

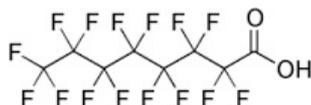
Acide perfluorooctanoïque et ses sels (PFOA et ses sels)

Fiche toxicologique n°300

Généralités

Edition _____ 2013

Formule :



Substance(s)

| Formule Chimique | Détails |
|--|---|
| C ₈ HF ₁₅ O ₂ | Nom Acide perfluorooctanoïque |
| | Numéro CAS 335-67-1 |
| | Numéro CE 206-397-9 |
| | Numéro index 607-704-00-2 |
| | Synonymes PFOA (nom générique) , Acide pentadécafluorooctanoïque |
| | Nom Pentadécafluorooctanoate d'ammonium |
| | Numéro CAS 3825-26-1 |
| | Numéro CE 223-320-4 |
| | Numéro index 607-703-00-7 |
| | Synonymes APFO , Perfluorooctanoate d'ammonium , SAAPFO , Sel d'ammonium de l'acide perfluorooctanoïque |
| | Nom Pentadécafluorooctanoate de potassium |
| | Numéro CAS 2395-00-8 |
| | Numéro CE 219-248-8 |
| | Numéro index |
| | Synonymes Perfluorooctanoate de potassium |
| | Nom Pentadécafluorooctanoate de sodium |
| | Numéro CAS 335-95-5 |
| | Numéro CE 206-404-5 |
| | Numéro index |
| | Synonymes Perfluorooctanoate de sodium |
| | Nom Pentadécafluorooctanoate d'argent |
| | Numéro CAS 335-93-3 |
| | Numéro CE 206-402-4 |
| | Numéro index |
| | Synonymes Perfluorooctanoate d'argent (1+) |

Etiquette



ACIDE PERFLUOROOCANOÏQUE

Attention

- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- H360D - Peut nuire au fœtus
- H362 - Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
- H332 - Nocif par inhalation
- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H318 - Provoque des lésions oculaires graves

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

223-320-4

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

Complément H372 : Risque avéré d'effets grave pour les organes (foie) à la suite d'exposition répétées ou d'une exposition prolongée.

Les étiquettes relatives au sel d'ammonium de l'acide perfluorooctanoïque sont identiques à celles de l'acide ici reportées.

L'acide perfluorooctanoïque (PFOA), dont la base conjuguée est l'anion perfluorooctanoate, est un tensioactif fluoré. Dans la littérature, le mot PFOA est un terme générique (nom d'usage) qui peut représenter à la fois la forme acide et les sels. Dans cette fiche, on utilisera ce terme pour désigner l'ensemble de ces composés, sauf lorsque des données spécifiques au sel d'ammonium de l'acide perfluorooctanoïque sont disponibles, auquel cas cela sera précisé.

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 3]

Le PFOA et ses sels sont employés comme adjuvants de polymérisation dans la production de polymères fluorés et de fluoroélastomères, utilisés dans divers secteurs industriels (aérospatiale, construction, automobile, électronique). Ils servent également à la fabrication de substances hydrofuges, oléofuges, antitaches, qui sont appliquées sur des tissus, emballages, tapis et moquettes, revêtements antiadhésifs...

Les perfluorés participent également à la formulation d'agents tensioactifs, de détergents, d'émulsifiants, de mouillants, de dispersants pour des cosmétiques, peintures, adhésifs, lubrifiants.

Propriétés physiques

[3 à 6]

Le PFOA est un solide blanc, d'odeur âcre. Il est non volatil, peu soluble dans l'eau (environ 9,5 g/L à 25 °C et 3,4 g/L à 20 °C).

pKa du PFOA et de ses sels d'ammonium : 2,5

| Nom Substance | Détails | |
|---------------|--------------------|--|
| PFOA | Formule | C₈HF₁₅O₂ |
| | N° CAS | 335-67-1 |
| | Etat Physique | Solide |
| | Masse molaire | 414,06 - 414,09 |
| | Point de fusion | 52 - 54 °C |
| | Point d'ébullition | 188 - 192,4 °C |
| | Densité | 1,8 |
| | Pression de vapeur | 2,2 Pa à 20 °C (calculée) 4,2 Pa à 25 °C (calculée) |

| | | |
|----------------|--------------------|--|
| Sel d'ammonium | Formule | |
| | N° CAS | 3825-26-1 |
| | Etat Physique | Solide |
| | Masse molaire | 431,10 |
| | Point de fusion | 157 - 165 °C |
| | Point d'ébullition | Décomposition à partir de 105 °C |
| | Densité | - |
| | Pression de vapeur | 0,0081 Pa à 20 °C (calculée) 0,0028 Pa à 25 °C (calculée) |

Propriétés chimiques

[3]

Le PFOA est un solide combustible, bioaccumulable dans les organismes vivants et peu biodégradable.

Des produits de décomposition dangereux se forment en cas de feu, tels que du monoxyde ou dioxyde de carbone et du fluorure d'hydrogène.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[18]

Aucune valeur limite n'a été établie spécifiquement pour le PFOA et ses sels par l'Union européenne, la France (ministère chargé du travail) ou les États-Unis (ACGIH).

| Substance | Pays | VME (ppm) | VME (mg/m ³) |
|-----------|-------------------------|-----------|--------------------------|
| PFOA | Allemagne (valeurs MAK) | - | 0,005 |

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

Des méthodes existent pour le dosage des agents per- et polyfluoroalkylés dans les milieux biologiques ou l'environnement. Ces méthodes, également développées pour l'étude de la pollution globale de l'atmosphère, font appel à des prélèvements actifs ou passifs de très longue durée (de 24 heures à une année) et à des techniques analytiques très spécifiques et sensibles (GC/PCi/MS, LC/TOF/MS, HPLC-MS/MS).

Le prélèvement et le dosage des mélanges de vapeurs et de poussières d'acide perfluorooctanoïque ou de ses sels dans l'air des lieux de travail ne pourraient être envisagés qu'après mise au point et vérification des performances de méthodes adaptées aux prélèvements inférieurs à 1 m³ d'air et aux techniques habituellement utilisées pour l'évaluation des expositions professionnelles.

Incendie - Explosion

[3]

Le PFOA n'est pas une substance inflammable. En cas d'incendie où est impliqué ce produit, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les mousses, les poudres chimiques sèches et l'eau pulvérisée.

Les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

Le PFOA est absorbé principalement par voie orale et, dans une moindre mesure, par les voies cutanée et respiratoire. Il n'est pas métabolisé ; le foie, le sang et les reins sont les sites majeurs de distribution chez le rat. Sa demi-vie varie de quelques heures à quelques jours chez le rat, à une année, voire plus, chez l'homme. Il est capable de traverser la barrière hémato-placentaire et est retrouvé principalement dans le foie fœtal. Son mode d'excrétion est fonction du sexe.

Chez l'animal

Absorption

Chez le rat, plus de 95 % du PFOA administré par voie orale sont absorbés [7]. Après l'application de 0,5 mg de PFOA dans 50 µl d'acétone sur de la peau de souris, 50 % de la dose initiale sont absorbés après 24 heures (dont 11 % retrouvés dans la peau elle-même) [8].

Par inhalation, son absorption est rapide : il est détecté dans le plasma des rats seulement 30 min après le début d'une exposition (durée 6 heures) à 1, 10 et 25 mg/m³ de sel d'ammonium du PFOA sous forme d'aérosol (MMAD 1,9 - 2,1 µm) ; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 9 heures chez les mâles et de 7 heures chez les femelles [9].

Comme pour le PFOS, l'existence d'un cycle entéro-hépatique du PFOA a été mise en évidence [10].

Distribution

L'administration de PFOA par gavage, voies intraveineuse (i.v.) ou intrapéritonéale (i.p.) conduit à sa distribution principalement dans le foie, le sérum et les reins, et dans une moindre mesure dans les autres organes [10]. Le PFOA traverse facilement la barrière hémato-placentaire et est présent dans le lait maternel [2, 10, 11].

Métabolisme

Chez les rongeurs, le PFOA n'est pas métabolisé [7].

Élimination

En fonction du genre, des différences dans l'élimination du PFOA sont observées chez le rat adulte après administrations par gavage, i.v. et i.p. En effet, son élimination est plus rapide chez les femelles : la demi-vie d'élimination plasmatique du PFOA chez le rat mâle est 70 fois plus longue que chez les femelles (5,7 jours versus 1,9 heures). De plus, alors que l'urine est la voie majeure d'excrétion du PFOA chez les femelles, ce sont l'urine et les fèces qui sont les deux voies d'excrétion majeures chez les mâles.

Chez l'homme

L'exposition professionnelle au PFOA peut se faire par voies respiratoire mais aussi cutanée et digestive [12].

L'absorption cutanée est très limitée : seulement 0,05 % des 30 mg du sel d'ammonium du PFOA /cm², appliqués en solution aqueuse sur de l'épiderme humain isolé, sont absorbés en 48 heures [13]. Une étude récente a mis en évidence l'absorption de près de 69 % de la dose de PFOA appliquée sur la peau humaine isolée, après 24 heures (0,5 mg de PFOA dans 50 µl d'acétone) [8]. Les auteurs expliquent cette différence de perméabilité de la peau par l'influence de l'état d'ionisation du PFOA [8].

Les données sur la distribution du PFOA chez l'homme sont rares ; il semble se distribuer surtout dans le foie, les poumons et les reins.

Plus de 90 % du PFOA se lie à l'albumine sérique ; il n'est pas métabolisé [14].

La demi-vie sérique du PFOA est estimée à 3,8 ans. (95 % IC : 3,1 - 4,4) ; à partir d'une étude chez 27 retraités, elle est évaluée à un an environ (médiane), allant de 109 jours à 4 ans [12, 14].

Le PFOA passe la barrière placentaire et s'accumulerait chez le fœtus ; il passe dans le lait maternel [14].

L'élimination rénale serait négligeable chez l'homme [14]. Dans la population générale, le 95^e percentile des concentrations sériques de PFOA chez des adultes aux USA en 2009-2010 était de 7,7 µg/L (les deux sexes confondus), 7,9 µg/L chez les hommes et 6,9 µg/L chez les femmes [15] ; en Allemagne, le 95^e percentile est de 10 µg/L [16]. Dans la population professionnellement exposée, des concentrations sériques de PFOA très supérieures (de l'ordre du mg/L) sont retrouvées [14, 17].

Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage du PFOA sérique, à n'importe quel moment de la journée et de la semaine, a été proposé pour la surveillance biologique des salariés exposés ; il reflète l'exposition chronique car le PFOA s'accumule dans l'organisme. On se méfiera d'une contamination lors du prélèvement [17].

Pour la population professionnellement exposée lors d'une exposition au PFOA et ses sels inorganiques, la Commission allemande a fixé une valeur BAT (Biologischer Arbeit Toleranzwert) pour le PFOA sérique à 5 mg/L (moment de prélèvement non défini) ainsi que la mention « risque de passage percutané » [18].

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

Le PFOA est modérément toxique par ingestion et inhalation, et peu nocif par contact cutané. À la suite d'une exposition par voies orale ou cutanée, le tractus gastro-intestinal est une des cibles. Par inhalation, les poumons sont atteints. La corrosivité du PFOA pour la peau dépend de sa forme d'application. Au niveau oculaire, irritation et ulcération sont rapportées.

Par voie orale, les DL50 obtenues chez le rat pour le sel d'ammonium du PFOA sont supérieures à 500 mg/kg pour les mâles et comprises entre 250 et 500 mg/kg pour les femelles. Les animaux exposés présentent une piloérection, une diminution de l'activité et une ataxie, des cornées opaques et une ptose palpébrale [7]. Pour les plus fortes doses, une irritation du tractus gastro-intestinal, une perte de poids et une hépatomégalie sont rapportées [19].

Par inhalation, une CL50 de 0,98 mg/L a été déterminée chez des rats exposés « head-only » à des poussières de sel d'ammonium du PFOA pendant 4 heures [20]. Tous les décès observés sont survenus dans les 48 heures ; les animaux morts pendant l'exposition présentaient une dilatation broncho-pulmonaire des poumons. À la suite d'une exposition « nose-only » à des concentrations en sel d'ammonium du PFOA supérieures à 0,59 mg/L, pendant 4 heures, des difficultés pour respirer et des râles pulmonaires sont rapportés [21].

Chez le lapin, la DL50 par voie cutanée de sel d'ammonium du PFOA est de 4 300 mg/kg. Aucune mortalité n'est observée à 1 500 mg/kg ; exposés à 3 000 mg/kg, les lapins sont léthargiques et un décès est rapporté au bout de 7 jours ; exposés à 5 000 mg/kg, les lapins décèdent dans les 4 jours, après avoir présenté diarrhée, faiblesse généralisée et perte de poids importante [22].

Irritation, sensibilisation

Chez le lapin, l'application sur la peau de 5 000 mg/kg de PFOA, sous forme de pâte pendant 24 heures, entraîne l'apparition d'une irritation cutanée modérée [22]. Un test de corrosivité *in vitro* (EpiDerm[®]) a montré que le PFOA, appliqué sous forme de solide légèrement humidifié, est corrosif : après une heure d'exposition à 50 mg de PFOA, la viabilité cellulaire n'est que de 14 %, par rapport au témoin négatif. Inversement, une solution de PFOA à 1 % dans l'acétone n'est pas corrosive [8].

L'exposition de rats à 18,6 mg/L de poussières de sel d'ammonium du PFOA pendant une heure entraîne l'apparition de sécrétions rouges autour des yeux et un larmolement [23]. À la suite d'une exposition de 4 heures à 0,81 mg/L de poussières de sel d'ammonium du PFOA, la cornée devient opaque et une ulcération est rapportée [20].

À ce jour, aucune donnée relative au potentiel sensibilisant du PFOA n'est disponible mais des données récentes (cf. paragraphe ci-dessous) suggèrent toutefois un possible impact du PFOA sur le système immunitaire [24, 25].

Toxicité subchronique, chronique

À la suite d'expositions répétées chez le rat et la souris, les principaux effets du PFOA s'observent au niveau du foie et sont consécutifs à l'activation de récepteurs nucléaires. Le système immunologique est aussi atteint, avec une modulation de la réponse immunitaire observée.

La majorité des études disponibles a été réalisée par voie orale avec le PFOA ou le sel d'ammonium du PFOA. Chez les rongeurs, le foie est le principal organe cible des composés perfluorés (Cf. Tableau 1). Son mécanisme de toxicité implique l'activation du récepteur hormonal nucléaire PPAR α (1), à l'origine d'une cascade d'effets et se traduisant par une hépatomégalie et une hypertrophie hépatocellulaire, une prolifération du réticulum endoplasmique, une altération de plusieurs enzymes, notamment celles impliquées dans le métabolisme lipidique, une diminution du poids et une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires [7, 26]. De récentes études montrent cependant que le récepteur nucléaire PPAR α ne serait pas le seul impliqué dans la réponse toxique [27-29].

La différence d'élimination du PFOA mise en évidence entre les rongeurs mâles et femelles explique l'apparition des effets chez les mâles à des doses plus faibles que chez les femelles [10].

Pour ces effets hépatiques, observés à la suite d'une exposition au PFOA ou à son sel d'ammonium, les LOAELs sont comprises entre 0,5 et 2 mg/kg/j [30-35].

Aucun effet au niveau de la rate ou des lymphocytes n'a été observé chez les rats ou les singes exposés au sel d'ammonium du PFOA [23, 36]. Par contre, chez les souris mâles, de nombreux effets sont rapportés.

Une atrophie importante du thymus (85 % de baisse du poids absolu) a été observée après une exposition de souris pendant 10 jours à 30 mg/kg/j de PFOA dans la nourriture, avec une diminution du contenu en ADN du thymus ; une diminution du poids absolu et relatif de la rate est aussi rapportée (respectivement de 30 et 23 %), de manière concomitante à une diminution du contenu total en ADN splénique ; les auteurs notent aussi une diminution du nombre de lymphocytes (T, B, T auxiliaire et T cytotoxique) [37]. L'administration de 24 mg/kg/j de PFOA dans la nourriture à des souris diminue significativement le nombre de cellules spléniques produisant des anticorps, signe d'une altération du fonctionnement de la rate et d'une immunodépression [38]. Cette immunomodulation est majoritairement liée à l'activation des récepteurs PPAR α [28].

Plus récemment, un effet immunodépresseur a aussi été mis en évidence pour des concentrations faibles [24, 31]. Ainsi, des souris mâles exposées pendant 10 jours *via* de la nourriture (~ 1,56 mg PFOA/kg/j) montrent une altération du système immunitaire hépatique : augmentation du nombre total de cellules immunitaires hépatiques, augmentation des taux en érythroïétine et diminution des taux de cytokines (TNF-alpha, interféron-gamma, interleukine-4) au niveau du foie [31].

L'inhalation de poussières de sel d'ammonium du PFOA pendant 14 jours est aussi à l'origine d'effets hépatiques chez le rat mâle : à partir de 8 mg/m³, une augmentation du poids du foie et de l'activité enzymatique (phosphatase alcaline et transaminases, réversible) et une nécrose hépatocellulaire sont observées [20].

Par voie cutanée, une seule étude est disponible : le PFOA a été appliqué sur la surface arrière d'oreilles de souris pendant 4 jours, à des doses pouvant aller jusqu'à 50 mg/kg/j [39]. Une augmentation de 52 % du poids absolu du foie a été observée suite à l'application de 6,25 mg/kg/j ; aucun effet n'est rapporté à 2,5 mg/kg/j. Administré de manière conjointe à de l'albumine, une augmentation du nombre d'IgE sériques a aussi été mise en évidence : selon les auteurs, le PFOA aurait donc la capacité d'augmenter la réponse immunitaire aux allergènes environnementaux, *via* les IgE.

| Exposition | | Effets | Référence |
|---------------------------------|--|---|-----------|
| 10 jours Souris (2 sexes) | PFOA 1 mg/kg/j (nourriture) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation du poids absolu du foie ■ Prolifération peroxysomale | 30 |
| 10 jours Souris mâles | PFOA 1,56 mg/kg/j (nourriture) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation du poids relatif du foie, avec hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires ■ Diminution des taux de cholestérol et de triglycérides sériques ■ Augmentation de l'activité phosphatase alcaline | 31 |
| 21 jours Souris mâles | Sel d'ammonium du PFOA 0,5 mg/kg/j 2,6 mg/kg/j 18 mg/kg/j 47 mg/kg/j (eau de boisson) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation du poids absolu du foie ■ Augmentation de l'activité ALAT sérique ■ Augmentation de l'activité ASAT ■ Coagulation et nécrose | 32 |
| 14 jours Rats mâles | Sel d'ammonium du PFOA 2 mg/kg/j 20 mg/kg/j | <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation du poids absolu foie et de la β oxydation (2) ■ Augmentation de la concentration microsomale hépatique | 33 |
| 90 jours Rats mâles | Sel d'ammonium du PFOA 0,64 mg/kg/j (nourriture) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation des poids relatif/absolu du foie et de l'activité de la palmitoyl CoA oxydase, réversible en 21 jours | 34 |
| 2 ans Rats mâles et femelles | Sel d'ammonium de PFOA 1,5 mg/kg/j 15 mg/kg/j (nourriture) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation de l'activité ALAT et ASAT sérique, de l'albumine ■ Augmentation du poids du foie, mégalyctose diffuse puis nécrose | 35 |

Tableau 1. Effets hépatiques observés chez le rat et la souris, à la suite d'expositions subchronique et chronique par voie orale au PFOA et/ou au sel d'ammonium du PFOA.

(1) PPAR : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes.

(2) Principale voie de dégradation des acides gras.

Effets génotoxiques

Aucune activité mutagène n'est mise en évidence pour le PFOA. Toutefois, il est à l'origine d'une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène.

Concernant le PFOA, les tests *in vitro* réalisés sur *Salmonella* ou *Saccharomyces cerevisiae* se sont tous révélés négatifs [5, 40]. Le PFOA n'induit aucune transformation des cellules embryonnaires de hamster syrien (cellules SHE) [41]. Par contre, des cassures et des micronoyaux ont été observés au niveau de cellules hépatiques incubées avec des concentrations croissantes en PFOA ; ces effets étaient accompagnés d'une augmentation du nombre d'espèces réactives de l'oxygène [42]. Aucune aberration chromosomique n'est observée sur des lymphocytes humains exposés au sel d'ammonium du PFOA, jusqu'à des concentrations cytotoxiques (5 000 µg/ml), avec ou sans activation métabolique [4]. Les cellules ovariennes de hamster quant à elles présentent une augmentation des aberrations chromosomiques et des polyploïdies, sans activation métabolique et pour des doses fortement toxiques (3 000 µg/ml de sel d'ammonium du PFOA) [4].

In vivo, l'injection intrapéritonéale de 100 mg/kg de PFOA et l'administration par voie orale de 20 mg/kg/j de PFOA, pendant 2 semaines, à des rats mâles F344, sont à l'origine d'une augmentation des niveaux en 8-hydroxydeoxyguanosine, un marqueur des dommages oxydatifs à l'ADN [43]. Cette augmentation est seulement retrouvée au niveau du foie. Aucun micronoyau n'est mis en évidence au niveau des cellules de moelle osseuse de souris exposées à 1 250, 2 500 ou 5 000 mg/kg de sel d'ammonium du PFOA par voie orale [7].

Effets cancérogènes

Aux fortes doses d'exposition, le PFOA est tumorigène par voie orale. Chez les rongeurs, une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques (adénomes), pancréatiques (adénomes), des glandes mammaires (adénofibromes) et des cellules de Leydig (adénomes) est observée.

Concernant le PFOA, deux études sont disponibles. Dans la première, des rats Sprague-Dawley mâles et femelles ont été exposés, *via* la nourriture, à 0 - 1,5 ou 15 mg/kg/jour de sel d'ammonium du PFOA, pendant 2 ans [7]. Après un an d'exposition, un examen microscopique et macroscopique des tissus et des organes a été réalisé sur un premier lot de rats. La survie des animaux n'a pas été affectée par le traitement. Une diminution du poids final des animaux est observée (4,5 % chez les mâles et 10,3 % chez les femelles), mais sans diminution significative de la consommation de nourriture. À la plus forte dose, une augmentation significative des lésions néoplasiques suivantes a été retrouvée : adénofibromes des glandes mammaires chez 48 % des femelles (versus 22 % chez les témoins femelles) et adénomes des cellules de Leydig chez 14 % des mâles (versus 0 % chez les témoins). Une incidence élevée d'adénomes pituitaires a aussi été rapportée par les auteurs, chez les animaux exposés et chez les témoins.

Dans une seconde étude, des rats Sprague-Dawley mâles ont été exposés pendant 2 ans à de la nourriture contaminée par 0 ou 13,6 mg/kg/j de sel d'ammonium du PFOA [44]. Une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires (13 % chez les rats exposés contre 3 % chez les témoins) et des adénomes des cellules de Leydig (11 % chez les rats exposés contre 0 % chez les témoins) est observée. De plus, une augmentation du nombre d'adénomes au niveau des cellules acineuses pancréatiques (9 % chez les rats exposés contre 0 % chez les témoins) est constatée par les auteurs ainsi qu'un cas de carcinome pancréatique chez les exposés. Au niveau du foie, une augmentation de la prolifération des peroxyosomes est observée tout au long de l'étude, mais sans prolifération cellulaire associée. Le mode d'action impliqué dans la cancérogénèse des tumeurs hépatiques et pancréatiques (récepteur PPARα) ne semble pas extrapolable à l'homme ; aucune conclusion n'est possible à ce jour concernant les tumeurs des testicules (cellules de Leydig) [26].

Aucune donnée n'est disponible par inhalation.

Effets sur la reproduction

Aucune atteinte de la fertilité n'est mise en évidence, excepté une hyperplasie des cellules de Leydig. En ce qui concerne le développement, le PFOA induit une morbidité importante, des malformations plus ou moins sévères, des retards dans l'ossification, des effets au niveau des glandes mammaires ou sur le système immunitaire, le plus souvent sans toxicité maternelle.

Fertilité

Une étude sur deux générations réalisée chez des rats, exposés par gavage, 70 jours avant l'accouplement et jusqu'au sacrifice, à des doses de sel d'ammonium du PFOA allant jusqu'à 30 mg/kg/j, ne met en évidence aucun effet sur le cycle œstral, le nombre de spermatozoïdes et leur qualité, l'accouplement, la fertilité ou les organes reproducteurs (histologie), aussi bien chez les parents que la génération F1 [45].

Lors d'études chroniques, aucun effet n'est observé excepté une hyperplasie des cellules de Leydig suite à une exposition des rats à 13,6 mg/kg/j de sel d'ammonium du PFOA pendant 2 ans dans la nourriture [44]. Une hausse des niveaux en œstradiol sérique pourrait être à l'origine de cette hyperplasie et des adénomes observés à plus long terme [7].

Par inhalation de poussières de sel d'ammonium du PFOA, aucun effet sur les testicules ou l'épididyme n'est rapporté à la suite d'une exposition à 0,084 mg/L pendant 2 semaines [20].

Développement

La majorité des études relatives au PFOA ont été réalisées chez la souris. Une étude de *cross fostering* (échange des portées entre des mères non traitées et des mères traitées) a été réalisée afin d'étudier la contribution relative de l'exposition au PFOA *in utero* (effet prénatal) versus pendant la lactation (effet postnatal) sur le développement [46]. Les conclusions de cette étude montrent qu'une exposition *in utero* au PFOA est suffisante pour occasionner des pertes de poids, des retards développementaux et des malformations chez les nouveau-nés.

Ainsi, l'exposition par gavage de souris à 5 mg de sel d'ammonium du PFOA/kg du 1^{er} au 17^e jour de gestation (GD1 à GD17) entraîne une diminution du nombre de nouveau-nés vivants, de leur survie au 7^e jour, sans toxicité maternelle [47]. Il en est de même chez des souris exposées à 5 et 10 mg/kg/j de PFOA (par gavage) de GD0 à GD17. Une diminution significative du poids fœtal et du taux de survie au 4^e jour, à 5 et 10 mg/kg/j, est rapportée ainsi qu'un retard dans l'ossification du sternum et des phalanges à 5 et 10 mg/kg/j, en l'absence de toxicité maternelle [48]. Après une exposition de souris par gavage à du sel d'ammonium du PFOA à des doses allant de 1 à 40 mg/kg/j de GD1 à GD17, les nouveau-nés présentent un accroissement de la taille de la fontanelle (dès 1 mg/kg/j), des défauts au niveau de la queue et des membres (dès 5 mg/kg/j), une microcardie et une réduction de l'ossification du sternum (dès 10 mg/kg/j) (à noter une toxicité maternelle à partir de 10 mg/kg/j) [49]. Les effets du PFOA sur le développement du placenta et la fonction endocrine pourraient expliquer le retard de croissance des fœtus observé.

L'exposition de souris par gavage à 0 - 2 - 10 et 25 mg/kg/j de sel d'ammonium du PFOA, de GD11 à GD16, entraîne une diminution significative du gain de poids chez les mères, et, aux deux plus fortes doses, une diminution significative du poids des fœtus et du placenta, une augmentation significative de la mortalité fœtale et des pertes post-implantatoires. Au niveau du placenta, des modifications histologiques sont observées aux deux plus fortes doses (atrophie et nécrose des trophoblastes notamment) et une baisse dose dépendante des taux d'expression des gènes des hormones de la famille des prolactines est mesurée [50].

Le PFOA est aussi à l'origine d'effets sur le développement des glandes mammaires [51, 52]. Chez les nouveau-nés, ces effets apparaissent dès les faibles doses [52, 53]. Après une exposition des mères, par gavage durant toute leur gestation du GD1 à GD17 (à 0 - 0,3 - 1 ou 3 mg/kg/j) ou seulement de GD10 à GD17 (0 - 0,01 - 0,1 ou 1 mg/kg/j), un retard de croissance est rapporté au niveau de l'épithélium mammaire, pour tous les nouveau-nés de mères exposées [55]. À la suite d'une exposition durant leur puberté (à partir du 21^e jour, pendant 4 semaines), à du PFOA par gavage (2,5 mg/kg/j et 7,5 mg/kg/j), sont rapportés chez les jeunes souris un développement réduit des glandes mammaires, un retard ou une absence d'ouverture du vagin, ainsi que la suppression des cycles œstraux pendant l'exposition [54].

Enfin, des effets sur le système immunitaire en développement des nouveau-nés ont été observés. Ainsi, l'exposition de mères par gavage à 0,02 - 0,2 ou 2 mg/kg/j de PFOA, du début de leur gestation au sevrage des petits, est à l'origine d'une modification des sous-populations des lymphocytes T dans la rate : à la plus forte dose, diminution de 22 % de la quantité de lymphocytes T présents chez les nouveau-nés [55].

L'influence des récepteurs PPAR sur la mortalité postnatale et les retards dans le développement a été étudiée chez des souris possédant ce récepteur (souris dites « sauvages ») ou ne pouvant l'exprimer, exposées de GD1 à GD17, à des concentrations en PFOA comprises entre 0,1 et 20 mg/kg/j par gavage [29]. Les résultats obtenus montrent que l'expression de PPAR est nécessaire pour l'induction des effets sur la mortalité postnatale et sur le développement [47].

Toxicité sur l'Homme

Aucune donnée n'est disponible sur la toxicité aiguë du PFOA et/ou de ses sels d'ammonium chez l'homme. Les études disponibles lors d'expositions chroniques au PFOA et/ou à ses sels d'ammonium ne mettent pas en évidence d'effets systémiques spécifiques, en dehors d'effets probables sur les enzymes hépatiques, le cholestérol et l'acide urique, avec cependant des résultats variables selon les études et indépendants des niveaux d'exposition. Certaines études ont montré des excès de cancers du rein, de la prostate et des testicules dans des populations exposés au PFOA et/ou à ses sels d'ammonium. Les études ne mettent pas en évidence d'effet sur la fertilité mais aucune n'est menée en population professionnelle. Des préoccupations liées aux résultats de certaines études chez l'homme concernent d'éventuels effets sur le développement fœtal (essentiellement baisse du poids).

Toxicité aiguë

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme.

Toxicité chronique

Une revue des études épidémiologiques sur les effets sur la santé du PFOA a été réalisée en 2010 [61].

Deux études de mortalité chez des travailleurs exposés au PFOA et une étude transversale dans la population générale américaine ne retrouvent pas d'association entre exposition au PFOA et maladies cardio-vasculaires.

Une association entre exposition au PFOA et élévation du taux de cholestérol est rapportée dans plusieurs études dont 3 longitudinales (6 études en population professionnellement exposée, une étude en population générale et 3 études dans une sous-population de sujets fortement exposés via l'environnement).

Cette association est statistiquement significative dans 6 des 10 études et est parfois proportionnelle à l'intensité de l'exposition. D'autres anomalies du bilan lipidique (LDL cholestérol, triglycérides) sont également fréquemment retrouvées (le HDL cholestérol n'étant jamais concerné), mais pas dans toutes les études réalisées en milieu professionnel (citées dans l'article de Steenland [61]).

Plusieurs études (dont 2 longitudinales) en milieu professionnel, en population générale et dans une sous-population de sujets fortement exposés via l'environnement se sont focalisées sur les effets hépatiques. Deux études chez des travailleurs d'usines de production de sels d'ammonium de PFOA retrouvent une association négative entre les taux de PFOA sériques (moyenne à 2,12 mg/L) et les taux sanguins de bilirubine (la signification clinique de cette anomalie est incertaine) ; deux autres études en milieu professionnel retrouvent une association positive entre les taux de PFOA sériques et les taux sanguins d'ASAT ou de GGT ; mais les modifications sont mineures et non retrouvées dans d'autres études en milieu professionnel [57, 61].

Trois études transversales (dont 2 en population professionnellement exposée) retrouvent une association positive significative entre les taux sériques de PFOA et ceux de l'acide urique [61].

Concernant les effets sur la thyroïde, les études sont discordantes : 2 études transversales en milieu professionnel ne retrouvent pas d'association entre PFOA sérique et anomalies des hormones thyroïdiennes (alors que les niveaux d'imprégnation sont de l'ordre du mg/L), tandis que 2 études transversales en population générale rapportent un excès significatif de pathologies thyroïdiennes chez les femmes ayant les taux sériques de PFOA les plus élevés (citées dans l'article de Steenland [61]) et une association entre les taux sériques de PFOA et l'élévation de la thyroxine totale sérique et la baisse de la capture de la T3 [59]. Plus récemment, une étude dans la population générale coréenne chez 633 sujets âgés de 12 ans à plus de 60 ans ne retrouve pas d'association entre les taux de TSH et de T4 libres sanguins et ceux de PFOA sériques (médianes de 2,7 µg/L) [58] ; ces résultats sont confirmés par d'autres auteurs [61].

Concernant les effets observés sur les hormones stéroïdes, une seule étude parmi les 3 études transversales en population professionnellement exposée fait état d'une association entre les taux sériques de PFOA et ceux d'oestradiol et de testostérone chez l'homme (citée dans l'article de Steenland [61]) [56]. Une étude récente dans une population de 25 957 femmes américaines non professionnellement exposées ne met pas en évidence d'association entre les taux de PFOA sériques (médianes entre 17 et 32 µg/L en fonction des classes d'âge) et les taux sériques d'oestradiol des 13 999 femmes ménopausées et en péri-ménopause [60].

Effets cancérogènes

[14, 62 à 68]

Une étude rétrospective de mortalité a été réalisée entre 1947 et 1983 au sein d'une cohorte de 2 788 hommes et 749 femmes, employés dans une usine de production de PFOA [62]. Une augmentation non significative du nombre de cancers de la prostate (Standard Mortality Ratio (SMR) à 2,03 ; Intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 0,55 - 4,59) est retrouvée chez les exposés ; cette augmentation devient significative (SMR à 3,3 ; IC 95 % : 1,02 - 10,6) chez les sujets dont la durée d'exposition au PFOA était de 10 ans. À noter que l'exposition au PFOA est appréciée sur l'histoire professionnelle et que ces résultats portant sur un nombre très faible de cancers constatés (6) doivent être interprétés avec précaution.

Ces résultats ne sont pas confirmés lors du réexamen de cette étude de mortalité étendue jusqu'en 1997 [14] ; elle concerne 3 992 hommes dont 492 certainement exposés et 1 685 probablement exposés au PFOA. Aucun des SMR, quel que soit le type de cancer, n'est statistiquement significatif ; pour le cancer de la prostate, le SMR à la limite de la significativité est de 1,3 (IC 95 % : 1,03 - 7,20) sans relation avec la durée d'exposition. Ces résultats sont difficiles à interpréter dans la mesure où les catégories d'exposition ont été modifiées entre les deux études.

Dans l'étude de mortalité réalisée entre 1948 et 2002 chez 6 027 travailleurs d'une usine de polymères exposés au PFOA (pas de dosages sériques de PFOA), les auteurs ne trouvent pas d'excès statistiquement significatif de mortalité par cancer du rein chez les exposés comparés aux 3 populations de référence (travailleurs de la même région, population générale des USA et de Virginie) (SMR de 1,81 ; 1,51 et 1,51 ; IC 95 % globalisé : 0,78 - 3,16) ; aucun excès de cancers notamment de la prostate n'est noté dans cette cohorte [63].

Une autre étude de mortalité, réalisée chez 3 993 travailleurs de la production de perfluorooctanoate d'ammonium (rapidement dissocié en PFOA), note une association non statistiquement significative entre l'exposition au sel d'ammonium du PFOA (pas de dosage sérique de PFOA) et la mortalité par cancer de la prostate (SMR 2,1 ; IC 95 % : 0,4 - 6,1) avec un risque plus important dans le groupe des sujets fortement exposés (ratio de danger HR à 6,6 (1,1 - 37,7)) ; par contre, aucune association avec les cancers du foie, du pancréas et des testicules n'est notée [64].

Une étude prospective réalisée entre 1993 et 2006 dans la population générale danoise (55 053 sujets, 1 240 cas de cancers) ne retrouve pas d'association entre les taux de PFOA sériques (médiane proche de 7 µg/L) et le risque de cancers de la prostate, de la vessie, du pancréas et du foie [65].

Une étude prospective récente dans une population générale de 146 femmes Inuit au Groenland ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre les taux de PFOA sériques (médiane à 2,2 µg/L chez les 31 cas) et le risque de cancer du sein (OR 1,2 ; IC 95 % : 0,77 - 1,88) [66].

Dans une étude de mortalité chez 5 791 travailleurs exposés au PFOA aux USA entre 1948 et 2002 (exposition appréciée à partir d'une matrice emploi-exposition), une association positive entre l'exposition au PFOA et la mortalité par cancer du rein est observée ; dans le quartile le plus exposé, le SMR est de 3,67 (IC 95 % : 1,48 - 7,57) si l'on considère une latence de 20 ans, et de 2,82 (IC 95 % : 1,13 - 5,81) si l'on prend une latence de 10 ans. Par contre, aucune association avec les cancers du foie, du pancréas et de la prostate n'est notée [68].

Dans une étude chez plus de 25 000 sujets (à partir de registres de cancers) vivant à proximité d'une usine fabriquant des polymères fluorés aux USA, une association positive entre l'exposition au PFOA (appréciée sur les taux sériques de PFOA) et le cancer du rein est notée dans les 2 groupes les plus exposés (OR ajusté (ORA) sur l'âge, le sexe, le tabac et l'année du diagnostic à 2 ; IC 95 % : 1 - 3,9 et IC 95 % : 1,3 - 3,2) ; l'ORA le plus élevé est observé pour le cancer des testicules (2,8 ; IC 95 % : 0,8 - 9,2) dans le groupe le plus exposé ; ce résultat n'est pas statistiquement significatif, le nombre de cas est limité et l'association est inverse dans les autres groupes d'exposition. Les auteurs soulignent par ailleurs que les facteurs confondants sont mal contrôlés (données issues de registres de cancers) [67].

Effets sur la reproduction

[61, 69 à 82]

Effets sur la fertilité

Une étude chez 588 sujets européens et arctiques non professionnellement exposés a recherché les associations entre l'exposition aux PFCs (PFOA, mais aussi acide perfluorooctane sulfonique (PFOS), perfluorohexane sulfonique et acide perfluorooctanoïque) et la qualité du sperme. Aucune association entre les taux de PFOA sériques (médiane à 3,8 µg/L) et la concentration de spermatozoïdes, le volume de sperme, la morphologie des spermatozoïdes (qualité du sperme) et le comptage spermatique n'est observée [69]. D'autres études dans des populations générales d'adultes, dont celle de Joensen chez 247 hommes avec des taux de PFOA sériques moyens à 3,46 µg/L, ne retrouvent pas d'association entre exposition au PFOA et qualité du sperme (citées dans les articles de Toft et al. [69], Joensen et al. [70]).

Une étude danoise sur la fécondabilité (1^{er} essai de grossesse) entre 1992 et 1995 ne retrouve pas d'association significative entre les taux de PFOA sériques de 222 femmes (médiane à 5,6 µg/L) et le délai à concevoir (mesuré sur 6 mois), ni avec le ratio de fécondité [71] ; une autre étude cas-contrôles ne retrouve pas de lien entre l'imprégnation par le PFOA (médiane des taux sériques à 2,2 µg/L) et les difficultés de conception (appréciées sur le délai à concevoir sur 12 mois) chez 910 femmes norvégiennes nullipares [72].

Tandis qu'une étude menée entre 1996 et 2002 retrouve une association significative entre les taux de PFOA sériques (mesurés entre les semaines 4 et 14 de la grossesse ; moyenne à 5,6 µg/L) chez 1 240 femmes danoises et le délai à concevoir (mesuré sur 12 mois) ; cette étude présente cependant des limites épidémiologiques [80].

Effets sur le développement fœtal

Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre l'exposition au PFOA (appréciée sur les taux sanguins de PFOA chez les mères ou au cordon ombilical) et les effets sur le développement fœtal, en étudiant le plus souvent le poids à la naissance mais aussi l'indice pondéral, la taille des nouveau-nés et/ou le périmètre crânien ; les résultats de ces études sont contradictoires. Une revue de ces différentes études (près d'une dizaine) a été faite par Olsen en 2009 [73] et Steenland en 2010 [61] complétée par des études plus récentes [76, 77].

Une association négative entre les taux de PFOA au niveau du cordon ombilical de 293 mères-enfants (médiane des taux sériques de PFOA de 1,6 µg/L) et le poids de naissance des nouveau-nés, l'indice pondéral (ratio poids/taille des nouveau-nés) et/ou le périmètre crânien a été observée aux USA, tandis qu'aucune association avec la taille des nouveau-nés ou la durée de la grossesse n'est observée [74] ; en raison de nombreux facteurs confondants (rôle de la co-exposition au PFOS), les effets observés sont à prendre avec précaution. Les mêmes résultats que cités précédemment sont observés dans une étude prospective réalisée parmi 1 400 femmes danoises [78] (moyenne des taux de PFOA du sang maternel au 1^{er} trimestre de grossesse à 5,6 µg/L) tandis que dans une étude complémentaire à celle de 2007 [74], les mêmes auteurs ne retrouvent pas de diminution statistiquement significative de la taille des nouveau-nés, des périmètres crâniens et abdominaux et du poids du placenta chez les femmes les plus exposées au PFOA [79].

Une étude comparable réalisée au Danemark retrouve une association négative entre les taux de PFOA du sang maternel au 2^e trimestre de grossesse (médiane des taux de PFOA sériques de 5,2 µg/L) et le poids et l'indice de masse corporelle de plus de 1 000 enfants de sexe masculin (association non retrouvée chez les filles) âgés de 12 mois [76].

Aucune association entre les taux de PFOA sanguins maternels (au 2^e trimestre de grossesse) et le poids et la taille à la naissance des nouveau-nés n'est retrouvée dans une étude prospective au Japon chez 428 femmes et leurs enfants (moyenne géométrique des taux de PFOA sériques de 1,4 µg/L) [75]. Il en est de même dans une étude prospective à Taiwan où aucune association entre les taux de PFOA au niveau du cordon ombilical (429 mères-enfants ; moyenne géométrique des taux de PFOA de 1,8 µg/L) et le poids de naissance des nouveau-nés, l'indice pondéral, le périmètre crânien et la durée de la grossesse n'est notée [77].

D'autres études en population générale (citées dans Chen. et al. [77] et Steenland [61]) ne mettent en évidence aucune association entre les taux de PFOA au cordon ombilical et/ou au niveau sanguin chez les mères et les effets sur le développement fœtal (le plus souvent sur le poids des nouveau-nés).

Une seule étude, dans une population de 5 265 femmes américaines enceintes, s'est intéressée aux effets tératogènes du PFOA ; une association non significative (OR 1,7 ; IC 95 % : 0,8 - 3,6) est notée entre malformations congénitales (soit 12 cas rapportés par auto-questionnaire sur 179 femmes de ce groupe d'exposition) et taux sériques de PFOA au delà du 90^e percentile (taux de PFOA variant de 120 à 894 µg/L) tandis qu'aucune association n'est trouvée dans les autres groupes d'exposition [82].

Le développement neurocomportemental a été étudié dans une étude transversale par une équipe danoise ; les auteurs ne retrouvent pas d'association entre les taux de PFOA sanguins chez les mères au 1^{er} trimestre de grossesse (médiane des taux de PFOA à 5,4 µg/L) et les effets sur le développement neurocomportemental (comportement social, émotion, hyperactivité, coordination motrice) des jeunes enfants de 7 ans de la cohorte (mais aussi des enfants de 6 mois et de 18 mois dans une étude antérieure de la même équipe) [81].

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 4^e trimestre 2013

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** PFOA :

Le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du PFOA, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP (5^e adaptation) et sont applicables au plus tard à partir du 1^{er} janvier 2015. La classification sera :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié (5^e ATP : règlement (UE) n° 944/2013 du 2 octobre 2013)
 - Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351
 - Toxicité pour la reproduction, catégories 1B ; H360D
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie supplémentaire : effets sur ou *via* l'allaitement ; H362
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 ; H332
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H302
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles (foie) - Exposition répétée, catégorie 1 ; H 372
 - Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318
- selon la directive 67/548/CEE
 - Cancérogène, cat. 3 ; R40
 - Toxique pour la reproduction, cat. 2 ; R61, R64
 - Toxique ; R48/23
 - Nocif ; R20/22-48/21/22
 - Irritant ; R41

b) **mélanges** (préparations) contenant du PFOA :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits CMR

- Règlement (CE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées toxiques pour la reproduction 1A ou 1B).
 - Le PFOA et son sel d'ammonium sont également inscrits sur la liste des substances très préoccupantes (SVHC) depuis le 20 juin 2013.
- Pour plus d'information, consulter le ministère chargé de l'environnement.

Protection de la population

- Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :
 - détention dans des conditions déterminées (art. R 5132-66) ;
 - étiquetage (cf. § Classif. & étiquetage) ;
 - cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit "Accord ADR") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité du PFOA pour la santé et l'environnement, des mesures rigoureuses de prévention s'imposent lors de son utilisation.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le PFOA dans des locaux frais, bien ventilés. Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable, résistant aux acides et sera réalisé de façon à permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Conserver de préférence la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut être évité, reproduire l'étiquette sur le nouvel emballage.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé le PFOA.

En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Éviter la formation de poussières. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Éviter tout contact avec le produit. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection résistants aux acides, des gants de type caoutchouc nitrile ou latex nitrile [3], des lunettes de sécurité et des appareils de protection respiratoire (type P3). Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans les cuves contenant ou ayant contenu du PFOA sans prendre les précautions d'usage [83].
- Contenir et collecter le matériel répandu et le mettre dans un conteneur pour l'élimination.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux pollués par le PFOA.
- Conserver les déchets, y compris les emballages vides et les eaux de nettoyage du matériel, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- Du fait des atteintes possibles des bilans hépatiques et lipidiques, l'examen clinique à l'embauche pourra utilement être complété par la réalisation d'un bilan hépatique et lipidique, qui servira d'examen de référence.
- Lors des examens périodiques, on recherchera des éventuels signes d'atteinte systémique, en particulier hépatiques. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction de l'importance de l'exposition.
- Le médecin du travail avertira les femmes en âge de procréer du danger du PFOA pour la reproduction, leur rappellera l'importance du respect des mesures de prévention et les informera de la nécessité de l'avertir dès le début de la grossesse.
- Les femmes enceintes et les femmes allaitant ne doivent pas être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant au PFOA. Si malgré tout une exposition survient, une consultation obstétricale auprès d'un médecin spécialiste sera proposée et la conduite à tenir devra être discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional.

- En cas de projections cutanées ou oculaires, laver immédiatement à grande eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Une consultation en milieu ophtalmologique peut s'avérer nécessaire.
- En cas d'inhalation massive, retirer la victime de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires. Mettre la victime au repos en position latérale de sécurité. S'il existe des signes d'irritation des voies aériennes, un examen clinique et radiologique pulmonaire sera pratiqué.
- En cas d'ingestion, faire rincer la bouche à l'eau.
- Dans les deux cas précédents, mettre la victime au repos en position latérale de sécurité si elle est inconsciente. Même si son état est initialement satisfaisant, la transférer en milieu hospitalier en ambulance médicalisée pour un bilan, une surveillance et un traitement symptomatique si besoin.

Bibliographie

- 1 | Perfluorooctanoic acid (PFOA) and fluorinated Telomers, US EPA PFOA stewardship program. 2010-2015 (www.epa.gov/oppt/pfoa/index.html).
- 2 | Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. OECD Hazard assessment. 2002.
- 3 | PFOA. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2013 (www.dguv.de/ifa/gestis-database/index.jsp).
- 4 | Acide pentadécafluorooctanoïque, ses sels et ses précurseurs. Santé canada, rapport préalable. Août 2012.
- 5 | PFOA. Committee for Risk Assessment RAC. Opinion proposing harmonized classification and labelling at Community level of Perfluorooctanoic acid (PFOA). ECHA/RAC/DOC N° CLH-O-000002227-78-01/F. ECHA, 2011.
- 6 | APFO. Dossier SVHC, adoption au Comité des états membres, juin 2013 (www.echa.europa.eu).
- 7 | Toxicological profile for perfluoroalkyls. ATSDR, 2009 (www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp).
- 8 | Franko J, Meade BJ, Frash HF, Barbero AM et Anderson SE - Dermal penetration potential of perfluorooctanoic acid (PFOA) in human and mouse skin. *J Toxicol Environ Health A*. 2012 ; 75(1) : 50-62.
- 9 | Hinderliter PM, DeLorme MP et Kennedy GL - Perfluorooctanoic acid : Relationship between repeated inhalation exposures and plasma PFOA concentration in the rat. *Toxicology*. 2006 ; 222 : 80-85.
- 10 | AFSSA. Avis relatif aux risques potentiels pour la santé humaine liés à la présence résiduelle d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) dans les revêtements antiadhésifs des ustensiles de cuisson des aliments. 2007 ; Saisine n° 2007-SA-0391.
- 11 | Loccisano AE, Campbell JL Jr, Butenhoff JL, Andersen ME et Clewell HJ - Comparison and evaluation of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the adult rat using a physiologically based pharmacokinetic model. *Reprod Toxicol*. 2012 ; 33 : 452-467.
- 12 | Perfluorooctanoic acid (PFOA). In : Base de données HSDB, 2012. (www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin).
- 13 | Fasano WJ, Kennedy GL, Szostek B et al. - Penetration of ammonium perfluorooctanoate through rat and human skin in vitro. *Drug Chem Toxicol*. 2005 ; 28(1) : 79-90.
- 14 | EFSA (2008) - Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *The EFSA Journal*. 2008 ; 653 : 79-131.
- 15 | NHANES Fourth National Report on Human Exposure, Updated tables, CDC. March 2013, 318 p.
- 16 | Schulz C, Wilhelm M, Hudorf U, Kolossa-Gehring M - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2011 ; 215 : 26-35.
- 17 | Olsen GW, Logan PW, Hansen KJ, Simpson CA et al. - An occupational exposure assessment of a perfluorooctanesulfonyl fluoride production site : biomonitoring. *Am Ind Hyg Assoc J*, 2003 ; 64(5) : 651-659.
- 18 | Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - List of MAK and BAT values 2013. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Report 49. Weinheim : Wiley-VCH Verlag ; 2013 : 299 p.
- 19 | Toxicological overview PFOS + PFOA. Health Protection Agency, 2009.
- 20 | Kennedy GL, Hall GT, Brittelli MR et al. - Inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Food Chem Toxicol*. 1986 ; 24(12) : 1325-1329.
- 21 | Kinney LA, Chromey NC et Kennedy Jr GL - Acute inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Food Chem Toxicol*. 1989 ; 21(1) : 46-68.
- 22 | Kennedy GL - Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985 ; 81(2) : 348-355.
- 23 | Griffith FD et Long JE - Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1980 ; 41(8) : 576-583.
- 24 | DeWitt JC, Copeland CB, Strynar MJ et Luebke RW - Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice. *Environ Health Perspect*. 2008 ; 116(5) : 644-650.
- 25 | Post GB, Cohn PD et Cooper KR - Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant : a critical review of recent literature. *Environ Res*. 2012 ; 116 : 93-117.
- 26 | Klaunig JE, Hocevar BA et Kamendulis LM - Mode of action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and human relevance. *Reprod Toxicol*. 2012 ; 33(4) : 410-418.
- 27 | Bjork JA, Butenhoff JL et Wallace KB - Multiplicity of nuclear receptor activation by PFOA and PFOS in primary human and rodent hepatocytes. *Toxicology*. 2011 ; 288 : 8-17.
- 28 | Yang Q, Xie Y, Alexson SE, Nelson BD et DePierre JW - Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the immunomodulation caused by peroxisome proliferators in mice. *Biochem Pharmacol*. 2002 ; 63(10) : 1893-1900.
- 29 | Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE et al. - Perfluorooctanoic acid (PFOA)- induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicol Sci*. 2007 ; 98(2) : 571-581.
- 30 | Yang Q, Xie Y, Eriksson AM, Nelson BD et DePierre JW - Further evidence for the involvement of inhibition of cell proliferation and development in thymic and splenic atrophy induced by the peroxisome proliferator per-fluorooctanoic acid in mice. *Biochem Pharmacol*. 2001 ; 62(8) : 1133-1140.

- 31 | Qazi MR, Abedi MR, Nelson BD, DePierre JW et Abedi-Valugardi M - Dietary exposure to perfluorooctanoate or perfluorooctane sulfonate induces hypertrophy in centrilobular hepatocytes and alters the hepatic immune status in mice. *Inter Immunopharmacol.* 2010 ; 10 : 1420-1427.
- 32 | Son HY, Kim SH, Shin HI, Bae HI et Yang JH - Perfluorooctanoic acid- induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice. *Arch Toxicol.* 2008 ; 82(4) : 239-246.
- 33 | Liu RC, Hurtt ME, Cook JC et Biegel LB - Effect of the peroxisome proliferator, ammonium perfluorooctanoate (C8), on hepatic aromatase activity in adult male Crl:CD BR (CD) rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1996 ; 30(2) : 220-228.
- 34 | Perkins RG, Butenhoff JL, Kennedy GL et al. - 13-Week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol.* 2004 ; 27(4) : 361-378.
- 35 | Loveless SE, Finlay C, Everds NE et al. - Comparative responses of rats and mice exposed to linear/branched, linear, or branched ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology.* 2006 ; 220(2-3) : 203-217.
- 36 | Iwai H et Yamashita K - A fourteen-day repeated dose oral toxicity study of APFO in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2006 ; 29(3) : 323-332.
- 37 | Yang Q, Xie Y et DePierre JW - Effects of peroxisome proliferators on the thymus and spleen of mice. *Clin Exp Immunol.* 2000 ; 122(2) : 219-226.
- 38 | Yang Q, Abedi-Valugardi M, Xie Y et al. - Potent suppression of the adaptive immune response in mice upon dietary exposure to the potent peroxisome proliferator, perfluorooctanoic acid. *Int Immunopharmacol.* 2002 ; 2(2-3) : 389-397.
- 39 | Fairley KJ, Purdy R, Kearns S, Anderson SE et Meade BJ - Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin. *Toxicol Sci.* 2007 ; 97(2) : 375-383.
- 40 | Oda Y, Nakayama S et Harada K - Negative results of umu genotoxicity test of fluorotelomer alcohols and perfluorinated alkyl acids. *Environ Health Prev Med.* 2007 ; 12 : 217-219.
- 41 | Jacquet N, Maire MA, Rast C, Bonnard M et Vasseur P - Perfluorooctanoic acid (PFOA) acts as a tumor promoter on Syrian hamster embryo (SHE) cells. *Environ Sci Pollut Res.* 2012 ; 19 : 2537-2549.
- 42 | Yao X et Zhong L - Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2 cells exposed to perfluorooctanoic acid. *Mutat Res.* 2005 ; 587(1-2) : 38-44.
- 43 | Takagi A, Sai K, Umemura T, Hasegawa R et Kurokawa Y - Short-term exposure to the peroxisome proliferators, perfluorooctanoic acid and perfluorodecanoic acid, causes significant increase of 8-hydroxydeoxyguanosine in liver DNA of rats. *Cancer Lett.* 1991 ; 57(1) : 55-60.
- 44 | Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC et Cook JC - Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol Sci.* 2001 ; 60(1) : 44-55.
- 45 | Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Frame SR, O'Connor JC et York RG - The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology.* 2004 ; 196(1-2) : 95-116.
- 46 | Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, Calafat AM et al. - Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicol Sci.* 2007 ; 95(2) : 462-473.
- 47 | Abbott BD, Wood CR, Watkins AM, Tatum-Gibbs K et al. - Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) on expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and nuclear receptor-regulated genes in fetal and postnatal CD-1 mouse tissues. *Reprod Toxicol.* 2012 ; 33(4) : 491-505.
- 48 | Yahia D, El-Nasser MA, Abdel-Latif M, Tsukuba C et al. - Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction. *J Toxicol Sci.* 2010 ; 35(4) : 527-533.
- 49 | Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG et al. - Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci.* 2006 ; 90(2) : 510-518.
- 50 | Suh CH, Cho NK, Lee CK, Lee CH et al. - Perfluorooctanoic acid-induced inhibition of placental prolactin-family hormone and fetal growth retardation in mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 ; 337(1-2) : 7-15.
- 51 | White SS, Calafat AM, Kuklennyik Z, Villanueva L et al. - Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicol Sci.* 2007 ; 96(1) : 133-144.
- 52 | White SS, Fenton SE et Hines EP - Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011 ; 127(1-2) : 16-26.
- 53 | Macon MB, Villanueva LR, Tatum-Gibbs K, Zehr RD et al. - Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice : low-dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol Sci.* 2011 ; 122(1) : 134-145.
- 54 | Zhao Y, Tan YS, Strynner MJ, Perez G et al. - Perfluorooctanoic acid effects on ovaries mediate its inhibition of peripubertal mammary gland development in Balb/c and C57Bl/6 mice. *Reprod Toxicol.* 2012 ; 33 : 563-576.
- 55 | Hu Q, Franklin JN, Bryan I, Morris E et al. - Does developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) induce immunopathologies commonly observed in neurodevelopmental disorders? *Neurotoxicology.* 2012 ; 33(6) : 1491-1498.
- 56 | Olsen GW, Gilliland FD, Burlew MM, Burriss JM et al. - An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *J Occup. Env. Med.*, 1998 ; 40(7) : 614-622.
- 57 | Olsen GW, Ehresman DJ, Betsy D, Buehrer MD et al. - Longitudinal assessment of lipid and hepatic clinical parameters in workers involved with the demolition of perfluoroalkyl manufacturing facilities. *J. Occup. Env. Med.* 2012 ; 54(8) : 974-983.
- 58 | Ji K et al. - Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea : dietary sources and potential impact on thyroid hormones. *Env. International.* 2012 ; 45 : 78-85.
- 59 | Knox S, Jackson T, Frisbee JS, Javins B et al. - Perfluorocarbons exposure, gender and thyroid function in the C8 health project. *J. Toxicol. Sci.* 2011 ; 36(4) : 403-410.
- 60 | Knox S, Jackson T, Javins B, Frisbee SJ et al. - Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 ; 96 : 1747-1753.
- 61 | Steenland K, Fletcher T, Savitz DA - Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Health Perspect.* 2010 ; 118(8) : 1100-1118.
- 62 | Gilliland FD, Mandel JS - Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *J. Occup. Med.* 1993 ; 35(9) : 950-954.
- 63 | Leonard RC, Kreckman KH, Sakr CJ, Symons M - Retrospective cohort mortality study of workers in a polymer production plant including a reference population of regional workers. *Ann. Epidemiol.* 2008 ; 18 : 15-22.

- 64 | Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW, Church TR - Ammonium perfluoro- octanoate production and occupational mortality. *Epidemiology*. 2009 ; 20(6) : 921-8.
- 65 | Eriksen KT, Sorensen M, McLaughlin JK, Lipworth L et al. - Perfluoro- octanoate and Perfluorooctanesulfonate Plasma levels and risk of cancer in the general danish opulation. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009 ; 101 : 605-609.
- 66 | Bonefeld-Jorgensen AC, Long M, Bossi R, Ayotte P et al. - Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit : A case control study. *Environmental Health*. 2011 ; 10 : 88.
- 67 | Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM et al. - Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community : a geographic analysis. *Environ. Health Perspect.* 2013 ; 121(3) : 318-23.
- 68 | Steenland K, Woskie S - Epidemiologic cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *American Journal of Epidemiology*. 2012 ; 276(10) : 909-917.
- 69 | Toft G, Jonsson BA, Lindh CH, Giwercman A et al. - Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in arctic and European populations. *Hum Reprod.* 2012 ; 27(8) : 2532-2540.
- 70 | Joensen UN, Veyrand B, Antignac JP, Blomberg Jensen M et al. - PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men. *Hum Reprod.* 2013 ; 28(3) : 599-608.
- 71 | Vestergaard S, Nielsen F, Andersen AM, Hjolund NH et al. - Association between perfluorinated compounds and time to pregnancy in a prospective cohort of Danish couples attempting to conceive. *Hum Reprod.* 2012 ; 27(3) : 873-880.
- 72 | Whitworth KW, Haug LS, Baird DD, Becher G et al. - Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology*. 2012 ; 23(2) : 257-63.
- 73 | Olsen GW, Butenhoff JL, Zobel LR - Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development : an epidemiological review with clinical and toxicological perspectives. *Reproductive Toxicology*. 2009 ; 27 : 212-230.
- 74 | Apelberg BJ, Witter FR, Hebstman JB, Calafat AM et al. - Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluoro- octanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect.* 2007 ; 115(11) : 1670-1676.
- 75 | Washino N, Saijo Y, Sacaki S, Kato S et al. - Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2009 ; 117(4) : 660-667.
- 76 | Andersen CC, Fei C, Gamborg M, Nohr EA, Sprensen TI, Olsen J - Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometric measures in infancy. *American Journal of Epidemiology*. 2010 ; 172(11) : 1230-1237.
- 77 | Chen MH, Ha EH, Wen TW, Su YN et al. - Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PLoS ONE*. 2012 ; 7(8) : 1-7.
- 78 | Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J - Perfluorinated chemicals and fetal growth : a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2007 ; 115(11) : 1677-1682.
- 79 | Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J - Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals : a study in the Danish National Birth Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2008 ; 168(1) : 66-72.
- 80 | Fei C, McLaughlin JK, Lipworth KL, Olsen J - Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod.* 2009 ; 24(5) : 1200-1205.
- 81 | Fei C, Olsen J - Prenatal exposure to perfluorooctanoate chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years. *Environ Health Perspect.* 2011 ; 119 : 573-578.
- 82 | Stein CR, Savitz DA, Dougan M - Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology*. 2009 ; 170(7) : 837-846.
- 83 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008.

Auteurs

D. Jargot, B. La Rocca, F. Pillière, S. Robert, A. Simonnard.