

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

AUTEURS :

M. Chalansonnet, F. Cosnier, A. Erb, N. Grova, B. La Rocca, M. Mourot, département Toxicologie et biométrie, INRS

EN RÉSUMÉ

Les PFAS, ou substances per- et polyfluoroalkylées, forment une famille de composés chimiques persistants largement utilisés dans divers produits de consommation et applications industrielles. La problématique des PFAS en santé au travail est particulièrement complexe. Cet article présente les sources et voies d'exposition professionnelle aux PFAS ainsi que les méthodes analytiques actuellement disponibles en biosurveillance pour leur détection en milieu professionnel. Il synthétise également les connaissances sur leurs effets potentiels ou avérés sur la santé.

MOTS CLÉS

Risque chimique / Produit chimique

1. Substance qui se dégrade « lentement », retrouvée dans l'environnement pendant de longues périodes

Les substances per- et polyfluoroalkylées (ou *per- and polyfluoroalkyl substances* – PFAS) constituent une vaste famille de composés chimiques synthétiques et persistants¹, largement utilisés dans divers produits de consommation et applications industrielles. Selon la définition établie en 2021 par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), les PFAS sont des molécules formées d'une chaîne d'atomes de carbone plus ou moins longue, linéaire, ramifiée ou cyclique, et contenant au moins un groupement fluoré, soit méthyle ou méthylène, saturé et complètement fluoré [1]. À ce squelette fluorocarboné peuvent s'ajouter différents groupes fonctionnels. Leur structure moléculaire spécifique, caractérisée par des liaisons carbone-fluor très fortes, confère aux PFAS des propriétés spécifiques recherchées par les industriels : antiadhésives,

hydrophobes ou oléophobes, isolantes, surfactantes, mais aussi très résistantes à la chaleur, à la décomposition biologique, chimique ou physique [2]. Les réglementations relatives aux PFAS, qu'elles soient internationales ou nationales, sont en constante évolution ([encadré 1 page suivante](#)). Elles visent principalement la protection de l'environnement et de la population générale mais ciblent seulement quelques substances, essentiellement les non-polymères ([tableau I p. 21](#)). Même s'il est envisageable de substituer les substances les plus préoccupantes par d'autres PFAS, ces alternatives sont aujourd'hui peu ou pas documentées sur le plan toxicologique et pourraient, à leur tour, être interdites dans quelques années. Au niveau national, aucun cadre réglementaire spécifique en santé au travail n'existe actuellement pour les PFAS et l'exposition

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

↓ Encadré 1

> REPÈRES RÉGLEMENTAIRES. ORGANISATION DES NATIONS UNIES, TRAITÉ INTERNATIONAL EN 2001

Organisation des Nations unies, traité international en 2001

Convention de Stockholm visant à encadrer certains polluants organiques persistants, dont plusieurs PFAS :

- depuis 2009 - production et utilisation du PFOS* restreintes;
- depuis 2010 - importation, exportation et production du PFOA interdites;
- depuis 2023 - production et utilisation du PFHxS et ses composés associés interdites;
- depuis 2025 - inclusion dans la Convention envisagée pour le PFHxA et ses composés associés.

Europe

- Pacte Vert de l'Union européenne, vers une

interdiction globale en 2021.

- Dans le cadre du règlement concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (*registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals* - REACH) en 2023 :

- projet d'interdiction d'ici 2030 porté par 5 États membres (Suède, Norvège, Danemark, Pays-Bas, Allemagne);
- réglementation dans les aliments : en cas de dépassement, le produit n'est pas mis sur le marché;
- teneurs maximales en PFAS dans certaines denrées d'origine animale (poissons, mollusques,

œufs, viande et abats);

- pour chaque groupe, 4 teneurs individuelles (PFOS, PFNA, PFOA et PFHxS) et 1 pour la somme de ces 4 PFAS;
- réglementation sur les eaux de consommation : limite pour la somme de 20 PFAS à 0,10 µg/L;
- interdiction de pesticides appartenant aux PFAS (Flufécanet en 2025; évaluation en cours pour le Flutonalil et Fluopyram).

France

En 2024, mise à jour du plan d'actions interministériel, pour la protection des populations et de l'environnement, articulé en 5 axes dont :

- Axe 3 : Réduire les risques liés

à l'exposition aux PFAS.

- Action 20 : prendre en compte les enjeux de santé au travail pour les professions susceptibles d'être particulièrement exposées.

La loi n° 2025-188 du 27 février 2025 interdit la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché des cosmétiques, vêtements et chaussures (et leurs imperméabilisants), ainsi que des farts pour les skis contenant des PFAS à partir du 1^{er} janvier 2026. En 2030, tous les textiles (y compris d'ameublement) contenant des PFAS seront interdits (des exceptions pourront être définies par décret).

* La signification des acronymes employés dans l'article est indiquée dans le **tableau I**.

professionnelle à ces substances reste mal documentée.

Dans ce contexte, cet article a pour objectifs de présenter les principales sources et voies d'exposition professionnelle aux PFAS, d'exposer les méthodes analytiques actuellement disponibles pour leur biosurveillance en milieu professionnel ainsi que les matrices biologiques les plus adaptées, de faire le point sur les connaissances actuelles concernant leurs effets potentiels ou avérés sur la santé et d'identifier les besoins de recherche en santé au travail.

USAGES ET EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PFAS

Les PFAS sont présents dans de nombreux produits industriels

et de consommation courante : plus de 200 applications ont ainsi été identifiées pour environ 1700 substances connues [3]. Dans l'industrie, ils sont employés pour le traitement des métaux, la formulation de peintures et revêtements techniques, ainsi que dans les composants des systèmes de chauffage, ventilation et climatisation. Dans le textile et les biens ménagers, leurs propriétés antiadhésives et imperméabilisantes sont exploitées pour le traitement antitache des tissus et les revêtements d'ustensiles de cuisine, notamment les poêles.

Les PFAS sont également présents dans les cosmétiques, les produits de fartage, ou encore les emballages alimentaires en papier et carton, où ils assurent une protection contre l'humidité et les graisses. Le secteur de l'électronique les utilise dans la fabrication des semi-conducteurs, câbles, batteries et plastiques tech-

niques, en raison de leur stabilité thermique et chimique. Enfin, leur usage est essentiel dans les domaines de la santé et de la sécurité, notamment dans les dispositifs médicaux, les médicaments et les mousses anti-incendie. Ils sont également utilisés dans les produits phytopharmaceutiques.

La population générale est principalement exposée *via* l'alimentation (consommation de poissons, fruits de mer, œufs, viande et abats), l'eau potable, l'air intérieur (relargage à partir des textiles, moquettes ou emballages), les sols et poussières contaminés, ainsi que les produits de consommation précédemment cités. En Europe, plusieurs études ont été menées pour évaluer l'imprégnation des populations par les PFAS (par exemple, le projet européen HBM4EU ou le programme ESTEBAN en France). Cependant, ces études restent dif-

↓ **Tableau I**

> **LISTE NON EXHAUSTIVE DE PFAS PRODUITS OU UTILISÉS EN FRANCE OU CITÉS DANS L'ARTICLE**

Acronyme	Nom complet	N° CAS	Famille
TFA	Acide trifluoroacétique	76-05-1	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFPeA	Acide perfluoropentanoïque	335-67-1	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFHxA	Acide perfluorohexanoïque	302-24-4	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFOA	Acide perfluorooctanoïque	335-67-1	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFNA	Acide perfluorononanoïque	375-95-1	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFDA	Acide perfluorodécanoïque	335-76-2	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFUnDA	Acide perfluoroundécanoïque	2058-94-8	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFTrDA	Acide perfluorotridécanoïque	72629-94-8	Acides carboxyliques perfluoroalkylés
PFBS	Acide perfluorobutane sulfonique	375-73-5	Acides sulfoniques perfluoroalkylés
PFHxS	Acide perfluorohexane sulfonique	355-46-4	Acides sulfoniques perfluoroalkylés
PFHpS	Acide perfluoroheptane sulfonique	375-92-8	Acides sulfoniques perfluoroalkylés
PFOS	Acide perfluorooctane sulfonique	1763-23-1	Acides sulfoniques perfluoroalkylés
FBSA	Perfluorobutane sulfonamide	30334-69-1	Sulfonamides perfluoroalkylés
6:2 FTAB	Sulfonamidoalkyl bétaïne fluorotélomère	34455-29-3	Dérivés de fluorotélomère
6:2 FTSA	Sulfonate de fluorotélomère 6:2	27619-97-2	Dérivés de fluorotélomère
ADONA	Acide 4,8-Dioxa-3H-perfluorononanoïque	919005-14-4	Perfluoropolyéthers
HFPO-DA	Acide dimère de l'oxyde d'hexafluoropropylène	13252-13-6	Perfluoropolyéthers
TFE	Tétrafluoroéthylène	116-14-3	Monomères
VDF	Fluorure de vinylidène	75-38-7	Monomères
ETFE	Copolymère éthylène-tétrafluoroéthylène	25038-71-5	Fluoropolymères
FEP	Copolymère tétrafluoroéthylène-hexafluoropropylène	25067-11-2	Fluoropolymères
PFA	Perfluoroalcoxy	26655-00-5	Fluoropolymères
PTFE	Polytétrafluoroéthylène	9002-84-0	Fluoropolymères
PVDF	Polyfluorure de vinylidène	24937-79-9	Fluoropolymères

ficilement comparables en raison de l'absence, jusqu'à récemment, de méthodes analytiques harmonisées. Par ailleurs, la majorité des PFAS ne dispose pas de valeurs de référence, malgré la reconnaissance croissante de leur toxicité, et les résultats obtenus dans ces études européennes ne sont pas généralisables au niveau national. En milieu professionnel, différentes voies d'exposition coexistent. L'inhalation de particules peut survenir dans des secteurs tels que le textile [4], la lutte contre les incendies ou

le fartage de skis [5, 6]. L'ingestion de poussières contaminées peut résulter du transfert main-bouche, tandis que le contact cutané survient lors de la manipulation de matériaux ou surfaces imprégnés (comme les textiles techniques, les mousses anti-incendie ou les pesticides). Des travaux récents indiquent que certains PFAS à chaîne courte, tels que le PFPeA, le PFBS ou le FBSA², peuvent traverser partiellement la barrière cutanée (jusqu'à 7% *in vitro*). À l'inverse, les composés à longue

chaîne ne sont pas directement absorbés mais tendent à s'accumuler dans les tissus cutanés [7, 8]. Si cette voie d'exposition semble limitée par rapport à l'ingestion, elle pourrait néanmoins contribuer à l'exposition globale [9, 10]. Les expositions professionnelles sont fréquentes et présentent une grande variabilité, tant en intensité qu'en nature. Elles peuvent survenir à chaque étape du cycle de vie de ces composés, de leur synthèse jusqu'à l'usure ou l'élimination des produits qui en contiennent.

2. La signification des acronymes employés dans l'article est indiquée dans le **tableau I**.

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

En raison d'expositions souvent complexes (polyexposition) et de niveaux d'imprégnation plus importants que dans la population générale, les travailleurs manipulant ces PFAS présentent un risque sanitaire bien plus élevé que dans cette dernière. Parmi les nombreuses professions concernées (**tableau II**), certaines présentent des niveaux d'exposition élevés. Il s'agit des salariés de l'industrie chimique [11], des sapeurs-pompiers (en raison de l'utilisation de mousses anti-incendie et de combinaisons ignifugées) [12], des techniciens chargés du fartage des skis, des travailleurs du recyclage des déchets électroniques, des ouvriers spécialisés dans le placage métallique ainsi que des professionnels de santé, des agents de nettoyage et des travailleurs agricoles [13 à 16]. Si des données atmosphériques ou biométriologiques existent pour certaines professions, elles restent encore largement insuffisantes et aucune donnée française n'est disponible à ce jour. Une seule action spécifiquement dédiée aux travailleurs figure dans le plan d'action interministériel sur les PFAS (2024), ce qui témoigne d'un engagement encore limité au regard des enjeux sanitaires. Pour combler ces lacunes, l'INRS conduit actuellement une étude exploratoire combinant analyse de filières, développement métrologique³ et campagnes de mesures sur le terrain. Dans ce cadre, une enquête nationale a été menée auprès d'établissements français afin d'identifier les secteurs d'activité concernés, les substances et procédés impliqués, ainsi que les pratiques de prévention et de substitution mises en œuvre. Fondée sur une recherche bibliographique, des échanges avec les producteurs et la diffusion d'un questionnaire adressé à 26 secteurs, cette démarche a fourni

3. À ce jour, aucune méthode harmonisée et validée n'existe concernant la métrologie atmosphérique.

des informations inédites sur les usages et le contexte d'exposition en milieu professionnel. Bien que ces résultats ne puissent être généralisés à l'ensemble des activités, ils constituent une base précieuse pour documenter plus finement les expositions, orienter les recherches futures en santé au travail et ont permis d'établir une première liste de PFAS produits ou utilisés sur le territoire national (**tableau I**) [17].

STRATÉGIE ANALYTIQUE POUR LA BIOSURVEILLANCE DES EXPOSITIONS AUX PFAS

LE CHOIX DE LA MATRICE

En biosurveillance, la sélection de la matrice biologique est cruciale, puisqu'elle dépend directement des propriétés toxicocinétiques spécifiques à chaque PFAS. Plus les chaînes carbonées des PFAS sont courtes, plus leur demi-vie d'élimination est réduite (quelques jours). Ces composés sont rapidement excrétés par l'organisme et préférentiellement recherchés dans l'urine, matrice à privilégier pour évaluer les expositions récentes [18]. À l'inverse, pour les PFAS à longues chaînes carbonées, dont la demi-vie d'élimination peut atteindre plusieurs années, le plasma ou le sérum constituent les matrices les plus appropriées pour évaluer l'exposition chronique ou cumulative. Ils permettent de mesurer les niveaux accumulés dans le sang et, indirectement, dans d'autres tissus [19]. Le sang total peut également être utilisé, bien qu'il n'apporte pas d'information supplémentaire, ces composés ne s'accumulant pas dans les érythrocytes [20]. Des alternatives moins invasives, telles que l'analyse de «gouttes de sang séchées» (*dried blood spots*

ou DBS), ont récemment émergé [21], offrant un bon compromis en termes de facilité et d'acceptabilité par rapport aux prélèvements sanguins. En parallèle, les cheveux, déjà utilisés en médecine légale et santé environnementale, apparaissent comme une matrice complémentaire utile et non invasive. Ils permettent une biosurveillance à moyen ou long terme (1 cm = 1 mois d'exposition).

MÉTHODES ANALYTIQUES DISPONIBLES

Une fois la matrice choisie, les PFAS peuvent être analysés selon deux grandes familles d'approches : ciblée et non ciblée.

APPROCHE CIBLÉE

L'approche ciblée repose sur des méthodes analytiques classiques, telles que la chromatographie gazeuse (GC) ou liquide (LC) couplée à la spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS ou LC-MS/MS), qui permettent une mesure quantitative et spécifique de composés préalablement sélectionnés, sous réserve de disponibilité des standards analytiques correspondants. En 2023, un inventaire a recensé seulement 147 PFAS pour lesquels des méthodes analytiques ciblées sont disponibles [22]. La LC-MS/MS est de loin la technique la plus utilisée dans toutes les méthodes officielles d'analyse environnementale des PFAS. Bien que la GC-MS/MS puisse aussi être employée, notamment après dérivation pour augmenter la volatilité des composés, elle est généralement réservée à l'analyse des PFAS à chaîne courte. Aucune méthode de dosage ciblé n'est actuellement disponible pour les composés polymériques, leur structure chimique les rendant inadaptés aux approches classiques par spectrométrie de masse.

↓ Tableau II

> PROFESSIONS POTENTIELLEMENT EXPOSÉES OU POUR LESQUELLES DES DONNÉES ATMOSPHÉRIQUES ET/OU BIOMÉTROLOGIQUES SONT DISPONIBLES

Secteur d'activité	Profession	Données disponibles	
		atmosphériques	biométrologiques
Entretien et nettoyage	Employés de stations de lavage d'automobiles		
	Agents d'entretien ou de maintenance	X	
	Concierges		
	Nettoyeurs à sec		
Construction et rénovation	Carrossiers et peintres		
	Peintres en bâtiment		
	Poseurs de moquette		
	Préparateurs de béton		
	Peintres et vernisseurs		
Agriculture	Ouvriers agricoles		
	Pêcheurs		X
Industrie chimique et fabrication	Fabrication de PFAS et polymères fluorés		X
	Fabricants de cosmétiques et soins personnels		
	Fabricants d'encre, de peintures et de vernis		
	Fabricants de semi-conducteurs et électroniques		
	Fabricants d'explosifs		
	Fabricants d'équipements médicaux		
Industrie métallurgique et minière	Fabricants de câbles		
	Ouvriers de la métallurgie (galvanisation, chromage)		X
	Graveurs		
	Opérateurs de récupération de minerais		
Applications spécifiques et revêtements	Foreurs de puits de pétrole		
	Techniciens en fartage de skis	X	X
	Applicateurs de revêtements pour équipements sportifs		
	Applicateurs de traitement des tissus d'ameublement		
Fabrication papier, photo et textile	Travailleurs dans le traitement du verre		
	Ouvriers du revêtement de papier		
	Fabricants de films photo et papier		
Gestion des déchets	Travailleurs du textile (tissage y compris tapis, meubles)		X
	Ouvriers des décharges		
	Recyclage des déchets (dont électroniques)	X	X
	Travailleurs des incinérateurs		
	Opérateurs de stations d'épuration des eaux usées		
Santé /médical	Opérateurs de dépollution des sols		
	Personnel hospitalier (manipulation d'équipements médicaux)		
	Techniciens de stérilisation		
	Dentistes et assistants dentaires		
Autres secteurs	Infirmiers / aides-soignants		
	Pompiers	X	X
	Revendeurs de textiles (tapis, ameublement)	X	
	Employés de bureau	X	

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

APPROCHES NON CIBLÉES

a) Métabolomique non ciblée

L'approche métabolomique, de plus en plus déployée, permet d'analyser des échantillons biologiques, notamment le sang et le sérum, sans nécessiter de connaissance préalable des PFAS présents [23, 24]. Elle repose sur l'utilisation de spectromètres de masse haute résolution, capables de déterminer la masse des composés avec une précision suffisante pour leur identification.

Cette méthode permet un criblage de milliers de composés simultanément et une analyse rétrospective des données. Elle s'avère très intéressante pour identifier des métabolites de PFAS ou des biomarqueurs d'effets précoces. Toutefois, son caractère essentiellement qualitatif, voire semi-quantitatif, restreint sa capacité à fournir des concentrations précises. Elle nécessite donc d'être complétée par une analyse ciblée pour quantifier les composés d'intérêt.

b) Méthodes globales (fluor total)

Ces approches visent à estimer la quantité totale de PFAS dans un échantillon, y compris ceux inconnus. Elles ne permettent pas d'identifier ni de quantifier individuellement chaque composé fluoré, mais apportent une information quantitative globale.

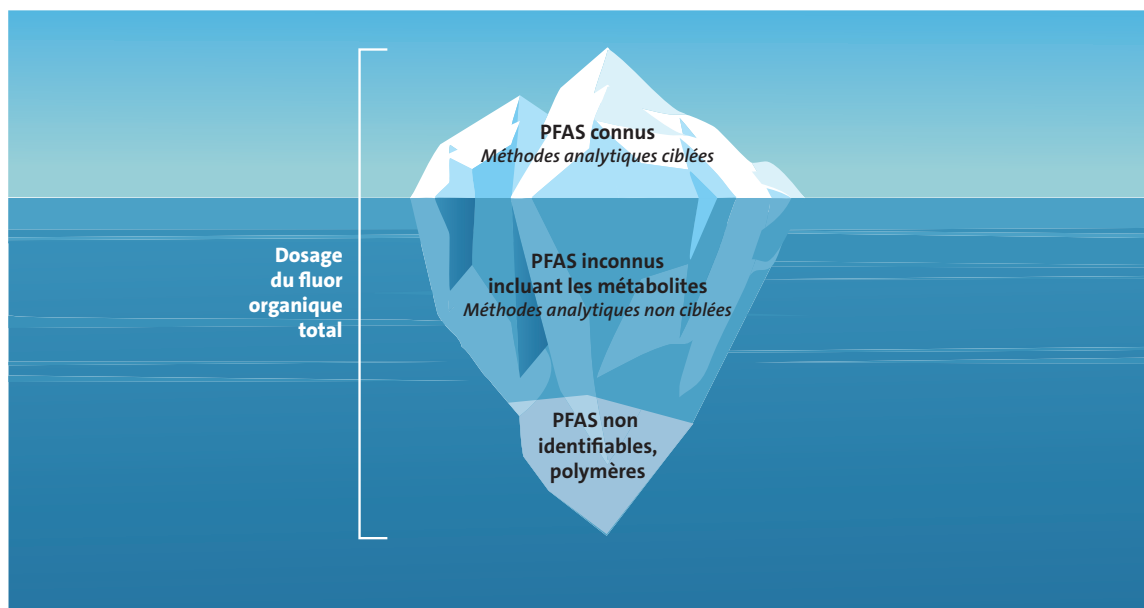
La technique la plus adaptée pour cette évaluation est le dosage du fluor organique total (figure 1), qui vise à inclure tous les PFAS, y compris les polymériques, en considérant que la grande majorité du fluor organique provient des PFAS. Après séparation du fluor organique et inorganique, les PFAS sont minéralisés et analysés par différentes techniques : électrode sélective d'ion pour le fluor (la plus couramment utilisée), spectrométrie d'absorption moléculaire en four graphite à source continue haute résolution, combustion (minéralisation) couplée à la chromatographie ionique ou spectrométrie de masse en tandem à plasma couplé induit.

Une autre technique possible, le dosage des précurseurs oxydables totaux (ou *total oxidizable precursor assay*), consiste à oxyder les PFAS, connus ou inconnus, en acides perfluorocarboxyliques quantifiables par LC-MS/MS [25]. Toutefois, cette méthode ne concerne que les PFAS précurseurs de ces acides et ne prend en compte ni les PFAS polymériques ni les dérivés d'éthers perfluorés ou polyfluorés, ce qui limite l'intérêt pour une évaluation globale [26].

EFFETS POTENTIELS ET AVÉRÉS SUR LA SANTÉ

Malgré leur très large utilisation industrielle, les connaissances sur la toxicité des PFAS demeurent limitées à quelques dizaines de composés non polymères, notamment le PFOA, PFOS, PFNA, PFHxA et PFHxS. Pour la majorité des PFAS, les données disponibles restent fragmentaires, voire inexistantes,

Figure 1: Analyses totale, ciblée ou non ciblée des PFAS



ce qui rend difficile l'évaluation globale des risques sanitaires. Les profils toxicologiques des PFAS varient en fonction de leur structure chimique, de leur persistance dans l'organisme et de leur capacité à interagir avec certaines cibles biologiques.

Les principaux effets des PFAS (figure 2) sont détaillés dans les sections suivantes, à partir des données épidémiologiques et des études expérimentales disponibles à la date de publication de cet article.

EFFETS IMMUNOTOXIQUES

Les effets immunotoxiques des PFAS sont complexes : ils peuvent inhiber ou stimuler la réponse immunitaire. Bien que les données épidémiologiques restent limitées, des études animales ont montré des effets à des niveaux sériques proches de ceux observés en contexte professionnel [27]. Ces effets peuvent se traduire par une modulation des concentrations en anticorps (immunoglobulines – Ig) ou par une modification de la composition lymphocytaire.

En 2020, l'Autorité européenne de sécurité alimentaire a conclu que l'effet critique sur la santé des PFAS concernait le système immunitaire, se traduisant principalement par une réduction de la réponse vaccinale [28]. Ainsi, plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'une exposition maternelle aux PFAS pouvait diminuer la réponse vaccinale des enfants à naître [29]. Par exemple, une étude danoise a associé expositions prénatale et post-natale à divers PFAS (PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFDA) à une baisse des IgG anti-rougeole, oreillons et rubéole, ainsi que des anticorps anti-diptérie et tétanos [30]. Chez l'adulte, une inhibition de la réponse vaccinale a également été observée, notamment après une vaccination contre la grippe [31].

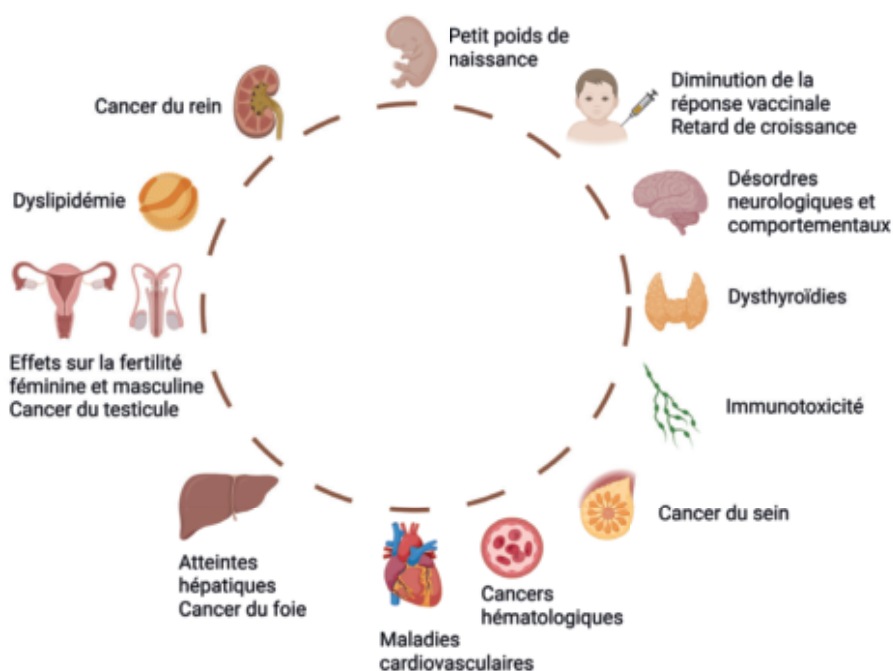
Ces réponses inhibées pourraient résulter d'altérations des cellules immunitaires impliquées dans la production d'anticorps. Dans une étude portant sur une population américaine exposée au PFOA et à d'autres PFAS via l'eau de boisson, une augmentation du nombre de lymphocytes T, B et de cellules *natural killer* (NK) a été observée, sans modification claire de leurs sous-types cellulaires. Les effets les plus marqués concernaient le PFHxS, suivis du PFOS et du PFOA [32]. En plus des populations de cellules immunitaires susceptibles d'être affectées par l'exposition aux PFAS, leur état fonctionnel peut également être altéré. Les données humaines sont toutefois contradictoires : certains travaux suggèrent un déséquilibre de la balance Th1/Th2⁴ vers l'une ou l'autre des deux réponses en fonction de plusieurs paramètres tels que le type et la concentration de PFAS. Une dévia-

tion du système immunitaire de Th2 vers Th1 pourrait être associée à des complications de la grossesse [33]. À l'inverse, chez la souris, une exposition cutanée au PFOA entraîne une déviation vers Th2 qui potentialise la production d'IgE induite par l'ovalbumine et l'hyper-réactivité des voies respiratoires [34].

Bien que certaines études expérimentales aient montré des effets des PFAS sur la production de cytokines ou sur le métabolisme des cellules pulmonaires [35], les données disponibles chez l'homme ne permettent pas d'établir d'associations claires entre l'exposition aux PFAS et la fonction pulmonaire, l'asthme ou les allergies respiratoires.

D'un point de vue mécanistique, les PFAS, structurellement proches des acides gras, peuvent se lier aux récepteurs nucléaires PPAR α et PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha et gamma*).

Figure 2 : Effets suspectés des PFAS sur la santé



4. La balance Th1/Th2 décrit l'équilibre entre deux types de réponses immunitaires menées par les lymphocytes T auxiliaires. Les Th1 favorisent la défense cellulaire (activation des macrophages et des lymphocytes cytotoxiques), utile contre les pathogènes intracellulaires. Les Th2 stimulent surtout la production d'anticorps par les lymphocytes B, adaptée aux pathogènes extracellulaires.

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

Cette activation joue un rôle dans le métabolisme lipidique [36] ou encore dans la production de cytokines par les cellules monocytaires humaines [37], contribuant ainsi aux effets immunotoxiques. Les PFAS peuvent également se lier au récepteur NF- κ B (*nuclear factor kappa B*), présent dans la plupart des cellules humaines et impliqué dans la réponse cellulaire aux stimuli tels que le stress, les cytokines, les radicaux libres... Cette voie de signalisation NF- κ B est impliquée dans la réponse immunitaire innée et adaptative et dans la mort cellulaire programmée (apoptose) [38]. Enfin, les PFAS pourraient interagir avec la voie de signalisation Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) qui joue un rôle dans la réponse antioxydante.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Les effets des PFAS sur les maladies cardiovasculaires sont encore peu documentés. Ils seraient plutôt indirects, de par leur capacité à s'accumuler dans l'organisme, causant des dommages pour la santé humaine tels que le syndrome métabolique, précurseur des maladies cardiovasculaires [39]. En termes de mécanisme, les PFAS favoriseraient l'athérosclérose en augmentant le LDL-C [39]. Ainsi, les PFAS pourraient jouer un rôle dans la survenue d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ischémique et d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le PFOS est le PFAS avec le plus de preuves d'association avec les risques cardiovasculaires et l'athérosclérose [40]. Cependant, les données disponibles dans la littérature sont contradictoires. Une méta-analyse menée sur deux cohortes de plusieurs milliers de personnes n'a pas mis en évidence de risque cardiovasculaire en lien avec des taux légèrement élevés

de PFAS dans le sang (PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDA, PFUnDA) [41] et des associations ont été observées entre certains PFAS (PFOA, PFOS, PFHxS) et une élévation de la paraoxonase 3, enzyme impliquée dans la protection contre l'athérosclérose (dans ce cas précis, les PFAS auraient donc un rôle protecteur contre l'athérosclérose) [42].

EFFETS CANCÉROGÈNES

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé en 2023 le PFOA comme cancérigène certain pour l'homme (groupe 1) et le PFOS comme cancérigène possible (groupe 2B).

Le potentiel cancérigène des PFAS pourrait passer par des mécanismes d'action liés à l'accumulation des PFAS dans certains organes ou à des perturbations endocriniennes. Certains PFAS peuvent se lier aux récepteurs hormonaux et donc moduler l'homéostasie des œstrogènes, des androgènes et des hormones thyroïdiennes, contribuant ainsi au développement de certains cancers hormonodépendants.

Depuis l'évaluation du CIRC, de nouvelles études sur le potentiel cancérigène du PFOA et du PFOS ont été publiées. Chez 187 hommes de l'armée de l'air des États-Unis, des niveaux élevés de PFOS sériques ont été associés à l'apparition de tumeurs testiculaires [43]. Plusieurs études épidémiologiques ont montré un lien potentiel entre exposition aux PFAS (notamment PFOA) et risque d'apparition du cancer du sein [44]. Un doublement du niveau plasmatique de PFOS a été associé à un risque de cancer de la thyroïde augmenté de 56 % [45]. Le PFOS est un facteur émergent associé au cancer du foie, dont le carcinome hépatocellulaire est la forme la plus commune. Des niveaux élevés de PFOS (> 55 ng/mL) ont ainsi été associés à un risque

d'apparition de ce type de tumeur multiplié par 4,5 [46]. De plus, les concentrations de PFOA, PFTrDA et PFBS mesurées dans des biopsies hépatiques réalisées chez des patients atteints de tumeur étaient plus importantes que chez les patients indemnes. Dans une étude portant sur 150 000 citoyens américains, le doublement de la concentration sérique en PFOA augmentait de 70 % le risque de carcinome rénal, la forme la plus fréquente de cancer du rein [47].

Enfin, les PFAS pourraient également accroître le risque de leucémies chez l'enfant et chez l'adulte. Chez l'adulte, une étude cas-cohorte sur 500 hommes et 499 femmes a montré, uniquement chez les hommes, une association positive entre les concentrations sériques de PFHxS et la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome à petits lymphocytes [48]. Chez l'enfant, quelques études ont montré des associations entre l'exposition aux PFAS et le risque de cancer. Une étude américaine a suggéré que le niveau sanguin des femmes enceintes exposées pendant la grossesse au PFOA et PFOS dans l'eau de boisson pouvait être corrélé à l'apparition de plusieurs cancers chez l'enfant [49]. Ces résultats, basés sur des modèles prédictifs pharmacocinétiques, méritent cependant d'être consolidés par des études complémentaires. Dans une cohorte finlandaise, la présence de certains PFAS dans le sérum maternel a été associée à la leucémie aiguë lymphoblastique (LLA) chez l'enfant [50].

HÉPATOTOXICITÉ

La toxicité hépatique des PFAS a été mise en évidence dans plusieurs études expérimentales et épidémiologiques. Sur le plan épidémiologique, l'étude de Gallo et al. a montré chez l'adulte (n = 47 092

participants du projet C8) une association positive entre les concentrations sériques de PFOA et de PFOS et le marqueur d'atteintes hépatocellulaires ALAT (alanine aminotransférase) [51]. Des associations moins constantes sont observées pour la gamma-glutamyltransférase (γ GT) et la bilirubine, cette dernière présentant une réponse non linéaire au PFOA. Pour le PFPeA, environ quinze études ont été publiées, dont dix de type transversal. Ces dernières sont insuffisantes pour établir une relation causale, notamment en raison de l'absence de corrections statistiques adaptées. Parmi les cinq études cas-témoins recensées, l'une d'elles a montré une association positive entre la concentration sérique de PFPeA et de PFOA et la stéatose hépatique non alcoolique [52]. Les résultats concernant le PFNA, le PFHxS et le PFOS s'avèrent être hétérogènes, présentant parfois des associations négatives ou non linéaires. Des études transversales ont également examiné certains paramètres biochimiques sanguins ou enzymes hépatiques en lien avec l'exposition au PFHxA, cependant elles ne permettaient pas de tirer de conclusions [53 à 56]. Enfin, pour le PFBA, aucune donnée humaine n'a été rapportée.

Chez l'animal (rat et souris), plusieurs PFAS induisent une augmentation du poids relatif ou absolu du foie, traduisant une hypertrophie hépatique. Pour le PFBA, cet effet s'accompagne d'inflammation et de foyers de nécrose, attribués à l'activation du récepteur PPAR α , sans modification notable des enzymes hépatiques [57 à 59]. À fortes doses (≥ 175 mg/kg/j), l'hypertrophie s'associe à une nécrose hépatocytaire et à des infiltrats inflammatoires [57].

Le PFHxA entraîne quant à lui une augmentation dose-dépendante du

poids du foie dans les études subaiguës et subchroniques, apparaissant dès 200–250 mg/kg/j chez le rat mâle et à partir de 500 mg/kg/j chez la femelle. Ces effets sont réversibles après 28 jours, mais marqués à fortes doses (≥ 500 mg/kg/j) avec des hausses de 37 à 63 % et une élévation des enzymes hépatiques (ALAT, aspartate aminotransférase – ASAT, phosphatases alcalines – PAL) [60 à 62].

Chez le rat, une exposition de 90 jours au PFOA par l'alimentation augmentait l'activité de la palmitoyl-CoA oxydase et le poids relatif du foie dès 0,64 mg/kg/j. À la dose maximale (6,5 mg/kg/j), la prise de poids de l'animal diminuait et des lésions histopathologiques étaient observées (hypertrophie hépatocellulaire, nécrose) [63].

Enfin, le PFOS induit des effets hépatiques persistants. Chez le rat, une dégénérescence kystique du foie a été observée aux doses testées ($\geq 0,02$ – $0,03$ mg/kg/j), tandis que des lésions hépatiques (hypertrophie centrolobulaire, pigmentation, vacuolisation, nécrose) apparaissaient dès 0,1 mg/kg/j [64]. Plusieurs effets étaient réversibles, néanmoins la dégénérescence kystique et la nécrose persistaient jusqu'à un an après l'exposition. Chez la souris, une augmentation de la masse hépatique a été rapportée dès 0,8 mg/kg/j [65]. Ces effets s'accompagnaient d'altérations immunitaires : une activité accrue des cellules NK à 0,08 mg/kg/j (+38 %), suivie d'une inhibition à doses plus élevées et une diminution de la production d'anticorps dès 0,8 mg/kg/j.

EFFETS SUR LA REPRODUCTION

TOXICITÉ SUR LA FERTILITÉ

La reprotoxicité du PFOS et du PFOA est préoccupante. Chez l'homme, ils sont associés à une baisse de

la testostérone et à une altération de la barrière hémato-testiculaire, tandis que chez la femme, ils sont liés à des anomalies hormonales, un risque accru d'infertilité et de troubles menstruels [66]. Toutefois, les liens avec la qualité du sperme et les hormones reproductives restent controversés. Des mécanismes potentiellement impliqués ont été identifiés :

- chez l'homme : apoptose et autophagie des spermatogonies, apoptose et défauts de différenciation des cellules de Leydig, stress oxydatif et perturbation des canaux calciques ou dégradation des jonctions entre les cellules de Sertoli ;

- chez la femme : dommages oxydatifs ovocytaires, inhibition de la fonction du corps jaune, inhibition de la synthèse des hormones stéroïdiennes ou inhibition de la fonction placentaire [66].

Pour les autres PFAS, les résultats sont plus limités et souvent contradictoires. Le PFHxA n'a pas montré d'association robuste avec des paramètres de fertilité (mobilité et concentration des spermatozoïdes, hormones de reproduction, réserve ovarienne) dans quatre études transversales [67 à 70] et aucune donnée n'est disponible pour le PFBA et le PFPeA. Chez des souris exposées, le 6:2 FTSA, administré par gavage jusqu'à 12,5 mg/kg/j pendant 28 jours, n'a pas affecté le nombre de spermatozoïdes [71].

Pour le PFHpS, certaines associations ont été rapportées : augmentation du nombre et de la concentration des spermatozoïdes [72], cycles menstruels plus courts chez les femmes ayant eu au moins une grossesse [73], et quelques signes de puberté légèrement avancée chez les deux sexes [74]. Dans une étude transversale conduite chez des adolescents et adolescentes âgés de 15 à 19 ans en Norvège, 18 PFAS, dont le PFHpS, ont été dosés

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

5. Précurseur des minéralocorticoïdes dans la stéroïdogénèse; une perturbation de cette voie peut indiquer une interférence plus large avec la synthèse des stéroïdes, y compris ceux impliqués dans la reproduction (androgènes, estrogènes).

6. Le terme «habituation» désigne la diminution de la réactivité à un stimulus extérieur répété.

dans le sang. Une association a été mise en évidence entre la concentration sérique de PFHpS et celle de 11-déoxycorticostérone⁵ chez les garçons [75].

TOXICITÉ SUR LE DÉVELOPPEMENT

Chez l'animal, le PFOA et le PFOS, classés pour leurs effets sur le développement dans le règlement CLP (classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges), induisent notamment une mortalité foétale importante, des retards de croissance, des effets au niveau des glandes mammaires ou sur le système immunitaire, le plus souvent sans toxicité maternelle [76].

À ce jour, les études épidémiologiques, en raison de leur caractère transversal, de l'absence de correction statistique ou de résultats non concluants, n'apportent pas de preuve d'un lien entre l'exposition au PFHxA et le risque de naissance prématurée ou d'issue défavorable de grossesse [77 à 80]. Chez l'animal, le PFHxA n'induit généralement pas d'effets développementaux en dessous de fortes doses. Dans une étude de toxicologie de la reproduction chez le rat, aucune atteinte n'a été observée jusqu'à 500 mg/kg/j, sauf une diminution du poids des descendants à cette dose [61]. Dans une étude de développement, la même dose a provoqué une toxicité maternelle et une réduction du poids foetal [61]. Une autre étude menée chez la souris a confirmé que seuls les niveaux les plus élevés entraînaient une toxicité maternelle et un retard de croissance postnatal [81]. Toutefois, Das et al. ont rapporté des effets à des doses plus faibles, avec des retards de développement dès 35 mg/kg/j et une augmentation des résorptions fœtales (disparition totale du fœtus dans l'utérus) à 350 mg/kg/j [82].

Le PFNA s'avère plus préoccupant, avec des effets développementaux observés à faibles doses chez la souris, tels que retard de maturation sexuelle et diminution des sites d'ossification [83, 84]. En revanche, les données disponibles pour le PFHpS et le 6:2 FTSA restent limitées et peu cohérentes, avec seulement quelques effets isolés sur la reproduction et le développement [85 à 87].

Neurodéveloppement

Sur le plan épidémiologique, de nombreuses revues systématiques et méta-analyses rapportent que l'exposition prénatale et néonatale aux PFAS (notamment le PFOS, le PFOA, le PFHxS et le PFNA) pourrait avoir des effets sur le développement neurocomportemental, notamment une altération du langage ainsi qu'une baisse des performances cognitives et motrices chez les enfants [88 à 90]. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent une augmentation de l'incidence des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité ainsi que des troubles du spectre autistique (TSA) en lien avec cette exposition [91, 92].

Des différences selon le sexe ont également été rapportées, suggérant une susceptibilité accrue chez les garçons dans certains domaines neurocognitifs [93].

Les *National academies of sciences, engineering, and medicine* aux États-Unis (NASEM – Académies nationales des sciences, de l'ingénierie et de médecine) ont examiné 12 études portant sur les troubles de l'apprentissage et du comportement, ainsi que 4 études concernant les TSA. Le comité d'experts a conclu que les preuves disponibles restent insuffisantes et que les résultats sont encore trop hétérogènes pour établir une association causale solide

entre l'exposition aux PFAS et les troubles neurodéveloppementaux ou autistiques [94].

L'ensemble des études expérimentales menées ces dernières années montre que les PFAS, en particulier des composés comme le PFOS, le PFOA et le PFHxS, exercent un effet neurotoxique marqué lorsque l'exposition survient durant des fenêtres critiques du neurodéveloppement. Chez la souris et le rat, l'exposition périnatale induit des altérations du comportement moteur, de l'apprentissage spatial et de la mémoire, souvent accompagnées d'un phénotype hyperactif et d'un déficit d'habituation⁶ [95]. Des anomalies comportementales similaires, notamment une hyperactivité et des troubles moteurs, ont également été observées chez le poisson-zèbre exposé à divers PFAS, confirmant la conservation de ces effets neurodéveloppementaux entre espèces [96].

Plusieurs études *in vitro* ont mis en évidence le potentiel neurotoxique des PFAS sur le neurodéveloppement, en particulier lors des étapes précoces de la différenciation neuronale. Les effets de l'exposition de cellules souches neurales humaines ou de lignées neuronales à des PFAS comme le PFOS ou le PFOA ont été observés. Il s'agit d'une altération de la prolifération cellulaire, de la réduction de la croissance des neurites (axones, dendrites), d'une perturbation du réseau synaptique et d'une induction de stress oxydatif et d'apoptose [97]. Plus récemment, Carstens et al. ont identifié plus de 40 PFAS capables d'altérer la formation de réseaux neuronaux et la croissance axonale [98]. Ces résultats suggèrent que certains PFAS peuvent perturber des processus cellulaires clés impliqués dans le développement du système nerveux central.

PERTURBATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

Les PFAS suscitent une attention croissante en raison de leurs effets potentiels sur le système endocrinien, notamment sur la fonction thyroïdienne [76]. Les hormones thyroïdiennes T4 (thyroxine), T3 (triiodothyronine) et l'hormone hypophysaire TSH (*thyroid stimulating hormone* – thyroïdostimuline) jouent un rôle crucial dans différentes fonctions métaboliques et sont essentielles durant la vie fœtale dans le développement cérébral. En effet, elles orchestrent les processus de neurogenèse, migration neuronale, synaptogenèse et de myélinisation [99]. Or le fœtus peut être exposé aux PFAS car ils sont capables de traverser la barrière placentaire [100]. Ils pourraient ainsi exercer leurs effets au niveau central, en perturbant l'axe hypothalamo-hypophysaire, ou au niveau périphérique en agissant directement sur la thyroïde.

Sur le plan épidémiologique, nombreuses sont les études qui ont suivi des cohortes d'enfants [101], d'adolescents [102], de femmes enceintes [102 à 105] et de nouveau-nés [106] exposés à long terme à différents PFAS dont le PFOA et le PFOS et certaines ont réalisé des méta-analyses [102]. Ces études ont suivi principalement les hormones TSH, T4 et T3 sous leurs formes libre et totale (libre et liée aux protéines). Les résultats de ces études sont contradictoires. Des travaux d'expertise suggèrent l'existence d'un lien entre exposition à certains PFAS et perturbation thyroïdienne [94]. C'est notamment le cas des travaux menés par un groupe d'experts qui se sont penchés en 2012, sur les effets de l'exposition au PFOA dans une population fortement exposée de l'Ohio. Ils ont mis en évidence un lien probable entre l'exposition au

PFOA et les maladies thyroïdiennes, avec des effets différenciés selon le sexe : une hyperthyroïdie chez les femmes et une hypothyroïdie chez les hommes [107]. De même, l'expertise menée par l'*Agency for toxic substances and disease registry* (ATSDR – Agence pour le registre des substances toxiques et des maladies) aux États-Unis rapporte des associations entre l'exposition aux PFAS et des modifications des hormones thyroïdiennes [76]. À l'inverse, le rapport des NASEM mentionne que la plupart des études de cohorte plus récentes, présentant de faibles risques de biais, ne mettent en évidence qu'une association faible, voire nulle, entre l'exposition aux PFAS et les niveaux d'hormones thyroïdiennes ou l'hypothyroïdie subclinique observés chez les enfants et les adultes [94]. Par exemple, l'étude de Lebeaux et al., mesurant les niveaux de PFAS et d'hormones thyroïdiennes dans le sang maternel et le sérum du cordon ombilical, n'a pas mis en évidence d'association globale, mais a observé une association positive (non significative) entre les niveaux de TSH du cordon ombilical et les mélanges de PFAS, le PFOS apparaissant comme le principal contributeur [108].

Alors que les résultats des études chez l'humain concernant l'effet perturbateur des PFAS sur la thyroïde restent controversés, avec des effets très variables selon les travaux (associations significatives et non significatives), les données issues des études *in vitro* et animales semblent relativement homogènes et s'accordent globalement sur les effets nocifs des PFAS [109]. Qu'ils soient de première génération (comme le PFOA et le PFOS), à chaîne courte, ou de nouvelle génération (comme GenX: le sel d'ammonium du HFPO-DA), les PFAS peuvent altérer directement

les cellules thyroïdiennes, inhiber l'activité de la thyroperoxydase, perturber l'absorption de l'iode ou entraîner une baisse des hormones T3 et T4.

NEUROTOXICITÉ CHEZ L'ADULTE

Plusieurs éléments suggèrent que les PFAS pourraient altérer la fonction neurologique chez l'adulte. Des analyses épidémiologiques menées sur des populations exposées, notamment au PFOS, au PFOA, au PFHxS et au PFNA, ont rapporté des associations parfois contradictoires avec des troubles cognitifs, des pertes de mémoire déclarées, voire une augmentation de l'incidence du déclin cognitif ou de la démence. À l'inverse, d'autres études ont observé une diminution des troubles mnésiques chez des individus présentant des taux élevés de PFOA, illustrant l'hétérogénéité et la complexité des résultats disponibles [110].

Des revues exhaustives relatant des études expérimentales réalisées chez l'animal indiquent que les PFAS sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et de s'accumuler dans le cerveau, où ils perturbent l'homéostasie calcique, modulent la neurotransmission — en particulier par une dysrégulation des systèmes dopaminergique et glutamatergique — et induisent un stress oxydatif, une neuro-inflammation ainsi qu'une dysfonction mitochondriale [111, 112].

CONCLUSION

L'exposition professionnelle aux PFAS est très probablement déjà une réalité, mais elle demeure encore très peu documentée, en particulier en France. Ce manque de

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

données s'explique par la grande diversité de substances à surveiller et par les difficultés méthodologiques liées à leur mesure, que ce soit dans l'air des lieux de travail ou dans les milieux biologiques, en l'absence de protocoles harmonisés et validés couvrant un large éventail de composés.

À ce jour, les méthodes d'analyse éprouvées concernent surtout une vingtaine de PFAS mentionnés dans la directive européenne relative à l'eau destinée à la consommation humaine. À ces substances peuvent s'en ajouter d'autres, susceptibles d'avoir été utilisées, produites, traitées ou rejetées par les installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) ; l'arrêté du 20 juin 2023 en liste huit supplémentaires par exemple.

Or dans le cadre professionnel, il est indispensable de disposer d'outils permettant de détecter et quantifier l'ensemble des PFAS auxquels les salariés peuvent être exposés. Le développement de nouvelles méthodes analytiques représente donc un enjeu majeur pour évaluer

les niveaux d'exposition professionnelle et mieux caractériser la part d'imprégnation liée au travail, afin de pouvoir la réduire si nécessaire.

L'enjeu est d'autant plus important que les effets toxiques de certains PFAS sont déjà bien établis. Toutefois, les données toxicologiques restent lacunaires pour la grande majorité d'entre eux, ce qui complique l'appréciation de leurs effets sur la santé. Face à cette diversité, des approches de regroupement ou d'évaluation par classes de composés sont en cours d'élaboration, et nécessitent encore d'être consolidées. Il est également essentiel d'intégrer dans ces évaluations les précurseurs et produits de dégradation, tels que l'acide trifluoroacétique (TFA), le plus petit PFAS connu, dont la toxicité, comme celle d'autres composés à chaîne courte, suscite des préoccupations croissantes.

Dans ce contexte, intensifier la recherche est indispensable, qu'il s'agisse de développer de nouvelles techniques de détection et de caractérisation, de mieux comprendre le

devenir environnemental et biologique de ces substances, ou encore d'évaluer leurs effets sur la santé. Une attention particulière doit également être portée à l'exposition cutanée, encore insuffisamment étudiée dans les contextes professionnels, ainsi qu'aux effets potentiels liés aux mélanges de PFAS, plus représentatifs des situations réelles d'exposition. Une approche interdisciplinaire apparaît incontournable pour dépasser les limites actuelles et acquérir une vision globale des risques associés.

La recherche doit également s'orienter vers la mise au point d'alternatives aux PFAS. Enfin, l'amélioration des procédés de décontamination est nécessaire. En effet, si certaines solutions existent déjà (dégradation, filtration), elles demeurent souvent coûteuses ou limitées. Renforcer le développement de nouvelles technologies de dépollution constitue un levier crucial pour réduire les impacts sanitaires et environnementaux à long terme de ces polluants persistants.

POINTS À RETENIR

- Les PFAS constituent une large famille de substances synthétiques, persistantes et largement utilisées.
- Leur toxicité varie selon leur structure chimique, la persistance dans l'organisme et leur capacité à interagir avec certaines cibles biologiques.
- Certains PFAS présentent des effets toxiques avérés, notamment : immunotoxicité, perturbation endocrinienne, troubles du neurodéveloppement, hépatotoxicité, reprotoxicité et effets cancérogènes.
- Pour la grande majorité des PFAS, les données toxicologiques restent insuffisantes.
- L'exposition professionnelle est fréquente et les voies d'exposition sont variées.
- L'exposition professionnelle aux PFAS vient s'ajouter à l'exposition environnementale.
- Cette exposition professionnelle reste mal documentée et aucun cadre réglementaire en santé au travail spécifique aux PFAS n'existe actuellement.
- Il n'existe pas de méthode stabilisée pour la métrologie atmosphérique et la biosurveillance.
- Des besoins urgents de recherche persistent, notamment concernant la métrologie atmosphérique, la biosurveillance, les effets sanitaires et la substitution.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | WANG Z, BUSER AM, COUSINS IT, DEMATTIO S ET AL. - A New OECD Definition for Per- and Polyfluoroalkyl Substances. *Environ Sci Technol*. 2021; 55 (23): 15 575-78.
- 2 | RICAUD M, ROMERO-HARIOT A - Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS): enjeux en santé au travail. *Décryptage DC 47. Hyg Sécurité Trav*. 2025; 281: 5-18.
- 3 | GLÜGE J, SCHERINGER M, COUSINS IT, DEWITT JC ET AL. - An overview of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environ Sci Process Impacts*. 2020; 22 (12): 2 345-73.
- 4 | HEYDEBRECK F, TANG J, XIE Z, EBINGHAUS R - Emissions of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in a Textile Manufacturing Plant in China and Their Relevance for Workers' Exposure. *Environ Sci Technol*. 2016; 50 (19): 10 386-96.
- 5 | FREBERG BI, HAUG LS, OLSEN R, DAAE HL ET AL. - Occupational exposure to airborne perfluorinated compounds during professional ski waxing. *Environ Sci Technol*. 2010; 44 (19): 7 723-28.
- 6 | NILSSON H, KÄRRMAN A, ROTANDER A, VAN BAVEL B ET AL. - Professional ski waxers' exposure to PFAS and aerosol concentrations in gas phase and different particle size fractions. *Environ Sci Process Impacts*. 2013; 15 (4): 814-22.
- 7 | RAGNARSÐÓTTIR O, ABOU-ELWAFI ABDALLAH M, HARRAD S - Dermal bioavailability of perfluoroalkyl substances using in vitro 3D human skin equivalent models. *Environ Int*. 2024; 188: 108772.
- 8 | ESPARTERO LJJ, ISHAQ Z, BRADLEY S, MOORE M ET AL. - Dermal permeation of perfluoroalkyl substances in human skin. An in-vitro study. *Chemosphere*. 2025; 378: 144 408.
- 9 | RAGNARSÐÓTTIR O, ABDALLAH MA, HARRAD S - Dermal uptake: An important pathway of human exposure to perfluoroalkyl substances? *Environ Pollut*. 2022; 307: 119 478.
- 10 | YEH A, PRUEITT RL, KERPER LE, BECK BD - Evaluating dermal absorption of perfluorooctanoic acid (PFOA) and implications for other per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2025; 156: 105 766.
- 11 | CHRISTENSEN BT, CALKINS MM - Occupational exposure to per- and polyfluoroalkyl substances: a scope review of the literature from 1980-2021. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2023; 33 (5): 673-86.
- 12 | ROTANDER A, TOMS LM, AYLWARD L, KAY M ET AL. - Elevated levels of PFOS and PFHxS in firefighters exposed to aqueous film forming foam (AFFF). *Environ Int*. 2015; 82: 28-34.
- 13 | GAINES LGT, NYLANDER-FRENCH LA - Occupational exposure to PFAS: Research and protection needed. *Am J Ind Med*. 2023; 66 (5): 424-26.
- 14 | LUCAS K, GAINES LGT, PARIS-DAVILA T, NYLANDER-FRENCH LA - Occupational exposure and serum levels of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A review. *Am J Ind Med*. 2023; 66 (5): 379-92.
- 15 | PARIS-DAVILA T, GAINES LGT, LUCAS K, NYLANDER-FRENCH LA - Occupational exposures to airborne per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). A review. *Am J Ind Med*. 2023; 66 (5): 393-410.
- 16 | HE A, LIANG Y, LI J, ZHOU Z ET AL. - A Critical Review of Populations with Occupational Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances: External Exposome, Internal Exposure Levels, and Health Effects. *Environ Sci Technol*. 2025; 59 (22): 10715-33.
- 17 | EMILI A, HUMBERT A - Enquête sur les PFAS dans les établissements français: les points clés à retenir. Notes techniques NT 127. *Hyg Sécurité Trav*. 2025; 281: 77-89.
- 18 | NEEDHAM LL, CALAFAT AM, BARR DB - Uses and issues of biomonitoring. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210 (3-4): 229-38.
- 19 | GÖCKENER B, WEBER T, RÜDEL H, BÜCKING M ET AL. - Human biomonitoring of per- and polyfluoroalkyl substances in German blood plasma samples from 1982 to 2019. *Environ Int*. 2020; 145: 106 123.
- 20 | EHRESMAN DJ, FROELICH JW, OLSEN GW, CHANG SC ET AL. - Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environ Res*. 2007; 103 (2): 176-84.
- 21 | BLOMBERG AJ, LINDH C, PINEDA D, FLETCHER T ET AL. - Estimating historical PFAS exposures in Ronneby, Sweden using biobanked dried blood spots from newborns. *Environ Res*. 2025; 275: 121 397.
- 22 | TOGOLA A - Note d'information sur les enjeux analytiques concernant le paramètre «Total PFAS». Document final. Laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques (Aquaref), 2023 (<https://www.aquaref.fr/fr/espace-documentaire/etude-technique/note-dinformation-sur-les-enjeux-analytiques-concernant-le>).
- 23 | LI Y, YU N, DU L, SHI W ET AL. - Transplacental Transfer of Per- and Polyfluoroalkyl Substances Identified in Paired Maternal and Cord Sera Using Suspect and Nontarget Screening. *Environ Sci Technol*. 2020; 54 (6): 3 407-16.
- 24 | CHEN X, LV Z, YANG Y, YANG R ET AL. - Screening Novel Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Human Blood Based on Nontarget Analysis and Underestimated Potential Health Risks. *Environ Sci Technol*. 2024; 58 (1): 150-59.
- 25 | MANZ KE - Considerations for Measurements of Aggregate PFAS Exposure in Precision Environmental Health. *ACS Meas Sci Au*. 2024; 4 (6): 620-28.
- 26 | ATEIA M, CHIANG D, CASHMAN M, ACHESON C - Total Oxidizable Precursor (TOP) Assay-Best Practices, Capabilities and Limitations for PFAS Site Investigation and Remediation. *Environ Sci Technol Lett*. 2023; 10 (4): 292-301.
- 27 | DEWITT JC, PEDEN-ADAMS MM, KELLER JM, GERMOLEC DR - Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicol Pathol*. 2012; 40 (2): 300-11.
- 28 | Outcome of a public consultation on the draft risk assessment of perfluoroalkyl substances in food. Technical Report. *EFSA Support Publ*. 2020; 17 (9): 1931E.
- 29 | SUNDERLAND EM, HU XC, DASSUNCAO C, TOKRANOV AK ET AL. - A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019; 29 (2): 131-47.
- 30 | SIGVALDSEN A, HØJSAGER FD, PAARUP HM, BECK IH ET AL. - Early-life exposure to perfluoroalkyl substances and serum antibody concentrations towards common childhood vaccines in 18-month-old children in the Odense Child Cohort. *Environ Res*. 2024; 242: 117 814.
- 31 | LOOKER C, LUSTER MI, CALAFAT AM, JOHNSON VJ ET AL. - Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol Sci*. 2014; 138 (1): 76-88.
- 32 | LOPEZ-ESPINOSA MJ, CARRIZOSA C, LUSTER MI, MARGOLICK JB ET AL. - Perfluoroalkyl substances and immune cell counts in adults from the Mid-Ohio Valley (USA). *Environ Int*. 2021; 156: 106 599.

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 33 | NIAN M, ZHOU W, FENG Y, WANG Y ET AL. - Emerging and legacy PFAS and cytokine homeostasis in women of childbearing age. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 6 517.
- 34 | FAIRLEY KJ, PURDY R, KEARNS S, ANDERSON SE ET AL. - Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin. *Toxicol Sci.* 2007; 97 (2): 375-83.
- 35 | ARNESDOTTER E, STOFFELS CBA, ALKER W, GUTLEB AC ET AL. - Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): immunotoxicity at the primary sites of exposure. *Crit Rev Toxicol.* 2025; 55 (4): 484-504.
- 36 | CHRISTOFIDES A, KONSTANTINIDOU E, JANI C, BOUSSIOTIS VA - The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism.* 2021; 114: 154 338.
- 37 | CORSINI E, AVOGADRO A, GALBIATI V, DELL'AGLI M ET AL. - In vitro evaluation of the immunotoxic potential of perfluorinated compounds (PFCs). *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 250 (2): 108-16.
- 38 | EHRlich V, Bil W, VANDEBRIEL R, GRANUM B ET AL. - Consideration of pathways for immunotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environ Health.* 2023; 22 (1): 19.
- 39 | HALL AM, BRAUN JM - Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Outcomes Related to Metabolic Syndrome: A Review of the Literature and Current Recommendations for Clinicians. *Am J Lifestyle Med.* 2023; 19 (2): 211-29.
- 40 | SCHLEZINGER JJ, GOKCE N - Perfluoroalkyl/Polyfluoroalkyl Substances: Links to Cardiovascular Disease Risk. *Circ Res.* 2024; 134 (9): 1 136-59.
- 41 | DUNDER L, SALIHovic S, VAROTSIS G, LIND PM ET AL. - Plasma levels of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and cardiovascular disease. Results from two independent population-based cohorts and a meta-analysis. *Environ Int.* 2023b; 181: 108 250.
- 42 | DUNDER L, SALIHovic S, LIND PM, ELMSTÅHL S ET AL. - Plasma levels of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are associated with altered levels of proteins previously linked to inflammation, metabolism and cardiovascular disease. *Environ Int.* 2023a; 177: 107 979.
- 43 | PURDUE MP, RHEE J, DENIC-ROBERTS H, MCGLYNN KA ET AL. - A Nested Case-Control Study of Serum Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Testicular Germ Cell Tumors among U.S. Air Force Servicemen. *Environ Health Perspect.* 2023; 131 (7): 77 007.
- 44 | CHANG CJ, ISH JL, CHANG VC, DANIEL M ET AL. - Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 2024; 193 (8): 1 182-96.
- 45 | VAN GERWEN M, COLICINO E, GUAN H, DOLIOS G ET AL. - Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure and thyroid cancer risk. *EBioMedicine.* 2023; 97: 104831.
- 46 | GOODRICH JA, WALKER D, LIN X, WANG H ET AL. - Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort. *JHEP Rep.* 2022; 4 (10): 100 550.
- 47 | SHEARER JJ, CALLAHAN CL, CALAFAT AM, HUANG WY ET AL. - Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Risk of Renal Cell Carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113 (5): 580-87.
- 48 | WINQUIST A, HODGE JM, DIVER WR, RODRIGUEZ JL ET AL. - Case-Cohort Study of the Association between PFAS and Selected Cancers among Participants in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II LifeLink Cohort. *Environ Health Perspect.* 2023; 131 (12): 127 007.
- 49 | BINCZEWSKI NR, MORIMOTO LM, WIEMELS JL, MA X ET AL. - Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) from contaminated water and risk of childhood cancer in California, 2000-2015. *Environ Epidemiol.* 2025; 9 (1): e365.
- 50 | JONES RR, MADRIGAL JM, TROISI R, SURCEL HM ET AL. - Maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 2024; 116 (5): 728-36.
- 51 | GALLO V, LEONARDI G, GENSER B, LOPEZ-ESPINOSA MJ ET AL. - Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Environ Health Perspect.* 2012; 120 (5): 655-60.
- 52 | WU Y, CHENG Z, ZHANG W, YIN C ET AL. - Association between per- and poly-fluoroalkyl substances and nonalcoholic fatty liver disease: A nested case-control study in northwest China. *Environ Pollut.* 2024; 350: 123 937.
- 53 | JIANG W, ZHANG Y, ZHU L, DENG J - Serum levels of perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer analysis and their associations with medical parameters in Chinese pregnant women. *Environ Int.* 2014; 64: 40-47.
- 54 | FAN S, WU Y, BLOOM MS, LV J ET AL. - Associations of per- and polyfluoroalkyl substances and their alternatives with bone mineral density levels and osteoporosis prevalence: A community-based population study in Guangzhou, Southern China. *Sci Total Environ.* 2023; 862: 160 617.
- 55 | HALL SM, ZHANG S, TAIT GH, HOFFMAN K ET AL. - PFAS levels in paired drinking water and serum samples collected from an exposed community in Central North Carolina. *Sci Total Environ.* 2023; 895: 165 091.
- 56 | LIU Y, ZHANG H, XU F, ZHANG X ET AL. - Associations between serum per- and polyfluoroalkyl substances as mixtures and lipid levels: A cross-sectional study in Jinan. *Sci Total Environ.* 2024; 923: 171 305.
- 57 | FOREMAN JE, CHANG SC, EHRESMAN DJ, BUTENHOFF JL ET AL. - Differential hepatic effects of perfluorobutyrate mediated by mouse and human PPAR-alpha. *Toxicol Sci.* 2009; 110 (1): 204-11.
- 58 | BUTENHOFF JL, BJORK JA, CHANG SC, EHRESMAN DJ ET AL. - Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies. *Reprod Toxicol.* 2012a; 33 (4): 513-30.
- 59 | CREBELLI R, CAIOLA S, CONTI L, CORDELLI E ET AL. - Can sustained exposure to PFAS trigger a genotoxic response? A comprehensive genotoxicity assessment in mice after subacute oral administration of PFOA and PFBA. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2019; 106: 169-77.
- 60 | CHENGELIS CP, KIRKPATRICK JB, RADOVSKY A, SHINOHARA M - A 90-

- day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations). *Reprod Toxicol.* 2009; 27 (3-4): 342-51.
- 61 | LOVELESS SE, SLEZAK B, SEREX T, LEWIS J ET AL.** - Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate. *Toxicology.* 2009; 264 (1): 32-44.
- 62 |** Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid, Perfluorohexane Sulfonate Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats (Revised). Toxicity Report TOX-96. National Toxicology Program (NTP), 2022 (<https://ntp.niehs.nih.gov/publications/reports/tox/tox096>).
- 63 | PERKINS RG, BUTENHOFF JL, KENNEDY GL JR, PALAZZOLO MJ** - 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol.* 2004; 27 (4): 361-78.
- 64 | BUTENHOFF JL, CHANG SC, OLSEN GW, THOMFORD PJ** - Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Toxicology.* 2012b; 293 (1-3): 1-15.
- 65 | DONG GH, ZHANG YH, ZHENG L, LIU W ET AL.** - Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice. *Arch Toxicol.* 2009; 83 (9): 805-15.
- 66 | SHI W, ZHANG Z, LI M, DONG H ET AL.** - Reproductive toxicity of PFOA, PFOS and their substitutes: A review based on epidemiological and toxicological evidence. *Environ Res.* 2024; 250: 118 485.
- 67 | ZHOU Y, HU LW, QIAN ZM, CHANG JJ ET AL.** - Association of perfluoroalkyl substances exposure with reproductive hormone levels in adolescents: By sex status. *Environ Int.* 2016; 94: 189-95.
- 68 | SONG X, TANG S, ZHU H, CHEN Z ET AL.** - Biomonitoring PFAAs in blood and semen samples: Investigation of a potential link between PFAAs exposure and semen mobility in China. *Environ Int.* 2018; 113: 50-54.
- 69 | RODRÍGUEZ-CARRILLO A, SALAMANCA-FERNÁNDEZ E, DEN HOND E, VERHEYEN VJ ET AL.** - Association of exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and phthalates with thyroid hormones in adolescents from HBM4EU aligned studies. *Environ Res.* 2023; 237 (Pt 1): 116 897.
- 70 | ZHAN W, QIU W, AO Y, ZHOU W ET AL.** - Environmental Exposure to Emerging Alternatives of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Polycystic Ovarian Syndrome in Women Diagnosed with Infertility: A Mixture Analysis. *Environ Health Perspect.* 2023; 131 (5): 57 001.
- 71 | NARIZZANO AM, BOHANNON ME, EAST AG, McDONOUGH C ET AL.** - Patterns in Serum Toxicokinetics in Peromyscus Exposed to Per- and Polyfluoroalkyl Substances. *Environ Toxicol Chem.* 2021; 40 (10): 2886-98.
- 72 | LUO K, HUANG W, ZHANG Q, LIU X ET AL.** - Environmental exposure to legacy poly/perfluoroalkyl substances, emerging alternatives and isomers and semen quality in men: A mixture analysis. *Sci Total Environ.* 2022; 833: 155 158.
- 73 | SINGER AB, WHITWORTH KW, HAUG LS, SABAREZOVIC A ET AL.** - Menstrual cycle characteristics as determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in the Norwegian Mother and Child Cohort (MoBa study). *Environ Res.* 2018; 166: 78-85.
- 74 | ERNST A, BRIX N, LAURIDSEN LLB, OLSEN J ET AL.** - Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2019; 127 (1): 170 04.
- 75 | AVERINA M, HUBER S, ALMÅS B, BROX J ET AL.** - Early menarche and other endocrine disrupting effects of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in adolescents from Northern Norway. The Fit Futures study. *Environ Res.* 2024; 242: 117 703.
- 76 |** Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2021 (<https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=1117&tid=237>).
- 77 | JIN H, MAO L, XIE J, ZHAO M ET AL.** - Poly- and perfluoroalkyl substance concentrations in human breast milk and their associations with postnatal infant growth. *Sci Total Environ.* 2020; 713: 136 417.
- 78 | YU Y, QIN XD, BLOOM MS, CHU C ET AL.** - Associations of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with preterm birth: A family-based birth cohort study. *Environ Res.* 2022; 214 (Pt 1): 113 803.
- 79 | LI QQ, HUANG J, CAI D, CHOU WC ET AL.** - Prenatal Exposure to Legacy and Alternative Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Neuropsychological Development Trajectories over the First 3 Years of Life. *Environ Sci Technol.* 2023; 57 (9): 3746-57.
- 80 | ZHENG T, KELSEY K, ZHU C, PENNELL KD ET AL.** - Adverse birth outcomes related to concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in maternal blood collected from pregnant women in 1960-1966. *Environ Res.* 2024; 241: 117 010.
- 81 | KIRKPATRICK J** - Final report: A combined 28-day repeated dose oral toxicity study with reproductive/developmental screening study test of perfluorohexanoic acid and 1H,1H,2H,2H-tridecafluoro-1-octanol in rats, with recovery (Volume 2 of 6, Tables 76-110). WIL Research Laboratories. In: Health & Environmental Research Online (HERO). United States Environmental Protection Agency (EPA), 2005 (https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/10509417).
- 82 | DAS KP, GREY BE, ZEHR RD, WOOD CR ET AL.** - Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci.* 2008; 105 (1): 173-81.
- 83 | LAU C, ANITOLE K, HODES C, LAI D ET AL.** - Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci.* 2007; 99 (2): 366-94.
- 84 | DAS KP, GREY BE, ROSEN MB, WOOD CR ET AL.** - Developmental toxicity of perfluorononanoic acid in mice. *Reprod Toxicol.* 2015; 51: 133-44.
- 85 | MENG Q, INOUE K, RITZ B, OLSEN J ET AL.** - Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes: An Updated Analysis from the Danish National Birth Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15 (9): 1 832.
- 86 | SKOGHEIM TS,**

État des connaissances sur les PFAS et pistes de recherche en santé au travail

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- VILLANGER GD, WEYDE KVF, ENGEL SM ET AL.** - Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and associations with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and cognitive functions in preschool children. *Int J Hyg Environ Health*. 2020; 223 (1): 80-92.
- 87 | BOHANNON ME, NARIZZANO AM, GUIGNI BA, EAST AG ET AL.** - Next-generation PFAS 6:2 fluorotelomer sulfonate reduces plaque formation in exposed white-footed mice. *Toxicol Sci*. 2023; 192 (1): 97-105.
- 88 | LIEW Z, GOUDARZI H, OULHOTE Y** - Developmental Exposures to Perfluoroalkyl Substances (PFASs): An Update of Associated Health Outcomes. *Curr Environ Health Rep*. 2018; 5 (1): 1-19.
- 89 | YAO H, FU Y, WENG X, ZENG Z ET AL.** - The Association between Prenatal Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposure and Neurobehavioral Problems in Offspring: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (3): 1668.
- 90 | AMES JL, SHARMA V, LYALL K** - Effects of Early-life PFAS Exposure on Child Neurodevelopment: A Review of the Evidence and Research gaps. *Curr Environ Health Rep*. 2025; 12 (1): 9.
- 91 | LYALL K, YAU VM, HANSEN R, KHARRAZI M ET AL.** - Prenatal Maternal Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect*. 2018; 126 (1): 017 001.
- 92 | ZHUCHEN HY, WANG JY, LIU XS, SHI YW** - Research Progress on Neurodevelopmental Toxicity in Offspring after Indirect Exposure to PFASs in Early Life. *Toxics*. 2023; 11 (7): 571.
- 93 | GOODMAN CV, TILL C, GREEN R, EL-SABBAGH J ET AL.** - Prenatal exposure to legacy PFAS and neurodevelopment in preschool-aged Canadian children: The MIREC cohort. *Neurotoxicol Teratol*. 2023; 98: 107 181.
- 94 |** Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The National Academies Press, 2022 (<https://nap.nationalacademies.org/catalog/26156/guidance-on-pfas-exposure-testing-and-clinical-follow-up>).
- 95 | STARNES HM, ROCK KD, JACKSON TW, BELCHER SM** - A Critical Review and Meta-Analysis of Impacts of Per- and Polyfluorinated Substances on the Brain and Behavior. *Front Toxicol*. 2022; 4: 881 584.
- 96 | HAWKEY AB, MEAD M, NATARAJAN S, GONDAL A ET AL.** - Embryonic exposure to PFAS causes long-term, compound-specific behavioral alterations in zebrafish. *Neurotoxicol Teratol*. 2023; 97: 107 165.
- 97 | PIEROZAN P, KARLSSON O** - Differential susceptibility of rat primary neurons and neural stem cells to PFOS and PFOA toxicity. *Toxicol Lett*. 2021; 349: 61-68.
- 98 | CARSTENS KE, FREUDENRICH T, WALLACE K, CHOO S ET AL.** - Evaluation of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) In Vitro Toxicity Testing for Developmental Neurotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 2023; 36 (3): 402-19.
- 99 | FENTON SE, DUCATMAN A, BOOBIS A, DEWITT JC ET AL.** - Per- and Polyfluoroalkyl Substance Toxicity and Human Health Review: Current State of Knowledge and Strategies for Informing Future Research. *Environ Toxicol Chem*. 2021; 40 (3): 606-30.
- 100 | BRENT GA** - Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012; 122 (9): 3 035-43.
- 101 | LOPEZ-ESPINOSA MJ, MONDAL D, ARMSTRONG B, BLOOM MS ET AL.** - Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environ Health Perspect*. 2012; 120 (7): 1 036-41.
- 102 | DU X, WU Y, TAO G, XU J ET AL.** - Association between PFAS exposure and thyroid health: A systematic review and meta-analysis for adolescents, pregnant women, adults and toxicological evidence. *Sci Total Environ*. 2024; 953: 175958.
- 103 | BALLESTEROS V, COSTA O, IÑIGUEZ C, FLETCHER T ET AL.** - Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environ Int*. 2017; 99: 15-28.
- 104 | INOUE K, RITZ B, ANDERSEN SL, RAMLAU-HANSEN CH ET AL.** - Perfluoroalkyl Substances and Maternal Thyroid Hormones in Early Pregnancy; Findings in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2019; 127 (11): 117 002.
- 105 | PRESTON EV, WEBSTER TF, CLAUS HENN B, MCCLEAN MD ET AL.** - Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and maternal and neonatal thyroid function in the Project Viva Cohort: A mixtures approach. *Environ Int*. 2020; 139: 105 728.
- 106 | PRESTON EV, WEBSTER TF, OKEN E, CLAUS HENN B ET AL.** - Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Substance Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA). *Environ Health Perspect*. 2018; 126 (2): 027 013.
- 107 |** C-8 Medical Panel Report. May 24. Hill, Peterson, Carper, Bee & Deitzler, 2013 (<https://www.hpcbd.com/wp-content/uploads/migrations/2061991/dupont/Medical-Panel-Report-2013-05-24.pdf>).
- 108 | LEBEAUX RM, DOHERTY BT, GALLAGHER LG, ZOELLER RT ET AL.** - Maternal serum perfluoroalkyl substance mixtures and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. *Environ Res*. 2020; 185: 109 395.
- 109 | COPERCHINI F, CROCE L, RICCI G, MAGRI F ET AL.** - Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 11: 612 320.
- 110 | BHARAL B, RUCHITHA C, KUMAR P, PANDEY R ET AL.** - Neurotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances: Evidence and future directions. *Sci Total Environ*. 2024; 955: 176 941.
- 111 | CAO Y, NG C** - Absorption, distribution, and toxicity of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the brain: a review. *Environ Sci Process Impacts*. 2021; 23 (11): 1 623-40.
- 112 | BROWN-LEUNG JM, CANNON JR** - Neurotransmission Targets of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Neurotoxicity: Mechanisms and Potential Implications for Adverse Neurological Outcomes. *Chem Res Toxicol*. 2022; 35 (8): 1 312-33.