

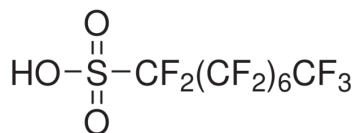
Acide perfluorooctanesulfonique et ses sels (PFOS et ses sels)

Fiche toxicologique n°298

Généralités

Edition _____ 2013

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails
Acide perfluorooctanesulfonique	Numéro CAS 1763-23-1
	Numéro CE 217-179-8
	Numéro index 607-624-00-8
	Synonymes PFOS , SFPO , Acide heptadécafluorooctano-1-sulfonique , Acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadécafluoro-1-octane sulfonique
Perfluorooctanesulfonate de potassium	Numéro CAS 2795-39-3
	Numéro CE 220-527-1
	Numéro index 607-624-00-8
	Synonymes PFOS de potassium , Heptadécafluorooctane-1-sulfonate de potassium , Sel de potassium de l'acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadécafluoro-1-octanesulfonique
Perfluorooctanesulfonate de diéthanolamine	Numéro CAS 70225-14-8
	Numéro CE 274-460-8
	Numéro index 607-624-00-8
	Synonymes PFOS de diéthanolamine
Perfluorooctanesulfonate d'ammonium	Numéro CAS 29081-56-9
	Numéro CE 249-415-0
	Numéro index 607-624-00-8
	Synonymes PFOS d'ammonium , Heptadécafluorooctane-1-sulfonate d'ammonium
Perfluorooctanesulfonate de lithium	Numéro CAS 29457-72-5
	Numéro CE 249-644-6
	Numéro index 607-624-00-8
	Synonymes PFOS de lithium , Sel de lithium de l'acide 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadécafluoro-1-octanesulfonique , Heptadécafluorooctane-1-sulfonate de lithium

Etiquette



ACIDE PERFLUOROCTANESULFONIQUE

Danger

- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H332 - Nocif par inhalation
- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- H360D - Peut nuire au fœtus
- H362 - Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

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

217-179-8

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H 360D et H 372, se reporter à la section "Réglementation".

Les étiquettes relatives aux sels de potassium, d'ammonium, de diéthanolamine ou de lithium de perfluorooctanesulfonate sont identiques à celles de l'acide reportée ici.

L'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS), dont la base conjuguée est l'anion perfluorooctane sulfonate, est un tensioactif fluoré. Dans la littérature, le mot PFOS est un terme générique (nom d'usage) qui peut représenter à la fois la forme anionique (la plus répandue aux pH observés dans l'environnement et le corps humain), la forme acide et les sels. Dans cette fiche, on utilisera également le terme de PFOS pour désigner l'ensemble de ces composés.

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2]

Les propriétés surfactantes du PFOS se sont révélées dans le passé très intéressantes pour de nombreux usages tels que l'imprégnation de tissus, les emballages (papier/carton), les cires et produits de polissage pour l'automobile et les sols, les mousses extinctrices, la synthèse d'agents tensioactifs, de détergents et d'émulsifiants, les composants électriques et électroniques, etc.

Le PFOS et ses sels ont été identifiés comme polluants organiques persistants (POP) - intégrés dans le règlement européen "POP" - et font l'objet d'une interdiction de production, de mise sur le marché et d'utilisation en tant que tels ou au sein de mélanges ou d'articles, sauf si les concentrations limites établies dans la convention ne sont pas dépassées.

Toutefois, certains usages (cités ci-dessous) font l'objet de dérogations dans le cadre du règlement POP et ne sont pas soumis aux mêmes restrictions de mises sur le marché et d'usages à la date de publication de cette fiche :

- Fluides hydrauliques pour l'aviation.
- Métallisation (traitement antibuée pour le chromage dur (VI) non décoratif et contrôle de dépôt électrolytique par agents tensioactifs).
- Industrie photographique (résines photosensibles, revêtements spécifiques appliqués aux films).

Propriétés physiques

[2 à 4]

L'anion PFOS n'existe pas en tant que tel ; l'acide et ses sels se présentent sous forme de poudre. Le PFOS et ses sels sont des composés organiques fluorés ou perfluoroalcanes sulfonés.

Le PFOS est soluble dans l'eau (<519-550> mg/L à 25 °C). Le PFOS sous forme de sel est plus hydrophile et soluble dans l'eau.

Constante de Henry des Sels de potassium : $3,05 \cdot 10^{-9}$ atm. m³/mol (eau pure)

Nom Substance	Détails	
Sel de K+	N° CAS	2795-39-3
	Etat Physique	Solide

	Masse molaire	538
	Point de fusion	≥ 400 °C
	Point d'ébullition	Non mesurable
	Densité	0,6
	Pression de vapeur	3,31.10⁻⁴ Pa à 20 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	Non mesurable (tensioactif)
Acide	N° CAS	1763-23-1
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	500
	Point de fusion	-
	Point d'ébullition	133 °C
	Densité	0,6
	Pression de vapeur	3,31.10⁻⁴ Pa à 20 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	-

Propriétés chimiques

[1, 2]

Les propriétés surfactantes des PFOS permettent d'obtenir une tension de surface extrêmement faible. La chaîne perfluorocarbonée est à la fois lipophile et hydrophobe. La forte liaison carbone-fluor rend la chaîne perfluoroalkyle, présente dans la fraction PFOS, extrêmement stable et non réactive. Les PFOS résistent aux acides forts et aux températures élevées et ne sont pas dégradables dans l'environnement.

Récipients de stockage

Conserver le récipient bien fermé dans un endroit sec et bien aéré.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[83]

Aucune valeur limite n'a été établie pour cette substance par l'Union européenne, la France (ministère chargé du travail), les États-Unis (ACGIH).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)
PFOS	Allemagne (valeurs MAK)	-	0,01

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

Air des lieux de travail

Des méthodes existent pour le dosage des agents perfluoroalkylés dans les milieux biologiques ou l'environnement. Elles ne sont pas proposées pour le prélèvement et le dosage des poussières d'acide perfluorooctanesulfonique ou de ses sels dans l'air.

Contamination surfacique

L'existence ou la possibilité d'une exposition sur les lieux de travail pourrait être estimée au travers de l'évaluation quantitative des contaminations surfaciques, sous réserve de la mise au point des méthodes de prélèvements par frottis de surfaces et de la vérification de leurs performances.

Incendie - Explosion

[4, 5]

En cas d'incendie dans lequel serait impliqué le PFOS, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, la mousse résistante à l'alcool, une poudre sèche ou l'eau pulvérisée.

En raison de la toxicité des fumées émises (oxydes de carbone, oxydes de soufre, fluorure d'hydrogène) les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

Le PFOS est rapidement absorbé par voie orale. Il se distribue ensuite dans tout l'organisme, principalement au niveau du foie. Le PFOS est capable de traverser les barrières hémato-encéphalique et placentaire. Il est faiblement et lentement éliminé, par les urines et les fèces.

Chez l'animal

Absorption

Le PFOS possède un fort taux d'absorption orale : après l'administration d'une dose de 4,2 mg/kg de PFOS à des rats, 95 % de la dose administrée est absorbée en 24 heures, au niveau du système gastro-intestinal [6]. L'existence d'un cycle entéro-hépatique du PFOS a aussi été mise en évidence [7].

L'absorption cutanée semble possible mais apparaît peu probable : au cours d'une étude menée chez des lapins, aucun signe clinique n'est observé après l'application de 0,5 g de PFOS sur la peau, suggérant son faible passage dans la circulation générale lors d'une exposition cutanée [8].

Distribution

Une fois absorbé, le PFOS se distribue rapidement dans l'organisme, principalement au niveau du foie (25 % de la dose administrée) ; viennent ensuite le plasma, les reins, les poumons, les os, la rate ou les testicules [9-12]. Une légère accumulation du PFOS dans le cerveau, surtout au niveau de l'hypothalamus, a aussi été mise en évidence [13, 14] : le PFOS traverse la barrière hémato-encéphalique et pourrait interférer avec les hormones de la reproduction au travers de l'hypothalamus stimulant leur production [13]. L'existence d'un transfert placentaire a aussi été démontrée, à la suite d'une exposition par gavage ou par voie intraveineuse [15].

Métabolisme

Le PFOS n'est pas métabolisé [8, 16, 17].

Élimination

Son élimination est lente et faible, avec un temps de demi-vie d'élimination sérique compris entre 1 et 2 mois chez le rat et s'effectue *via* les urines (30 %) et les fèces (13 %). [10]

Chez l'homme

Les données chez l'homme sont rares. Il n'existe pas de données sur l'absorption du PFOS.

Peu d'études fiables ont été réalisées pour déterminer le temps de demi-vie du PFOS chez l'homme. Une étude réalisée sur trois retraités [13], suivis pendant cinq ans et demi, estime la demi-vie sérique du PFOS à 1 428 jours (soit environ 4 ans). Le très faible nombre de sujets ayant participé à l'étude pourrait limiter la validité de ces résultats mais ils semblent confirmés par une étude plus récente basée sur une cohorte de 26 retraités, qui estime la demi-vie moyenne du PFOS à 4,8 années (intervalle de confiance 95 % : 4 à 5,8 ans) [8 et 9].

Un passage dans le placenta du PFOS a été montré. L'élimination rénale semble faible.

Dans la population générale, le 95^e percentile des concentrations sériques de PFOS chez des adultes aux USA en 2009-2010 est de 32 µg/L (tous sexes confondus), 37 µg/L chez les hommes et 29 µg/L chez les femmes [18] ; en Allemagne, il est de 25 µg/L chez les hommes [19].

Dans la population professionnellement exposée, des concentrations sériques de PFOS très supérieures (quelques centaines de µg/L) peuvent être retrouvées [20].

Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage du PFOS 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 PFOS s'accumule dans l'organisme. On se méfiera d'une contamination lors du prélèvement. Pour la population professionnellement exposée, la Commission allemande a fixé une valeur BAT (Biologischer Arbeit Toleranzwert) pour le PFOS sérique à 15 mg/L (moment de prélèvement non défini) ainsi que la mention « risque de passage percutané » [21].

Toxicité expérimentale

Toxicité aigüe

Une atteinte sévère du système digestif (particulièrement le foie) par voie orale ainsi que des signes de congestions pulmonaires par voie inhalatoire sont observés chez le rat. Aucune irritation cutanée n'est rapportée alors qu'une irritation oculaire modérée est observée.

Après l'administration unique de doses comprises entre 100 et 1 000 mg/kg de PFOS par gavage à des rats, une DL50 de 251 mg/kg a été déterminée pour les 2 sexes [22]. Tous les rats exposés aux deux plus fortes doses (soit 464 et 1 000 mg/kg) sont morts avant la fin de l'étude. Les rats survivants présentaient des signes d'hypoactivité, d'ataxie et une diminution de la tonicité des membres. Les autopsies ont mis en évidence des déformations de l'estomac, des signes d'irritation de la muqueuse glandulaire de l'estomac, des congestions pulmonaires ainsi qu'une coloration jaune de la région urogénitale.

Un aérosol de PFOS a été administré à des rats pendant 1 heure, à des concentrations comprises entre 1,89 et 45,97 mg/L. Tous les animaux exposés aux plus fortes doses (soit 24,09 et 45,97 mg/L) sont morts avant la fin de l'étude ; 80 % des rats exposés à 7,05 mg/L sont aussi décédés. À partir de ces résultats, la CL50 a donc été fixée à 5,2 mg/L. Les rats survivants présentaient des signes cliniques tels qu'un amaigrissement, la présence de sécrétions rouges autour du nez et jaunes autour de la région urogénitale et une gêne respiratoire. Les autopsies ont révélé une décoloration du foie ainsi qu'une distension au niveau de l'intestin grêle [23].

Aucune donnée n'est disponible quant à la toxicité aiguë par voie cutanée du PFOS.

Irritation, sensibilisation [24]

Après application de PFOS sur la peau de lapin, aucun effet n'est détecté. Au niveau oculaire, des altérations de la cornée et de l'iris, de même que l'apparition de conjonctivites bulbaire et palpébrale, sont observées après l'instillation de PFOS dans l'un des yeux des lapins : les scores déterminés sont à leur maximum entre 1 et 24 heures après l'administration et diminuent ensuite pendant le reste de l'étude. Toutefois, aucun détail n'est fourni en ce qui concerne la méthode de notation des résultats observés et le calcul des scores totaux.

Toxicité subchronique, chronique

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

La majorité des études disponibles ont été réalisées par voie orale. Chez les rongeurs, le foie est le principal organe cible des composés perfluorés (cf. Tableau II). Son mécanisme de toxicité implique l'activation du récepteur hormonal nucléaire PPAR α , à l'origine d'une cascade d'effets et se traduisant par une hépatomégalie avec une hypertrophie hépatocellulaire, une prolifération du réticulum endoplasmique, une altération de plusieurs enzymes, notamment celles impliquées dans le métabolisme lipidique, et une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires [25-28]. De récentes études montrent cependant que le récepteur nucléaire PPAR α ne serait pas le seul impliqué dans la réponse toxique [27, 29].

Chez des souris exposées par gavage à 0, 1, 5 ou 10 mg/kg/j de PFOS, pendant 3, 7, 14 ou 21 jours, l'augmentation du poids absolu du foie est liée à la dose et à la durée d'exposition ; hypertrophie et coloration jaunâtre apparaissent après 3 jours seulement [33]. L'augmentation de la concentration en triglycérides dans le foie est aussi corrélée à la dose et la durée de l'exposition ; au niveau histologique, cela se traduit par l'observation d'une stéatose macrovésiculaire, avec accroissement du nombre et de la taille des vésicules avec la dose [33].

Aucune altération morphologique ou modification de la fonction rénale n'a été observée suite à l'administration de 1,77 mg/kg/j de PFOS sous forme de sel de potassium à des rats, pendant 4 semaines. Par contre, après 14 semaines de traitement, une augmentation de l'urée sanguine du sang est observée, à la fois chez les mâles (+ 23 %) et les femelles (+ 41 %) mais sans modification histologique des reins ou des analyses d'urine [31]. L'administration de 1,5 mg/kg/j de PFOS dans la nourriture de rats, pendant 2 ans, n'entraîne aucune altération morphologique au niveau du tractus gastro-intestinal ou de la thyroïde [32].

Très peu d'informations sont disponibles concernant les effets immunologiques du PFOS. Quelques études réalisées chez les rats [31, 32] et le singe cynomolgus [34, 35] ne montrent aucun effet au niveau de la rate, du thymus ou des ganglions lymphatiques mésentériques, pour des concentrations inférieures ou égales à 2 mg/kg/j, pendant 4 semaines. Chez des souris exposées pendant 10 jours à 23,5 mg/kg/j de PFOS dans la nourriture, une atrophie de la rate et du thymus est rapportée (diminution du poids moyen de 18 et 50 %, respectivement) ; une réduction du nombre total de cellules présentes dans ces organes et dans la moelle osseuse est aussi notée (respectivement de 64, 96 et 23 %, dans la rate, le thymus et la moelle osseuse) [36]. Par ailleurs, le PFOS semble avoir la capacité de moduler la réponse immunitaire des rongeurs, à différents niveaux (suppression des réponses immunitaires T-dépendante et T-indépendante, modulation dans la production d'interleukines) [37].

Exposition		Effets	Référence
7 jours	15 mg/kg/j	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du poids absolu du foie Diminution des taux de cholestérol et de triglycérides sériques Augmentation du taux de triglycérides hépatiques 	30
28 jours	1,51-1,77 mg/kg/j (Mâle-Femelle)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du poids absolu du foie, sans prolifération cellulaire et peroxyasomale 	31
	1,66 mg/kg/j (Mâle)	<ul style="list-style-type: none"> Diminution des taux de cholestérol et de triglycérides sériques Pas de modification de l'activité ALAT sérique 	28
14 semaines	1,51-1,77 mg/kg/j (Mâle-Femelle)	<ul style="list-style-type: none"> Hypertrophie centrolobulaire avec vacuolisation, sans prolifération cellulaire et peroxyasomale Diminution du taux de cholestérol Augmentation de l'activité ALAT sérique 	31
2 ans	0,4 mg/kg/j	<ul style="list-style-type: none"> Hypertrophie centrolobulaire avec vacuolisation, sans prolifération cellulaire et peroxyasomale Présence de granules éosinophiles dans la région centrale Dégénérescence hépatocellulaire Réversibilité en une année 	32

Tableau II. Effets hépatiques observés chez le rat, à la suite d'expositions subchronique et chronique par voie orale

Effets génotoxiques

Aucune activité génotoxique n'est mise en évidence pour le PFOS. Toutefois, il est capable d'induire la transformation de cellules, l'apoptose de divers types cellulaires et est à l'origine d'une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène.

Tous les tests *in vitro* réalisés ont montré des résultats négatifs : test d'Ames [38], test de mutation reverse [39], test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains [40] et essai de synthèse non programmée d'ADN, réalisé sur des cultures cellulaires primaires de foie de rat [41]. Toutefois, le PFOS induit une transformation des cellules embryonnaires de hamster syrien (cellules SHE) à des concentrations non cytotoxiques (0,2 et 2 μ g/ml) [42].

In vivo, un test du micronoyau réalisé par voie orale chez la souris s'est aussi révélé négatif [43].

In vitro, le PFOS peut induire la mort de cellules du système nerveux central (cellules granuleuses du cervelet), à partir de concentrations relativement faibles : la concentration entraînant 50 % de mortalité dans les cultures de cellules est de 61 +/- 7,6 μ M [44]. Le PFOS entraîne aussi l'apoptose de cellules pulmonaires de nouveau-nés [45] ou d'hépatocytes [26]. De plus, une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène, liée à la dose, est observée [44, 45].

Effets cancérigènes

Aux fortes doses d'exposition, le PFOS est cancérigène par voie orale : chez les rongeurs, il est à l'origine d'une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques (adénome/carcinome) et de la thyroïde (adénome/carcinome). A contrario, il diminue la fréquence de survenue des tumeurs de la glande mammaire. Compte tenu de l'absence de génotoxicité rapportée et de sa capacité de transformation cellulaire, le PFOS appartient aux substances cancérigènes non génotoxiques.

Pendant 2 ans, des groupes de rats Sprague-Dawley ont été exposés à 0,03 - 0,1 - 0,4 ou 1,5 mg/kg/j de PFOS, *via* la nourriture [32]. Un groupe supplémentaire de rats mâles a reçu de la nourriture contaminée par 1,5 mg/kg/j de PFOS pendant 52 semaines seulement, puis de la nourriture non contaminée pendant l'année restante. Une augmentation significative de l'incidence des adénomes hépatocellulaires a été mise en évidence chez les animaux exposés à la plus forte dose pendant 2 ans ; aucune tumeur de ce type n'a été observée chez les mâles exposés seulement 1 an au PFOS. Par contre, dans ce groupe, des adénomes et carcinomes de la thyroïde ont été mis en évidence chez les mâles. Chez les femelles, une association négative a été mise en évidence entre les adénomes ou adénofibromes des glandes mammaires et les femelles exposées à la plus forte dose (Tableau III).

Une augmentation significative d'adénomes hépatocellulaires est rapportée chez des rats mâles et femelles exposés à 0,98 (mâles) et 1,25 (femelles) mg/kg/j de K+ PFOS *via* la nourriture pendant 2 ans (7/60 chez les mâles et 5/60 chez les femelles, 0/60 chez les témoins) ; un seul carcinome hépatocellulaire est rapporté chez les femelles exposées à la plus forte dose (1,25 mg/kg/j). Une diminution de l'incidence de fibroadénomes et d'adénomes des glandes mammaires est observée chez les femelles exposées à la plus forte dose (1,25 mg/kg/j) [27].

L'hépatotoxicité du PFOS (et sa cancérogénicité) impliquerait les récepteurs nucléaires PPAR α /CAR/PXR (1) [27, 42, 46].

Par inhalation, aucune étude n'est disponible chez l'animal.

MÂLES						
Tumeurs	0	0,03 mg/kg/j	0,1 mg/kg/j	0,4 mg/kg/j	1,5 mg/kg/j	1,5 mg/kg/j 52 semaines
Foie						
Adénome	0 (0/60)	6 (3/50)	6 (3/50)	2 (1/50)	11,7* (7/60)	0 (0/40)
Thyroïde						
Adénome	5 (3/60)	10,2 (5/49)	8 (4/50)	8,2 (4/49)	6,8 (4/59)	23,1* (9/39)
Carcinome	5 (3/60)	2 (1/49)	2 (1/50)	4,1 (2/49)	1,7 (1/59)	2,6 (1/39)
Combiné	10 (6/60)	12,2 (26/49)	10 (5/50)	10,2 (5/49)	8,5 (5/59)	25,6 (10/39)

FEMELLES						
Tumeurs	0	0,03 mg/kg/j	0,1 mg/kg/j	0,4 mg/kg/j	1,5 mg/kg/j	1,5 mg/kg/j
Foie						
Adénome		2 (1/50)	2 (1/49)	2 (1/50)	8,3* (5/60)	
Carcinome	0 (0/60)	0 (0/50)	0 (0/49)	0 (1/50)	1,7 (1/60)	
Combiné		2 (1/50)	2 (1/49)	2 (1/50)	10* (6/60)	
Thyroïde						
Adénome				4 (2/50)	1,7 (1/60)	
Carcinome	0 (0/60)	0 (0/50)	0 (0/49)	2 (1/50)	0 (0/60)	
Combiné				6* (3/50)	1,7 (1/60)	
Glandes mammaires						
Adénome/Adénofibrome	38,3 (23/60)	60* (30/50)	45,8 (22/48)	52,04 (26/50)	25 (15/60)	
Carcinome	18,3 (11/60)	24 (12/50)	31,2 (15/48)	22 (11/50)	23,3 (14/60)	
Combiné	48,3 (29/60)	72* (36/50)	64,6* (31/48)	58 (29/50)	40 (24/60)	

Tableau III. Incidence des tumeurs en % (nombre cas / nombre total d'animaux) chez les rats mâles et femelles exposés au PFOS

(1) PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes / CAR : récepteur constitutif des androstanes / PXR : pregnane X receptor

(*) :Significativité, $p < 0,03$

Effets sur la reproduction

Aucune atteinte de la fertilité ou des organes reproducteurs n'est mise en évidence. Toutefois, une modification des taux d'hormones thyroïdiennes est rapportée lors d'études multigénérationnelles chez les mères exposées. En ce qui concerne le développement, le PFOS induit une morbidité importante, des malformations plus ou moins sévères et des retards d'ossification, en présence de toxicité maternelle. Des altérations du développement neurologique ou immunologique sont aussi observées chez les nouveau-nés.

Fertilité

Les études multigénérationnelles réalisées ne montrent aucune atteinte de la fertilité et des organes reproducteurs. L'exposition de rats à 3,2 mg/kg/j de PFOS par gavage, avant l'accouplement et durant la gestation, ne modifie aucun paramètre d'accouplement ou de fertilité, que cela soit chez les parents ou de la génération F1 [47, 48]. L'administration, *via* la nourriture, de 1,8 et 1,3 mg/kg/j de PFOS sous forme de sel de potassium pendant 4 ou 14 semaines respectivement n'induit aucune altération macro ou microscopique des organes reproducteurs [31, 32]. Cette absence d'effet est aussi rapportée chez les singes, pour des doses d'exposition similaires [35].

L'administration par gavage de 0,4 mg/kg/j de PFOS, à des rates gestantes au cours d'une étude sur 2 générations, entraîne une diminution du taux de TT4 (1) sérique, alors que les concentrations en FT4 et TSH sériques restent inchangées [48]. Des rates exposées par gavage à 1 mg/kg/j de PFOS, du 2^e au 20^e jour de gestation, présentent une diminution significative des taux de TT4 et FT4 sériques, et une diminution moins marquée du taux de T3 sérique, particulièrement au 7^e jour de gestation ; aucun effet sur le taux de TSH sérique n'est rapporté [49].

(1) TT4 thyroxine totale ; FT4 thyroxine libre ; TSH thyroïdostimuline ; T3 triiodothyronine

Développement

Plusieurs études réalisées chez le rat, la souris ou le lapin, mettent en évidence des effets sur le développement des fœtus.

L'exposition de rats Sprague-Dawley à 0, 1, 5 ou 10 mg/kg/j de PFOS par gavage, du 6^e au 15^e jour de gestation, est à l'origine d'une diminution du poids moyen des fœtus dès 5 mg/kg/j [50]. À la plus forte dose testée, une augmentation significative du nombre de portées avec des fœtus présentant des anomalies viscérales ou squelettiques et des retards dans l'ossification est observée. Les fœtus présentent des anomalies de la fente palatine, des œdèmes sous-cutanés, une cryptorchidie (migration incomplète du testicule) et des retards dans l'ossification du crâne, de la cage thoracique, de la ceinture pectorale, de la colonne vertébrale et de la ceinture pelvienne. Des anomalies squelettiques sont aussi observées au niveau des côtes et des vertèbres. Ces effets sur le développement sont observés en présence d'une toxicité maternelle marquée pour les deux plus fortes doses testées (prostration, anorexie, diminution du poids, alopecie, pertes vaginales sanguines, lésions gastro-intestinales). La diminution du poids des nouveau-nés [46] et de leur viabilité [44, 51] est aussi mise en évidence : pour les plus fortes doses d'exposition des mères (5 et 10 mg/kg/j), 95 % des nouveau-nés meurent dans les 24 premières heures.

Les mêmes types d'effets sont aussi rapportés chez le lapin à partir de 2,5 mg/kg/j de PFOS, administré par gavage, en présence de toxicité maternelle (avortements, diminution du poids moyen des mères et de la consommation de nourriture) [52].

Une étude sur 2 générations a été réalisée sur des rats, exposés par gavage à 0 - 0,1 - 0,4 - 1,6 et 3,2 mg/kg/j de PFOS (mâles : 42 jours avant l'accouplement et jusqu'à la fin de l'accouplement ; femelles : 42 jours avant l'accouplement et jusqu'au 21^e jour après la mise bas) [53]. Les mâles et les femelles de la génération F0 ne présentent aucun signe clinique lié au traitement, exceptées une diminution du poids moyen, une alopecie localisée chez les femelles dès 0,4 mg/kg/j ainsi qu'une diminution du poids moyen des vésicules séminales et de la prostate chez les mâles exposés aux plus fortes doses. La descendance F1 montre une diminution importante de sa viabilité, pour les deux doses les plus fortes : l'index de viabilité est de 0 % pour la plus forte dose et de 66 % pour 1,6 mg/kg/j. De plus, pour la plus forte dose, la durée de gestation est réduite, de même que le nombre d'implantations, la taille des portées et le poids moyen des nouveau-nés. Compte tenu de la faible viabilité de la descendance exposée à 1,6 et 3,2 mg/kg/j de PFOS, seuls les groupes recevant 0,1 et 0,4 mg/kg/j de PFOS sont utilisés pour la 2^e génération. La génération F2 présente une diminution du poids moyen des nouveau-nés, significative dès 0,4 mg/kg/j.

Une étude d'allaitement croisé (cross fostering) a ensuite été réalisée afin de déterminer si les effets observés sur les nouveau-nés (importante mortalité) étaient le résultat de l'exposition au PFOS *in utero* (effet prénatal) ou pendant la lactation (effet postnatal) [54]. Les conclusions de cette étude montrent que la diminution du taux de survie des nouveau-nés est principalement liée à une exposition *in utero* au PFOS ; l'exposition uniquement pendant la lactation n'est à l'origine d'aucune modification de ce taux de survie. L'association d'une exposition *via* le lait maternel, consécutive à une exposition *in utero*, accentue la réduction du taux de survie des nouveau-nés.

Chez la souris, aucune altération neurologique n'a été mise en évidence après une exposition par gavage à 6 mg/kg/j de PFOS du 12^e au 18^e jour de gestation [55, 56]. Toutefois, de jeunes souris âgées de 10 jours, ayant reçu par gavage une dose unique de PFOS de 0,75 ou 11,3 mg/kg, présentent une diminution de l'activité motrice spontanée et une altération de leurs capacités d'adaptation [57].

Des effets immunologiques ont été observés chez des jeunes souris âgées de 4 et 8 semaines, suite à l'exposition de leurs mères par gavage durant la gestation à 1 et 5 mg/kg/j de PFOS (diminution de l'activité des cellules tueuses naturelles et des populations de lymphocytes au niveau de la rate et du thymus) [58].

Toxicité sur l'Homme

Il n'y a pas de donnée publiée concernant la toxicité aiguë du PFOS chez l'homme. Les études disponibles lors d'exposition chronique ne mettent pas en évidence d'effets systémiques spécifiques, en dehors d'effets possibles sur les hormones stéroïde. Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur un éventuel effet cancérigène du PFOS chez l'homme. Les préoccupations liées aux résultats d'études chez l'homme concernent d'éventuels effets sur la fertilité et le développement fœtal bien que les résultats des études soient contradictoires. Il en est de même pour le développement pour lequel il existe des préoccupations ; néanmoins aucune malformation n'est rapportée chez l'homme.

On ne dispose pas d'information sur la toxicité aiguë du PFOS chez l'homme

Toxicité aiguë

On ne dispose pas d'information sur la toxicité aiguë du PFOS chez l'homme

Toxicité chronique

Peu d'études sont disponibles chez l'homme sur les effets chroniques du PFOS.

Dans une étude réalisée en 1997 chez 1 400 salariés exposés depuis au moins 1 an au PFOS (avec des concentrations sériques estimées de PFOS autour de 0,4 à 2 mg/L), aucune augmentation de l'incidence des effets généraux (à type de symptômes vésicaux, hépatiques, prostatiques, gastro-intestinaux) appréciés par questionnaire n'est retrouvée [59] ; dans cette étude, les effets cancérigènes n'ont pas été recherchés.

Une étude chez 652 salariés danois d'une usine de production de fluorures de PFOS (PFOSF) (métabolisés en PFOS), comparés à 659 salariés non directement exposés, a recensé les « atteintes à la santé » autodéclarées entre 1993 et 1998 ; un excès d'atteintes biliaires mais aussi de cystites et de polypes bénins du colon est retrouvé chez les sujets exposés au PFOS et dans une sous-population de 211 travailleurs les plus exposés, en durée et en intensité (taux de PFOS sériques estimés de l'ordre de quelques mg/L). Ces données sont à interpréter avec prudence dans la mesure où il s'agit d'autodéclarations, aucun examen clinique ni biologique n'ayant été fait [60].

Quelques études ont tenté d'évaluer les effets de l'exposition professionnelle au PFOS sur les fonctions hépatiques et les profils lipidiques. Dans la plupart des cas, aucune association n'a été observée entre les taux de PFOS sériques (le plus souvent voisins de 1 mg/L pour les moyennes géométriques) et les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, GGT) ni avec les lipides (cholestérol total, HDL cholestérol et triglycérides) [61].

Ces données sont confirmées dans une étude plus récente chez les 179 salariés exposés au PFOS entre 2000 et 2002 lors de la démolition d'une usine fabriquant des composés perfluorés ; aucune association entre l'augmentation des taux de PFOS sériques et les modifications des bilans hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, bilirubine) et lipidiques (cholestérol total, HDL et non HDL cholestérol) n'est observée mais les niveaux d'imprégnation sont très bas (médiane des taux de PFOS sériques de 18 à 365 µg/L) [62].

Concernant les effets thyroïdiens, des études dans la population générale américaine retrouvent une association entre les taux sériques de PFOS (moyennes géométriques de 17 à 29 µg/L) de 52 296 adultes et l'élévation de la thyroxine totale sérique et la baisse de la capture de la T3 [63] ; ces données sont confirmées par un autre auteur [64]. Une autre étude dans la population générale coréenne chez des sujets âgés de 12 à plus de 60 ans ne retrouve pas d'association entre les taux sériques de TSH et de T4 libre et ceux de PFOS sériques (médianes de 8 µg/L) [65].

Ces effets sur la thyroïde ne sont pas retrouvés dans une étude chez des sujets professionnellement exposés (avec des niveaux moyens de PFOS sériques de l'ordre du mg/L) [61].

Pour les effets sur les hormones stéroïdes, une étude récente dans une population de 25 957 femmes américaines non professionnellement exposées fait état d'une association inverse entre les taux de PFOS sériques (médiane autour de 17 µg/L) et les taux sanguins d'œstradiol chez les femmes ménopausées et en péri-ménopause [66].

Une étude chez 247 hommes adultes de la population générale danoise retrouve une association négative entre les taux de PFOS sériques (moyenne à 8,46 µg/L) et les taux sanguins de testostérone totale et libre [67]. D'autres auteurs (cités dans Joensen 2013 [67]) ne retrouvent pas cette association entre taux sanguins d'hormones stéroïdes et taux sériques de PFOS.

Effets génotoxiques

Il n'existe pas de données disponibles chez l'homme.

Effets cancérogènes

Grice et al ne mettent pas en évidence de relation entre l'exposition professionnelle de salariés au PFOS (avec des concentrations sériques estimées de PFOS autour de 0,4 à 2 mg/L) et l'augmentation du risque de cancers du colon, de la prostate ou de la peau (appréciés par questionnaire) [59].

Dans une étude chez 2 083 salariés d'une usine de production de fluorures de PFOS (PFOSF) (métabolisés en PFOS) aux USA, avec des concentrations sériques moyennes de PFOS de 0,9 mg/L et 821 « non exposés » avec des taux moyens de PFOS sériques de 0,1 mg/L, une augmentation dose dépendante statistiquement significative du risque de mortalité par cancer de la vessie (SMR à 12,77 ; 95 % CI 2,63 - 37,75) est retrouvée chez les 65 sujets les plus exposés [68].

Un réexamen de cette cohorte (1 400 sujets) retrouve un excès de risque de décès par cancer de vessie non significatif, même chez les 706 sujets dont les taux sériques de PFOS sont les plus élevés (Standard incidence ratio SIR à 1,74 ; 95 % CI 0,64 - 3,79) [69] ; les raisons de cette discordance ne sont pas clairement discutées par les auteurs [69].

Une étude prospective récente dans une population générale de 146 femmes Inuit au Groenland, retrouve des taux de PFOS sériques mesurés entre 2002 et 2003 positivement associés au risque de cancers du sein ; les niveaux d'imprégnation en PFOS étaient relativement élevés (concentrations sériques médianes de PFOS à 45,7 µg/L chez les 31 cas et à 31,1 µg/L chez les contrôles) ; cette même relation est retrouvée avec les taux sériques d'acide perfluorosulfonique (PFSA) et de PCB [70]. Il semble difficile de conclure à partir de ces données sur une relation causale entre exposition au PFOS et excès de risque de cancers.

Effets sur la reproduction

Effets sur la fertilité

Une étude chez 588 sujets européens et arctiques non professionnellement exposés a recherché les associations entre l'exposition aux composés perfluorés (PFOS, mais aussi acide perfluorooctanoïque (PFOA), perfluorohexane sulfonique et acide perfluorononanoïque) et la qualité du sperme. Aucune association entre les taux de PFOS sériques (médiane à 18,4 µg/L) et la concentration de spermatozoïdes, le volume de sperme et le comptage spermatique n'est observée tandis qu'une association négative non statistiquement significative est notée entre taux de PFOS sérique chez les Européens et la morphologie des spermatozoïdes (qualité du sperme) [71]. D'autres études (citées dans Joensen 2013 [67]) dans la population générale retrouvent ce type d'association (qualité du sperme) chez les sujets les plus exposés au PFOS (avec exposition combinée au PFOA).

D'autres études réalisées dans des populations générales d'adultes ne retrouvent pas d'association entre qualité du sperme et exposition au PFOS (citées dans Toft 2012 [71], Joenssen 2013 [67]).

Une étude danoise sur la fécondabilité chez 430 couples (1^{er} essai de grossesse) entre 1992 et 1995, ne retrouve pas d'association significative entre les taux de PFOS sériques de 222 femmes (médiane à 36 µg/L) et le délai à concevoir (mesuré sur 6 mois), ni avec le ratio de fécondité (comparées aux 208 femmes n'ayant pas eu de dosage de PFOS) [72].

Tandis qu'une étude menée entre 1996 et 2002 retrouve une association significative entre les taux de PFOS sériques (mesurés entre les semaines 4 et 14 de la grossesse ; moyenne à 35,5 µg/L) de 1 240 femmes danoises et le délai à concevoir (mesuré sur 12 mois) ; cette étude présente cependant des limitations épidémiologiques [73, 74].

Effets sur le développement fœtal

Plusieurs études épidémiologiques (dont 2 en population professionnellement exposée) se sont intéressées à l'association entre l'exposition au PFOS (appréciée sur les taux sanguins de PFOS 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 a été faite par Olsen en 2009 [74] ; elle est complétée par des études plus récentes [75, 76].

Apelberg [77] aux USA observe une association négative entre les taux de PFOS au niveau du cordon ombilical de 293 mères-enfants (médiane des taux de PFOS de 5 µg/L) et le poids de naissance des nouveau-nés, l'indice pondéral (ratio poids/taille des nouveau-nés) et/ou le périmètre crânien tandis qu'aucune association avec la taille des nouveau-nés ou la durée de la grossesse n'est observée ; en raison de nombreux facteurs confondants (rôle notamment de la co-exposition au PFOA), les effets observés sont à prendre avec précaution.

Washino trouve une association statistiquement significative entre les taux de PFOS du sang maternel (au 2^e trimestre de grossesse) et la diminution du poids de naissance uniquement chez les nouveau-nés de sexe féminin dans une étude réalisée au Japon chez 428 femmes et leurs enfants (moyenne géométrique des taux de PFOS sériques de 4,9 µg/L) [78].

Une étude comparable à celle de Washino réalisée au Danemark retrouve cette association inverse entre taux de PFOS du sang maternel (au 2^e trimestre de grossesse) et poids et indice de masse corporelle de plus de 1 000 enfants de sexe masculin (association non retrouvée chez les filles) âgés de 12 mois (médiane des taux de PFOS sériques de 33 µg/L) [75].

Une association négative statistiquement significative, dose dépendante, entre les taux de PFOS au niveau du cordon ombilical (429 mères-enfants) et le poids de naissance des nouveau-nés, l'indice pondéral, le périmètre crânien et la durée de la grossesse est également observée par Chen [76] à Taiwan (moyenne géométrique des taux de PFOS de 5,9 µg/L).

D'autres études en population générale (citées dans les articles référencées 76, 79 à 81) ne mettent en évidence aucune association entre les taux de PFOS au cordon ombilical et/ou au niveau sanguin chez les mères et les effets sur la durée de la grossesse et le développement (poids, taille, périmètres crâniens et abdominaux) des nouveau-nés exposés *in utero* (médianes des taux de PFOS sérique au 1^{er} trimestre de grossesse chez 1 399 mères danoises voisines de 35 µg/L et moyenne des taux au cordon ombilical de 8,9 µg/L chez 15 femmes japonaises).

Deux études en population professionnellement exposée ne retrouvent pas d'association entre les taux de PFOS sériques (estimés dans les 2 études de l'ordre de quelques mg/L) et le poids de naissance (263 femmes exposées) [59] ni avec certains paramètres de la reproduction comme le pré-travail, les anomalies congénitales, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement chez les 122 salariées exposées comparées aux 101 « non exposées » (informations recueillies par autodéclarations) [60].

Le développement neurocomportemental a fait l'objet d'une étude transversale par une équipe danoise ; les auteurs ne retrouvent pas d'association entre les taux de PFOS sanguins chez les mères au 1^{er} trimestre de grossesse (médiane des taux de PFOS à 34 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 de 6 et 18 mois dans une étude antérieure de la même équipe) [82].

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).

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.

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.

Classification et étiquetage

a) **substance** acide perfluorooctanesulfonique :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de l'acide perfluorooctanesulfonique, harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 790/2009 modifié (1^{er} ATP du CLP)
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H 302
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 ; H 332
 - Cancérogénicité, catégorie 2 ; H 351 Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B ; H 360D***
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie supplémentaire : effets sur ou via l'allaitement ; H 362
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 1 ; H 372**
 - Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 2 ; H 411

*** La classification de cette substance fait état d'effets sur le développement ("D"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

** Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition.

- selon la directive 67/548/CEE
 - Toxique pour la reproduction, catégorie 2 ; R 61
 - Nocif ; R 20/22 - R 40
 - Toxique ; R 48/25
 - Dangereux pour l'environnement ; R 51-53
 - R 64
- b) des **mélanges** (préparations) contenant de l'acide per- fluorooctanesulfonique :
 - Règlement (CE) n° 1272/2008 modifiéLes 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).
- Règlement (CE) n° 850/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 modifié concernant les polluants organiques persistants (intègre dans le droit européen les engagements de la Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants).

Pour plus d'information, consulter les services du 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.installationsclassees.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

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker les PFOS dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de toute source d'ignition ou de chaleur (flammes, étincelles, rayonnements solaires...).
- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel, le produit ne puisse se répandre au dehors.
- Maintenir les récipients soigneusement fermés et étiquetés correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.
- Veiller à limiter au minimum l'empoussièrement des locaux.
- Prévoir des appareils de protection respiratoire isolants autonomes à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où sont utilisés les PFOS. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser.
- 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. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.

- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants, lunettes de sécurité et protection respiratoire. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du PFOS sans prendre les précautions d'usage [83].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par les PFOS.
- En cas de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit, pelleter le sol contaminé sans créer de poussières et mettre dans des containers spécifiques [5]. Laver ensuite à grande eau. Si le déversement est important, aérer la zone et faire évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- Il n'existe pas actuellement de données chez l'homme permettant de préciser la surveillance médicale des sujets exposés professionnellement au PFOS. Du fait des atteintes hépatiques et thyroïdiennes observées chez l'animal, l'examen clinique à l'embauche pourra utilement être complété par la réalisation d'un bilan hépatique et thyroïdien qui servira d'examen de référence.
- Lors des examens périodiques, on recherchera des éventuels signes d'atteinte systémique, en particulier hépatique et thyroïdienne. 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 PFOS 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 peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à du PFOS au vu de la réglementation.
- Le médecin du travail avertira les sujets potentiellement exposés au PFOS du risque éventuel d'atteinte de la fertilité et recherchera systématiquement des difficultés de conception à l'interrogatoire.
- 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 | PFOS, acide, sels et dérivés. INERIS, 2012. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : DRC-12-126866-07631A, 89 p. (www.rsde.ineris.fr/ ou www.ineris.fr/substances/fr/).
- 2 | G, Chavroche J, Dupoirion B - Composés perfluorés : évaluation et gestion des risques liés au PFOS. ENSP Rennes, 2005.
- 3 | Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. OECD Hazard assessment. 2002.
- 4 | Perfluorooctane sulfonic acid. In : HSDB. NLM, 2013 (www.toxnet.nlm.nih.gov).
- 5 | PFOS. Fiche de données de sécurité, Sigma-Aldrich, 2012.
- 6 | Johnson JD et Ober RE - Absorption of FC-95-14C in rats after a single oral dose. US EPA, 1979.
- 7 | Johnson JD, Gibson SJ et Ober RE - Cholestyramine-enhanced fecal elimination of carbon-14 in rats after administration of ammonium [14C]perfluorooctanoate or potassium [14C]perfluorooctanesulfonate. *Fundam Appl Toxicol.* 1984 ; 4(6) : 972-976.
- 8 | 3M Company - Determination of serum half-lives of several fluorochemicals, supplemental submission. St Paul, MN. 2000.
- 9 | Olsen GW, Huang HY, Helzlsouer KJ et al. - Historical comparison of perfluorooctanesulfonate, perfluorooctanoate, and other fluorochemicals in human blood. *Environ Health Perspect.* 2005 ; 113(5) : 539-545.
- 10 | Chang SU, Noker PE, Gorman GS, Gibson SJ et al. - Comparative pharmacokinetics of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats, mice and monkeys. *Reprod Toxicol.* 2012 ; 33 : 428-440.
- 11 | Maestri L, Negri S, Ferrari M et al. - Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006 ; 20 : 2728-2734.
- 12 | Emond C et Restieri C - Les caractéristiques pharmacocinétiques des perfluorés. Bulletin de veille scientifique n° 15. ANSES, 2011.
- 13 | Austin ME, Kasturi BS, Barber M, Kannan K et al. - Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats. *Environ Health Perspect.* 2003 ; 111(12) : 1485-1489.
- 14 | Bogdanska J, Borg D, Sundstrom SM, Bergstrom U et al. - Tissue distribution of 35S-labelled perfluorooctane sulfonate in adult mice after oral exposure to a low environmentally relevant dose or a high experimental dose. *Toxicology.* 2011 : 54-62.
- 15 | Borg D, Bogdanska J, Sundstrom M, Nobel SM et al. - Tissue distribution of 35S-radiolabelled perfluorooctane sulfonate (PFOS) in C57Bl/6 mice following late gestational exposure. *Reprod Toxicol.* 2010 ; 30 : 558-565.
- 16 | Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments 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. AFSSA, 2009.
- 17 | Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D et al. - Perfluoroalkyl acids : A review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci.* 2007 ; 99 (2) : 366-394.
- 18 | NHANES. Fourth National Report on Human Exposure, Updated tables, CDC. , March 2013, 318 p.
- 19 | 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.

- 20 | 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.
- 21 | Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - List of MAK and BAT values 2012. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Report 48. Weinheim : Wiley-VCH Verlag ; 2012 : 259 p.
- 22 | Dean WP, Jessup DC, Thompson G, Romig G et Powell D - Fluorochemical surfactant FC-95 acute oral toxicity (LD50) study in rats. International Research and Development Corporation. Mattawan, MI. 1978.
- 23 | Rusch GM, Rinehart WE et Bozak CA - An acute inhalation toxicity study of T-2306 CoC in the rat. Bio/dynamics Inc, Thomford. 1979.
- 24 | Biesemeier JA et Harris DL - Eye and skin irritation report on sample T- 1117. WARF Institute Inc, Brown. 1974.
- 25 | Toxicological profile for perfluoroalkyls. ATSDR, 2009 (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>).
- 26 | Kim HS, Kwack SJ, Han ES, Kang TS et al. - Induction of apoptosis and CYP4A1 expression in Sprague-Dawley rats exposed to low doses of perfluorooctane sulfonate. *J Toxicol Sci*. 2011 ; 36(2) : 201-210.
- 27 | Butenhoff JL, Chang SC, Olsen GW et Thomford PJ - Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology*. 2012 ; 293 : 1-15.
- 28 | Elcombe CR, Elcombe BM, Foster J, Chang S et al. - Evaluation of hepatic and thyroid responses in male Sprague Dawley rats for up to eighty-four days following seven days of dietary exposure to potassium perfluorooctanesulfonate. *Toxicology*. 2012 ; 293 : 30-40.
- 29 | 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.
- 30 | Haugom B et Spydevold O - The mechanism underlying the hypolipemic effect of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulphonic acid (PFOSA) and clofibrate. *Biochim Biophys Acta*. 1992 ; 1128(1) : 65-72.
- 31 | Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Clemen LA et al. - Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats. *Toxicology*. 2003 ; 183(1-3) : 117-131.
- 32 | Thomford PJ - 104-week dietary chronic toxicity and carcinogenicity study with perfluorooctanoate sulfonic acid potassium salt (PFOS ; T- 6295) in rats. St Paul, MN. 2002.
- 33 | Wan HT, Zhao YG, Wei X, Hui KY et al. - PFOS-induced hepatic steatosis, the mechanistic actions on μ -oxidation and lipid transport. *Biochim Biophys Acta*. 2012 ; 1820 : 1092-1101.
- 34 | Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Olsen GW et al. - Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci*. 2002 ; 68(1) : 249-264.
- 35 | Thomford PJ - 4-week capsule toxicity study with perfluorooctane sulfonic acid potassium salt (PFOS ; T-6295) in Cynomolgus monkeys. St Paul, MN. 2002.
- 36 | Qazi MR, Nelson BD, DePierre JW et Adebisi-Valigerdi M - High-dose dietary exposure of mice to perfluorooctanoate or perfluorooctane sulfonate exerts toxic effects on myeloid and B-lymphoid cells in the bone marrow and these effects are partially dependent on reduced food consumption. *Rod Chem Toxicol*. 2012 ; 50 : 2955-2963.
- 37 | DeWitt J, Peden-Adams M, Keller J et Germolec D - Immunotoxicity of perfluorinated compounds : recent developments. *Toxicol Pathol*. 2012 ; 40 : 300-311.
- 38 | Litton Bionetics Inc - Mutagenicity evaluation of T-2014 CoC in the Ames Salmonella/Microsome plate test. Final report, 1979.
- 39 | Mecchi MS - Salmonella-Escherichia coli / Mammalian microsome reverse mutation assay with PFOS. Final report. Covance Laboratories. Vienna, VI. 1999.
- 40 | Murli H - Chromosomal Aberrations in Human Whole Blood Lymphocytes with PFOS. Final Report. Covance Laboratories Inc. Vienna, VI. 1999.
- 41 | Cifone MA - Unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures with PFOS. Covance Laboratories Inc. Vienna, VI. 1999.
- 42 | Jacquet N, Maire MA, Landkocz Y et Vasseur P - Carcinogenic potency of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on Syrian hamster embryo (SHE) cells. *Arch Toxicol*. 2012 ; 86 : 305-314.
- 43 | Murli H - Mutagenicity test on T-6295 in an in vivo mouse micronucleus assay. Final report. Corning Hazleton Inc. Vienna, VI. 1996.
- 44 | Reistad T, Fonnum F et Mariussen E - Perfluoroalkylated compounds induce cell death and formation of reactive oxygen species in cultured cerebellar granule cells. *Toxicol Lett*. 2013 ; 218 : 56-60.
- 45 | Chen T, Zhang L, Yue J, Lv Z et al. - Prenatal PFOS exposure induces oxidative stress and apoptosis in the lung of rat off-spring. *Reprod Toxicol*. 2012 ; 33 : 538-545.
- 46 | Elcombe CR, Elcombe BM, Foster JR, Chang S et al. - Hepatocellular hypertrophy and cell proliferation in Sprague-Dawley rats from dietary exposure to potassium perfluorooctanesulfonate results from increased expression of xenosensor nuclear receptors PPAR α and CAR/PXR. *Toxicology*. 2012 ; 293 : 16-29.
- 47 | Luebker DJ, Case MT, York RG, Moore JA et al. - Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology*. 2005 ; 215(1-2) : 126-148.
- 48 | Luebker DJ, York RG, Hansen KJ, Moore JA et Butenhoff JL - Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats : dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology*. 2005 ; 215 (1-2) : 149-169.
- 49 | Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, et al. - Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I : Maternal and prenatal evaluations. *Toxicol Sci*. 2003 ; 74(2) : 369-381.
- 50 | Wetzel LT - Rat teratology study, Final report. Hazleton Laboratories America Inc. 1983.
- 51 | Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE - Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II : postnatal evaluation. *Toxicol Sci*. 2003 ; 74(2) : 382-392.
- 52 | Christian MS - Oral (stomach tube) Developmental Toxicity Study of PFOS in Rabbits. Argus Research Laboratories, Inc. 1999
- 53 | Christian MS - Combined oral (gavage) fertility, developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of PFOS in Rats. Argus Research Laboratories, Inc. 1999.
- 54 | Christian MS - Oral (gavage) Cross-Fostering Study of PFOS in Rats Testing Facility. Argus Research Laboratories, Inc. 1999.

- 55 | Fuentes S, Colomina MT, Vicens P et Domingo JL - Influence of maternal restraint stress on the long-lasting effects induced by prenatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) in mice. *Toxicol Lett.* 2007 ; 171(3) : 162-170.
- 56 | Fuentes S, Vicens P, Colomina MT et Domingo JL - Behavioral effects in adult mice exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS). *Toxicology.* 2007 ; 242(1-3) : 123-129.
- 57 | Johansson N, Fredriksson A et Eriksson P - Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology.* 2008 ; 29 : 160169.
- 58 | Keil DE, Mehlmann T, Butterworth L et Peden-Adams MM - Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicol Sci.* 2008 ; 103(1) : 77-85.
- 59 | Grice MM, Alexander BH, Hoffbeck R et Kampa DM - Self-reported medical conditions in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2007 ; 49(7) : 722-729.
- 60 | Olsen GW, Burlew MM, Marshall JC, Burriss JM, Mandel JH - Analysis of episodes of care in a perfluorooctanesulfonyl fluoride production facilities. *J. Occup. Environ. Med.* 2004 ; 46(8) : 837-846.
- 61 | Olsen GW, Burriss JM, Burlew MM, Mandel JH - Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J. Occup. Environ. Med.* 2003 ; 45(3) : 260-270.
- 62 | Olsen GW, Ehresman DJ, Buehrer BD, Gibson BA, Butenhoff JL et al. - Longitudinal assessment of lipid and hepatic clinical parameters in workers involved with the demolition of perfluoroalkyl manufacturing facilities. *JOEM.* 2012 ; 54(8) : 974-983.
- 63 | 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.
- 64 | Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS - Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Env Health Perspect.* 2010 ; 118(5) : 686-692.
- 65 | Ji K, Kim S, Kho Y, Paek D, Sakong J 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.
- 66 | Knox S, Jackson T, Javins B, Frisbee JS et al. - Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 ; 96 : 1747-1753.
- 67 | 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.
- 68 | Alexander BH, Olsen GW, Burriss JM, Mandel JH et Mandel JS - Mortality of employees of a perfluorooctanesulphonyl fluoride manufacturing facility. *Occup. Environ. Med.* 2003 ; 60(10) : 722-729.
- 69 | Alexander BH, Olsen GW - Bladder cancer in perfluorooctanesulphonyl fluoride manufacturing workers. *Ann. Epidemiol.* 2007 ; 17 : 471-478.
- 70 | Bonefeld-Jorgensen, 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.
- 71 | Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, Giwercman A, Spano M, et al. - Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in arctic and European populations. *Hum. Reprod.* 2012 ; 27(8) : 2532-2540.
- 72 | Vestergaard S, Nielsen F, Andersson AM, Hjøllund NH, Grandjean P et coll. - 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.
- 73 | Fei C, McLaughlin JK, Lipworth KL et Olsen J - Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfertility. *Human Reproduction.* 2009 ; 24(5) : 1200-1205.
- 74 | 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.
- 75 | Andersen CS, Fei C, Gamborg M, Nohr EA, Sørensen TI, Olsen J - Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometric measures in infancy. *Am. J. Epidemiol.* 2010 ; 172(11) : 1230-1237.
- 76 | Chen MH, Ha EH, Wen TW, Su YN, Lien GW et al. - Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PLoS ONE.* 2012 ; 7(8) : 1-7.
- 77 | Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU et al. - Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ. Health Perspect.* 2007 ; 115(11) : 1670-1676.
- 78 | Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S et al. - Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ. Health Perspect.* 2009 ; 117(4) : 660-667.
- 79 | Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE et Olsen J - Perfluorinated chemicals and fetal growth : a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.* 2007 ; 115(11) : 1677-1682.
- 80 | Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE et Olsen J - Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals : a study in the Danish National Birth Cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2008 ; 168(1) : 66-72.
- 81 | Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S et al. - Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples : assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2004 ; 112(11) : 12041207.
- 82 | 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.
- 83 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008.

Auteurs

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