H. (2001). *Home Inventory and Administration Manual* (3rd ed ed.): University of Arkansas for Medical Sciences and University of Arkansas at Little Rock.
- Canova, C., & Cantarutti, A. (2020). Population-Based Birth Cohort Studies in Epidemiology. *Int J Environ Res Public Health*, *17*(15). doi:10.3390/ijerph17155276

- Cao, Y., & Ng, C. (2021). Absorption, Distribution, and Toxicity of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in the Brain: A Review. *Environ Sci Process Impacts*, 23(11), 1623-1640. doi:10.1039/d1em00228g
- Cerella, C., Diederich, M., & Ghibelli, L. (2010). The Dual Role of Calcium as Messenger and Stressor in Cell Damage, Death, and Survival. *Int J Cell Biol*, 2010, 546163. doi:10.1155/2010/546163
- Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST). (2023). Notions De Toxicologie. <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/toxicologie/notions-toxicologie/pages/04-quel-est-cheminement-toxique-dans-organisme.aspx>
- Daneman, R., & Prat, A. (2015). The Blood-Brain Barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(1), a020412. doi:10.1101/cshperspect.a020412
- Dasu, K., Xia, X., Siriwardena, D., Klupinski, T. P., & Seay, B. (2022). Concentration Profiles of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Major Sources to the Environment. *J Environ Manage*, 301, 113879. doi:10.1016/j.jenvman.2021.113879
- Day, D. B., Collett, B. R., Barrett, E. S., Bush, N. R., Swan, S. H., Wang, C., . . . team, T. S. (2020). Prenatal Sex Hormones and Behavioral Outcomes in Children. *Psychoneuroendocrinology*, 113, 104547. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104547
- de Cock, M., de Boer, M. R., Lamoree, M., Legler, J., & van de Bor, M. (2014). Prenatal Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in Relation to Thyroid Hormone Levels in Infants - a Dutch Prospective Cohort Study. *Environ Health*, 13(1), 106. doi:10.1186/1476-069X-13-106
- de Escobar, G. M., Obregon, M. J., & del Rey, F. E. (2004). Maternal Thyroid Hormones Early in Pregnancy and Fetal Brain Development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 18(2), 225-248. doi:10.1016/j.beem.2004.03.012
- De Silva, A. O., Armitage, J. M., Bruton, T. A., Dassuncao, C., Heiger-Bernays, W., Hu, X. C., . . . 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(3), 631-657. doi:10.1002/etc.4935
- DeLuca, N. M., Thomas, K., Mullikin, A., Slover, R., Stanek, L. W., Pilant, A. N., & Cohen Hubal, E. A. (2023). Geographic and Demographic Variability in Serum Pfas Concentrations for Pregnant Women in the United States. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 33(5), 710-724. doi:10.1038/s41370-023-00520-6
- Di Nisio, A., Pannella, M., Vogiatzis, S., Sut, S., Dall'Acqua, S., Rocca, M. S., . . . Foresta, C. (2022). Impairment of Human Dopaminergic Neurons at Different Developmental Stages by Perfluoro-Octanoic Acid (Pfoa) and Differential Human Brain Areas Accumulation of Perfluoroalkyl Chemicals. *Environ Int*, 158, 106982. doi:10.1016/j.envint.2021.106982

- Domingo, J. L., & Nadal, M. (2019). Human Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) through Drinking Water: A Review of the Recent Scientific Literature. *Environ Res*, *177*, 108648. doi:10.1016/j.envres.2019.108648
- Dusza, H. M., Ceniijn, P. H., Kamstra, J. H., Westerink, R. H. S., Leonards, P. E. G., & Hamers, T. (2018). Effects of Environmental Pollutants on Calcium Release and Uptake by Rat Cortical Microsomes. *Neurotoxicology* *69*, 266-277. doi:10.1016/j.neuro.2018.07.015
- Environment Canada. (2006). *Ecological Screening Assessment Report on Perfluorooctane Sulfonate, Salts and Precursors: Chapter 1*. <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/canadian-environmental-protection-act-registry/publications/ecological-screening-report-sulfonate.html>
- Fei, C., McLaughlin, J. K., Tarone, R. E., & Olsen, J. (2007). Perfluorinated Chemicals and Fetal Growth: A Study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*, *115*(11), 1677-1682. doi:10.1289/ehp.10506
- Fei, C., & Olsen, J. (2011). Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Behavioral or Coordination Problems at Age 7 Years. *Environ Health Perspect*, *119*(4), 573-578. doi:10.1289/ehp.1002026
- Fisher, M., Arbuckle, T. E., Liang, C. L., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, W. G., . . . 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*(1), 59. doi:10.1186/s12940-016-0143-y
- Foguth, R. M., Flynn, R. W., de Perre, C., Iacchetta, M., Lee, L. S., Sepulveda, M. S., & Cannon, J. R. (2019). Developmental Exposure to Perfluorooctane Sulfonate (Pfos) and Perfluorooctanoic Acid (Pfoa) Selectively Decreases Brain Dopamine Levels in Northern Leopard Frogs. *Toxicol Appl Pharmacol*, *377*, 114623. doi:10.1016/j.taap.2019.114623
- Forns, J., Verner, M. A., Iszatt, N., Nowack, N., Bach, C. C., Vrijheid, M., . . . Eggesbo, M. (2020). Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (Pfas) and Adhd: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect*, *128*(5), 57002. doi:10.1289/EHP5444
- Forsthuber, M., Kaiser, A. M., Granitzer, S., Hassl, I., Hengstschlager, M., Stangl, H., & Gundacker, C. (2020). Albumin Is the Major Carrier Protein for Pfos, Pfoa, Pfhxs, Pfna and Pfda in Human Plasma. *Environ Int*, *137*, 105324. doi:10.1016/j.envint.2019.105324
- Gaber, N., Bero, L., & Woodruff, T. J. (2023). The Devil They Knew: Chemical Documents Analysis of Industry Influence on Pfas Science. *Ann Glob Health*, *89*(1), 37. doi:10.5334/aogh.4013
- Garnett, J., Halsall, C., Winton, H., Joerss, H., Mulvaney, R., Ebinghaus, R., . . . Wynn, P. (2022). Increasing Accumulation of Perfluorocarboxylate Contaminants Revealed in an Antarctic

- Firn Core (1958-2017). *Environ Sci Technol*, 56(16), 11246-11255. doi:10.1021/acs.est.2c02592
- Gasiorowski, R., Forbes, M. K., Silver, G., Krastev, Y., Hamdorf, B., Lewis, B., . . . Taylor, M. P. (2022). Effect of Plasma and Blood Donations on Levels of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in Firefighters in Australia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 5(4), e226257. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.6257
- Gazette du Canada. (2016). Règlement Modifiant Le Règlement Sur Certaines Substances Toxiques Interdites (2012). <https://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2016/2016-10-05/html/sor-dors252-fra.html>
- Gazette du Canada. (2022). Règlement Sur Certaines Substances Toxiques Interdites. <https://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2022/2022-05-14/html/reg2-fra.html#>
- Gluge, J., Scheringer, M., Cousins, I. T., DeWitt, J. C., Goldenman, G., Herzke, D., . . . Wang, Z. (2020). An Overview of the Uses of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas). *Environ Sci Process Impacts*, 22(12), 2345-2373. doi:10.1039/d0em00291g
- Gomez, V., Torres, M., Karaskova, P., Pribylova, P., Klanova, J., & Pozo, K. (2021). Occurrence of Perfluoroalkyl Substances (Pfas) in Marine Plastic Litter from Coastal Areas of Central Chile. *Mar Pollut Bull*, 172, 112818. doi:10.1016/j.marpolbul.2021.112818
- Goodrow, S. M., Ruppel, B., Lippincott, R. L., Post, G. B., & Procopio, N. A. (2020). Investigation of Levels of Perfluoroalkyl Substances in Surface Water, Sediment and Fish Tissue in New Jersey, USA. *Sci Total Environ*, 729, 138839. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138839
- Goudarzi, H., Araki, A., Itoh, S., Sasaki, S., Miyashita, C., Mitsui, T., . . . Kishi, R. (2017). The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect*, 125(1), 111-118. doi:10.1289/EHP142
- Goudarzi, H., Nakajima, S., Ikeno, T., Sasaki, S., Kobayashi, S., Miyashita, C., . . . Kishi, R. (2016). Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Neurodevelopment in Early Infancy: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ*, 541, 1002-1010. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.10.017
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2006). Developmental Neurotoxicity of Industrial Chemicals. *Lancet*, 368(9553), 2167-2178. doi:10.1016/S0140-6736(06)69665-7
- Grant, M. J., & Booth, A. (2009). A Typology of Reviews: An Analysis of 14 Review Types and Associated Methodologies. *Health Info Libr J*, 26(2), 91-108. doi:10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x

- Greaves, A. K., Letcher, R. J., Sonne, C., & Dietz, R. (2013). Brain Region Distribution and Patterns of Bioaccumulative Perfluoroalkyl Carboxylates and Sulfonates in East Greenland Polar Bears (*Ursus Maritimus*). *Environ Toxicol Chem*, *32*(3), 713-722. doi:10.1002/etc.2107
- Groffen, T., Wepener, V., Malherbe, W., & Bervoets, L. (2018). Distribution of Perfluorinated Compounds (Pfas) in the Aquatic Environment of the Industrially Polluted Vaal River, South Africa. *Sci Total Environ*, *627*, 1334-1344. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.02.023
- Gronnestad, R., Johanson, S. M., Muller, M. H. B., Schlenk, D., Tanabe, P., Krokje, A., . . . Arukwe, A. (2021). Effects of an Environmentally Relevant Pfas Mixture on Dopamine and Steroid Hormone Levels in Exposed Mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, *428*, 115670. doi:10.1016/j.taap.2021.115670
- Guo, M., Zheng, G., Peng, J., Meng, D., Wu, H., Tan, Z., . . . Zhai, Y. (2019). Distribution of Perfluorinated Alkyl Substances in Marine Shellfish Along the Chinese Bohai Sea Coast. *J Environ Sci Health B*, *54*(4), 271-280. doi:10.1080/03601234.2018.1559570
- Gurley, J. R. (2011). Behavior Assessment System for Children: Second Edition (Basc-2). In S. Goldstein & J. A. Naglieri (Eds.), *Encyclopedia of Child Behavior and Development* (pp. 222-223). Boston, MA: Springer US.
- Gutzkow, K. B., Haug, L. S., Thomsen, C., Sabaredzovic, A., Becher, G., & Brunborg, G. (2012). Placental Transfer of Perfluorinated Compounds Is Selective--a Norwegian Mother and Child Sub-Cohort Study. *Int J Hyg Environ Health*, *215*(2), 216-219. doi:10.1016/j.ijheh.2011.08.011
- Hall, S. M., Zhang, S., Hoffman, K., Miranda, M. L., & Stapleton, H. M. (2022). Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in Human Placental Tissues and Associations with Birth Outcomes. *Chemosphere*, *295*, 133873. doi:10.1016/j.chemosphere.2022.133873
- Hamid, H., Li, L. Y., & Grace, J. R. (2018). Review of the Fate and Transformation of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in Landfills. *Environ Pollut*, *235*, 74-84. doi:10.1016/j.envpol.2017.12.030
- Han, X., Snow, T. A., Kemper, R. A., & Jepson, G. W. (2003). Binding of Perfluorooctanoic Acid to Rat and Human Plasma Proteins. *Chem Res Toxicol*, *16*(6), 775-781. doi:10.1021/tx034005w
- Harada, K. H., Ishii, T. M., Takatsuka, K., Koizumi, A., & Ohmori, H. (2006). Effects of Perfluorooctane Sulfonate on Action Potentials and Currents in Cultured Rat Cerebellar Purkinje Cells. *Biochem Biophys Res Commun*, *351*(1), 240-245. doi:10.1016/j.bbrc.2006.10.038
- Harris, M. H., Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Calafat, A. M., Bellinger, D. C., Webster, T. F., . . . Sagiv, S. K. (2021). Prenatal and Childhood Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas)

- and Child Executive Function and Behavioral Problems. *Environ Res*, 202, 111621. doi:10.1016/j.envres.2021.111621
- Hartz, W. F., Bjornsdotter, M. K., Yeung, L. W. Y., Hodson, A., Thomas, E. R., Humby, J. D., . . . Kallenborn, R. (2023). Levels and Distribution Profiles of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in a High Arctic Svalbard Ice Core. *Sci Total Environ*, 871, 161830. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.161830
- Health Canada. (2023). *Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in Canadians*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/human-biomonitoring-resources/per-polyfluoroalkyl-substances-canadians.html>
- Heyer, D. B., & Meredith, R. M. (2017). Environmental Toxicology: Sensitive Periods of Development and Neurodevelopmental Disorders. *Neurotoxicology*, 58, 23-41. doi:10.1016/j.neuro.2016.10.017
- Hiller-Sturmhofel, S., & Bartke, A. (1998). The Endocrine System: An Overview. *Alcohol Health Res World*, 22(3), 153-164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15706790>
- Horikoshi, T., Nishimura, T., Nomura, Y., Iwabuchi, T., Itoh, H., Takizawa, T., & Tsuchiya, K. J. (2021). Umbilical Cord Serum Concentrations of Perfluorooctane Sulfonate, Perfluorooctanoic Acid, and the Body Mass Index Changes from Birth to 5 1/2 Years of Age. *Sci Rep*, 11(1), 19789. doi:10.1038/s41598-021-99174-3
- Hoyer, B. B., Bonde, J. P., Tottenborg, S. S., Ramlau-Hansen, C. H., Lindh, C., Pedersen, H. S., & Toft, G. (2018). Exposure to Perfluoroalkyl Substances During Pregnancy and Child Behaviour at 5 to 9 Years of Age. *Horm Behav*, 101, 105-112. doi:10.1016/j.yhbeh.2017.11.007
- Hoyer, B. B., Ramlau-Hansen, C. H., Obel, C., Pedersen, H. S., Hernik, A., Ogniev, V., . . . Toft, G. (2015). Pregnancy Serum Concentrations of Perfluorinated Alkyl Substances and Offspring Behaviour and Motor Development at Age 5-9 Years--a Prospective Study. *Environ Health*, 14(1), 2. doi:10.1186/1476-069X-14-2
- Huo, X., Liang, W., Tang, W., Ao, Y., Tian, Y., Zhang, Q., . . . Shanghai Birth Cohort, S. (2023). Dietary and Maternal Sociodemographic Determinants of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substance Levels in Pregnant Women. *Chemosphere*, 332, 138863. doi:10.1016/j.chemosphere.2023.138863
- Institut national de la santé publique (INSPQ). (2023). Normes Et Valeurs Guides Dans L'eau Potable. <https://www.inspq.qc.ca/es/node/34099>
- Itoh, S., Araki, A., Miyashita, C., Yamazaki, K., Goudarzi, H., Minatoya, M., . . . Kishi, R. (2019). Association between Perfluoroalkyl Substance Exposure and Thyroid Hormone/Thyroid

Antibody Levels in Maternal and Cord Blood: The Hokkaido Study. *Environ Int*, 133(Pt A), 105139. doi:10.1016/j.envint.2019.105139

Itoh, S., Yamazaki, K., Suyama, S., Ikeda-Araki, A., Miyashita, C., Ait Bamai, Y., . . . Kishi, R. (2022). The Association between Prenatal Perfluoroalkyl Substance Exposure and Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in 8-Year-Old Children and the Mediating Role of Thyroid Hormones in the Hokkaido Study. *Environ Int*, 159, 107026. doi:10.1016/j.envint.2021.107026

Interstate Technology and Regulatory Council (ITRC). (2023, September 2023). Pfas Technical and Regulatory Guidance Document and Fact Sheets Pfas-1. <https://pfas-1.itrcweb.org/2-2-chemistry-terminology-and-acronyms/>

Jedynak, P., Maitre, L., Guxens, M., Gutzkow, K. B., Julvez, J., Lopez-Vicente, M., . . . Philippat, C. (2021). Prenatal Exposure to a Wide Range of Environmental Chemicals and Child Behaviour between 3 and 7 Years of Age - an Exposome-Based Approach in 5 European Cohorts. *Sci Total Environ*, 763, 144115. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.144115

Jensen, M. S., Norgaard-Pedersen, B., Toft, G., Hougaard, D. M., Bonde, J. P., Cohen, A., . . . Jonsson, B. A. (2012). Phthalates and Perfluorooctanesulfonic Acid in Human Amniotic Fluid: Temporal Trends and Timing of Amniocentesis in Pregnancy. *Environ Health Perspect*, 120(6), 897-903. doi:10.1289/ehp.1104522

Jian, J. M., Chen, D., Han, F. J., Guo, Y., Zeng, L., Lu, X., & Wang, F. (2018). A Short Review on Human Exposure to and Tissue Distribution of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfass). *Sci Total Environ*, 636, 1058-1069. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.04.380

Jian, J. M., Guo, Y., Zeng, L., Liang-Ying, L., Lu, X., Wang, F., & Zeng, E. Y. (2017). Global Distribution of Perfluorochemicals (Pfc) in Potential Human Exposure Source-a Review. *Environ Int*, 108, 51-62. doi:10.1016/j.envint.2017.07.024

Johansson, N., Eriksson, P., & Viberg, H. (2009). Neonatal Exposure to Pfos and Pfoa in Mice Results in Changes in Proteins Which Are Important for Neuronal Growth and Synaptogenesis in the Developing Brain. *Toxicol Sci*, 108(2), 412-418. doi:10.1093/toxsci/kfp029

Juarez Olguin, H., Calderon Guzman, D., Hernandez Garcia, E., & Barragan Mejia, G. (2016). The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 9730467. doi:10.1155/2016/9730467

Kang, H., Kim, H. S., Yoon, Y. S., Lee, J., Kho, Y., Lee, J., . . . Kim, Y. A. (2021). Placental Transfer and Composition of Perfluoroalkyl Substances (Pfass): A Korean Birth Panel of Parent-Infant Triads. *Toxics*, 9(7). doi:10.3390/toxics9070168

Kato, K., Wong, L. Y., Chen, A., Dunbar, C., Webster, G. M., Lanphear, B. P., & Calafat, A. M. (2014). Changes in Serum Concentrations of Maternal Poly- and Perfluoroalkyl Substances over

the Course of Pregnancy and Predictors of Exposure in a Multiethnic Cohort of Cincinnati, Ohio Pregnant Women During 2003-2006. *Environ Sci Technol*, 48(16), 9600-9608. doi:10.1021/es501811k

Kato, S., Itoh, S., Yuasa, M., Baba, T., Miyashita, C., Sasaki, S., . . . Kishi, R. (2016). Association of Perfluorinated Chemical Exposure in Utero with Maternal and Infant Thyroid Hormone Levels in the Sapporo Cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health. *Environ Health Prev Med*, 21(5), 334-344. doi:10.1007/s12199-016-0534-2

Khan, E. A., Bertotto, L. B., Dale, K., Lille-Langoy, R., Yadetie, F., Karlsen, O. A., . . . Arukwe, A. (2019). Modulation of Neuro-Dopamine Homeostasis in Juvenile Female Atlantic Cod (*Gadus Morhua*) Exposed to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Perfluoroalkyl Substances. *Environ Sci Technol*, 53(12), 7036-7044. doi:10.1021/acs.est.9b00637

Kim, S., Choi, K., Ji, K., Seo, J., Kho, Y., Park, J., . . . Giesy, J. P. (2011). Trans-Placental Transfer of Thirteen Perfluorinated Compounds and Relations with Fetal Thyroid Hormones. *Environ Sci Technol*, 45(17), 7465-7472. doi:10.1021/es202408a

Kim, S. J., Heo, S. H., Lee, D. S., Hwang, I. G., Lee, Y. B., & Cho, H. Y. (2016). Gender Differences in Pharmacokinetics and Tissue Distribution of 3 Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in Rats. *Food Chem Toxicol*, 97, 243-255. doi:10.1016/j.fct.2016.09.017

Kingsley, S. L., Eliot, M. N., Kelsey, K. T., Calafat, A. M., Ehrlich, S., Lanphear, B. P., . . . Braun, J. M. (2018). Variability and Predictors of Serum Perfluoroalkyl Substance Concentrations During Pregnancy and Early Childhood. *Environ Res*, 165, 247-257. doi:10.1016/j.envres.2018.04.033

Kissa, E. (2001). *Fluorinated Surfactants and Repellents* (Vol. 97): CRC Press.

Koskela, A., Koponen, J., Lehenkari, P., Viluksela, M., Korkalainen, M., & Tuukkanen, J. (2017). Perfluoroalkyl Substances in Human Bone: Concentrations in Bones and Effects on Bone Cell Differentiation. *Sci Rep*, 7(1), 6841. doi:10.1038/s41598-017-07359-6

Kwiatkowski, C. F., Andrews, D. Q., Birnbaum, L. S., Bruton, T. A., DeWitt, J. C., Knappe, D. R. U., . . . Blum, A. (2020). Scientific Basis for Managing Pfas as a Chemical Class. *Environ Sci Technol Lett*, 7(8), 532-543. doi:10.1021/acs.estlett.0c00255

Lam, N. H., Cho, C. R., Kannan, K., & Cho, H. S. (2017). A Nationwide Survey of Perfluorinated Alkyl Substances in Waters, Sediment and Biota Collected from Aquatic Environment in Vietnam: Distributions and Bioconcentration Profiles. *J Hazard Mater*, 323(Pt A), 116-127. doi:10.1016/j.jhazmat.2016.04.010

Lanphear, B. P. (2015). The Impact of Toxins on the Developing Brain. *Annu Rev Public Health*, 36, 211-230. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114413

- Lee, L., & Helsel, D. (2005). Statistical Analysis of Water-Quality Data Containing Multiple Detection Limits: S-Language Software for Regression on Order Statistics. *Comput and Geosci*, 31(10), 1241-1248. doi:10.1016/j.cageo.2005.03.012
- Lenka, S. P., Kah, M., & Padhye, L. P. (2021). A Review of the Occurrence, Transformation, and Removal of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (Pfas) in Wastewater Treatment Plants. *Water Res*, 199, 117187. doi:10.1016/j.watres.2021.117187
- 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. doi:10.1016/j.envint.2012.12.002
- Li, L., Zhai, Z., Liu, J., & Hu, J. (2015). Estimating Industrial and Domestic Environmental Releases of Perfluorooctanoic Acid and Its Salts in China from 2004 to 2012. *Chemosphere*, 129, 100-109. doi:10.1016/j.chemosphere.2014.11.049
- Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C. H., Tallving, P., & Jakobsson, K. (2018). Half-Lives of Pfos, Pfhxs and Pfoa after End of Exposure to Contaminated Drinking Water. *Occup Environ Med*, 75(1), 46-51. doi:10.1136/oemed-2017-104651
- Liao, C. Y., Li, X. Y., Wu, B., Duan, S., & Jiang, G. B. (2008). Acute Enhancement of Synaptic Transmission and Chronic Inhibition of Synaptogenesis Induced by Perfluorooctane Sulfonate through Mediation of Voltage-Dependent Calcium Channel. *Environ Sci Technol*, 42(14), 5335-5341. doi:10.1021/es800018k
- Lien, G. W., Huang, C. C., Wu, K. Y., Chen, M. H., Lin, C. Y., Chen, C. Y., . . . Chen, P. C. (2013). Neonatal-Maternal Factors and Perfluoroalkyl Substances in Cord Blood. *Chemosphere*, 92(7), 843-850. doi:10.1016/j.chemosphere.2013.04.038
- Liew, Z., Ritz, B., von Ehrenstein, O. S., Bech, B. H., Nohr, E. A., Fei, C., . . . Olsen, J. (2015). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Childhood Autism in Association with Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances: A Nested Case-Control Study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*, 123(4), 367-373. doi:10.1289/ehp.1408412
- Liu, J. (2004). Childhood Externalizing Behavior: Theory and Implications. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*, 17(3), 93-103. doi:10.1111/j.1744-6171.2004.tb00003.x
- Liu, J., Chen, X., & Lewis, G. (2011a). Childhood Internalizing Behaviour: Analysis and Implications. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 18(10), 884-894. doi:10.1111/j.1365-2850.2011.01743.x
- Liu, W., Xu, L., Li, X., Jin, Y. H., Sasaki, K., Saito, N., . . . Tsuda, S. (2011b). Human Nails Analysis as Biomarker of Exposure to Perfluoroalkyl Compounds. *Environ Sci Technol*, 45(19), 8144-8150. doi:10.1021/es1036207

- Liu, X., Jin, Y., Liu, W., Wang, F., & Hao, S. (2011c). Possible Mechanism of Perfluorooctane Sulfonate and Perfluorooctanoate on the Release of Calcium Ion from Calcium Stores in Primary Cultures of Rat Hippocampal Neurons. *Toxicol In Vitro*, *25*(7), 1294-1301. doi:10.1016/j.tiv.2011.04.016
- Liu, X., Liu, W., Jin, Y., Yu, W., Liu, L., & Yu, H. (2010). Effects of Subchronic Perfluorooctane Sulfonate Exposure of Rats on Calcium-Dependent Signaling Molecules in the Brain Tissue. *Arch Toxicol*, *84*(6), 471-479. doi:10.1007/s00204-010-0517-9
- Liu, Y., Li, A., Buchanan, S., & Liu, W. (2020). Exposure Characteristics for Congeners, Isomers, and Enantiomers of Perfluoroalkyl Substances in Mothers and Infants. *Environ Int*, *144*, 106012. doi:10.1016/j.envint.2020.106012
- Liu, Y., Su, J., van Dam, R. M., Prem, K., Hoong, J. Y. S., Zou, L., . . . Ong, C. N. (2017). Dietary Predictors and Plasma Concentrations of Perfluorinated Alkyl Acids in a Singapore Population. *Chemosphere*, *171*, 617-624. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.12.107
- Long, M., Ghisari, M., Kjeldsen, L., Wielsoe, M., Norgaard-Pedersen, B., Mortensen, E. L., . . . Bonfeld-Jorgensen, E. C. (2019). Autism Spectrum Disorders, Endocrine Disrupting Compounds, and Heavy Metals in Amniotic Fluid: A Case-Control Study. *Mol Autism*, *10*(1), 1. doi:10.1186/s13229-018-0253-1
- Long, Y., Wang, Y., Ji, G., Yan, L., Hu, F., & Gu, A. (2013). Neurotoxicity of Perfluorooctane Sulfonate to Hippocampal Cells in Adult Mice. *PLoS One*, *8*(1), e54176. doi:10.1371/journal.pone.0054176
- Lorber, M., Eaglesham, G. E., Hobson, P., Toms, L. M., Mueller, J. F., & Thompson, J. S. (2015). The Effect of Ongoing Blood Loss on Human Serum Concentrations of Perfluorinated Acids. *Chemosphere*, *118*, 170-177. doi:10.1016/j.chemosphere.2014.07.093
- Lyll, K., Yau, V. M., Hansen, R., Kharrazi, M., Yoshida, C. K., Calafat, A. M., . . . Croen, L. A. (2018). Prenatal Maternal Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect*, *126*(1), 017001. doi:10.1289/EHP1830
- 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*(18), 2728-2734. doi:10.1002/rcm.2661
- Mahoney, H., Xie, Y., Brinkmann, M., & Giesy, J. P. (2022). Next Generation Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Status and Trends, Aquatic Toxicity, and Risk Assessment. *Eco-Environ Health*, *1*(2), 117-131. doi:10.1016/j.eehl.2022.05.002
- Mamsen, L. S., Bjorvang, R. D., Mucs, D., Vinnars, M. T., Papadogiannakis, N., Lindh, C. H., . . . Damdimopoulou, P. (2019). Concentrations of Perfluoroalkyl Substances (Pfas) in Human

- Embryonic and Fetal Organs from First, Second, and Third Trimester Pregnancies. *Environ Int*, 124, 482-492. doi:10.1016/j.envint.2019.01.010
- Manzano-Salgado, C. B., Casas, M., Lopez-Espinosa, M. J., Ballester, F., Basterrechea, M., Grimalt, J. O., . . . Vrijheid, M. (2015). Transfer of Perfluoroalkyl Substances from Mother to Fetus in a Spanish Birth Cohort. *Environ Res*, 142, 471-478. doi:10.1016/j.envres.2015.07.020
- McGuinn, L. A., Bellinger, D. C., Colicino, E., Coull, B. A., Just, A. C., Kloog, I., . . . Horton, M. K. (2020). Prenatal Pm(2.5) Exposure and Behavioral Development in Children from Mexico City. *Neurotoxicology*, 81, 109-115. doi:10.1016/j.neuro.2020.09.036
- Mejia-Avendano, S., Munoz, G., Vo Duy, S., Desrosiers, M., Benoi, T. P., Sauve, S., & Liu, J. (2017). Novel Fluoroalkylated Surfactants in Soils Following Firefighting Foam Deployment During the Lac-Megantic Railway Accident. *Environ Sci Technol*, 51(15), 8313-8323. doi:10.1021/acs.est.7b02028
- Mergler, D. (2012). Neurotoxic Exposures and Effects: Gender and Sex Matter! Hanninen Lecture 2011. *Neurotoxicology*, 33(4), 644-651. doi:10.1016/j.neuro.2012.05.009
- Milley, S. A., Koch, I., Fortin, P., Archer, J., Reynolds, D., & Weber, K. P. (2018). Estimating the Number of Airports Potentially Contaminated with Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances from Aqueous Film Forming Foam: A Canadian Example. *J Environ Manage*, 222, 122-131. doi:10.1016/j.jenvman.2018.05.028
- Miner, K. R., Clifford, H., Taruscio, T., Potocki, M., Solomon, G., Ritari, M., . . . Mayewski, P. A. (2021). Deposition of Pfas 'Forever Chemicals' on Mt. Everest. *Sci Total Environ*, 759, 144421. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.144421
- Modesto, T., Tiemeier, H., Peeters, R. P., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Verhulst, F. C., & Ghassabian, A. (2015). Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Pediatr*, 169(9), 838-845. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0498
- Mondal, D., Weldon, R. H., Armstrong, B. G., Gibson, L. J., Lopez-Espinosa, M. J., 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(2), 187-192. doi:10.1289/ehp.1306613
- Moog, N. K., Entringer, S., Heim, C., Wadhwa, P. D., Kathmann, N., & Buss, C. (2017). Influence of Maternal Thyroid Hormones During Gestation on Fetal Brain Development. *Neuroscience*, 342, 68-100. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.09.070
- Munoz, G., Desrosiers, M., Duy, S. V., Labadie, P., Budzinski, H., Liu, J., & Sauve, S. (2017a). Environmental Occurrence of Perfluoroalkyl Acids and Novel Fluorotelomer Surfactants in the Freshwater Fish *Catostomus commersonii* and Sediments Following Firefighting Foam

- Deployment at the Lac-Mégantic Railway Accident. *Environ Sci Technol*, 51(3), 1231-1240. doi:10.1021/acs.est.6b05432
- Munoz, G., Labadie, P., Botta, F., Lestremau, F., Lopez, B., Geneste, E., . . . Budzinski, H. (2017b). Occurrence Survey and Spatial Distribution of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Surfactants in Groundwater, Surface Water, and Sediments from Tropical Environments. *Sci Total Environ*, 607-608, 243-252. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.06.146
- Munoz, G., Liu, J., Vo Duy, S., & Sauvé, S. (2019). Analysis of F-53b, Gen-X, Adona, and Emerging Fluoroalkylether Substances in Environmental and Biomonitoring Samples: A Review. *Trends Analyt Chem* 23, e00066. doi:10.1016/j.teac.2019.e00066
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2023a). Pubchem Compound Summary for Cid 9554, Perfluorooctanoic Acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorooctanoic-acid>
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2023b). Pubchem Compound Summary for Cid 67734, Perfluorohexanesulfonic Acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorohexanesulfonic-acid>
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2023c). Pubchem Compound Summary for Cid 74483, Perfluorooctanesulfonic Acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perfluorooctanesulfonic-acid>
- Nelson, J. W., Scammell, M. K., Hatch, E. E., & Webster, T. F. (2012). Social Disparities in Exposures to Bisphenol a and Polyfluoroalkyl Chemicals: A Cross-Sectional Study within Nhanes 2003-2006. *Environ Health*, 11(1), 10. doi:10.1186/1476-069X-11-10
- Ng, C. A., & Hungerbuhler, K. (2014). Bioaccumulation of Perfluorinated Alkyl Acids: Observations and Models. *Environ Sci Technol*, 48(9), 4637-4648. doi:10.1021/es404008g
- Niu, J., Liang, H., Tian, Y., Yuan, W., Xiao, H., Hu, H., . . . Miao, M. (2019). Prenatal Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances and Neuropsychological Development in Children at Four Years of Age. *Environ Health*, 18(1), 53. doi:10.1186/s12940-019-0493-3
- O'Hagan, D. (2008). Understanding Organofluorine Chemistry. An Introduction to the C-F Bond. *Chem Soc Rev*, 37(2), 308-319. doi:10.1039/b711844a
- Obregon, M. J., Calvo, R. M., Escobar Del Rey, F., & Morreale de Escobar, G. (2007). Ontogenesis of Thyroid Function and Interactions with Maternal Function. *Endocr Dev*, 10, 86-98. doi:10.1159/000106821
- Ode, A., Kallen, K., Gustafsson, P., Rylander, L., Jonsson, B. A., Olofsson, P., . . . Rignell-Hydbom, A. (2014). Fetal Exposure to Perfluorinated Compounds and Attention Deficit

Hyperactivity Disorder in Childhood. *PLoS One*, 9(4), e95891. doi:10.1371/journal.pone.0095891

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2006). *Ammonium Perfluorooctanoate and Perfluorooctanoic Acid: Sids Initial Assessment Report (Siar)*. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2002-0051-0085>

California Environmental Protection Agency's Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). (2022). *Notification Level Recommendation for Perfluorohexane Sulfonic Acid (Pfhxs) in Drinking Water*. <https://oehha.ca.gov/media/pfhxsnl031722.pdf>

Oh, J., Bennett, D. H., Calafat, A. M., Tancredi, D., Roa, D. L., Schmidt, R. J., . . . Shin, H. M. (2021). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Autism Spectrum Disorder in the Marbles Study. *Environ Int*, 147, 106328. doi:10.1016/j.envint.2020.106328

Olsen, G. W., Burris, J. M., Ehresman, D. J., Froehlich, J. W., Seacat, A. M., Butenhoff, J. L., & Zobel, L. R. (2007). Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environ Health Perspect*, 115(9), 1298-1305. doi:10.1289/ehp.10009

Oulhote, Y., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2016). Behavioral Difficulties in 7-Year Old Children in Relation to Developmental Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances. *Environ Int*, 97, 237-245. doi:10.1016/j.envint.2016.09.015

Pan, C. G., Zhao, J. L., Liu, Y. S., Zhang, Q. Q., Chen, Z. F., Lai, H. J., . . . Ying, G. G. (2014). Bioaccumulation and Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Wild Freshwater Fish from Rivers in the Pearl River Delta Region, South China. *Ecotoxicol Environ Saf*, 107, 192-199. doi:10.1016/j.ecoenv.2014.05.031

Panieri, E., Baralic, K., Djukic-Cosic, D., Buha Djordjevic, A., & Saso, L. (2022). Pfas Molecules: A Major Concern for the Human Health and the Environment. *Toxics*, 10(2). doi:10.3390/toxics10020044

Patel, J., Landers, K., Li, H., Mortimer, R. H., & Richard, K. (2011). Thyroid Hormones and Fetal Neurological Development. *J Endocrinol*, 209(1), 1-8. doi:10.1530/JOE-10-0444

Paval, D. (2017). A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Dev Neurosci*, 39(5), 355-360. doi:10.1159/000478725

Perez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., Fabrega, F., Domingo, J. L., Barcelo, D., & Farre, M. (2013). Accumulation of Perfluoroalkyl Substances in Human Tissues. *Environ Int*, 59, 354-362. doi:10.1016/j.envint.2013.06.004

- Peritore, A. F., Gugliandolo, E., Cuzzocrea, S., Crupi, R., & Britti, D. (2023). Current Review of Increasing Animal Health Threat of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas): Harms, Limitations, and Alternatives to Manage Their Toxicity. *Int J Mol Sci*, *24*(14). doi:10.3390/ijms241411707
- Piekarski, D. J., Diaz, K. R., & McNerney, M. W. (2020). Perfluoroalkyl Chemicals in Neurological Health and Disease: Human Concerns and Animal Models. *Neurotoxicology*, *77*, 155-168. doi:10.1016/j.neuro.2020.01.001
- Poothong, S., Padilla-Sanchez, J. A., Papadopoulou, E., Giovanoulis, G., Thomsen, C., & Haug, L. S. (2019). Hand Wipes: A Useful Tool for Assessing Human Exposure to Poly- and Perfluoroalkyl Substances (Pfass) through Hand-to-Mouth and Dermal Contacts. *Environ Sci Technol*, *53*(4), 1985-1993. doi:10.1021/acs.est.8b05303
- Poothong, S., Papadopoulou, E., Padilla-Sanchez, 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. doi:10.1016/j.envint.2019.105244
- Post, G. B., Cohn, P. D., & Cooper, K. R. (2012). Perfluorooctanoic Acid (Pfoa), an Emerging Drinking Water Contaminant: A Critical Review of Recent Literature. *Environ Res*, *116*, 93-117. doi:10.1016/j.envres.2012.03.007
- Prevedouros, K., Cousins, I. T., Buck, R. C., & Korzeniowski, S. H. (2006). Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol*, *40*(1), 32-44. doi:10.1021/es0512475
- Prince, J. (2008). Catecholamine Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Update. *J Clin Psychopharmacol*, *28*(3 Suppl 2), S39-45. doi:10.1097/JCP.0b013e318174f92a
- Qian, Y., Ducatman, A., Ward, R., Leonard, S., Bukowski, V., Lan Guo, N., . . . Castranova, V. (2010). Perfluorooctane Sulfonate (Pfos) Induces Reactive Oxygen Species (Ros) Production in Human Microvascular Endothelial Cells: Role in Endothelial Permeability. *J Toxicol Environ Health A*, *73*(12), 819-836. doi:10.1080/15287391003689317
- Quaak, I., de Cock, M., de Boer, M., Lamoree, M., Leonards, P., & van de Bor, M. (2016). Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Behavioral Development in Children. *Int J Environ Res Public Health*, *13*(5). doi:10.3390/ijerph13050511
- Radio-Canada. (2023). « Polluants Éternels » : 3m Versera 12,5 Milliards De Dollars Pour Solder Des Poursuites. <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1990476/etats-unis-polluants-eternels-3m-12-milliards-poursuites>

- Ren, J., Point, A., Fakouri Baygi, S., Fernando, S., Hopke, P. K., Holsen, T. M., . . . Crimmins, B. S. (2022). Bioaccumulation of Perfluoroalkyl Substances in a Lake Ontario Food Web. *J Great Lakes Res*, *48*(2), 315-325. doi:10.1016/j.jglr.2021.08.013
- Reuters. (2023). California, Other States Move to Block 3m's \$10.3 Billion Pfas Deal. <https://www.reuters.com/legal/california-other-states-move-block-3ms-103-billion-pfas-deal-2023-07-26/>
- Reynolds, C. R. (2010). Behavior Assessment System for Children. In *The Corsini Encyclopedia of Psychology* (pp. 1-2).
- Rice, D., & Barone, S., Jr. (2000). Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models. *Environ Health Perspect*, *108* Suppl 3(Suppl 3), 511-533. doi:10.1289/ehp.00108s3511
- Rice, D. C. (1998). Issues in Developmental Neurotoxicology: Interpretation and Implications of the Data. *Can J Public Health*, *89* Suppl 1, S31-36, S34-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654790>
- Richterova, D., Govarts, E., Fabelova, L., Rausova, K., Rodriguez Martin, L., Gilles, L., . . . Palkovicova Murinova, L. (2023). Pfas Levels and Determinants of Variability in Exposure in European Teenagers - Results from the Hbm4eu Aligned Studies (2014-2021). *Int J Hyg Environ Health*, *247*, 114057. doi:10.1016/j.ijheh.2022.114057
- Rivera-Nunez, Z., Kinkade, C. W., Khoury, L., Brunner, J., Murphy, H., Wang, C., . . . Barrett, E. S. (2023). Prenatal Perfluoroalkyl Substances Exposure and Maternal Sex Steroid Hormones across Pregnancy. *Environ Res*, *220*, 115233. doi:10.1016/j.envres.2023.115233
- Rosenberg, S. S., & Spitzer, N. C. (2011). Calcium Signaling in Neuronal Development. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *3*(10), a004259. doi:10.1101/cshperspect.a004259
- Salgado, R., Lopez-Doval, S., Pereiro, N., & Lafuente, A. (2016). Perfluorooctane Sulfonate (Pfos) Exposure Could Modify the Dopaminergic System in Several Limbic Brain Regions. *Toxicol Lett*, *240*(1), 226-235. doi:10.1016/j.toxlet.2015.10.023
- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., & Nieoullon, A. (2005). Dopaminergic Contribution to the Regulation of Emotional Perception. *Clin Neuropharmacol*, *28*(5), 228-237. doi:10.1097/01.wnf.0000185824.57690.f0
- Sammi, S. R., Foguth, R. M., Nieves, C. S., De Perre, C., Wipf, P., McMurray, C. T., . . . Cannon, J. R. (2019). Perfluorooctane Sulfonate (Pfos) Produces Dopaminergic Neuropathology in Caenorhabditis Elegans. *Toxicol Sci*, *172*(2), 417-434. doi:10.1093/toxsci/kfz191
- Santé Canada. (2013). *Deuxième Rapport Sur La Biosurveillance Humaine Des Substances Chimiques De L'environnement Au Canada*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports->

publications/contaminants-environnementaux/deuxieme-rapport-biosurveillance-humaine-substances-chimiques-environnement-canada-sante-canada-2013.html#a13

Santé Canada. (2021). *Sixième Rapport Sur La Biosurveillance Humaine Des Substances Chimiques De L'environnement Au Canada*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/contaminants-environnementaux/sixieme-rapport-biosurveillance-humaine/page-3.html>

Santé Canada. (2023a). *Ébauche Du Rapport Sur L'état Des Substances Perfluoroalkyliques Et Polyfluoroalkyliques (Spfa)*. <https://www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/evaluation-substances-existantes/ebauche-rapport-etat-substances-perfluoroalkyliques-polyfluoroalkyliques.html#toc7>

Santé Canada. (2023b). *Parlons D'eau : Substances Perfluoroalkyliques Et Polyfluoroalkyliques (Spfa) Dans L'eau Potable*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/qualite-eau/parlons-eau-substances-perfluoroalkyliques-polyfluoroalkyliques-eau-potable.html>

Schultes, L., Vestergren, R., Volkova, K., Westberg, E., Jacobson, T., & Benskin, J. P. (2018). Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Fluorine Mass Balance in Cosmetic Products from the Swedish Market: Implications for Environmental Emissions and Human Exposure. *Environ Sci Process Impacts*, 20(12), 1680-1690. doi:10.1039/c8em00368h

Schumacher, M., Guennoun, R., Robert, F., Carelli, C., Gago, N., Ghomari, A., . . . De Nicola, A. F. (2004). Local Synthesis and Dual Actions of Progesterone in the Nervous System: Neuroprotection and Myelination. *Growth Horm IGF Res*, 14 Suppl A, S18-33. doi:10.1016/j.ghir.2004.03.007

Sharma, B. M., Bharat, G. K., Tayal, S., Larssen, T., Becanova, J., Karaskova, P., . . . Nizzetto, L. (2016). Perfluoroalkyl Substances (Pfas) in River and Ground/Drinking Water of the Ganges River Basin: Emissions and Implications for Human Exposure. *Environ Pollut*, 208(Pt B), 704-713. doi:10.1016/j.envpol.2015.10.050

Shin, H. M., Bennett, D. H., Calafat, A. M., Tancredi, D., & Hertz-Picciotto, I. (2020). Modeled Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Child Autism Spectrum Disorder: A Case-Control Study. *Environ Res*, 186, 109514. doi:10.1016/j.envres.2020.109514

Shoeib, M., Harner, T., G, M. W., & Lee, S. C. (2011). Indoor Sources of Poly- and Perfluorinated Compounds (Pfc) in Vancouver, Canada: Implications for Human Exposure. *Environ Sci Technol*, 45(19), 7999-8005. doi:10.1021/es103562v

Siebenaler, R., Cameron, R., Butt, C. M., Hoffman, K., Higgins, C. P., & Stapleton, H. M. (2017). Serum Perfluoroalkyl Acids (Pfaas) and Associations with Behavioral Attributes. *Chemosphere*, 184, 687-693. doi:10.1016/j.chemosphere.2017.06.023

- Skogheim, T. S., Weyde, K. V. F., Aase, H., Engel, S. M., Suren, P., Oie, M. G., . . . Villanger, G. D. (2021). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) and Associations with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Children. *Environ Res*, *202*, 111692. doi:10.1016/j.envres.2021.111692
- Spliethoff, H. M., Tao, L., Shaver, S. M., Aldous, K. M., Pass, K. A., Kannan, K., & Eadon, G. A. (2008). Use of Newborn Screening Program Blood Spots for Exposure Assessment: Declining Levels of Perfluorinated Compounds in New York State Infants. *Environ Sci Technol*, *42*(14), 5361-5367. doi:10.1021/es8006244
- Ssebugere, P., Sillanpaa, M., Matovu, H., Wang, Z., Schramm, K. W., Omwoma, S., . . . Odongo, S. (2020). Environmental Levels and Human Body Burdens of Per- and Poly-Fluoroalkyl Substances in Africa: A Critical Review. *Sci Total Environ*, *739*, 139913. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.139913
- Starnes, H. M., Rock, K. D., Jackson, T. W., & Belcher, S. M. (2022). A Critical Review and Meta-Analysis of Impacts of Per- and Polyfluorinated Substances on the Brain and Behavior. *Front Toxicol*, *4*, 881584. doi:10.3389/ftox.2022.881584
- Stein, C. R., Wolff, M. S., Calafat, A. M., Kato, K., & Engel, S. M. (2012). Comparison of Polyfluoroalkyl Compound Concentrations in Maternal Serum and Amniotic Fluid: A Pilot Study. *Reprod Toxicol*, *34*(3), 312-316. doi:10.1016/j.reprotox.2012.05.039
- Strynar, M. J., & Lindstrom, A. B. (2008). Perfluorinated Compounds in House Dust from Ohio and North Carolina, USA. *Environ Sci Technol*, *42*(10), 3751-3756. doi:10.1021/es7032058
- Sudhof, T. C. (2012). Calcium Control of Neurotransmitter Release. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *4*(1), a011353. doi:10.1101/cshperspect.a011353
- Susmann, H. P., Schaider, L. A., Rodgers, K. M., & Rudel, R. A. (2019). Dietary Habits Related to Food Packaging and Population Exposure to Pfas. *Environ Health Perspect*, *127*(10), 107003. doi:10.1289/EHP4092
- Szilagy, J. T., Avula, V., & Fry, R. C. (2020). Perfluoroalkyl Substances (Pfas) and Their Effects on the Placenta, Pregnancy, and Child Development: A Potential Mechanistic Role for Placental Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (Ppars). *Curr Environ Health Rep*, *7*(3), 222-230. doi:10.1007/s40572-020-00279-0
- Taves, D. R. (1968). Evidence That There Are Two Forms of Fluoride in Human Serum. *Nature*, *217*(5133), 1050-1051. doi:10.1038/2171050b0
- Tian, Y., Zhou, Y., Miao, M., Wang, Z., Yuan, W., Liu, X., . . . Liang, H. (2018). Determinants of Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in Pregnant Women from a Birth Cohort in Shanghai, China. *Environ Int*, *119*, 165-173. doi:10.1016/j.envint.2018.06.015

- Tittlemier, S. A., Pepper, K., Seymour, C., Moisey, J., Bronson, R., Cao, X.-L., & Dabeka, R. W. (2007). Dietary Exposure of Canadians to Perfluorinated Carboxylates and Perfluorooctane Sulfonate Via Consumption of Meat, Fish, Fast Foods, and Food Items Prepared in Their Packaging. *J Agric Food Chem*, *55*(8), 3203-3210. doi:10.1021/jf0634045
- Toms, L. M., Calafat, A. M., Kato, K., Thompson, J., Harden, F., Hobson, P., . . . Mueller, J. F. (2009). Polyfluoroalkyl Chemicals in Pooled Blood Serum from Infants, Children, and Adults in Australia. *Environ Sci Technol*, *43*(11), 4194-4199. doi:10.1021/es900272u
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of Adhd. *Neuropharmacology*, *57*(7-8), 579-589. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.07.026
- Tsai, M. S., Lin, C. C., Chen, M. H., Hsieh, W. S., & Chen, P. C. (2017). Perfluoroalkyl Substances and Thyroid Hormones in Cord Blood. *Environ Pollut*, *222*, 543-548. doi:10.1016/j.envpol.2016.11.027
- United Nations Environment Programme (UNEP). (2006). *Risk Profile on Perfluorooctane Sulfonate*. <https://chm.pops.int/default.aspx?tabid=2301>
- United Nations Environment Programme (UNEP). (2023). Pfas Listed under the Stockholm Convention. <https://chm.pops.int/Implementation/IndustrialPOPs/PFAS/Overview/tabid/5221/Default.aspx>
- Upton, K., Shearston, J. A., & Kioumourtzoglou, M. A. (2022). An Epidemiologic Review of Menstrual Blood Loss as an Excretion Route for Per- and Polyfluoroalkyl Substances. *Curr Environ Health Rep*, *9*(1), 29-37. doi:10.1007/s40572-022-00332-0
- United States Environmental Protection Agency (USEPA). (2020, August 10th 2021). Pfas Master List of Pfas Substances. <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical-lists/PFASMASTER>
- Verduzco, R., & Wong, M. S. (2020). Fighting Pfas with Pfas. *ACS Cent Sci*, *6*(4), 453-455. doi:10.1021/acscentsci.0c00164
- Verreault, J., Houde, M., Gabrielsen, G. W., Berger, U., Haukas, M., Letcher, R. J., & Muir, D. C. (2005). Perfluorinated Alkyl Substances in Plasma, Liver, Brain, and Eggs of Glaucous Gulls (*Larus Hyperboreus*) from the Norwegian Arctic. *Environ Sci Technol*, *39*(19), 7439-7445. doi:10.1021/es051097y
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Newcorn, J. H., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Telang, F., . . . Swanson, J. M. (2011). Motivation Deficit in Adhd Is Associated with Dysfunction of the Dopamine Reward Pathway. *Mol Psychiatry*, *16*(11), 1147-1154. doi:10.1038/mp.2010.97
- Vuong, A. M., Webster, G. M., Yolton, K., Calafat, A. M., Muckle, G., Lanphear, B. P., & Chen, A. (2021). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) and

- Neurobehavior in Us Children through 8 Years of Age: The Home Study. *Environ Res*, 195, 110825. doi:10.1016/j.envres.2021.110825
- Wang, X., Halsall, C., Codling, G., Xie, Z., Xu, B., Zhao, Z., . . . Jones, K. C. (2014). Accumulation of Perfluoroalkyl Compounds in Tibetan Mountain Snow: Temporal Patterns from 1980 to 2010. *Environ Sci Technol*, 48(1), 173-181. doi:10.1021/es4044775
- Wang, X., Li, B., Zhao, W. D., Liu, Y. J., Shang, D. S., Fang, W. G., & Chen, Y. H. (2011). Perfluorooctane Sulfonate Triggers Tight Junction "Opening" in Brain Endothelial Cells Via Phosphatidylinositol 3-Kinase. *Biochem Biophys Res Commun*, 410(2), 258-263. doi:10.1016/j.bbrc.2011.05.128
- Weiss, B. (2011). Same Sex, No Sex, and Unaware Sex in Neurotoxicology. *Neurotoxicology*, 32(5), 509-517. doi:10.1016/j.neuro.2010.09.005
- Winchell, L. J., Ross, J. J., Wells, M. J. M., Fonoll, X., Norton, J. W., Jr., & Bell, K. Y. (2021). Per- and Polyfluoroalkyl Substances Thermal Destruction at Water Resource Recovery Facilities: A State of the Science Review. *Water Environ Res*, 93(6), 826-843. doi:10.1002/wer.1483
- Xiao, C., Grandjean, P., Valvi, D., Nielsen, F., Jensen, T. K., Weihe, P., & Oulhote, Y. (2020). Associations of Exposure to Perfluoroalkyl Substances with Thyroid Hormone Concentrations and Birth Size. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(3), 735-745. doi:10.1210/clinem/dgz147
- Xie, M. Y., Lin, Z. Y., Liu, L. Y., Wu, C. C., Liu, Y. W., Huang, G. L., & Zeng, E. Y. (2022). Use of Glioma to Assess the Distribution Patterns of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in Human Brain. *Environ Res*, 204(Pt A), 112011. doi:10.1016/j.envres.2021.112011
- Yang, J., Wang, H., Du, H., Xu, L., Liu, S., Yi, J., . . . He, G. (2019). Factors Associated with Exposure of Pregnant Women to Perfluoroalkyl Acids in North China and Health Risk Assessment. *Sci Total Environ*, 655, 356-362. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.11.042
- Yao, H., Fu, Y., Weng, X., Zeng, Z., Tan, Y., Wu, X., . . . Jing, C. (2023). The Association between Prenatal Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposure and Neurobehavioral Problems in Offspring: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 20(3). doi:10.3390/ijerph20031668
- Yu, N., Wei, S., Li, M., Yang, J., Li, K., Jin, L., . . . Yu, H. (2016). Effects of Perfluorooctanoic Acid on Metabolic Profiles in Brain and Liver of Mouse Revealed by a High-Throughput Targeted Metabolomics Approach. *Sci Rep*, 6(1), 23963. doi:10.1038/srep23963
- Zhang, M., Zhao, X., Zhao, D., Soong, T. Y., & Tian, S. (2023). Poly- and Perfluoroalkyl Substances (Pfas) in Landfills: Occurrence, Transformation and Treatment. *Waste Manag*, 155, 162-178. doi:10.1016/j.wasman.2022.10.028

- 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(18), 10619-10627. doi:10.1021/es401905e
- Zheng, G., Boor, B. E., Schreder, E., & Salamova, A. (2020). Indoor Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Pfas) in the Childcare Environment. *Environ Pollut*, 258, 113714. doi:10.1016/j.envpol.2019.113714
- Zhou, Y., Lin, X., Xing, Y., Zhang, X., Lee, H. K., & Huang, Z. (2023). Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Personal Hygiene Products: The Implications for Human Exposure and Emission to the Environment. *Environ Sci Technol*, 57(23), 8484-8495. doi:10.1021/acs.est.2c08912