

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 février 2022

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la « Pertinence de la ré-évaluation de la VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 25 juin 2019 par la Direction Générale de la Santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Pertinence de la ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) à la lumière des travaux de l'*United States Environmental Protection Agency* (US EPA) publiés le 23 mai 2019 » (US EPAa,b,c,d). Un premier livrable, publié le 16 mars 2021, a permis de répondre à cette saisine.

Cependant, suite à la publication des études de Weterings *et al.* (2016), de Bruce *et al.* (2018) et de Haber *et al.* (2021), l'Agence s'est auto-saisie afin de déterminer l'opportunité de modifier la valeur toxicologique de référence (VTR) de l'Anses de $0,7 \mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$, qui fait l'objet de ce second livrable.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis 2011, l'Anses a été saisie à plusieurs reprises sur les risques sanitaires liés aux ions perchlorate (ClO_4^-) dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), suite à la mise en évidence de situations de contamination de ressources utilisées pour la production d'EDCH. En 2011, l'Agence avait préconisé une valeur guide (VG) pour les ions perchlorate dans les EDCH de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le consommateur adulte, définie à partir de la VTR de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Anses, 2011), fondée sur l'inhibition du captage de l'iode par la thyroïde. L'Anses avait également conseillé de ne pas utiliser une eau contaminée par les ions perchlorate pour la préparation des biberons des nourrissons jusqu'à 6 mois, dans l'attente de la réalisation d'une enquête nationale sur la contamination des aliments en perchlorates, en particulier pour préciser les concentrations retrouvées dans les formulations de lait maternisé en poudre utilisées pour la préparation des biberons.

En 2012, dans son avis relatif aux études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans les EDCH et la fonction thyroïdienne dans des populations spécifiques, l'Agence concluait : « les résultats des études épidémiologiques examinées par les experts ne permettent pas de conclure quant à l'existence ou à l'absence d'une association chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés entre les niveaux de thyroïdostimuline (TSH, *thyroid stimulating hormone*) et des concentrations en ions perchlorate dans les eaux de boisson [...]. L'absence d'information concernant le statut en iode des populations étudiées rend difficile l'interprétation des données épidémiologiques publiées. » (Anses, 2012).

Dans son avis du 8 avril 2014 relatif à la présence d'ions perchlorate dans le lait infantile et dans les EDCH, l'Agence relevait les mêmes limites relatives aux études épidémiologiques disponibles et insistait sur la nécessité de prendre en compte le statut en iode de la population étudiée pour l'évaluation de l'impact sanitaire de l'exposition aux ions perchlorate chez l'Homme et pour l'interprétation des données épidémiologiques publiées.

Dans son avis du 26 décembre 2018, l'Agence concluait que les études épidémiologiques récentes, y compris celle de de l'Institut de veille sanitaire¹ (InVS) publiée en 2016, n'apportaient pas d'éléments conclusifs supplémentaires sur les effets biologiques ou cliniques des ions perchlorate par rapport à celles prises en compte dans les précédents avis de l'Anses (Anses 2011, 2012, 2014). Les données examinées dans cet avis n'étaient pas de nature à remettre en cause les conclusions des avis précédents de l'Anses, concernant la caractérisation des dangers et la VTR proposée en 2011 par l'Agence.

Cependant, s'agissant de l'évaluation de l'exposition aux ions perchlorate, de nouvelles données ont permis d'estimer l'exposition moyenne de la population adulte aux ions perchlorate par voie orale. Cette estimation se fondait d'une part sur les données de contamination des aliments par les ions perchlorate, recueillies par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) dans le cadre de ses enquêtes nationales et d'autre part sur les données de contamination des EDCH pour la période 2014-2017, produites par les Agences régionales de santé (ARS) et disponibles dans la base de données SISE-Eaux. Sur cette base, l'Anses estimait que la contribution de

¹ Devenu Santé Publique France (SPF) le 1^{er} mai 2016

l'exposition liée à la consommation d'EDCH représente environ 25% de l'exposition par ingestion. Cette estimation concordant avec les données de la littérature et se rapprochant du pourcentage de 20% défini par défaut par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2016, l'Agence considérait nécessaire d'abaisser à 20% la part de l'exposition hydrique pour le calcul de la VG des ions perchlorate dans les EDCH pour les adultes, antérieurement fixée à 60%. En conséquence, la VG proposée avait été abaissée à 5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la population adulte.

L'Anses soulignait, par ailleurs, que les données existantes de contamination des aliments étaient trop parcellaires pour caractériser la distribution de l'exposition de la population générale aux ions perchlorate par voie orale et évaluer le risque sanitaire. En conséquence, elle recommandait de prendre en compte les ions perchlorate lors de l'étude de l'alimentation totale (EAT) 3.

En l'absence de nouvelles données de contamination des laits infantiles par les ions perchlorate depuis l'expertise de 2014, l'Agence rappelait également les conclusions de ce précédent avis : « les apports journaliers en ions perchlorate, calculés sur la base des teneurs en ions perchlorate des laits infantiles disponibles sur le marché français, ne dépassent pas la VTR de 0,7 $\mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour 95% de la population des enfants âgés de moins de 6 mois consommateurs de laits infantiles sur la base d'une concentration moyenne en ions perchlorate dans l'EDCH de 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la reconstitution des biberons » (Anses, 2018).

Enfin, l'Anses indiquait dans ce même avis publié en 2018, au paragraphe 3.2.8 relatif aux conclusions sur le choix de la VTR : « le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (ERS EDCH) et le comité d'experts spécialisés (CES) « Eaux » estiment qu'en cas de future évaluation des risques sanitaires liés à l'ingestion d'ions perchlorate postérieure à la publication des travaux en cours de l'US EPA, il sera nécessaire de réexaminer le mode de détermination de la dose critique et de construction de la VTR des ions perchlorate. »

L'ensemble des organismes établissant une VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate ont retenu comme effet critique l'inhibition du captage de l'iode au niveau thyroïdien (Tableau 1 en page 8).

En 2019, l'US EPA a adopté une approche différente reposant d'une part sur une modélisation toxicocinétique-toxicodynamique permettant d'évaluer l'impact d'une exposition aux ions perchlorate sur la production d'hormones thyroïdiennes (HT) et d'autre part d'évaluer l'effet d'une diminution des concentrations plasmatiques de thyroxine libre (fT4) maternelles lors du premier trimestre de grossesse sur le neurodéveloppement de l'enfant, objectivé par une baisse du quotient intellectuel. L'US EPA suggérait de retenir une VTR de 2,2 $\mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$, aboutissant à une valeur de gestion de 56 $\mu\text{g.L}^{-1}$ en ions perchlorate dans les EDCH.

Comme mentionné précédemment et au regard des difficultés de gestion rencontrées, la DGS avait saisi l'Anses pour analyser les travaux de l'US EPA relatifs à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'EDCH, afin de donner aux ARS des orientations adaptées et proportionnées au risque sanitaire.

Compte tenu de ces éléments, l'Anses avait donc été sollicitée pour examiner à nouveau l'évaluation des risques sanitaires liés à l'ingestion d'ions perchlorate, à la lumière des travaux de l'US EPA. Le premier livrable de cette saisine a eu, par conséquent, pour objectif final de déterminer si la VTR de l'Anses à 0,7 $\mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ devait être maintenue. La conclusion de

ce premier livrable fut de ne pas remettre en cause cette VTR à la lumière des travaux de l'US EPA, du fait notamment d'incertitudes majeures sur la capacité prédictive du modèle utilisé.

L'Agence a donc décidé de conserver sa VTR chronique par voie orale établie en 2011, fondée sur la dose sans effet observée dans l'étude de Greer *et al.* (2002). Cependant, toutes les VTR établies depuis cette date s'appuient sur une approche *Benchmark Dose* (BMD), de sorte que l'Agence s'est auto-saisie pour évaluer la pertinence de cette approche, en s'appuyant notamment sur les publications récentes (Weterings *et al.* 2016, Bruce *et al.* 2018, Haber *et al.* 2021).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du CES « Valeurs sanitaires de référence » (VSR), du CES « Eaux », et du CES « Evaluation des risques chimiques liés aux aliments » (ERCA), dont les compositions sont disponibles en annexe 1. L'Anses a confié l'expertise au GT *ad hoc* « Perchlorates », rattaché au CES « VSR ». Les conclusions du GT « Perchlorates » ont été adoptées à l'unanimité par ses experts, hormis une abstention.

Les travaux relatifs au présent avis ont été présentés au CES « VSR » le 24 septembre 2021, et au CES « Eaux » le 2 novembre 2021 et au CES « ERCA » les 20 octobre et 9 décembre 2021. Le projet d'avis a été validé à l'unanimité par le CES « VSR » le 16 décembre 2021.

Afin d'assurer une cohérence entre les travaux issus de différents collectifs d'experts, ces travaux ont également été présentés au GT « ERS EDCH » le 18 novembre 2021. Ces travaux sont ainsi issus de comités et de groupes d'experts aux compétences complémentaires.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (<https://dpi.sante.gouv.fr/>).

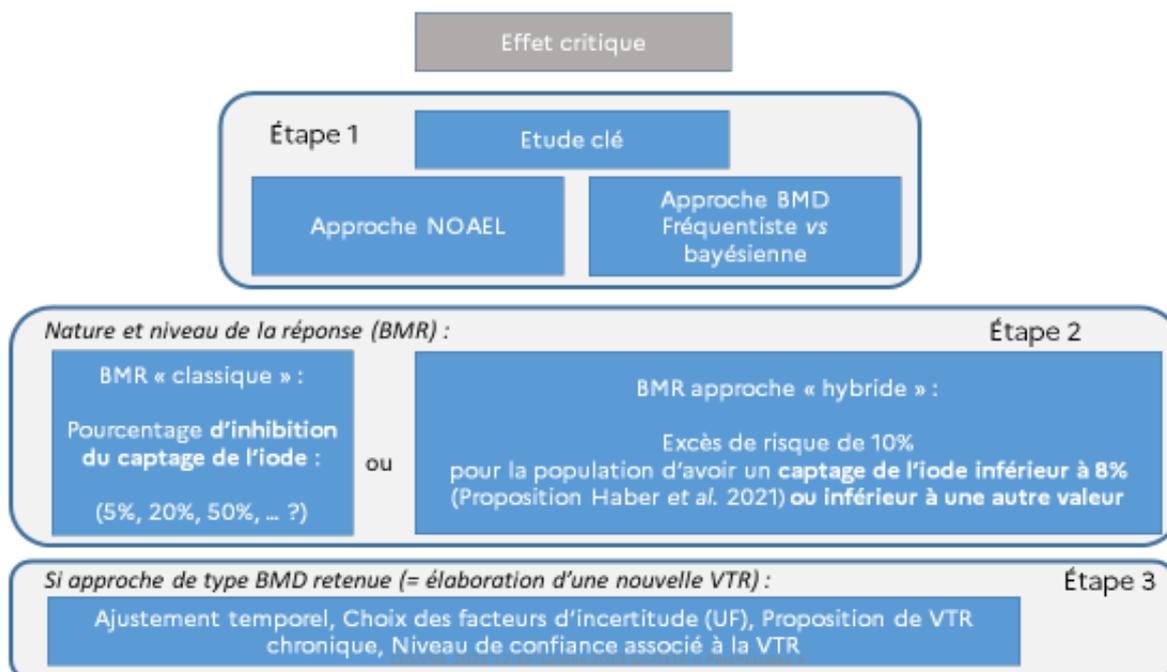
L'expertise a été menée sur la base de la publication de Haber *et al.* (2021), des avis précédents de l'Anses et des autres articles scientifiques publiés depuis les derniers travaux de l'Anses.

Le GT « Perchlorates » a analysé les différentes propositions d'élaboration de VTR par l'approche BMD à partir des données de Greer *et al.* (2002), rapportées dans la littérature scientifique, afin de statuer si elles justifient de reconsidérer la VTR chronique par voie orale retenue par l'Agence depuis 2011 et fondée sur une approche NO(A)EL.

Ainsi, le GT a mené une réflexion sur la pertinence d'une approche BMD par rapport à l'approche NO(A)EL utilisée antérieurement à l'Agence pour établir la VTR des ions perchlorate en se fondant notamment sur une analyse critique de la publication d'Haber *et al.* (2021) et en suivant l'arbre décisionnel ci-dessous (Figure 1). Lors d'une première étape, le GT a analysé les études pouvant être utilisées comme études-clés pour l'élaboration d'une

VTR pour les ions perchlorate. La pertinence et la *plus-value* de l'utilisation des différentes approches (NOAEL ou BMD) ont été investiguées. Puis, dans une deuxième étape, la nature et le niveau de la réponse (*benchmark response* ou BMR) ont été déterminées. Enfin, lors de la dernière étape, le GT « Perchlorates » s'est réservé le droit d'adapter les méthodes de calcul proposées par ces publications et, le cas échéant, de recalculer une nouvelle VTR.

Figure 1- Arbre décisionnel utilisé par le GT « Perchlorates »



3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT « PERCHLORATES » ET DU CES « VSR »

3.1. Effet critique retenu

3.1.1. Inhibition du captage de l'iode

L'organe cible, chez l'Homme et chez l'animal des ions perchlorate est la thyroïde où ils inhibent compétitivement le captage de l'iode par l'intermédiaire du symporteur sodium / iodure (*natrium iodine symporter* ou NIS) qui assure l'entrée des ions iodure conjointement aux ions sodium (deux ions Na⁺ pour un ion I⁻) et l'accumulation d'ions iodure dans les thyrocytes.

À l'exception des propositions de l'US EPA en 2019 (US EPA 2019a,b,c,d), l'effet critique retenu par les organismes ayant élaboré des VTR est une inhibition du captage de l'iode par la thyroïde, telle que mesurée dans des essais en condition contrôlée chez des volontaires (Greer *et al.*, 2002 ; Braverman *et al.*, 2006 ; Lawrence *et al.*, 2000 et 2001). Il s'agit d'un effet biologique précoce pouvant conduire à une altération de la fonction thyroïdienne.

Malgré la diversité des données humaines épidémiologiques existantes dans la littérature, cherchant à établir un lien entre une exposition aux ions perchlorate et une perturbation de la fonction thyroïdienne plus en aval, la qualité de ces études ou la divergence entre certains résultats (*cf.* Anses 2012, Anses 2014, Anses 2018), ne permettent pas de retenir un effet

critique en aval de l'inhibition du captage de l'iode. Pour mémoire, certaines de ces études montraient un lien entre une exposition aux ions perchlorate et des effets sur les HT chez des femmes enceintes, mais des résultats divergents et des facteurs confondants, tels que le statut en iode des sujets, ne permettaient pas d'établir une VTR sur la base de ces données.

Concernant les données animales, le rat est un bon modèle qualitatif pour les effets des ions perchlorate sur la fonction thyroïdienne, mais s'avère un mauvais modèle quantitatif en raison des différences inter-espèces de la physiologie thyroïdienne² (Anses 2011).

Les experts du GT ont également investigué les données de la littérature mentionnées dans l'*Adverse outcome pathway* (AOP)³ 54 intitulé *Inhibition of Na⁺/I⁻ symporter (NIS) decreases TH synthesis leading to learning and memory deficits in children*, publié par l'Organisation de coopération et du développement économique (OCDE) en juillet 2019, qui a fait l'objet de la procédure complète de validation telle que définie par ce même organisme (Rolaki *et al.*, 2019). Il n'a pas été identifié d'autres études pouvant servir d'étude clé portant sur un effet plus en aval du mode d'action des ions perchlorate, au sein de la littérature de l'AOP 54.

3.1.2. Troubles du neurodéveloppement chez l'enfant à naître

Comme mentionné dans le premier livrable de la saisine n°2019-SA-0116 qui a fait l'objet de l'avis du 16 mars 2021 (Anses, 2021), le GT « Perchlorates » notait la qualité des travaux réalisés par l'US EPA tant sur l'élaboration du modèle *biologically based dose response* (BBDR), que sur la recherche bibliographique portant sur les études épidémiologiques, afin d'estimer les concentrations en ions perchlorate pouvant mener à des troubles du neurodéveloppement chez l'enfant à naître. Le GT « Perchlorates » relevait la pertinence de cette approche novatrice en deux étapes, afin de considérer un effet néfaste et non un effet biologique précoce dans l'objectif d'affiner l'évaluation des risques sanitaires des ions perchlorate.

S'agissant du modèle BBDR de l'US EPA, la robustesse de la partie toxicocinétique de ce dernier a été évaluée de façon rigoureuse par l'Agence américaine elle-même. Cette évaluation montre que le modèle cinétique des ions perchlorate reproduit bien les différentes données disponibles dans la littérature, telles que l'évolution de la concentration plasmatique et l'excrétion urinaire cumulée chez l'adulte. En outre, cette partie du modèle remplit les conditions d'utilisation de l'IPCS (OMS, 2010) pour une évaluation des risques.

En revanche, la partie toxicodynamique du modèle BBDR ne permet pas de décrire la relation entre l'exposition aux ions perchlorate et la diminution maternelle de fT4, du fait notamment du manque de données disponibles (une seule étude : Steinmaus *et al.* 2016) pour réaliser

² Anses 2011 : « Les caractéristiques de fonctionnement de la thyroïde sont suffisamment différentes entre le rat et l'Homme pour que seuls les aspects qualitatifs des effets toxiques liés à l'exposition aux ions perchlorate puissent être retenus dans l'évaluation des risques (IARC, 1999 ; NAS, 2005). En effet, il y a une différence entre le rat et l'Homme concernant les protéines liées aux HT tri et tétraiodothyronine (T3 et T4) et leurs affinités de liaison. Chez l'Homme, les HT se lient principalement à la « Thyroxin Binding Globulin » (TBG) avec une forte affinité. *A contrario*, chez le rat, les HT se lient à l'albumine et à la transthyrétine avec des affinités plus basses, d'au moins un facteur 100, comparativement à la TBG (Connors, 1997). » Ceci se traduit chez les rongeurs par une demi-vie significativement plus courte de la T4.

³ *Adverse Outcome Pathway* (AOP) : « voie de signalisation toxicologique menant à des effets adverses » (d'après l'OCDE)

une validation robuste de cette partie. De plus, la comparaison des variations des concentrations en FT4 prédites par l'étude de Steinmaus *et al.* (2016) et par le modèle BBDR montre que le modèle induit une sous-estimation importante de la corrélation entre exposition et effet sur les HT.

Les experts du GT « Perchlorates » ont considéré que l'inhibition du captage de l'iode représentait toujours actuellement, à défaut de données plus adaptées, le meilleur choix d'effet critique pour l'élaboration d'une VTR. Les experts du GT rappellent qu'hormis la proposition de l'US EPA en 2019 discutée dans le premier livrable, l'inhibition du captage de l'iode reste, à ce jour, l'effet critique retenu par les organismes ayant élaboré une VTR chronique pour les ions perchlorate.

3.2. Choix de l'étude clé

En ce qui concerne le choix de l'étude clé, l'effet critique retenu étant l'inhibition du captage de l'iode, les experts du GT « Perchlorates » ont analysé les différentes études-clés retenues par les organismes proposant des VTR.

Comme rapporté dans le tableau 1, l'ensemble des organismes établissant une VTR orale pour les ions perchlorate ont retenu l'étude de Greer *et al.* (2002) comme étude clé.

En 2018, Bruce *et al.* ont réalisé une analyse BMD des effets de l'exposition aux ions perchlorate sur l'inhibition du captage de l'iode en utilisant les données regroupées de quatre essais cliniques [Lawrence *et al.* (2000) n = 9, Lawrence *et al.* (2001) n = 8, Greer *et al.* (2002) n = 37 et Braverman *et al.* (2006) n = 19].

Les études de Lawrence *et al.* (2000 et 2001) n'investiguaient cependant qu'une seule dose, et ont en fait servi d'essais préliminaires pour délimiter les doses à tester dans l'étude de Greer *et al.* (2002) ; elles sont donc d'une moindre robustesse.

L'étude de Braverman *et al.* (2006) présentait quant à elle plusieurs limites méthodologiques, notamment l'absence d'information sur le poids corporel des volontaires de l'étude et une perte de vue d'une partie ces derniers au cours de l'étude.

Par ailleurs, hormis pour l'étude de Greer *et al.* (2002), les résultats bruts des études susmentionnées n'étaient pas accessibles, ce qui explique le choix du GT « Perchlorates » et du CES « VSR » de retenir l'étude de Greer *et al.* (2002) comme étude clé.

Tableau 1 : VTR chroniques par voie orale des ions perchlorate publiées par des agences d'évaluation des risques sanitaires, nord-américaines, européennes ou internationale ou proposées par des auteurs.

Organisme ou auteurs	Etude-clé	Point de départ ($\mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$)	Effet Niveau de réponse	Logiciel BMD	Facteur(s) d'incertitude	VTR ($\mu\text{g.kg p.c}^{-1}.\text{j}^{-1}$)
US EPA 2005, ATSDR 2008, Anses 2011	Greer <i>et al.</i> (2002)	NOEL 7	Inhibition RAIU ⁴ /	/	10	0,7
JECFA 2011	Greer <i>et al.</i> (2002)	BMDL 114	Inhibition RAIU BMR 50%	PROAST v23.2	10	10
EFSA 2015	Greer <i>et al.</i> (2002)	BMDL 1,2	Inhibition RAIU BMR 5%	PROAST v38.9	4	0,3
OEHHA, 2015	Greer <i>et al.</i> (2002)	BMDL 3,7	Inhibition RAIU BMR 5%	BMDS v 2.0.0.33	10	0,37
OMS 2016⁵	Greer <i>et al.</i> (2002)	BMDL 114	Inhibition RAIU BMR 50%	PROAST v23.2	10	11
Weterings <i>et al.</i> 2016	Greer <i>et al.</i> (2002)	BMDL 16,6	Inhibition RAIU BMR 20%	PROAST v38.9	4	4
Bruce <i>et al.</i> 2018	Lawrence <i>et al.</i> 2000 et 2001, Braverman <i>et al.</i> 2006, Greer <i>et al.</i> (2002)	BMDL 21	Inhibition RAIU BMR 20%	BMDS v 2.6.0.1	NA ⁶	NA
Santé Canada 2020	Greer <i>et al.</i> (2002)	BMDL 10,9	Inhibition RAIU BMR 2 écart-types	BMDS v 2.18	10	1,09
Haber <i>et al.</i> 2021⁷	Greer <i>et al.</i> (2002)	BMDL 30	Inhibition RAIU BMR « hybride »: excès de risque de 10% captage d'iode < 8%	Modélisation <i>ad hoc</i>	4 10	7,5 3

⁴ RAIU *test* : *Radioiodine uptake test*. Test de captage d'iode radiomarqué.

⁵ Même approche que le JECFA, mais l'arrondi réalisé par l'organisme est différent.

⁶ NA : Non applicable.

⁷ Deux valeurs de VTR proposées par les auteurs, en considérant deux valeurs différentes du facteur d'incertitude global.

3.3. Approche retenue par le GT « Perchlorates » et le CES « VSR »

Le nombre de doses testées et le niveau des effets obtenus dans l'étude de Greer *et al.* (2002) rendent possible une approche BMD.

Cette approche, recommandée par le « Guide d'élaboration des VTR » (Anses, 2017) lorsque les données disponibles le permettent, a donc été retenue par le GT « Perchlorates ». Ceci est également la démarche retenue par l'ensemble des évaluations les plus récentes (dont celle de l'équipe de Haber *et al.* (2021)).

3.4. Modélisation *Benchmark dose*

Pour calculer une BMD, plusieurs étapes sont nécessaires, en particulier pour les choix :

- d'un modèle théorique de relation dose-réponse ;
- d'une méthode d'ajustement du modèle aux données expérimentales disponibles ;
- du niveau de réponse (BMR).

Des outils tels que BMDS (BMD *software*) de l'US EPA et « PROAST » du RIVM ont été développés spécifiquement pour l'estimation des BMD et utilisés par des agences sanitaires.

L'ajustement du modèle aux données expérimentales peut se faire soit par inférence fréquentiste, soit par inférence bayésienne.

3.4.1. Analyse de la méthode d'estimation retenue par Haber *et al.* versus fréquentiste

L'approche fréquentiste est la plus fréquemment utilisée dans le cadre des calculs de BMD.

Haber *et al.* (2021) ont considéré que les données de l'étude de Greer *et al.* (2002) ne pouvaient pas être traitées de manière totalement rigoureuse par les logiciels de modélisation BMDS et PROAST, pour deux raisons principales. Premièrement, le protocole utilisé au cours de cette étude est à l'origine de mesures répétées sur les mêmes individus de sorte qu'il n'est pas réaliste de considérer que les données collectées sur un même individu sont indépendantes (l'effet des caractéristiques des individus sur la réponse observée génère des corrélations). Deuxièmement, PROAST et BMDS utilisent des distributions de probabilité normale ou lognormale pour estimer les paramètres des modèles de réponse. Ces distributions ne sont pas idéales ici car le *Radioiodine Uptake* (RAIU) est compris entre 0 et 1 alors que des variables distribuées selon des lois normale et lognormale peuvent prendre des valeurs au-delà de ces bornes.

Pour contourner ces limitations, Haber *et al.* (2021) ont mis en place une approche hiérarchique bayésienne qui permet de prendre en compte les corrélations entre observations collectées sur les mêmes individus et d'utiliser une vraisemblance basée sur une loi Beta compatible avec une gamme de variation des observations comprises entre 0 et 1. Cette approche a été appliquée à quatre modèles de réponse standards basés sur différentes équations, également disponibles dans PROAST et BMDS pour la modélisation des effets continus.

Haber *et al.* (2021) ont estimé les paramètres des quatre modèles de réponse avec le logiciel R, à l'aide d'une méthode de Monte-Carlo par chaîne de Markov reposant sur le package *Rstan* v.2.19, souvent utilisé en inférences bayésiennes. Pour chaque modèle, quatre chaînes de Markov de 5000 itérations chacune - soit 20000 au total - ont été générées avec *Rstan*. Les 10000 dernières itérations ont été utilisées avec chaque modèle pour estimer la moyenne et

les intervalles de crédibilité de la réponse de RAIU en fonction de la dose. Les auteurs n'ont identifié aucun problème de convergence en s'appuyant sur les critères classiques de vérification. Les courbes dose-réponse s'ajustent très bien aux données et conduisent à des BMD et BMDL très similaires d'un modèle à l'autre, les valeurs les plus conservatrices étant données par le modèle « Hill » avec une $BMD_{10\%L_{95\%}}$ de 0,030 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

Haber *et al.* (2021) ont choisi de considérer comme niveau de réponse biologiquement pertinent (*cf.* paragraphe 3.4.2) la limite inférieure de la plage de RAIU admise comme cliniquement normale aux États-Unis (UCLA Health, 2020 ; MedLine Plus, 2020). Un RAIU de 8% pour une mesure à 24 heures a ainsi été défini par ces auteurs comme BMR et une approche "hybride" a été retenue. Cette dernière permet, pour des paramètres de réponse continus, d'exprimer la mesure du risque en termes de probabilité de réponse, et dans ce cas précis de définir une BMD pour laquelle on estime qu'il y a un risque supplémentaire de 10% dans la population d'avoir un RAIU de 8% ou moins.

L'inférence bayésienne est de plus en plus utilisée depuis le développement du calcul numérique. Elle est plus informative que la modélisation fréquentiste dans la mesure où l'on accède directement à une distribution de probabilité des valeurs des paramètres du modèle considéré, ce qui est utile pour l'analyse d'incertitude. Elle permet également de formaliser les hypothèses de modélisation de manière précise et est particulièrement utile quand peu d'observations sont disponibles ou quand des distributions *a priori* de valeurs plausibles de paramètres peuvent être établies sur la base de connaissances acquises antérieurement.

Au cours de leur travail, Haber *et al.* (2021) ont comparé les évaluations antérieures (qui ne tenaient pas compte des corrélations des observations, ni de la plage restreinte de la métrique de RAIU) avec ceux obtenus par approche bayésienne sur la base des diminutions de 5%, 20% et 50% de RAIU utilisées respectivement par l'EFSA (2015), Weterings *et al.* (2016) et le JECFA (2011). Les auteurs ont conclu que les résultats étaient dans tous les cas très similaires ; la principale raison de la différence entre toutes ces évaluations étant liée à la définition de le BMR plutôt qu'à la méthode de modélisation (inférence bayésienne *versus* fréquentiste).

En raison de la faible *plus-value* de l'approche bayésienne du fait de l'absence d'information sur la distribution *a priori* des paramètres de modélisation, ainsi que de la simplicité de mise en œuvre et de la facilité d'interprétation de l'approche fréquentiste par les utilisateurs de valeurs sanitaires, cette dernière a été retenue par le GT « Perchlorates ».

3.4.2. Choix de la nature du niveau de réponse (BMR)

La *benchmark dose* est une dose produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse donné (BMR) par rapport à un groupe témoin. Ce BMR peut être définie de plusieurs manières selon la nature des données et peut reposer sur :

- un pourcentage d'augmentation ou de diminution par rapport à la valeur moyenne du groupe témoin ;
- la valeur correspondant à la moyenne du groupe contrôle plus ou moins une fois l'écart type du groupe contrôle ;
- une valeur seuil, si on dispose de connaissances nécessaires pour définir un effet comme néfaste ou non ;

- un pourcentage d'augmentation ou de diminution par rapport à la probabilité d'observer un effet néfaste dans le groupe contrôle (approche dite "hybride" en cas de données continues).

Plusieurs alternatives de nature de BMR ont été identifiées par les experts du GT :

a) Pourcentage d'inhibition du captage de l'iode

Ce paramètre fait l'objet de positions différentes en fonction des organismes proposant des VTR ainsi que de la communauté scientifique. Comme montré dans le tableau 2, plusieurs valeurs de BMR ont été établies sur la base des données de Greer *et al.* (2002).

Tableau 2 : Valeurs de BMR retenues par les différents organismes ou auteurs

Organismes ou auteurs	Valeur d'inhibition du captage de l'iode pris comme niveau de BMR	Justification
JECFA (2011)	50%	Absence de sévérité de l'effet critique
EFSA (2014)	5%	Valeur de BMR par défaut prise pour les modélisations de données continues quand il n'est pas possible d'établir un BMR biologiquement pertinent
Weterings <i>et al.</i> (2016)	20%	Variabilité intra-individuelle
Santé Canada (2020)	20%	2 écarts-types

Le JECFA (2011) avait retenu une valeur de BMR de 50% de captage des iodures par la thyroïde, valeur considérée comme n'entraînant pas de conséquences sur les concentrations sériques en HT, sur la base des données cliniques chez l'adulte sain (JECFA, 2011).

Or, comme l'a souligné l'EFSA (EFSA, 2015) et comme mentionné dans l'avis de l'Anses du 26 décembre 2018 (Anses, 2018), il n'est pas possible d'exclure qu'une inhibition prolongée de 50% de captage de l'iode par la thyroïde puisse accroître le risque de goitre multinodulaire toxique. Par ailleurs, les experts du GT « Perchlorates » soulignent l'absence d'évaluation de l'impact d'une telle diminution de captage de l'iode sur des populations à risques telles que les femmes enceintes et les nouveau-nés.

En revanche, l'EFSA (EFSA, 2014) avait retenu un BMR de 5% (valeur par défaut utilisée pour la modélisation de variables continues). En effet, l'EFSA avait considéré que les processus de compensation destinés à compenser une inhibition durable du captage de l'iode par la thyroïde pourraient induire des effets à long terme, en particulier chez les populations présentant un déficit léger ou modéré en iode. Cette valeur étant une valeur par défaut, le GT « Perchlorates » s'est intéressé aux alternatives de BMR proposées dans la littérature.

Plus récemment, Weterings *et al.* (2016) ont proposé une valeur de BMR de 20% sur la base d'une analyse des données de quatre essais réalisés en 1955, 1959, 2000 et 2002 (Hare et Haigh, 1955 ; Levy *et al.*, 1959 ; Lambers *et al.*, 2000 et Greer *et al.*, 2002) dans lesquels des

mesures du captage d'iode radiomarqué (^{123}I ou ^{131}I) sur 24 heures ont été répétées chez les mêmes sujets non traités (100 sujets).

Weterings *et al.* (2016) ont conclu qu'une inhibition du captage de l'iode lors du test de RAIU ne peut être attribuée à une exposition aux ions perchlorate que si la différence par rapport à la valeur initiale de captage de l'iode dépasse 20% (75^{ème} percentile de la variabilité intra-individuelle dans la population considérée). En effet, les auteurs considèrent que des niveaux de réponse inférieurs à ce seuil peuvent s'expliquer simplement par des variations naturelles intra-individuelles du captage de l'iode.

Cependant, le GT « Perchlorates » considère que la variation d'un paramètre physiologique aura plus de conséquences si elle est considérée au niveau populationnel qu'au niveau individuel. En d'autres termes, un impact au niveau populationnel peut advenir pour une variabilité intra-populationnelle largement inférieure à la variabilité intra-individuelle (Korevaar, Tiemeier et Peeters, 2018). Le GT « Perchlorates » considère qu'il n'est pas approprié de retenir une valeur de BMR fondée sur la variabilité intra-individuelle.

En 2020, Santé Canada a également retenu un BMR de 20% fondée sur deux écarts-types (*standard deviation* ou SD) en étayant le choix de cette valeur sur le fait que 20% représentent la variation intra-individuelle de captage de l'iode établie par Weterings *et al.* (2016). Comme la valeur proposée par l'EFSA, cette valeur étant une valeur par défaut, le GT « Perchlorates » n'a pas retenu ce BMR.

Étant donné le manque de *consensus* au niveau international et du fait des critiques ci-dessus, le GT « Perchlorates » s'est attaché à rechercher une alternative de BMR, sur la base de l'ensemble des données disponibles dans la littérature.

La fonction de NIS et son caractère essentiel pour la synthèse des HT sont bien connus à travers les espèces. Cependant, les informations quantitatives sur les relations entre deux événements clés de l'AOP 54, mentionné précédemment, sont limitées. Il s'avère, de ce fait, difficile de statuer sur un pourcentage d'inhibition du captage de l'iode pouvant être considéré comme toxicologiquement pertinent et en conséquence, d'identifier un BMR robuste.

b) Approche « hybride »

Une alternative est d'identifier la dose entraînant un captage d'iode en deçà d'une certaine valeur du pourcentage de captage de l'iode dans une fraction donnée de la population.

Dans ce cas, cela suppose la connaissance d'une gamme de RAIU qualifiée comme « physiologique ». Pour des individus adultes euthyroïdiens, en dehors de la grossesse et d'une situation pathologique aiguë, une certaine gamme de RAIU est attendue, considérée à ce titre comme physiologique. Lorsque cette valeur est anormale, elle traduit un effet biologique proximal pouvant être à l'origine d'un dysfonctionnement thyroïdien. C'est à partir de la borne basse de cette gamme physiologique, que le groupe d'experts a déterminé par suite la valeur de la $\text{BMD}_{10\%L95\%}$ en partant de l'étude de Greer *et al.* (2002) (*cf.* partie 3.4.4).

Il est à noter qu'en France, il n'est pas établi de recommandation pour l'utilisation clinique des valeurs de RAIU, quelle que soit la population considérée⁸. Il n'est donc pas possible de se

⁸Cependant, de par le risque lié à l'exposition aux iodures radiomarqués et le risque de malformation pour les enfants à naître, les experts rappellent que le test de RAIU ne peut pas être réalisé chez la femme enceinte.

fonder sur une valeur reconnue au niveau national par une agence sanitaire ou des sociétés savantes telles que la Société française de médecine nucléaire (SFMN). De même, il n'existe pas de *consensus* international sur une gamme de RAIU pouvant être considérée comme physiologique, quelle que soit la population considérée.

Les experts du GT « Perchlorates » ont donc investigué les données disponibles dans la littérature scientifique *via* une recherche bibliographique dont les résultats sont disponibles en annexe 3.

La gamme physiologique de RAIU de 8 à 25% établie par l'Université de Los Angeles (*University of California of Los Angeles* ou UCLA) a été identifiée car elle est mentionnée dans la publication de Haber *et al.* (2021), mais n'a pas pu être davantage analysée par le GT⁹.

Les experts du GT « Perchlorates » ont donc analysé les publications issues de la recherche bibliographique pour déterminer la gamme de RAIU pouvant être considérée comme physiologique chez des individus euthyroïdiens, en tenant compte des facteurs de variation possibles :

- Le statut en iode des individus, dépendant notamment d'éventuelles carences ou suppléments en iode, est inconnu dans les études. Ce facteur est pourtant déterminant dans l'interprétation des résultats du test de RAIU ;
- Les résultats des études publiées peuvent être influencés par les apports alimentaires en iode, qui ont considérablement changé entre les années 1970 et nos jours, du fait de la supplémentation de certaines denrées alimentaires, tels que le sel de table ou le pain (Robertson *et al.* 1975 ; Milakovic *et al.* 2006) ;
- Il pourrait exister une différence de valeurs liée au sexe, car les femmes semblent présenter des valeurs de RAIU physiologiques légèrement supérieures à celles des hommes (González *et al.* 2008 ; Culp *et al.* 1978 ; Wassie *et al.* 1990 ; Atkins *et al.* 1971).

Malgré les origines géographiques différentes des sujets et l'ancienneté variable des études, ainsi que des facteurs étayés ci-dessus, un tri sur la base d'autres critères d'exclusion a pu être réalisé par les experts. Les critères d'exclusion retenus ont été le manque de données sur les nombres d'échantillons dans les publications ainsi que le manque d'information sur l'écart-type de la distribution des échantillons (absence des paramètres de distribution). Les publications antérieures à 1970 ont par ailleurs été exclues des résultats, pour les raisons susmentionnées relatives aux régimes alimentaires et apports en iode.

Parmi les publications identifiées, au final ne sont retenues que quatre publications (Tableau 3) : Ballal *et al.* (2017), Al-Muqbel *et al.* (2010), Gonzalez *et al.* (2008), Culp *et al.* (1978, dont les résultats des femmes et des hommes sont renseignés de manière distincte). Elles ont été sélectionnées par les experts pour leur qualité et l'exhaustivité des données disponibles.

⁹Cette gamme a fait l'objet d'une demande d'information de la part du GT « Perchlorates » à l'Université américaine, sans réponse sur l'origine des valeurs choisies.

Tableau 3 : Publications retenues dans la détermination d'une gamme de RAIU physiologique

Publication	Localisation	Nombre de sujets (et sexe)	Âge moyen des individus (et étendue)	Statut thyroïdien	Gamme physiologique de RAIU (en %)	Moyenne de RAIU dans l'étude (en %)	Écart-type (en %)
Ballal et al. 2017	Inde	110 (56 hommes, 54 femmes)	38 (18-88)	Euthyroïdiens UIE _{moy} ¹⁰ = 9 µg.dL ⁻¹ (range : 6,0 - 12,8)	7 - 18	12,75	5,51
Al-Muqbel et al. 2010	Jordanie	102 (25 hommes, 77 femmes)	42 (17-72)	Euthyroïdiens Pathologie thyroïdienne suspectée avant tests	2 - 56	15	7
Gonzalez et al. 2008	Chili	105 (52 hommes, 53 femmes)	45 (20-68)	Euthyroïdiens Examen clinique et physiologique (TSH et anticorps anti-TPO)	6,5 – 30,1	16,2	4,8
Culp et al. 1978	USA	25 hommes	30 (18-69)	Sujets sans antécédents de pathologie thyroïdienne mais pas de mesures d'HT	11 - 23	15,9	3,1
		28 femmes			13 - 32	21,2	4,9

Pour chacune des publications retenues, une distribution lognormale des RAIU est calculée à partir des valeurs de moyennes et écart-types publiés.

À partir de chacune de ces distributions, un tirage aléatoire permettant de créer numériquement des valeurs individuelles équivalentes en nombre à celles des publications retenues est réalisé. Les échantillons obtenus à partir de chaque publication sont ensuite poolés donnant un jeu de 370 données. Il est procédé à un ajustement de ce jeu de données pour en tirer une distribution lognormale, d'où sont extraits la moyenne (15,18%) et l'écart-type (6,60%).

¹⁰ UIE : *Urinary Iodine Estimation* (valeur de référence OMS = 10 µg.dL⁻¹)

La valeur basse de RAIU ($RAIU_{seuil}$) est fixée à 1 écart-type de la moyenne¹¹, soit 9,1%. Cette valeur a par suite été utilisée comme valeur seuil pour la dichotomisation des données (cf. partie suivante 3.4.3).

Toutefois, plusieurs incertitudes liées aux études utilisées ont été notées par le GT :

- Malgré le nombre élevé d'études initialement identifiées, peu de publications sont utilisables pour le calcul du $RAIU_{seuil}$;
- Les populations dans ces études, bien qu'euthyroïdiennes cliniquement, sont assez hétérogènes en termes d'ethnicité, d'âge, voire de statut thyroïdien exact (certaines présentent juste une absence de pathologie thyroïdienne tandis que d'autres ont présenté des explorations biologiques poussées) ;
- Les données individuelles ont dû être générées numériquement (dans le cas présent à partir d'une distribution lognormale).

Par ailleurs, une approche alternative pour déterminer une gamme de RAIU physiologique à partir des quatre publications retenues (i.e. : méta-analyse) a été explorée et a conduit à des résultats similaires.

3.4.3. Dichotomisation des données

Contrairement au logiciel BMDS de l'US EPA, le logiciel PROAST^{web}¹² v70.1 ne permet pas d'utiliser directement une approche hybride sur des données continues. Les données de Greer *et al.* (2002) à 24h - J14 pour les doses non nulles et à 24h - J0 pour la dose nulle sont de ce fait dichotomisées.

Ainsi, pour chaque dose, les données de RAIU sont ajustées à une distribution normale. Le pourcentage de cette distribution ayant un RAIU inférieur au seuil de 9,1% est alors calculé.

Enfin, un nombre de sujets par dose, avec un RAIU inférieur au seuil, est calculé en multipliant le nombre d'échantillons par dose par le pourcentage précédemment calculé. Ce nombre est arrondi à l'entier le plus proche.

¹¹ Une modélisation BMD avec une borne basse de RAIU égale à la moyenne moins deux écart-types (i.e. : 3%) a également été envisagée. Cependant, la dichotomisation des données de Greer *et al.*, 2002 en tenant compte d'un seuil de 3% conduit à une courbe peu propice à une modélisation BMD (effectif de 0, 0, 0, 1 et 1 individu aux doses de 0, 0,007, 0,02, 0,1 et 0,5 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ respectivement) conduisant à une très forte incertitude (rapport BMD/BMDL de l'ordre de 30).

¹² PROAST^{web} (RIVM) : <https://proastweb.rivm.nl>

Les calculs, par dose, ont été regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Dichotomisation des données de Greer *et al.* (2002) en fonction de la probabilité de RAIU inférieur à 9,1%

Dose (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Loi normale		Probabilité RAIU inférieur à 9,1%	Nombre de sujets	Nombre de sujets avec RAIU < 9,1% (arrondis à l'entier le plus proche)
	moyenne	écart-type			
0	moyenne	0,1961	0,0429	37	1,6 (2)
	écart-type	0,0611			
0,007	moyenne	0,1646	0,0317	7	0,2 (0)
	écart-type	0,0396			
0,02	moyenne	0,1522	0,0262	10	0,3 (0)
	écart-type	0,0315			
0,1	moyenne	0,1097	0,3476	10	3,5 (4)
	écart-type	0,0477			
0,5	moyenne	0,0690	0,7951	10	7,9 (8)
	écart-type	0,0267			

L'une des incertitudes liées à ces calculs est due au faible nombre d'individus par dose. Parmi les autres incertitudes, il est possible de noter la génération numérique des échantillons, ainsi que les hypothèses retenues quant au type de distribution.

3.4.4. Calcul de la BMD et BMD_{10%}L_{95%}

Par la suite, la BMD et la BMD_{10%}L_{95%} pour ce scénario, ont été calculées en considérant un excès de risque (extra-risque) de dépasser le seuil de 10%, ce qui est classiquement utilisé pour les données quantales, recommandé par les lignes directrices tant EFSA que Anses, et utilisé par Haber *et al.* (2021). Aucune donnée expérimentale n'a permis d'affiner cette valeur.

En outre, choisir un pourcentage plus faible que 10% alors que le nombre d'échantillons par dose est en moyenne de 10, reviendrait à considérer un unique échantillon comme statistiquement représentatif d'un évènement. Or, il n'est pas possible d'extrapoler à partir d'un unique évènement.

Le logiciel PROAST_{web} (v70.1) proposé par le RIVM, équivalent de la version PROAST disponible sur le site de l'EFSA¹³ a été utilisé pour ces calculs.

À partir du nombre de sujets ayant un RAIU inférieur à la borne basse de 9,1% pour chaque dose de perchlorate reçue, le logiciel PROAST_{web} v70.1 donne les résultats suivants pour un excès de risque de 10% (Tableau 5).

¹³ EFSA : <https://r4eu.efsa.europa.eu/app/bmd>

Tableau 5 : Comparaison des résultats des modèles lors de l'utilisation du logiciel PROAST RIVM (v70.1)

Modèle	BMD _{10%} L _{95%}	BMD	BMDU	loglik	AIC
<i>full</i>	NA	NA	NA	-19,51	49,02
<i>two.stage</i>	0,0195	0,0325	0,0591	-21,30	48,60
<i>log.logist</i>	0,0136	0,0435	0,0963	-20,87	47,74
<i>Weibull</i>	0,0097	0,0406	0,1070	-21,24	48,48
<i>log.probit</i>	0,0152	0,0443	0,0933	-20,69	47,38
<i>gamma</i>	0,0097	0,0439	0,1060	-21,19	48,38
<i>LVM: Expon. m3-</i>	0,0065	0,0366	0,1220	-21,60	49,20
<i>LVM: Hill m3-</i>	0,0065	0,0366	0,1220	-21,60	49,20

Le meilleur ajustement, qui se traduit par le maximum de vraisemblance le plus élevé (et ici l'indice d'Akaike (AIC) le plus faible) est obtenu avec un modèle « log-Probit ». L'excès de risque retenu (BMR hybride) est de 10%, il tient compte de la variabilité du test expérimental, du faible nombre de sujets dans les groupes testés et du caractère précoce de l'effet observé.

La BMD correspondante est de 0,0443 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (BMD_{10%}L_{95%}) à 0,0152 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (Tableau 5).

Ces résultats répondent au « Guide d'élaboration des VTR » de l'Anses (Anses, 2017) :

- BMD et BMDL issues du modèle qui s'adapte le mieux aux données expérimentales ;
- Intervalle des valeurs des BMD et BMDL issues des différents modèles inférieurs à 10 ;
- Rapport BMD/BMDL issu du modèle log-Probit inférieur à 3.

3.5. VTR

3.5.1. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la BMD_{10%}L_{95%} susmentionnée, issue de l'étude de Greer *et al.* (2002), a été effectué en appliquant les facteurs d'incertitudes suivants (Anses, 2017) :

- **Variabilité inter-espèce (UF_A) : 1.**

La valeur de 1 peut être utilisée pour calculer la VTR car l'étude de Greer *et al.* (2002) a été réalisée chez l'Homme.

- **Variabilité inter-individuelle (UF_H) : 10.**

Outre les divergences de valeurs de BMR retenues par les différents organismes proposant des VTR (JECFA 2011 ; EFSA 2014) et auteurs (Weterings *et al.* 2016), il est important de rappeler tout d'abord que l'étude de Greer *et al.* (2002) a été réalisée chez des volontaires sains et que tous les phénomènes de compensation observables ne seront pas forcément les mêmes pour tous les individus et pour des expositions plus longues.

Les experts du GT « Perchlorates » soulignent que les données humaines sont en faveur de l'existence de populations sensibles aux effets toxiques thyroïdiens des ions perchlorate telles que les femmes enceintes. Ces populations sensibles pourraient présenter des valeurs différentes de RAIU. Le manque de données sur le RAIU de ces populations sensibles induit également une incertitude. Le facteur d'incertitude pour la variabilité inter-individuelle de 10 est donc justifié.

- **Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 1.**

L'inhibition du captage de l'iode observée intervient relativement rapidement après le début de l'exposition dans l'étude de Greer *et al.* (2002) et ne varie que très légèrement à mesure que l'exposition se poursuit. Ces données résultent d'une étude d'exposition subaiguë, mais la cinétique de l'ion perchlorate et le mécanisme d'action indiquent que les risques de bioaccumulation des ions perchlorates et/ou de cumul d'effet sont peu probables.

- **Utilisation d'un NOAEL/C (UF_{BL}) : 1**

La valeur de 1 peut être utilisée car l'étude clé permet d'utiliser une BMD_{10%}L_{95%}.

- **Insuffisance des données (UF_D) : 1.**

L'UF_D rend compte de l'insuffisance quantitative et/ou qualitative des données disponibles pour l'évaluation des dangers et/ou de la sévérité de l'effet critique retenu. La faiblesse de la littérature scientifique en termes d'études utilisables pour élaborer une VTR, pourrait militer en faveur d'un UF_D supérieur à 1. Cependant ici, la sévérité de l'effet critique est très faible, puisque ce n'est pas un effet délétère mais un effet précoce. En outre, les données humaines et animales concernant les effets des ions perchlorate sont en général cohérentes.

Un facteur d'incertitude global de 10 est donc utilisé pour l'élaboration de la VTR.

3.5.2. Proposition de VTR chronique par voie orale

$$\text{VTR} = \text{BMD}_{10\%}\text{L}_{95\%} / \text{UF} = 0,0152 / 10 = 0,00152 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1} \approx 1,5 \text{ } \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$$

3.5.3. Niveau de confiance

Le niveau de confiance global **moyen** a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen**

Les données humaines disponibles sur les effets sur la santé des ions perchlorates, en particulier leurs effets thyroïdiens sont assez nombreux. Malgré leur nombre, la qualité des études ou la divergence entre les résultats de certaines d'entre elles (*cf.* avis Anses 2012, avis Anses 2014, avis Anses 2018), ne permettent pas de caractériser un effet critique en aval de l'inhibition du captage de l'iode. Concernant les données animales, le rat est un bon modèle qualitatif pour les effets des ions perchlorate sur la fonction thyroïdienne, mais s'avère un mauvais modèle quantitatif en raison de différences inter-espèces de la physiologie thyroïdienne (Anses 2011).

- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et mode d'action : **moyen**.

L'effet critique retenu est une inhibition du captage de l'iode par la thyroïde, ce qui représente un effet biologique précoce en amont d'une altération de la fonction thyroïdienne. Cependant, comme indiqué précédemment, les données humaines disponibles, même si elles convergent pour identifier la thyroïde comme l'organe-cible des ions perchlorate, ne permettent pas de caractériser un effet critique en aval de l'inhibition du captage de l'iode.

Malgré l'existence d'une voie de signalisation toxicologique menant à un effet néfaste (AOP) validée, entre un événement initiateur « inhibition du captage de l'iode » et des « défauts cognitifs chez l'enfant » (AOP 54) (Rolaki *et al.* 2019), le GT perchlorates considère que certains événements de cette AOP sont non mesurés et difficilement quantifiables dans l'état actuel des techniques utilisées. Le niveau de confiance ne peut donc pas être maximal.

- Niveau de confiance dans le choix de l'étude clé : **moyen**.

Il n'existe que très peu d'études susceptibles d'être utilisées pour le calcul de la VTR, ce qui ne permet pas de juger de la qualité de la réponse apportée. Celle de Greer *et al.* (2002) est de bonne qualité. Sa principale limite est qu'elle porte sur des volontaires sains (du fait des contraintes associées au test de RAIU) qui ne sont pas une population particulièrement sensible aux effets néfastes des ions perchlorate sur la fonction thyroïdienne.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **fort**.

Les données utilisées sont numériquement adaptées au calcul de BMDL avec une incertitude (au niveau calcul) faible. En outre des comparaisons de méthodes de calcul (méthode bayésienne, BMD sur données continues) ont toutes donné des résultats du même ordre de grandeur.

3.6. Conclusions et recommandations du GT « Perchlorates » et du CES « VSR »

Les experts du GT « Perchlorates » et du CES « VSR », à l'instar de nombreux organismes ou auteurs, ont considéré que les résultats de l'étude de Greer *et al.* (2002) se prêtent bien à l'utilisation d'une approche BMD, afin d'élaborer une VTR pour les ions perchlorate plus pertinente que celle obtenue avec l'approche NO(A)EL.

En raison de l'absence d'information sur la distribution *a priori* des paramètres de modélisation, ainsi que de la simplicité de mise en œuvre et de la facilité d'interprétation de l'approche fréquentiste par les utilisateurs de valeurs sanitaires, cette dernière a été retenue par le GT, contrairement à Haber *et al.* (2021) qui a utilisé une approche bayésienne.

S'agissant du BMR, les experts reconnaissent l'intérêt de l'approche hybride proposée par Haber *et al.* (2021), fondée sur l'excès de risque d'avoir un RAIU inférieur à une valeur donnée. La borne basse de RAIU retenue par Haber *et al.* (2021) étant non documentée, les experts du GT « Perchlorates » ont mené une recherche bibliographique et fixé la valeur de borne basse à 9,1% de RAIU.

Sur la base des approches et valeurs de paramètres retenues susmentionnées, le GT « Perchlorates » a calculé une nouvelle valeur de $BMD_{10\%L_{95\%}}$ à $15,2 \mu\text{g kg p.c.}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ et élaboré une VTR de $1,5 \mu\text{g kg p.c.}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour les ions perchlorate.

Afin d'envisager une révision de cette VTR et d'élaborer une nouvelle valeur sur la base des effets néfastes des ions perchlorate en aval de l'inhibition du captage de l'iode (notamment sur le neurodéveloppement de l'enfant), le GT « Perchlorates » et le CES « VSR » rappellent qu'il serait nécessaire de s'appuyer sur les données d'études épidémiologiques :

- menées dans des cohortes mère-enfant en population générale, en incluant notamment des zones géographiques où l'exposition aux ions perchlorate est avérée ;
- recueillant des échantillons biologiques avec un protocole permettant de refléter une exposition aux ions perchlorate ainsi que l'apport en iode et la fonction thyroïdienne de la mère du nouveau-né et du nourrisson ;
- suivant le neurodéveloppement des enfants jusqu'à 6 ans au moins à l'aide de tests neuropsychologiques conduits par des professionnels de santé.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du GT « Perchlorates » et du CES « Valeurs sanitaires de référence » qui portent sur la proposition d'une VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate, dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 6 ci-après.

Tableau 6 : VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate

Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTR
Inhibition du captage d'ions iodures radiomarqués par la thyroïde Greer <i>et al.</i> (2002)	BMD _{10%} L _{95%} = 0,0152 mg kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	10 UF _A : 1 UF _H : 10 UF _{L/B} : 1 UF _S : 1 UF _D : 1	VTR = 1,5 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹
			Niveau de confiance Moyen

UF_A : Variabilité inter-espèces (toxicocinétique/toxicodynamie), UF_H : Variabilité inter-individuelle (toxicocinétique/toxicodynamie), UF_{L/B} : Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL/C ou d'un NOAEL/C, UF_S : Transposition d'une exposition subchronique à chronique, UF_D : Suffisance des données (en qualité et en quantité)

L'Agence rappelle que l'effet critique retenu correspond, à défaut de données plus adaptées, à l'inhibition du captage de l'iode. Elle souligne le besoin d'acquisition de connaissances pour envisager la révision de cette VTR sur la base des effets néfastes des ions perchlorate en aval de cette inhibition, exprimé ci-dessus et dans le premier livrable de la saisine qui fait l'objet de l'avis du 16 mars 2021 (Anses, 2021), ainsi que dans les travaux précédents de l'Agence.

En outre, l'Agence signale également que tant que des études de qualité suffisantes pour répondre à ces besoins ne seront pas disponibles, elle se réserve le droit de considérer comme non recevable toute prochaine demande d'expertise sur l'opportunité de la révision de la VTR liée aux ions perchlorate.

Roger Genet

MOTS-CLÉS

Perchlorates, ions, valeur toxicologique de référence, benchmark dose.

Perchlorates, ions, toxicological reference value, benchmark dose.

BIBLIOGRAPHIE

- Al-Muqbel KM, Tashtoush RM. 2010. "Patterns of thyroid radioiodine uptake: Jordanian experience " *J Nucl Med Technol*. Mar;38(1):32-6. doi: 10.2967/jnmt.109.069146. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20159926.
- Anses. 2011. "Avis du 18 juillet 2011 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2011-SA-0024) ". Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2012. "Avis du 20 juillet 2012 relatif aux études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne dans des populations spécifiques (saisine 2011-SA-0119) ". Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2014. "Avis du 8 avril 2014 relatif à la présence d'ions perchlorate dans le lait infantile et dans l'eau destinée à la consommation humaine en France (saisines n° 2011-SA-0208 et n° 2011-SA-0336) ". Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2017. "Valeurs toxicologiques de référence (VTR) Guide d'élaboration de VTR de l'Anses". Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2018. "Avis du 26 décembre 2018 relatif à la « Pertinence de la ré-évaluation de la valeur guide pour les ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine » (saisines n° 2016-SA-0155 et 2017-SA-0170) ". Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Atkins HL. 1971. "Technetium-99m pertechnetate uptake and scanning in the evaluation of thyroid function." *Semin Nucl Med*. Jul;1(3):345-55. doi: 10.1016/s0001-2998(71)80007-7. PMID: 4329842.
- Ballal S, Soundararajan R, Bal C. 2017. "Re-establishment of normal radioactive iodine uptake reference range in the era of universal salt iodization in the Indian population." *Indian J Med Res*. Mar;145(3):358-364. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1158_14. PMID: 28749399; PMCID: PMC5555065.
- Braverman, L. E., E. N. Pearce, X. He, S. Pino, M. Seeley, B. Beck, B. Magnani, B. C. Blount, et A. Firek. 2006. "Effects of six months of daily low-dose perchlorate exposure on thyroid function in healthy volunteers." *J Clin Endocrinol Metab* 91 (7):2721-4. doi: 10.1210/jc.2006-0184.

- Bruce, G. M., L. M. Corey, E. N. Pearce, L. E. Braverman et R. C. Pleus. 2018. "Determination of Thresholds of Radioactive Iodine Uptake Response With Clinical Exposure to Perchlorate: A Pooled Analysis." *Journal of occupational and environmental medicine* 60(4), e199–e206.
- Culp WC, Huskison WT. 1978. Changing normal values for thyroid uptake of radioactive iodine. *South Med J.* Jun;71(6):674-6. doi: 10.1097/00007611-197806000-00021. PMID: 663699.
- EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2014. *Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables.* EFSA Journal 2014;12(10):3869, 117 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3869.
- Gonzalez E. P., Carmona C. R., Araya Q. A. V. et al. 2008. "Normal ¹³¹Iodine uptake values at 2 and 24 hours". *Rev. méd. Chile.* 136, 10, pp.1288-1293. ISSN 0034-9887. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008001000008>.
- Greer, M. A., G. Goodman, R. C. Pleus et S. E. Greer. 2002. "Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans." *Environmental health perspectives* 110(9), 927–937. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110927>
- Haber, L. T., R. S. Schoeny et B. C. Allen. 2021. "Impact of updated BMD modeling methods on perchlorate and chlorate assessments of human health hazard." *Toxicology letters* 340, 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.01.001>
- Hare EH et Haigh CP. Variations in the iodine avidity of the normal human thyroid as measured by the 24-hour ¹³¹I uptake. *Clin Sci.* 1955 Aug;14(3):441-9. PMID: 13250770.
- IPCS (International Program on Chemical Safety), 2010. "Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment." World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.
- JECFA. 2011. "Safety evaluation of certain contaminants in food." FAO JECFA monographs 8, dans WHO Food Additives Series 63 : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture / Organisation mondiale de la santé
- Korevaar TIM, Tiemeier H, Peeters RP. Clinical associations of maternal thyroid function with foetal brain development: Epidemiological interpretation and overview of available evidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Aug;89(2):129-138. doi: 10.1111/cen.13724. Epub 2018 May 16. PMID: 29693263.
- Lambers AC, Koppeschaar HPF, van Isselt JW, Slob W, Schothorst RC, Mensinga TjT, Meulenbelt J. 2000. "The effect of nitrate on the thyroid gland function in healthy volunteers in a 4-week oral toxicity study." Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). The Netherlands Document number : RIVM report 235802015.
- Lawrence, J. E., S. H. Lamm, S. Pino, K. Richman et L. E. Braverman. 2000. "The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function." *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 10(8), 659–663. <https://doi.org/10.1089/10507250050137734>

- Lawrence, J., S. Lamm et L. E. Braverman. 2001. "Low dose perchlorate (3 mg daily) and thyroid function." *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 11(3), 295. <https://doi.org/10.1089/105072501750159796>
- Levy RP, Caughey P et Turell D. Daily variations in the thyroidal uptake of I 131 in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959 Jun;19(6):632-7. doi: 10.1210/jcem-19-6-632. PMID: 13654494.
- Medline Plus, 2020. Radioactive Iodine Uptake. <https://medlineplus.gov/ency/article/003689.htm>
- Milakovic, M., Berg, G., Eggertsen, R., & Nyström, E. 2006. "Effect of lifelong iodine supplementation on thyroid 131-I uptake: a decrease in uptake in euthyroid but not hyperthyroid individuals compared to observations 50 years ago." *European journal of clinical nutrition*, 60(2), 210–213. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602290>
- OEHHA. 2015. *Public health goal : Perchlorate in drinking water*. Office of environmental health hazard assessment.
- OMS. 2016. *Perchlorate in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality*. Organisation mondiale de la santé.
- Robertson, J. S., Nolan, N. G., Wahner, H. W., & McConahey, W. M. 1975. "Thyroid radioiodine uptakes and scans in euthyroid patients." *Mayo Clinic proceedings*, 50(2), 79–84.
- Rolaki, A., Pistollato, F., Munn, S., & Bal-Price, A.I. 2019. "Adverse Outcome Pathway on inhibition of Na⁺/I⁻ symporter (NIS) leads to learning and memory impairment", OECD Series on Adverse Outcome Pathways, n° 14, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/7ca86a34-en>.
- Santé Canada. 2020. Valeur préliminaire pour le perchlorate dans l'eau potable – Résumé technique <https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/vie-saine/valeur-preliminaire-perchlorate.html>
- Steinmaus, C., M. Pearl, M. Kharrazi, et al. 2016. "Thyroid Hormones and Moderate Exposure to Perchlorate during Pregnancy in Women in Southern California." *Environ Health Perspect* 124 (6):861-7. doi: 10.1289/ehp.1409614.
- UCLA Health. 2020. "Radioactive Iodine Uptake Test." <https://www.uclahealth.org/endocrine-center/radioactive-iodine-uptake-test>
- US EPA. 2005. *Perchlorate and perchlorate salts*. Dans Integrated Risk Information System. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2019a. *Proposed Approaches to Inform the Derivation of a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water*. Volume I, May 2019. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2019b. *Proposed Approaches to Inform the Derivation of a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water – BBDR Modeling*. Volume II Appendix A, May 2019. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2019c. *Proposed Approaches to Inform the Derivation of a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water*. Volume III Appendices B-J, May 2019. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.

US EPA. 2019d. *Technical Support Document : Deriving a Maximum Contaminant Level Goal for Perchlorate in Drinking Water*. Volume III Appendices B-J, May 2019. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.

Wassie E, Abdulkadir J. 1990. "Normal thyroid function values in Ethiopians". *Ethiop Med J*. Jul;28(3):139-43. Erratum in: *Ethiop Med J*. Oct;28(4):207. PMID: 2209581.

Weterings, P. J., C. Loftus et T. A. Lewandowski. 2016. "Derivation of the critical effect size/benchmark response for the dose-response analysis of the uptake of radioactive iodine in the human thyroid." *Toxicology letters* 257, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.06.004>

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la « Pertinence de la ré-évaluation de la VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate ». (Saisine 2019-SA-0116). Maisons-Alfort : Anses, 38 p.

ANNEXE 1 – INTERVENANTS

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « GT PERCHLORATES » (SECOND LIVRABLE)

Président

M. Nicolas CHEVALIER – Médecin endocrinologue, CHU de Nice – Compétences : Endocrinologie, spécialiste de la thyroïde, épidémiologiste clinicien.

Membres

M. Laurent BODIN – Ingénieur chercheur, Commissariat à l'énergie atomique (CEA) – Compétences : Modélisation PB-PK, toxicologie fondamentale et clinique.

M. Jean-Baptiste FINI – CNRS, Muséum National d'Histoire Naturel (MNHN) – Compétences : Perturbateurs endocriniens, thyroïde, écotoxicologie, reproduction, tests.

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, Santé au travail - Santé environnementale.

M. Michel JOYEUX – Retraité, Docteur en Médecine, Docteur en Sciences - Compétences : Médecine, toxicologie, évaluation quantitative du risque sanitaire, méthodes d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnement.

M. Michel LAURENTIE – Directeur de recherche, Anses (Laboratoire de Fougères) – Compétences : Modélisation PB-PK, méthodologie, biostatistiques, statistiques.

Mme Marion MORTAMAS – Vétérinaire, chercheur postdoctoral, Inserm Occitanie Méditerranée - Compétences : Épidémiologie, épidémiologie environnementale, statistiques.

Mme Isabelle OLIVER-PETIT – Médecin pédiatre endocrinologue, CHU Toulouse - Compétences : Pédiatrie, endocrinologie, pathologies de la thyroïde nouveau-né et enfant.

M. Alain-Claude ROUDOT - Université de Bretagne Occidentale, Professeur des universités. Modélisation mathématique et expologie

Mme Catherine VIGUIÉ – Vétérinaire, directrice de Recherche, INRAE – Compétences : Toxicologie, perturbateurs endocriniens, thyroïde, biologie de la reproduction.

M. Jean-Louis WÉMEAU – Professeur émérite d'endocrinologie, Médecin endocrinologue, CHU Lille, Membre titulaire de l'Académie de Médecine - Compétences : Médecine interne, endocrinologie, thyroïde, symporteur de l'iode, perturbateurs endocriniens, perchlorates.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent avis ont été suivis et adoptés par le CES « VSR » (2021 2023) suivant :

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » (CES VSR) (2021-2023)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail Corrèze – Compétences : Médecine du travail, toxicologie.

Vice-président

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : Médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, neurotoxicologie, écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques.

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires.

Mme Céline BOTINEAU - Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : Hygiène industrielle, chimie, évaluation des risques.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : Épidémiologie.

M. François CLINARD - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires.

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité.

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens.

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, Santé au travail - Santé environnementale.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : Médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale.

M. Kevin HOGVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie in vitro.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : Épidémiologie des risques professionnels.

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, toxicologie analytique, immunité innée, reprotoxicité.

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, perturbateurs endocriniens, pathologies des fonctions et des organes de la reproduction.

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE.

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles.

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale.

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie.

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité.

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique.

Les travaux ont, avant leur validation par le CES « VSR » (2021-2023), été présentés aux CES suivants :

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EVALUATION DES RISQUES PHYSICO-CHIMIQUES LIES AUX ALIMENTS » (CES ERCA) (2018-2023)

Président

M. Bruno LE BIZEC - Professeur des universités - compétences en chimie analytique.

Vice-président

M. Fabrice NESSLANY- Directeur de laboratoire - compétences en toxicologie.

Membres

M. Claude ATGIE – Professeur des universités – compétences en toxicologie.

M. Pierre-Marie BADOT - Professeur des universités – compétences en transfert de contaminants et écotoxicologie.

Mme Marie-Yasmine DECHRAOUI BOTTEIN – Chercheuse en toxicologie environnementale – compétences en biotoxines marines.

Mme Martine CLAUW - Professeur des universités - compétences en toxicologie.

M. Nicolas DELCOURT – Maître de conférences des universités, pharmacien hospitalier – compétences en biochimie et toxicologie clinique.

Mme Christine DEMEILLIERS – Maître de conférences des universités – compétences en toxicologie.

M. Erwan ENGEL – Directeur de recherche – compétences en chimie analytique.

M. Jérôme GAY- QUEHEILLARD - Maître de conférences des universités - compétences en impacts digestifs, métabolisme, immunité ; impacts des pesticides sur la santé.

M. Petru JITARU – Responsable de Laboratoire – Compétences en chimie analytique.

Mme Sonia KHIER – Maitresse de conférences des universités – compétences en pharmacocinétique.

Mme Emilie LANCE – Maître de conférences des universités – compétences en écotoxicologie et cyanotoxines.

Mme Caroline LANIER – Maître de conférences des universités – compétences en évaluation des risques sanitaires liés à l'environnement et l'alimentation.

M. Ludovic LE HEGARAT – Responsable de laboratoire – compétences en toxicologie.

M. Nicolas LOISEAU – Chargé de recherche – compétences en toxicologie.

M. David MAKOWSKI – Directeur de recherche – compétences en statistiques, modélisation.

M. Eric MARCHIONI - Professeur des universités - compétences en chimie analytique.

M. Jean-François MASFARAUD – Maître de conférences des universités – compétences en transfert de contaminants et écotoxicologie.

M. César MATTEI - Maître de conférences des universités - compétences en toxicologie.

M. Alain-Claude ROUDOT - Professeur des universités - compétences en modélisation mathématique, expologie.

M. Yann SIVRY – Maître de conférences des universités – compétences en chimie analytique

Mme Paule VASSEUR - Professeur émérite - compétences en toxicologie.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EAUX » (2021-2023)

Président

M. Gilles BORNERT - Chef de service, Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Compétences : Microbiologie, réglementation, situations dégradées, *water defense*.

Vice-président

M. Jean-François HUMBERT - Directeur de recherche / Docteur habilité à diriger des recherches - UMR BIOENCO, INRAE, Paris - Compétences : Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

Mme Anne TOGOLA - Chef de projet de recherche, BRGM - Compétences : Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

Membres

M. Jean BARON - Responsable de département / Ingénieur de recherche, Eau de Paris - Compétences : Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filiales de traitement), corrosion.

M. Jean-Luc BOUDENNE - Professeur - Université Aix-Marseille - Laboratoire Chimie de l'environnement - Compétences : Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux.

M. Nicolas CIMETIÈRE - Enseignant chercheur - École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes - Compétences : Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Christophe DAGOT - Université de Limoges - UMR Inserm 1092, RESINFIT – Compétences : Antibiorésistance : intégrons - génie des procédés - Qualité des effluents (antibiotiques et bactéries résistantes).

Mme Sabine DENOOZ – Expert process et qualité de l'eau – La société wallonne des eaux – Compétences : Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), PGSSE, expertise technique.

Mme Isabelle DUBLINEAU - Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme / Docteur habilité à diriger des recherches - IRSN, Fontenay-aux-Roses – Compétences : Toxicologie, radioéléments.

M. Frédéric FEDER – Directeur de l'unité « Recyclage et risque » – CIRAD – Compétences : Géochimie, transfert des contaminants eau/sol/plante, évaluation des risques environnementaux, analyses des eaux, sols et végétaux, reuse, REUT.

M. Matthieu FOURNIER – Maître de conférences, HDR en Géosciences – Université Rouen Normandie – Compétences : Hydrogéologie, hydrologie, EDCH, transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement, modélisation, risques sanitaires.

M. Stéphane GARNAUD-CORBEL - Chargé de mission recherche « Eau, biodiversité et aménagement urbain » - Office français de la biodiversité (OFB) – Compétences : Assainissement, gestion intégrée des eaux pluviales, traitement des boues, utilisation d'eaux non conventionnelles.

Mme Nathalie GARREC – Ingénieur recherche et expertise – CSTB – Compétences : Microbiologie des eaux alternatives/légionelles, pathogènes opportunistes, efficacités des biocides.

M. Johnny GASPÉRI - Chercheur - Université Gustave Eiffel - Compétences : Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur – CEREGE, Aix en Provence – Compétences : Hydrogéologie, ressources en eaux, transfert de contaminants dans les nappes, modélisation, recharge.

M. Jean-Louis GONZALEZ - Chercheur HDR - IFREMER - Compétences : Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Olivier HORNER - Directeur de la recherche et de l'innovation – EPF - Compétences : Chimie de l'eau, traitement des eaux.

M. Michel JOYEUX – Retraité, Docteur en Médecine, Docteur en Sciences - Compétences : Médecine, toxicologie, évaluation quantitative du risque sanitaire, méthodes d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnement.

M. Jérôme LABANOWSKI - Université de Poitiers - UMR CNRS 7285 IC2MP - École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers - Compétences : Qualité des effluents, biofilm en rivière, sédiments, devenir des contaminants effluents-rivière.

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Chef de projet en métrologie – LNE, Paris – Compétences : Métrologie, chimie analytique, micropolluants, ultratracés, QA/QC.

Mme Françoise LUCAS – Enseignant-Chercheur Université Paris-Est Créteil – Compétences : Virologie, écologie microbienne, indicateurs de contamination fécale, bactériophages, mycobactéries, virus entériques, eaux usées et pluviales.

M. Christophe MECHOUK – Chef de division « Études et construction » – Service de l'eau de la ville de Lausanne - Compétences : Ingénierie de l'eau (eau potable, eaux usées, eau de process, piscine), traitement de l'eau (procédés), physico-chimie et microbiologie de l'eau, micropolluants.

M. Laurent MOULIN - Responsable du département recherche et développement - Eau de Paris - Compétences : Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Damien MOULY – Epidémiologiste, responsable d'unité, en charge de surveillance des épidémies d'origine hydrique – Santé Publique France – Compétences : Risques infectieux, risques chimiques, PGSSE, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, expologie, surveillance, alerte.

Mme Fabienne PETIT - Enseignant chercheur / Professeur - Université de Rouen / UMR CNRS M2C - Compétences : Écologie microbienne.

Mme Catherine QUIBLIER – Maître de Conférences Université Paris Diderot - HDR, Museum National d'Histoire Naturelle – Compétences : Écologie et toxicité des cyanobactéries planctoniques et benthiques, surveillance.

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Enseignante chercheuse en hydrogéologie – EHESP - Compétences : Hydrogéologie, hydrologie, transferts des contaminants, périmètres de protection de captage, PGSSE.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand - Compétences : Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Michèle TREMBLAY - Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses - Institut de santé publique du Québec / Direction de santé publique de Montréal - Compétences : Santé travail, microbiologie de l'eau.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Karine ANGELI – Coordinateur d'études et d'appui scientifique en toxicologie – Unité d'évaluation des substances chimiques, Direction de l'évaluation des risques - Anses

M. Nicolas FARION – Chargé de projets scientifiques et techniques – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau, Direction de l'évaluation des risques – Anses

Contribution scientifique

Mme Éléonore NEY – Chef de l'Unité d'évaluation des risques liés à l'eau, Direction de l'évaluation des risques - Anses

Mme. Cécile MICHEL – Chef de l'Unité d'évaluation des substances chimiques, Direction de l'évaluation des risques – Anses

Mme. Aurélie MATHIEU-HUART – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des substances chimiques, Direction de l'évaluation des risques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ – Direction de l'évaluation des risques - Anses

ANNEXE 2 - SIGLES ET ABREVIATIONS

AIC : *Akaike information criterion* (critère d'information d'Akaike)

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOP : *Adverse Outcome Pathway* (voie de signalisation toxicologique menant à des effets adverses)

ATSDR : *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (USA)

ARS : Agence régionale de santé

BBDR : *Biologically based dose response* (Dose-réponse biologique)

BMD : *Benchmark dose*

BMDxLy : Limite inférieure de l'intervalle de confiance à y% de la benchmark dose associée à x%

BMR : *Benchmark response*

BMDS : *BMD software*

BMDU : Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la BMD

CES : Comité d'experts spécialisé

DGS : Direction générale de la santé

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

EAT : Étude de l'alimentation totale

EDCH : Eau destinée à la consommation humaine

EFSA : *European Food Safety Authority* (Autorité européenne de sécurité des aliments)

ERS : Évaluation des risques sanitaires

GT ERS EDCH : Groupe de travail portant sur l'Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine

fT4 : Free thyroxine (Thyroxine libre)

GT : Groupe de travail

HT : Hormone(s) thyroïdienne(s)

InVS : Institut de veille sanitaire

IPCS : *International programme on chemical safety* (Programme international sur la sécurité des substances chimiques ou PISSC)

JECFA : *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*

NIS : *Sodium/Iodide symporter* (Symporteur sodium / iodure)

NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level* (Dose sans effet néfaste observé)

OCDE : Organisation de coopération et de développement

OEHHA : *Office of Environmental Health Hazard Assessment* (USA, Californie)

OMS : Organisation mondiale de la santé

PBPK : *Physiologically-based pharmacokinetic* (Pharmacocinétique physiologique)

RAIU : *Radioiodine uptake test* (Test de captage d'iode radioactif)

RIVM : *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu* (Institut National Hollandais pour la Santé Publique et l'Environnement)

SD : *Standard deviation* (Déviation standard)

SFMN : Société française de médecine nucléaire

SISE-Eaux : Système d'information en santé-environnement

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

TBG : *Thyroxine binding globulin* (Transthyrétine)

TSH : *Thyroid stimulating hormone* (Thyréostimuline)

UCLA : *University of California of Los Angeles* (Université de Californie à Los Angeles)

UF : *Uncertainty Factor* (Facteur d'incertitude)

UF_A : Facteur d'incertitude inter-espèces

UF_D : Facteur d'incertitude au manque de données

UF_H : Facteur d'incertitude interindividuel

UF_{H-TK} : Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel

UF_{H-TD} : Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel

UF_{B/L} : Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD

UF_S : Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique

US EPA : *United States environmental protection agency* (Agence de protection de l'environnement des États-Unis)

VG : Valeur guide

VSR : Valeur sanitaire de référence

VTR : Valeur toxicologique de référence

ANNEXE 3 – RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE GAMME DE RAIU

REQUÊTES

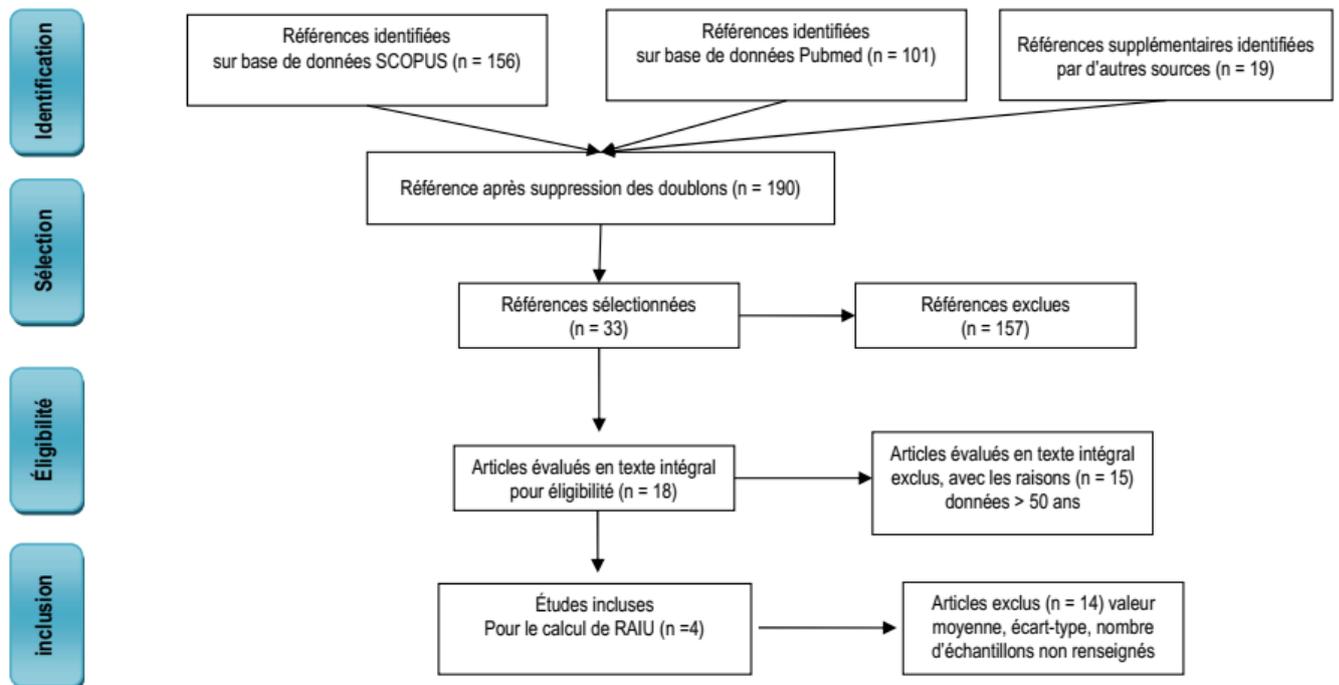
Date : 15 juin 2021

Équations de recherche :

Scopus : TITLE-ABS-KEY ("radioiodine uptake" OR "radioactive iodine uptake" OR "RAIU") AND ("normal range" OR "abnormal range" OR "reference range" OR "distribution")

Pubmed : All fields ("radioiodine uptake" OR "radioactive iodine uptake" OR RAIU) AND ("normal range" OR "abnormal range" OR "reference range" OR distribution))

Diagramme PRISMA :



ANNEXE 4 – CALCUL DE LA BORNE INFERIEURE DE L'ETENDUE DE RAIU PHYSIOLOGIQUE

La moyenne et l'écart-type issus des publications de Ballal *et al.* (2017), Al-Muqbel *et al.* (2010), Gonzalez *et al.* (2008) et Culp *et al.* (1978) sont utilisés pour reconstruire, selon une loi lognormale, un échantillon correspondant égal au nombre de sujets de chaque étude à l'aide du logiciel @RISK.

Tableau 1 –Moyenne et écart-type des RAIU des différentes publications retenues

	Moyenne	Écart-type	N
Ballal <i>et al.</i>	12,75	5,51	110
Al-Muqbel <i>et al.</i>	15	7	102
Gonzalez <i>et al.</i>	16,2	4,8	105
Culp <i>et al.</i> (♂)	15,9	3,1	25
Culp <i>et al.</i> (♀)	21,2	4,9	28

Pour chacune de ces publications il est modélisé une distribution lognormale des RAIU, puis il est tiré aléatoirement N valeurs individuelles correspondant à N échantillons pour les données de Culp *et al.* (1978) relatives à 28 femmes.

Les sujets sont ensuite tous regroupés donnant un jeu de 370 données (110 + 102 + 105 + 25 + 28) pour définir une distribution lognormale commune. La moyenne de celle-ci se situe autour de 15,18 et l'écart-type de 6,1.

La borne basse de la gamme de RAIU est fixée à 1 écart-type en dessous de la moyenne soit 9,1%.

ANNEXE 5 – CALCUL DE LA BMD

À partir du nombre de sujets avec un RAIU inférieur à la borne basse de 9,1% selon la dose (en mg.kg p.c⁻¹.j⁻¹) de perchlorate reçue, le logiciel PROAST v70.1 <https://proastweb.rivm.nl/> donne pour un excès de risque de 10% les résultats suivants :

Input values

Removed data No

Type of response data Quantal

Dose column(s) Dose

Response column(s) RAIU<9.1%

Group size column(s) N

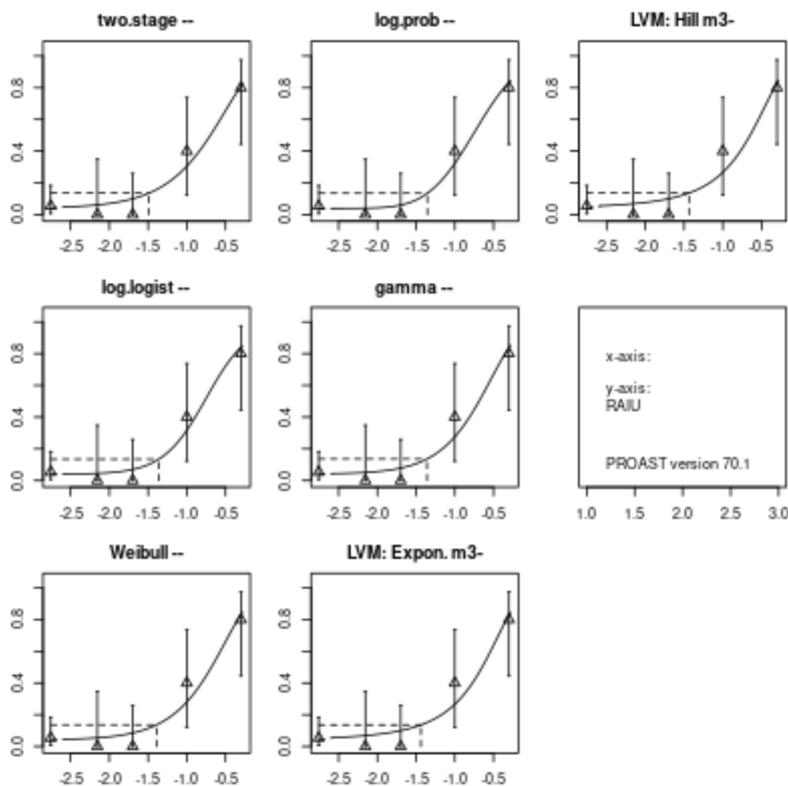
Covariate column none

Litter effect No

BMR (CES) 0.1

Model averaging No

AIC criterion 2

Graphical output

Fitted models

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-35.89	73.78	NA	NA	NA	NA	NA
full	5	-19.51	49.02	NA	NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-21.3	48.6	yes	0.0195	0.0591	0.0325	yes
log.logist	3	-20.87	47.74	yes	0.0136	0.0963	0.0435	yes
Weibull	3	-21.24	48.48	yes	0.00978	0.107	0.0406	yes
log.prob	3	-20.69	47.38	yes	0.0152	0.0933	0.0443	yes
gamma	3	-21.19	48.38	yes	0.00977	0.106	0.0439	yes
LVM: Expon. m3-	3	-21.6	49.2	yes	0.0065	0.122	0.0366	yes
LVM: Hill m3-	3	-21.6	49.2	yes	0.00651	0.122	0.0366	yes