anses

Valeurs toxicologiques
de référence

Elaboration de VTR long terme pour plusieurs perfluorés

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juin 2025

Connaître, évaluer, protéger

Avis de l'Anses
Saisine n° 2022-SA-0198
Saisine liée n°2015-SA-0128

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 11 juin 2025

AVIS complété[1] de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'élaboration de VTR long terme pour plusieurs perfluorés

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 la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaire 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 8 novembre 2022 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), la Direction générale du travail (DGT), la Direction générale de l'alimentation (DGAL), la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction générale de la santé (DGS), pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires et des expositions aux PFAS et à la priorisation des substances en vue de mesures de gestion des risques.

Ces travaux s'inscrivent dans le protocole d'accord entre l'Anses, la DGS et la DGPR pour la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de valeurs toxicologiques de référence (VTR), établi en décembre 2022.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les composés per- et poly-fluoroalkylés ou PFAS constituent une large famille de substances chimiques (plus de 4000 composés). Fabriquées depuis les années 1950 et utilisées dans de

[1] Cette version annule et remplace la version initiale du 16 mai 2025. Les modifications apportées sont indiquées dans l'Annexe 1.

nombreuses applications industrielles et produits de consommation courante, en particulier en raison de leurs propriétés hydrofuges et oléofuges, ces molécules sont retrouvées dans de nombreux produits (textiles, emballages alimentaires, mousses anti-incendie, cosmétiques, dispositifs médicaux, produits phytopharmaceutiques, etc.). L'origine de la présence des PFAS dans l'environnement est donc exclusivement anthropique. Ces composés chimiques présentent un caractère très persistant dans l'environnement, avec une contamination de divers milieux : eaux, air, sols, sédiments et biotes. Ils se retrouvent ainsi dans la chaîne alimentaire. Certains PFAS s'accumulent dans les organismes vivants, en particulier chez l'Homme, et entraînent des effets sur la santé.

En raison de la préoccupation croissante concernant les PFAS, de nombreuses mesures ont été mises en place ou sont en cours d'évaluation pour limiter leur utilisation et leur émission en France, en Europe *via* le règlement REACh (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), aux États-Unis, au Canada, *etc*. En Europe certains PFAS sont déjà interdits (PFOA et PFOS) et une restriction globale qui propose d'interdire en Europe la fabrication et la mise sur le marché de substances, mélanges et articles contenant des PFAS est en cours d'examen par l'ECHA. En France, par anticipation à celle-ci, depuis le 27 février 2025[2], une loi interdit la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché des cosmétiques, produits de fart (pour les skis) et vêtements, chaussures et leurs imperméabilisants contenant des PFAS, à l'exception des vêtements de protection pour les professionnels, à compter du 1er janvier 2026. D'autre part un plan interministériel sur les PFAS a été lancé le 4 avril 2024[3] pour structurer les actions en réponse aux préoccupations grandissantes en prenant en compte les enjeux sanitaires et environnementaux.

L'Anses a été saisie le 8 novembre 2022 par la DGCCRF, la DGT, la DGAL, la DGPR et la DGS, pour la réalisation de l'expertise relative à l'évaluation des risques sanitaires et des expositions aux PFAS et à la priorisation des substances en vue de mesures de gestion des risques. La demande concernait un périmètre particulièrement large, à la fois en nombre de substances de la famille des PFAS et d'étendue du champ des travaux entraînant une reformulation des questions de la saisine selon plusieurs axes dont une portant sur l'élaboration de VTR long terme par voie orale pour certains PFAS, seuls et/ou en mélange, parmi les 20 recherchés dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) (Tableau 1). D'autre part, dans le cadre de l'établissement de son programme de travail annuel sur les VTR, la DGPR et la DGS ont demandé à l'Anses d'inclure dans l'expertise un fluorotélomère, le 6:2 FTSA, actuellement utilisé dans l'industrie automobile et plus particulièrement pour la confection de batteries. Au regard de la décision européenne d'interdiction à la vente de voitures à moteur thermique en 2035, entraînant une augmentation de la production de batteries pour voitures électriques et de la proposition de restriction des PFAS *via* le règlement REACh, sans solution alternative pour ce PFAS, il apparaît nécessaire de disposer d'une VTR long terme par voies orale et respiratoire, afin de pouvoir quantifier les risques sanitaires induits par les rejets de cette substance.

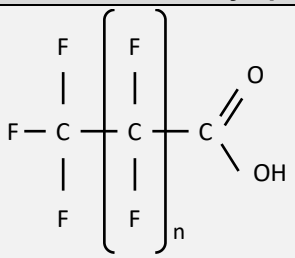
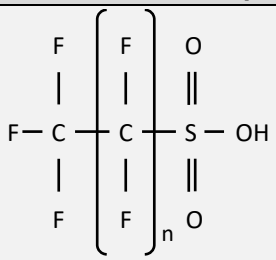
Le présent avis traitera uniquement de l'élaboration de VTR long terme par voies orale et respiratoire pour certains PFAS considérés individuellement et, le cas échéant,

[2] LOI n° 2025-188 du 27 février 2025 visant à protéger la population des risques liés aux substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées (https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000051260902, consulté le 6/03/2025)

[3] Plan interministériel sur les PFAS : le gouvernement se mobilise pour répondre aux enjeux sanitaires et environnementaux | Ministères Aménagement du territoire Transition écologique, consulté le 25/04/2025

l'élaboration de VTR pour un mélange de plusieurs PFAS parmi les 21 PFAS traités dans cette saisine, à savoir les 20 PFAS listés dans la directive n°2020/2184 (Tableau 1) et le 6:2 FTSA. Seules les formes linéaires des 21 PFAS pour lesquelles l'Anses a été saisie seront traitées, les formes ramifiées n'étant pas incluses.

Tableau 1 : Liste des 20 PFAS à prendre en compte dans les EDCH pour le paramètre « Somme PFAS » (directive 2020/2184 et arrêté du 11 janvier 2007 modifié)

Acides d'alkyls perfluorés sous forme carboxylique[a]			Acides d'alkyls perfluorés sous forme sulfonique[a]		
					
n	**Nom du PFAS**	**Acronyme**	**n**	**Nom du PFAS**	**Acronyme**
2	Acide perfluorobutanoïque	PFBA	3	Acide perfluorobutane sulfonique	PFBS
3	Acide perfluoropentanoïque	PFPeA	4	Acide perfluoropentane sulfonique	PFPeS
4	Acide perfluorohexanoïque	PFHxA	5	Acide perfluorohexane sulfonique	PFHxS
5	Acide perfluoroheptanoïque	PFHpA	6	Acide perfluoroheptane sulfonique	PFHpS
6	Acide perfluoroctanoïque	PFOA	7	Acide perfluorooctane sulfonique	PFOS
7	Acide perfluorononanoïque	PFNA	8	Acide perfluorononane sulfonique	PFNS
8	Acide perfluorodécanoïque	PFDA	9	Acide perfluorodécane sulfonique	PFDS
9	Acide perfluoroundécanoïque	PFUnDA	10	Acide perfluoroundécane sulfonique	PFUnDS
10	Acide perfluorododécanoïque	PFDoDA	11	Acide perfluorododécane sulfonique	PFDoDS
11	Acide perfluorotridécanoïque	PFTrDA	12	Acide perfluorotridécane sulfonique	PFTrDS

[a] Compte tenu de leurs pKa[4], aux pH des EDCH, ces molécules sont toutes présentes sous forme anionique.

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 (janvier 2024) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « VTR PFAS ». Les travaux ont été présentés au CES VSR tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 7 novembre 2024 et le 23 mai 2025. Ils ont été adoptés par le CES VSR réuni le 10 avril 2025. Les travaux complétés avec les recommandations de VTR pour le PFHxA ont ensuite été adoptés par le CES VSR réuni le 23 mai 2025 (voir annexe 1).

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.

[4] Ka est la constante d'acidité, exprimée généralement par la constante logarithmique pKa = $-\log_{10}$ Ka

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : https://dpi.sante.gouv.fr/.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Définitions et méthode de travail

L'Anses définit une VTR comme une appellation générique regroupant tous les types d'indices toxicologiques permettant d'établir une relation entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et un effet néfaste (effet à seuil) ou entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et une probabilité d'effet (effet sans seuil), à l'échelle d'une population. Par définition, elles sont construites pour protéger la population dans son ensemble, y compris les sous-populations sensibles (ex. enfants, personnes âgées, etc.), des effets néfastes induits par l'agent chimique (Anses à paraître). Les VTR sont spécifiques d'un agent chimique, d'une voie (orale, respiratoire, cutanée), d'une durée d'exposition (court, moyen ou long terme). Il existe donc des VTR court terme pour les expositions d'une journée à deux semaines, moyen terme pour les expositions supérieures à deux semaines et inférieures à un an et long terme pour les expositions de plus d'un an.

Les VTR peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires réalisées à l'échelle populationnelle uniquement dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent être également utilisées pour l'élaboration de valeurs guides (ex. : valeur guide sanitaire dans les EDCH) ou de teneurs maximales réglementaires dans les aliments. Enfin, elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques, ces valeurs permettant souvent d'évaluer leur toxicité (Anses à paraître).

En fonction du corpus des données et des connaissances disponibles sur le ou les mécanismes d'action biologique de l'agent chimique d'intérêt, deux grands types de VTR long terme peuvent être élaborés : des VTR « à seuil de dose » et des VTR « sans seuil de dose ». En pratique, la proposition d'une VTR comprend les étapes indiquées dans la Figure 1.

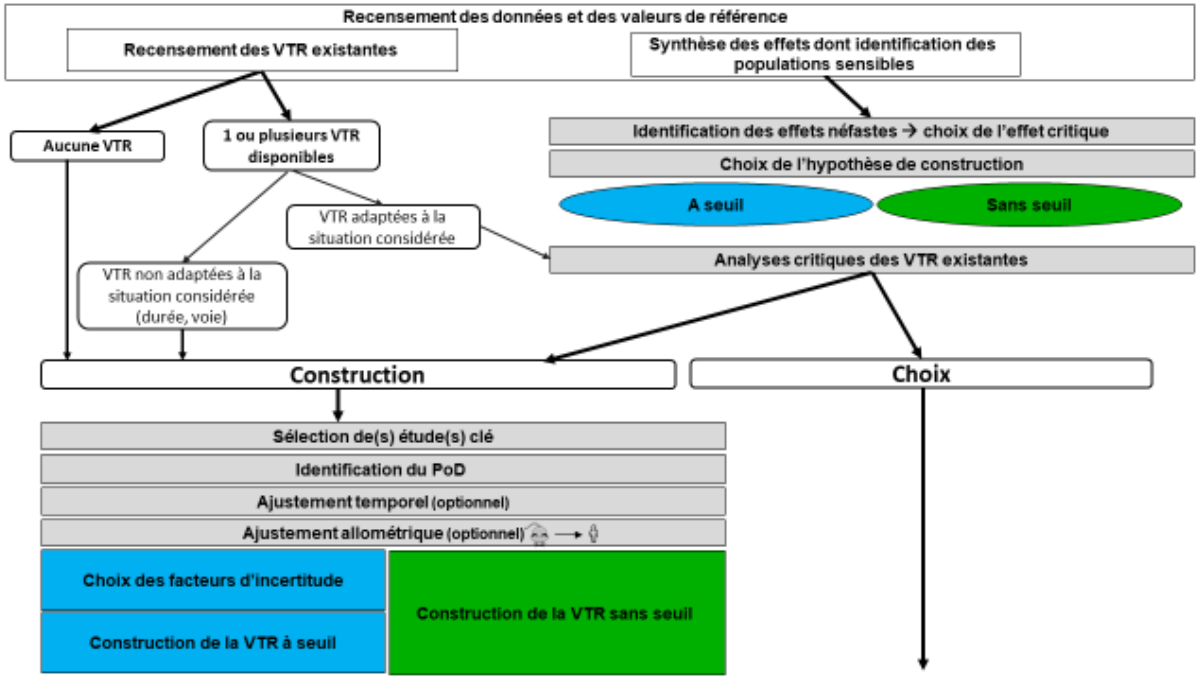


Figure 1 : Schéma des différentes étapes de proposition d'une VTR

- **Méthode de travail du GT**

Le GT a décidé de suivre, en parallèle, une approche considérant les substances de manière individuelle et de réaliser un recensement des approches permettant de traiter les mélanges de PFAS.

  - **VTR pour des substances individuelles**

Afin de proposer des VTR pour chacune des substances considérées, le GT s'est appuyé sur le guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence de l'Anses (Anses à paraître).

Des VTR long terme par voie orale sont élaborées à partir des données spécifiques aux différents composés quand les données le permettent. Le GT a également élaboré des valeurs long terme par voie respiratoire à partir des VTR long terme par voie orale par extrapolation voie à voie en l'absence de données disponibles par voie respiratoire.

Compte tenu du nombre très important de nouvelles données, notamment épidémiologiques et du nombre important de VTR existantes pour certaines substances, le GT a donné la priorité aux substances pour lesquelles il existait peu (voire pas) de VTR et un volume de données disponibles modéré permettant de proposer des VTR dans le temps imparti, à savoir le PFBA, le PFPeA, le PFHxA, le PFPeS, le PFHpS, le PFNS, le PFDS, le PFUnDS, le PFDoDS, le PFTrDS et le 6:2 FTSA. Pour les substances pour lesquelles un nombre important de VTR existe (≥ 6) et/ou de données récentes sont disponibles (> 80 publications retenues sur titre et abstract), il n'a pas été possible de réaliser de profil toxicologique et de proposer de VTR dans le temps imparti, c'est-à-dire le PFHpA, le PFOA, le PFNA, le PFDA, le PFUnDA, le PFDoDA, le PDTrDA, le PFBS, le PFHxS et le PFOS.

Pour les 11 PFAS retenus, un profil toxicologique tenant compte des rapports de synthèse existants, issus d'organismes reconnus au niveau international afin de déterminer les effets observés chez l'Homme et l'animal a été rédigé. Ce travail a été complété par une revue de la littérature scientifique à partir des bases de données Pubmed et Scopus, interrogées le 23

novembre 2023[5]. Ces profils toxicologiques décrivent les effets sanitaires de chacun des 11 PFAS chez l'Homme et l'animal à partir d'études épidémiologiques, toxicologiques, et de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*.

Un recensement des VTR existantes pour les voies orale et respiratoire, publiées jusqu'en janvier 2025 par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau supranational, européen ou national/régional, a été réalisé. Ce recensement s'est appuyé sur la note d'appui scientifique et technique de l'Anses relative aux composés perfluorés présents dans les eaux destinées à la consommation humaine (Anses 2023).

- **Approches existantes permettant de déterminer des VTR pour des PFAS en l'absence de données disponibles spécifiques**

Pour les PFAS pour lesquels aucune ou peu de données étaient disponibles, il n'a pas été possible de construire de VTR fondée sur des données spécifiques à ces composés. Un recensement des approches existantes permettant de déterminer des VTR en l'absence de données spécifiques pour ces PFAS a été réalisé par les experts du GT en considérant les rapports publiés par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau international, européen ou national, ainsi que dans des publications scientifiques.

- **Approche permettant de prendre en compte des mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques**

Un recensement des méthodes existantes utilisées pour proposer des VTR pour la famille des perfluorés ou un mélange de plusieurs perfluorés a été réalisé en considérant les rapports publiés par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau international, européen ou national, ainsi que dans des publications scientifiques.

3.2. PFBA et ses sels

3.2.1. Profil toxicologique du PFBA et de ses sels

- **Toxicocinétique**

L'absorption du PFBA est rapide et relativement complète par voie orale chez le rat.

Chez l'Homme, le PFBA est détecté dans le cerveau, le foie, les poumons, et les reins avec des médianes respectives de 1,4 $ng.g^{-1}$, 3 $ng.g^{-1}$, 807 $ng.g^{-1}$ et 263 $ng.g^{-1}$. Chez l'animal, la faible valeur des volumes de distribution indique que le PFBA est peu distribué dans les tissus chez la souris (entre 110 et 290 $mL.kg\ pc^{-1}$ quel que soit le sexe aux doses étudiées) et chez le singe (526 ± 68 et 443 ± 59 $mL.kg\ pc^{-1}$ chez les mâles et les femelles) suite à une exposition par voie orale.

Aucune étude sur le métabolisme du PFBA n'a été identifiée autant chez l'Homme, que chez l'animal.

L'ensemble des données converge vers une élimination rapide du PFBA. Chez toutes les espèces animales étudiées (souris, rat et singe), l'élimination *via* les urines est la voie majeure d'excrétion. L'élimination *via* les fèces est quant à elle négligeable (Chang et al. 2008). Au regard des temps de demi-vie plasmatiques chez le rat et la souris, il pourrait y avoir un mécanisme de saturation de la réabsorption tubulaire rénale du PFBA chez la souris et le rat.

[5] Les études publiées après novembre 2023 n'ont donc pas été prises en compte.

- **Toxicité aiguë/court terme**

Aucune étude de toxicité court terme chez l'Homme n'a été identifiée. Chez des rats Sprague-Dawley (SD), aucun effet hépatique n'a été observé suite à une exposition par gavage jusqu'à 184 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 5 jours et *via* l'alimentation à 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 2 semaines (3M 2007 ; Ikeda et al. 1985 cités dans ATSDR[6] 2021 et US EPA[7] 2022). Aucun autre effet n'a été identifié. Seule une augmentation des poids absolu et relatif du foie a été observée suite à l'administration par voie alimentaire de 78 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ à des souris C57Bl/6 mâles pendant 10 jours (Permadi et al. 1992, 1993 cités dans ATSDR 2021 et US EPA 2022).

- **Toxicité subaiguë, subchronique et chronique**
  - <u>Effets hépatiques</u>

Aucune étude de toxicité subaiguë, subchronique et chronique chez l'Homme n'a été identifiée pour des effets hépatiques.

Sur la base des études expérimentales de toxicités subaiguë, subchronique et chronique, une augmentation du poids absolu du foie (traduisant une hypertrophie hépatique) isolée a été décrite chez les rats mâles (Butenhoff et al. 2012) et chez les souris mâles (Foreman et al. 2009). Cette augmentation s'accompagnait d'une hypertrophie hépatocellulaire, d'une inflammation et de foyers de nécrose attribués à l'activation du récepteur PPAR[8]α chez la souris (Foreman et al. 2009). Une augmentation du poids du foie a également été induite chez les souris invalidées pour PPARα murin mais exprimant PPARα humain (hPPARα). Néanmoins, selon les auteurs, l'incidence et la sévérité des foyers de nécrose induits par le PFBA étaient similaires chez les souris mutées pour le PPARα et exprimant hPPARα montrant que les PPARα humain et murin ne sont pas associés à la même réponse hépatotoxique induite par le PFBA (Foreman et al. 2009). Par ailleurs, aucune altération significative des enzymes hépatiques marqueurs d'une toxicité (ASAT, ALAT[9]) n'a été observée chez les souris mâles exposées (Foreman et al. 2009; Crebelli et al. 2019).

Ainsi, une hypertrophie hépatique a été observée après exposition au PFBA, dans plusieurs études conduites chez le rat et/ou la souris. Une hypertrophie hépatique isolée ne constitue pas nécessairement un effet néfaste car elle peut être un signe d'adaptation à l'exposition. Une étude conduite chez la souris a cependant montré qu'aux plus fortes doses (175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), l'augmentation du poids absolu du foie était associée à une hypertrophie puis à une nécrose hépatocytaire, avec des infiltrats inflammatoires hépatiques, ce qui constitue une preuve d'hépatotoxicité du PFBA, chez la souris. Des études complémentaires ont établi que cette hépatotoxicité était imputable à une prolifération peroxysomale, ce qui implique qu'elle ne soit pas directement extrapolable à l'Homme (Foreman et al. 2021; Mukherjee et al. 1994; CIRC 1995).

  - <u>Effets thyroïdiens</u>

Chez l'Homme, sur quatre études transversales disponibles, deux études montrent une association négative entre le PFBA et, soit la thyréostimuline (TSH) soit la thyroxine libre (fT4)

[6] Agency for Toxic Substances and Disease Registry
[7] United States Environmental Protection Agency
[8] *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*
[9] ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase

(Kim et al. 2016; Ji et al. 2017a; Li et al. 2023a; Tan et al. 2024). Les études épidémiologiques étant transversales, elles ne permettent donc pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFBA et les niveaux d'hormones thyroïdiennes. Chez l'animal, seule une étude montre des effets thyroïdiens (Butenhoff et al. 2012). Dans cette étude, les paramètres quantitatifs d'hyperplasie/hypertrophie folliculaire ne montrent aucun effet du PFBA quelle que soit la dose. Seuls des résultats d'observation microscopique, qualifiés de subjectifs par les auteurs eux-mêmes, semblent indiquer une augmentation de l'incidence de l'hypertrophie/hyperplasie folliculaire non dose-dépendante (pas de résultat statistique indiqué dans l'étude) à 28 et 90 jours (Butenhoff et al. 2012). En raison d'interférences analytiques, les variations des concentrations circulantes de T4 rapportées dans cette étude ne sont pas interprétables. Il n'a pas été mis en évidence de variation de la concentration circulante de TSH.

Ainsi, les données disponibles ne permettent pas de caractériser d'effet néfaste du PFBA sur la thyroïde ou l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

- <u>Autres effets (effets cardiovasculaires, effets immunologiques et rénaux)</u>

Les études épidémiologiques sont toutes des études transversales qui ne permettent pas d'établir une inférence causale du PFBA sur la fonction rénale (Xi et al. 2022; Wang et al. 2019; Yang et al. 2025), le système immunitaire (Grandjean 2020; Zeng et al. 2020) ou le système cardiovasculaire (Fu et al. 2014; Bao et al. 2017).

Chez l'animal, les effets hématologiques observés dans l'étude de Butenhoff et al. (2012) ont été considérés par les auteurs comme mineurs et non comme un effet néfaste sur le renouvellement des hématies sur la base de l'absence d'altération de la moelle osseuse ou de la rate. Aucune altération macroscopique ou microscopique n'a été observée au niveau de la rate, du thymus ou des ganglions lymphatiques mésentériques des rats.

- **Reprotoxicité et toxicité sur le développement**

Aucune donnée sur la fertilité chez l'Homme n'a été identifiée. Il existe quelques études épidémiologiques rapportant un excès de risque de survenue de prématurité, mais les analyses statistiques n'ont pas fait l'objet de correction pour comparaisons multiples (Yu et al. 2022; Qin et al. 2023).

Chez l'animal, l'étude de Das et al. (2008) permet d'identifier des effets sur la fertilité (augmentation des résorptions fœtales à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), et sur le développement (retard à l'ouverture des yeux, retard à l'ouverture vaginale et retard à la séparation balano-préputiale à partir de la plus faible dose testée, soit 35 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Les experts considèrent ces effets comme néfastes.

- **Génotoxicité**

Les marqueurs de la toxicité cellulaire, du stress oxydant et des cassures de brins d'ADN ont été mesurés dans le foie suite à l'administration de 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFBA *via* l'eau de boisson à des souris mâles C57Bl/6 pendant 5 semaines (Crebelli et al. 2019). Aucun effet génotoxique n'a été mis en évidence dans cette étude suite à l'analyse des micronoyaux dans les réticulocytes sanguins et lymphocytes spléniques, ni par le test des comètes sur les cellules de testicule pour les effets sur les cellules germinales.

- **Cancérogénicité**

Chez l'Homme, aucune association n'a été observée entre la concentration sérique de PFBA et de nombreux paramètres biologiques dans une étude transversale chez 282 patients atteints de cancers du poumon (Huang et al. 2024). Aucune étude spécifique concernant la cancérogénicité du PFBA chez l'animal n'a été identifiée.

- **Populations sensibles**

Aucune étude chez l'Homme n'est disponible pour déterminer si l'exposition au PFBA pourrait affecter plus spécialement des sous-populations sensibles ou certaines périodes de la vie.

3.2.2. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFBA et ses sels

3.2.2.1. Choix de l'effet critique

Seuls les effets sur la fertilité et le développement ont été identifiés par les experts comme des effets néfastes. Ceux-ci ont été mis en évidence dans une étude chez la souris (Das *et al.* 2008).

Concernant les effets sur la fertilité, Das *et al.* rapportent à la dose de 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ une augmentation des résorptions fœtales complètes[10]. Cependant, il existe des imprécisions dans le descriptif du nombre de femelles gestantes (notamment parmi celles sacrifiées au jour de gestation (GD) 18) conduisant à des incohérences avec le nombre rapporté dans le tableau de la publication présentant les résultats des résorptions fœtales complètes. **En conséquence, les experts ne retiennent pas cet effet sur la fertilité comme effet critique.**

Le PFBA a induit des effets sur le développement chez des souris exposées au cours de la gestation (Das *et al.* 2008). Un retard à l'ouverture des yeux a été observé chez les souriceaux (en moyenne de 1,1 ; 1,2 et 1,5 jour respectivement à 35, 175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Le caractère néfaste du retard de l'ouverture des yeux est clairement reconnu par l'US EPA (2022). C'est également un marqueur d'effet sur le développement à prendre en compte selon la réglementation REACh.

En 2017, l'Anses n'avait pas retenu le retard de l'ouverture des yeux comme effet critique considérant que la relation dose-réponse était peu consistante, que la méthodologie de caractérisation de ce paramètre n'était pas décrite dans la publication et que cet effet n'était pas corroboré par d'autres critères de retards de développement, comme par exemple un retard de sortie des incisives. A l'inverse, les experts considèrent aujourd'hui que le retard de l'ouverture des yeux est à retenir comme effet critique dans la mesure où :

1) non seulement les délais moyens d'ouverture des yeux sont significativement plus élevés, quelle que soit la dose d'exposition (par rapport au groupe témoin), mais de plus, ces délais augmentent de manière monotone avec l'exposition,
2) l'évaluation de l'ouverture des yeux est basée sur une inspection visuelle à intervalles réguliers (*i.e.* quotidienne) faite par les expérimentateurs et qui débute avant le jour prévu d'apparition des signes (comme recommandé s'agissant de l'ouverture vaginale ou de la séparation balano-préputiale par l'alinéa 46 du règlement UE n°900/2014),

[10] nombre de femelles gestantes ayant perdu la totalité de leurs produits de conception

3) le retard de l'ouverture des yeux n'a pas besoin d'être corroboré par la survenue d'autres retards du développement (alinéa 31 du règlement UE n° 900/2014 et les lignes directrices OCDE 426 et 416).

Aux plus fortes doses, d'autres effets sur le développement ont été rapportés : un retard de l'ouverture vaginale de 2,3 et 3,2 jours chez la descendance femelle à 175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un retard de la séparation balano-préputiale de 2,2 jours chez la descendance mâle à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Le caractère néfaste de ces effets est indiscutable et clairement reconnu par l'US EPA et les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

Ainsi, les experts considèrent que les effets sur le développement (retard de l'ouverture des yeux, retard de l'ouverture vaginale, retard de séparation balano-préputiale) constituent des effets néfastes à considérer. Le retard d'ouverture des yeux est retenu comme effet critique, cet effet apparaissant à la plus faible dose testée.

3.2.2.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, il est considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **les experts considèrent que les effets sur le développement résultent d'un mécanisme à seuil de dose.**

3.2.2.3. Analyse des VTR existantes

En 2017, l'Anses a proposé une valeur toxicologique indicative (VTi) long terme par voie orale fondée sur des effets hépatiques. Celle-ci étant fondée sur un effet critique différent de celui retenu par les experts de cette présente expertise, elle n'a pas été retenue.

En 2022, des VTR moyen et long terme à seuil ont été élaborées par l'US EPA. La VTR long terme a été reprise en 2023 par la « *Texas commission on environmental quality* » (TCEQ). L'US EPA a élaboré des valeurs par organe pour les effets hépatiques, thyroïdiens et sur le développement à partir des mêmes études considérées par l'Anses en 2017. Concernant les valeurs candidates élaborées pour les effets sur le développement, retenus par les experts comme effet critique, l'US EPA a réalisé une modélisation benchmark dose (BMD) à partir des données individuelles de l'étude de Das *et al.* (2008) et a calculé une BMDL[11] à l'aide du modèle de Hill avec restriction des paramètres. Bien que non recommandé en première approche, ce modèle a été considéré valide par l'US EPA. Cependant, aucun autre modèle ne s'ajuste correctement aux données. De ce fait, les experts ne retiennent pas les VTR de l'US EPA fondées sur les effets sur le développement.

Ne retenant pas les VTR existantes, les experts proposent de construire une VTR long terme par voie orale pour le PFBA et ses sels.

3.2.2.4. Construction de la VTR

3.2.2.4.1. Choix de l'étude clé

Seule l'étude de Das et al. (2008) réalisée chez la souris suite à une exposition au PFBA de GD1 à GD17 met en évidence des effets sur le développement et, en particulier, un retard

[11] Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose

d'ouverture des yeux. Celle-ci est jugée de bonne qualité (Klimisch 1). **L'étude de Das et al. (2008) est retenue comme étude clé.**

3.2.2.4.2. Choix du point de départ

Dans l'étude de Das et al. (2008), un retard de l'ouverture des yeux a été observé à partir de la plus faible dose testée de 35 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; celle-ci peut donc être considérée comme un LOAEL[12]. A partir des données individuelles de Das et al. (2008) issues du rapport de l'US EPA, il n'a pas été possible d'effectuer une modélisation BMD avec le modèle averaging et en inférence bayésienne comme recommandée par le guide de l'Anses (Anses à paraître).

Ainsi, un LOAEL de 35 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est retenu comme PoD.

3.2.2.4.3. Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Conformément au guide méthodologique de l'Anses, l'ajustement allométrique est réalisé à partir de modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) validés ou, si non disponibles, en appliquant les formules par défaut de l'US EPA ou à partir de données cinétiques (Anses à paraître). Pour la voie orale, la formule par défaut permettant de calculer une dose équivalente humaine (HED : *Human Equivalent Dose*) est la suivante :

$$\text{Dose équivalente Homme} = \text{Dose animal} * \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids Homme}}\right)^{1/4}$$

Pour le PFBA, il n'existe pas de modèle PBPK validé. En utilisant la formule par défaut fondée sur le rapport du poids corporel, un poids moyen d'une souris gestante de 0,045 kg est retenu en considérant le poids moyen d'une souris femelle et un gain de poids de 22 g chez les souris gestantes témoins indiqué dans l'étude de Das et al. et un poids de 70 kg pour l'Homme, le $LOAEL_{HED}$ est de 5,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($35 \times (0{,}045 / 70)^{1/4}$).

Le $LOAEL_{HED}$ de 5,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est retenu.

3.2.2.4.4. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir du $LOAEL_{HED}$ retenu a été effectué à l'aide d'un **facteur d'incertitude (FI) global de 250**, correspondant à :

- variabilité inter-espèces ($FI_{A\text{-}TD}$) : 2,5 afin de tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles ;
- variabilité intra-individuelle (FI_H) : 10 par défaut ;
- variabilité sur le type PoD utilisé ($FI_{L/B}$) : √10 du fait de l'utilisation d'un LOAEL ;
- variabilité sur le type d'étude (FI_S) : 1, l'étude clé étant une étude sur le développement considérant que la grossesse constitue une fenêtre d'exposition plus pertinente pour l'induction d'effets développementaux qu'une étude vie entière ;
- variabilité sur l'exhaustivité des données (FI_D) : √10 pour tenir compte de la faible quantité de données, notamment l'absence d'études sur la toxicité neurologique et le neurodéveloppement.

[12] LOAEL/C : *Lowest observed adverse effect level/concentration* (dose/concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

3.2.2.5. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance

Une VTR long terme de **0,02 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}** est proposée en faisant le rapport entre le $LOAEL_{HED}$ et le FI total. Cette VTR est applicable au sel d'ammonium du PFBA (substance utilisée dans l'étude clé) mais également au PFBA et à ses sels de sodium et de potassium. Un niveau de confiance global de cette VTR a été estimé à 2,3/5, soit un niveau de confiance **moyen-faible.**

3.2.3. Proposition de VTi long terme par voie respiratoire pour le PFBA et ses sels

Au regard de la variabilité des données sur la pression de vapeur saturante, le caractère volatil de la substance est incertain.

En l'absence de donnée de toxicité par voie respiratoire, une extrapolation voie à voie est proposée pour construire une valeur de référence par voie respiratoire à partir du PoD de la VTR long terme par voie orale décrite ci-dessus. Une telle extrapolation voie à voie est possible lorsque l'effet critique est un effet systémique. **Du fait du niveau de confiance moyen-faible de la VTR par voie orale, les experts proposent de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour la voie respiratoire. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste qu'une VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.** La VTi pourra être utilisée pour écarter un risque, dans une approche conservatrice.

En l'absence de modèle PBPK, l'extrapolation voie à voie a été réalisée grâce l'équation ci-dessous en utilisant des données d'absorption par défaut en l'absence de données d'absorption spécifiques au PFBA.

$$LOAEC_{HEC} = (LOAEL_{HED} \times Absorption_{orale} \times PC)/(Volume\ respiratoire \times Absorption_{resp.}) = 9{,}8\ mg.m^{-3}$$

Avec $LOAEL_{HED}$ = 5,6 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}, poids corporel (PC) = 70 kg, volume respiratoire = 20 m^3.j^{-1}, absorption orale = 50 % et absorption respiratoire = 100 %.

Les experts retiennent une $LOAEC_{HEC}$ de 9,8 mg.m^{-3} comme PoD après extrapolation de la voie orale vers la voie respiratoire. Le calcul de la VTi à partir de la $LOAEC_{HEC}$ retenue a été effectué à l'aide d'un FI global de 790, correspondant aux mêmes FI que pour la VTR par voie orale ($FI_{A\text{-}TD}$ = 2,5 ; FI_H = 10 ; FI_S = 1 ; $FI_{L/B}$ = $\sqrt{10}$) sauf le FI_D qui a été fixé à 10 pour tenir compte de l'absence de données par voie respiratoire. **La VTi long terme par voie respiratoire proposée est de 12,4 µg.m^{-3}.** Afin de proposer une valeur par voie respiratoire plus robuste, les experts recommandent la réalisation d'études de toxicité par voie respiratoire.

3.3. PFPeA et ses sels

3.3.1. Profil toxicologique du PFPeA et de ses sels

- **Toxicocinétique**

Les données de toxicocinétique du PFPeA sont peu nombreuses, mais le PFPeA est retrouvé dans le sang de cordon, à une concentration médiane de 0,2 ng.mL^{-1} (Shah-Kulkarni et al. 2016), et dans le liquide séminal, à une concentration médiane de 1,7 ng.mL^{-1} (Song et al. 2018).

- **Toxicité subaiguë, subchronique et chronique**

Une quinzaine d'études épidémiologiques se sont intéressées à la toxicité du PFPeA. Dix d'entre elles sont des études transversales, ne permettant donc pas d'établir une inférence causale, et sans correction pour comparaisons multiples. Sur les cinq études cas-témoins recensées, une a mis en évidence une association entre la concentration sérique de PFPeA et la stéatose hépatique non alcoolique (Wu et al. 2024). Cependant, cet article demandant une analyse approfondie et des questionnements aux auteurs, sa prise en compte n'a pas été possible dans le temps imparti.

3.3.2. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFPeA et ses sels

Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques pour le PFPeA et ses sels. A ce stade, les experts ne se sont pas positionnés sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

3.4. PFHxA et ses sels

3.4.1. Profil toxicologique du PFHxA et de ses sels

- **Toxicocinétique**

L'absorption est rapide chez les rongeurs (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009; Iwabuchi et al. 2017; Gannon et al. 2011). Le PFHxA est largement absorbé avec un temps moyen pour atteindre la concentration maximale (Tmax) d'une heure chez le rat.

Chez l'Homme, le PFHxA est détecté dans les poumons, le cerveau, les reins, le foie et les os avec des médianes respectives de 207 $ng.g^{-1}$, 141 $ng.g^{-1}$, 2,7 $ng.g^{-1}$, 68,3 $ng.g^{-1}$ et 1,5 $ng.g^{-1}$ de tissu frais (Pérez et al. 2013). Dans le plasma, le PFHxA est principalement lié aux protéines (> 99 % lié à l'albumine) (Bischel et al. 2011). Le PFHxA passe la barrière placentaire (Zhang et al. 2013). Chez l'animal, le cœur, les reins, le foie et les poumons présentaient des concentrations détectables mais non quantifiables de PFHxA après 24 h chez des rats ayant reçu une dose unique de 100 $mg.kg\ pc^{-1}$ par gavage (Gannon et al. 2011). Dans tous les tissus, les concentrations mesurées atteignaient un pic en quelques heures (Gannon et al. 2011; Iwabuchi et al. 2017). De même, les concentrations les plus élevées ont été observées dans le foie et le fémur chez des souris mâles CD-1 (Burkemper et al. 2017 cité dans US EPA 2023).

Aucun métabolite n'a été détecté dans le foie ou l'urine après administration orale à des souris ou des rats.

Aucune étude pharmacocinétique portant sur l'élimination du PFHxA chez l'Homme n'a été identifiée. En utilisant des modèles pharmacocinétiques, la demi-vie sérique chez l'Homme a été estimée entre 13,7 et 327 jours (Russell, Nilsson, et Buck 2013 ; Wallis et al. 2023). Chez le singe, les valeurs de clairance et les valeurs sériques sont similaires entre les mâles et les femelles après les 4 premières heures suggérant qu'il n'y a pas de différences marquées liées au sexe (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009). Chez le rat et la souris, l'urine est la principale voie d'élimination (77,8 à 83,4 %), suivie des fèces (9,6 à 12,9 % de la dose administrée) (Iwai 2011). Chez le rat mâle, le PFHxA présente une élimination relativement rapide et la bioaccumulation la plus faible parmi 6 perfluorés (PFBA, PFHxA, GenX, PFOA, PFBS et PFOS) (Toutain et al. 2004 ; Gomis et al. 2018).

- **Toxicité aiguë/court terme**

Chez le rat, une augmentation de la mortalité (animaux retrouvés morts ou euthanasiés in extremis) et une morbidité (nécrose papillaire rénale et/ou érosion/ulcération de l'estomac) ont été observées chez les mâles et femelles ayant reçu 450 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFHxA par gavage pendant 4 jours (Kirkpatrick 2005). Dans une étude de 14 jours où le sel de sodium du PFHxA a été administré en dose unique par gavage à 0, 175, 550, 1750 ou 5000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, 1 rat femelle sur 4 traités à la dose de 1750 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et 3 rats femelles sur 3 traités à la dose de 5000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ sont morts lors du traitement (Loveless et al. 2009).

Deux études subaiguës réalisées par gavage chez des rats sont disponibles : une étude sur 28 jours (NTP 2022) et une étude sur 32 à 44 jours (Kirkpatrick 2005). Dans la première étude, des rats ont été exposés par gavage à des doses répétées de 0 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Il a été observé :

- une diminution du poids corporel des mâles et des femelles à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$;
- des effets hépatiques avec des augmentations du poids absolu moyen du foie dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les 2 sexes et du poids relatif moyen dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles et dès 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles ainsi que des modifications biochimiques[13] ;
- des effets rénaux avec des augmentations du poids relatif moyen des reins dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles, et du poids absolu à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles ;
- des effets dose-dépendants des paramètres hématologiques :
    - diminution du compte des hématies, de l'hématocrite, de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et de la concentration d'hémoglobine dès 62,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et dès 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles ;
    - augmentation du volume globulaire moyen (VGM) à partir de 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et de 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles ;
    - augmentation du compte de réticulocytes à partir de 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (mâles et femelles) corrélée à une diminution du compte des hématies ;
    - augmentation du compte des plaquettes chez les mâles dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles.

  Les examens histologiques ont montré une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique et de l'incidence d'hyperplasie érythroïde de la moelle osseuse chez les mâles et les femelles à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.
- des effets sur la fonction thyroïdienne (diminution des concentrations plasmatiques de la triiodothyronine (T3), de la thyroxine libre (fT4) et de la thyroxine totale (T4 totale) à toutes les doses testées uniquement chez les mâles, sans modification de la TSH) ;

[13] Diminutions dose-dépendante des concentrations totales de protéines et de globuline chez les mâles dès 125 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles, diminution de la concentration d'albumine de manière irrégulière chez les mâles, augmentation du ratio albumine/globuline chez les mâles dès 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et chez les femelles à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, diminution de la concentration de cholestérol à toutes les doses chez les mâles, augmentations des activités enzymatiques de l'ALAT et de l'ASAT dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et femelles, augmentation de la phosphatase alcaline (PAL) dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles et de l'activité de la sorbitol déshydrogénase à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et de la concentration totale des acides biliaires à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$chez les mâles et les femelles.

- des effets sur la cavité nasale avec une augmentation de l'incidence de la dégénérescence et de l'hyperplasie de l'épithélium olfactif de gravité minimale à modérée chez les rats mâles et femelles dès 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de l'inflammation suppurée de l'épithélium olfactif chez les mâles à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et chez les femelles dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. A noter que le rapport du NTP ne mentionne pas d'analyse sur l'épithélium respiratoire ;
- une diminution du poids absolu du thymus chez les mâles exposés à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Une étude rapporte également des effets immunologiques avec une atrophie thymique chez des rats femelles ayant reçu une dose entre 300 et 450 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFHxA par gavage pendant 32 à 44 jours, ainsi qu'une atrophie et une nécrose thymiques chez la plupart des rats mâles et femelles ayant reçu 450 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 44 jours (Kirkpatrick 2005).

- **Toxicités subchronique et chronique**
  - Effets hépatiques

Cinq études transversales ont étudié la relation entre l'exposition au PFHxA et les paramètres biochimiques sanguins et les concentrations circulantes de certaines enzymes hépatiques (Hall et al. 2023 ; Fan et al. 2014 citée dans Anses 2017; Jiang et al. 2014; Liu et al. 2022 ; Nian et al. 2019 cités dans US EPA). Ces études épidémiologiques, toutes transversales, ne permettent donc pas d'établir une inférence causale, et ont été réalisées sans correction pour comparaisons multiples.

Les poids relatif et absolu du foie ont augmenté de manière dose-dépendante dans trois études subaiguës et subchroniques. Des augmentations du poids relatif du foie chez le rat mâle ont été observées à des doses ≥ 200–250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ tandis que des augmentations chez les rats femelles n'ont été observées qu'à des doses ≥ 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Plus précisément, dans l'étude de 28 jours, le poids relatif du foie a augmenté (14 %) chez les rats mâles à 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, où une augmentation similaire (15 %) a été observée chez les rats femelles à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (NTP 2022). Dans 2 les études de toxicité subchronique, le poids relatif du foie a augmenté de 22 % à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles (sans changement chez les femelles) (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky et al. 2009), et de 63 % et 37 % à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et les femelles (Loveless et al. 2009), respectivement. Les effets du PFHxA sur le poids relatif du foie avaient disparu au bout de 28 jours dans le groupe de récupération (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky et al. 2009). Des augmentations du poids absolu du foie ont été observées dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les rats mâles et femelles dans les études subaiguë et subchronique. Le poids du foie n'a pas été évalué dans l'étude de toxicité chronique (Klaunig et al. 2015).

Quatre études ont évalué l'histopathologie du foie chez le rat. L'un des effets observés de l'exposition au PFHxA était l'hypertrophie hépatocellulaire, observée dans les études subaiguë et subchroniques, avec une relation dose-dépendante et une plus grande sensibilité chez les mâles (LOAEL = 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$).

Il est apparu d'autres indicateurs de dysfonctionnements ou de lésions hépatiques tels que des augmentations d'ALAT, ASAT et PAL dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les rats mâles et femelles pour des expositions subaiguë et subchronique (NTP 2022 ; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009 ; Loveless et al. 2009).

Sur la base des données de toxicité subaiguë et subchronique, l'exposition au PFHxA a induit des effets hépatiques tels qu'une hypertrophie hépatocellulaire (NOAEL = 50 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ; LOAEL = 200 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) et une augmentation du poids relatif du foie (pour une exposition subaiguë : NOAEL = 125 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ; LOAEL = 250 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} et pour une exposition subchronique : NOAEL = 50 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ; LOAEL = 200 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) et du poids absolu (pour une exposition subaigüe : LOAEL = 500 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ; NOAEL = 250 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} et pour une exposition subchronique : NOAEL = 100 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ; LOAEL = 500 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}). Il est apparu d'autres indicateurs de dysfonctionnements ou de lésions hépatiques tels que des augmentations d'ALAT, ASAT et PAL dès 500 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} chez les rats mâles et femelles pour une exposition subaiguë et subchronique.

- Effets hématologiques

Les effets hématologiques ont fait l'objet d'une seule étude épidémiologique transversale ne permettant pas d'établir une inférence causale et réalisée sans correction pour comparaisons multiples (Jiang et al. 2014 citée dans l'US EPA 2023).

Dans les études 90 jours, une diminution de la CCMH, du compte des hématies, de la concentration en hémoglobine (Hb), de l'hématocrite (Ht), et des plaquettes a été observée à des doses > à 200 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} chez les rats (2 sexes) et une augmentation du compte des réticulocytes uniquement chez les mâles à 200 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}. Il a également été observé une augmentation du compte des neutrophiles dès 20 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} et de celui des plaquettes à 500 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} et une diminution de celui des éosinophiles et des basophiles à 500 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} chez les mâles (Loveless et al. 2009 ; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Dans une étude sur 32 à 44 jours, une diminution de la concentration en Hb a été observée chez les rats dès 50 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}, ainsi qu'une diminution de la CCMH et une augmentation du compte des réticulocytes uniquement chez les rats ayant reçu 450 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} (Kirkpatrick 2005).

Les résultats de l'étude de toxicité chronique ne montrent pas d'effet hématologique à des doses jusqu'à 100 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} chez les mâles et 30 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} chez les femelles. A 200 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}, une diminution du compte en érythrocytes, de la concentration en Hb et une augmentation du compte des réticulocytes à 25 et/ou 51 semaines, mais pas à 104 semaines, sont observées uniquement chez les femelles (Klaunig et al. 2015).

Sur la base des données de toxicité chez l'animal, une atteinte du système hématopoïétique (diminution du nombre des hématies, de la concentration en Hb et de l'Ht et augmentation du nombre des réticulocytes) est observée à 450 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} pour une période d'exposition de 32 à 44 jours (NOAEL = 150 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) (Kirkpatrick 2005), à 200 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} pour une période d'exposition de 90 jours (NOAEL = 50 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009)~~)~~, à 500 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} pour une période d'exposition de 90 jours (NOAEL = 100 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) (Loveless et al. 2009) ou à 200 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} pour une période d'exposition de 104 semaines (NOAEL = 100 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) (Klaunig et al. 2015).

- Effets respiratoires

Aucune étude d'exposition à long terme portant sur des effets concernant le système respiratoire n'a été identifiée chez l'Homme.

Une étude de toxicité subchronique chez le rat a mis en évidence une atrophie et une dégénérescence de l'épithélium olfactif à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les 2 sexes, non retrouvées 30 ou 90 jours après arrêt de l'exposition, ainsi qu'une métaplasie de l'épithélium respiratoire nasale à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, présente 30 ou 90 jours après arrêt de l'exposition (NOAEL = 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (Loveless et al. 2009). Loveless et al. ont émis l'hypothèse que le tissu nasal pourrait être sensible aux propriétés irritantes de tensioactifs, comme le PFHxA. Cependant, aucune étude ciblant un phénomène d'irritation n'a été identifiée pour le PFHxA. Il est également possible que le reflux lié au gavage par le composé testé ait contribué aux lésions nasales observées (Damsch et al. 2011). Loveless et al. jugent qu'au regard du NOAEL de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et des très faibles niveaux d'exposition humaine potentielle, il est peu probable que cet effet survienne chez l'Homme.

Ces lésions de la cavité nasale sont également observées dans l'étude court terme (28 jours) du NTP.

Dans l'étude de Chengelis et al., réalisée sur le même plan expérimental que l'étude de Loveless et al. pour une durée d'exposition de 90 jours, les auteurs ne font pas mention d'altérations de la cavité nasale chez le rat. Dans une étude chronique réalisée chez le rat exposé pendant 2 ans par gavage (Klaunig et al. 2015), les auteurs ne décrivent pas d'altérations de la cavité nasale, mais notent une inflammation localisée et/ou une nécrose épithéliale au niveau du larynx ou des voies respiratoires pulmonaires (congestion et/ou hémorragie, augmentation des macrophages alvéolaires) (chez les mâles : dès 2,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, chez les femelles : dès 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) qui serait secondaire à une fausse-route accidentelle de la substance.

Les auteurs de l'étude du NTP ont jugé que le schéma de pathologie nasale observé dans l'étude de Loveless et al. (2009) n'était pas cohérent avec les lésions observées lors d'un effet de reflux liés au gavage (NTP 2022). Aucune lésion n'a été observée dans l'œsophage, ni dans les régions postérieures de la cavité nasale, où les effets de reflux liés au gavage sont généralement observés. Le NTP conclut que les lésions nasales observées avec le PFHxA ne sont pas imputables au reflux gastrique mais seraient des effets systémiques du PFHxA. Néanmoins, les experts notent que, dans des études du NTP et de Loveless et al., des atteintes sur deux types d'épithélium différents et contigus (olfactif et respiratoire), et l'absence de lésions rapportée de l'épithélium respiratoire bronchique pourraient suggérer un effet local (lié au gavage et/ou au reflux ou effet irritant) plutôt que systémique (NTP 2022 ; Loveless et al. 2009). Ceci est appuyé par l'augmentation de l'incidence de l'inflammation suppurée de l'épithélium olfactif observée dans l'étude 28 jours du NTP. Ainsi, considérant l'ensemble des études, les experts ne peuvent exclure des effets néfastes sur les épithélia olfactif et nasal induits par le PFHxA.

Sur la base des données de toxicité subchronique, une altération de l'épithélium olfactif (réversible à l'arrêt de l'exposition) a été observée après administration du PFHxA par gavage chez l'animal. A la plus forte dose testée, une métaplasie de l'épithélium respiratoire nasal (non réversible à l'arrêt de l'exposition) est associée à ces lésions de l'épithélium olfactif. Cela permet d'identifier un NOAEL à 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un LOAEL à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ basé sur les effets de dégénérescence et d'atrophie de l'épithélium olfactif observés chez les rats mâles et femelles. Considérant l'ensemble des études, les experts ne peuvent exclure des effets néfastes sur les *epithelia* olfactif et nasal induits par le PFHxA.

- Effets rénaux

Les trois études épidémiologiques disponibles sont des études transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHxA et les effets sur le rein (Wang et al. 2019 ; Zhang et al. 2019 ; Seo et al. 2018 cités dans US EPA 2023).

Une augmentation du poids relatif des reins (mais pas du poids absolu) a été observée dans 2 études subchroniques chez des rats : à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les deux sexes (Loveless et al. 2009) et à 10, 50 et 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et uniquement à 50 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Aucune anomalie histopathologique des tissus rénaux après une exposition subchronique n'a été rapportée.

Suite à une exposition chronique, une nécrose rénale papillaire de gravité minime à sévère et une dégénérescence tubulaire de gravité minime à modérée ont été observées chez les rats femelles à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Klaunig et al. 2015). Les paramètres de la fonction rénale (densité urinaire, gravité spécifique, pH urinaire, volume urinaire total) variaient de façon non-monotone en fonction de la dose et de la durée d'exposition chez les mâles et les femelles, avec des variations observées à 26 semaines de traitement mais absentes à la 52ème semaine.

Sur la base des données de toxicité animale, les effets du PFHxA sur le système rénal restent incertains du fait de résultats contradictoires pour des durées et doses d'exposition similaires.

- Effets sur le système endocrinien

Les trois études épidémiologiques ayant exploré des effets sur le système endocrinien sont des études transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale (Seo et al. 2018 cité dans US EPA 2023).

Chez le rat, aucun effet lié à l'exposition subchronique au PFHxA sur le poids de la thyroïde et des autres glandes endocrines (glandes surrénales, épididymes, testicules, utérus, ovaires, thymus) n'a été observé (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky et al. 2009; Loveless et al. 2009).

Trois publications ont étudié les changements histopathologiques dans les tissus endocriniens, notamment la thyroïde, l'hypophyse et le pancréas, chez des rongeurs exposés au PFHxA (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009; Klaunig et al. 2015; Loveless et al. 2009). Seule l'étude subchronique de Loveless et al. (2009) rapporte une augmentation de l'incidence de l'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les rats femelles par gavage à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (n = 4/10) et chez les mâles à 100 (n = 1 /10) et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (n = 2/10) de sel sodique du PFHxA pendant 90 jours. Les 2 autres études n'ont rapporté aucun effet histopathologique thyroïdien à des doses jusqu'à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ après une exposition subchronique (90 jours) ou chronique (2 ans) au PFHxA.

Chez l'animal, des modifications histopathologiques thyroïdiennes ont été observées à des doses élevées (LOAEL = 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; NOAEL = 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), avec une hypertrophie persistante des cellules folliculaires (Loveless et al. 2009). A noter que l'étude de 28 jours du NTP (NTP 2022) rapporte également des effets sur la thyroïde avec une diminution de la T3 et de la T4 (TT4 et fT4) chez les rats mâles à partir de 62,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, sans modification de la TSH (absence de NOAEL).

- Autres effets

Les effets cardiovasculaires ont uniquement fait l'objet de deux études épidémiologiques transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale (Wittkopp et al. 2022; Lin et al. 2023).

Quatre études épidémiologiques portant sur les effets immunologiques n'ont pas montré d'association ou étaient transversales ne permettant donc pas d'établir une inférence causale (Dong et al. 2013 ; Qin et al. 2017 cités dans ATSDR 2021; Ji et al. 2021 : Kaur et al. 2023).

Deux études cas-témoins n'ont pas permis de montrer d'association entre l'exposition au PFHxA et le diabète de type 2 ou le diabète gestationnel (Duan et al. 2021 ; Zhang et al. 2023).

- **Toxicité sur la reproduction et le développement**
  - Fertilité

Quatre études transversales ont examiné le lien potentiel entre l'exposition à plusieurs PFAS dont le PFHxA, et des paramètres de fertilité comme certaines caractéristiques du sperme (mobilité et concentration des spermatozoïdes), des hormones de la reproduction et la réserve ovarienne. Deux études cas-témoins ont également étudié le lien potentiel entre l'exposition à plusieurs PFAS, dont le PFHxA, et le risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques (Zhou et al. 2016 cité dans US EPA 2023; Song et al. 2018 ; Rodríguez-Carrillo et al. 2023; Zhan et al. 2023; Björvang et al. 2021 ; Tian et al. 2023). Elles ne permettent pas de conclure sur un lien entre des effets sur la fertilité et l'exposition au PFHxA, soit parce qu'elles sont transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale, soit parce qu'elles n'ont pas fait l'objet de correction pour comparaisons multiples, soit encore parce qu'elles ne montraient pas d'association.

Les données issues de l'étude de 28 jours du NTP n'ont montré aucune variation du poids absolu de la queue des épididymes, des épididymes et des testicules (NTP 2022). Une diminution du nombre des spermatozoïdes dans la queue des épididymes a été observée à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Loveless et al. ont réalisé une étude sur une génération (OCDE 415) chez des rats femelles exposées par gavage à 0, 20, 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de sel sodique de PFHxA pendant environ 70 jours avant la cohabitation, pendant la gestation et la lactation pour une durée d'exposition totale d'environ 126 jours. Les mâles de la génération parent ont été exposés par gavage sur une durée de 110 jours. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée chez les mâles ou les femelles, quelle que soit la dose testée. Les signes cliniques de toxicité comprenaient une peau/fourrure tachée chez les mâles et les femelles à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Des effets ont été observés chez les parents notamment :

- une diminution du poids des mâles à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ associée à une diminution du gain de poids corporel global de 12 et 29 %, respectivement, par rapport au groupe témoin ;
- une diminution du gain de poids corporel maternel moyen à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant la première semaine de gestation, mais pas les semaines suivantes ;
- une augmentation du gain de poids corporel pendant la période de lactation à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (augmentation de poids de 25 g respectivement vs 5 g dans le groupe témoin) alors qu'une réduction du gain de poids corporel était attendue selon les auteurs.

Aucun effet associé au traitement par le PFHxA n'a été observé sur l'accouplement, la fertilité, la durée de la gestation, le nombre de sites d'implantation, la cyclicité œstrale, les paramètres du sperme, la taille de la portée, le sex-ratio, les observations cliniques des petits, la survie des petits ou les repères de développement des adultes F1, à aucune des doses testées. Le gain de poids corporel global du jour 0 au jour 39 chez les adultes F1 (après le sevrage) était comparable entre les 2 sexes quelle que soit la dose. Aucun changement de poids des organes n'a été observé chez les mâles et femelles adultes F1, ni aucun résultat macroscopique ou pathologique chez les animaux désignés pour l'évaluation de la reproduction.

Trois études chez le rat exposé par gavage (durées d'exposition de 28 ou 90 jours) ont évalué les effets du PFHxA ou de son sel sodique sur le poids des testicules (Loveless et al. 2009; NTP 2022; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Deux études ont rapporté une augmentation du poids relatif (mais pas du poids absolu) des testicules chez les rats exposés à 1 000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 28 jours (NTP 2022) ou à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 90 jours (Loveless et al. 2009). Aucun effet lié au traitement sur le poids des organes reproducteurs mâles n'a été signalé (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Aucun changement sur le système reproducteur femelles n'a été rapporté dans les études 28 ou 90 jours (Loveless et al. 2009; Klaunig et al. 2015; Iwai et Hoberman 2014; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009).

Sur la base des études de toxicité chez le rat, il n'a pas été identifié d'effet sur la fertilité.

- <u>Toxicité sur le développement</u>

Les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure sur un lien entre un risque de naissance prématurée ou les issues de grossesses et l'exposition au PFHxA soit parce qu'elles sont transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale, soit parce qu'elles n'ont pas fait l'objet de correction pour comparaisons multiples, soit parce qu'elles ne montrent pas d'association (Jin et al., 2020 citée dans US EPA 2023 ; Zheng et al. 2024 ; Yu et al. 2022 ; Li et al. 2023).

Loveless et al. ont réalisé plusieurs schémas expérimentaux dont une étude sur la reproduction sur une génération et une étude sur le développement (Loveless et al. 2009). Dans l'étude sur la reproduction sur une génération (OCDE 415), des rats femelles ont été exposés par gavage à 0, 20, 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ du sel sodique de PFHxA pendant environ 70 jours avant la cohabitation, pendant la gestation et la lactation pour un total d'environ 126 jours. Les mâles de la génération parentale ont été exposés par gavage sur une durée de 110 jours. Aucun effet associé au traitement n'a été observé sur les petits, la survie des petits ou les repères de développement des adultes F1 quelle que soit la dose testée. Une diminution du poids moyen des petits à PND[14] 0, 7, 14 et 21 a été observée à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{1}$.

Dans une étude sur le développement (OCDE 41) décrite dans la même publication, 22 rates par groupe ont reçu par gavage une dose quotidienne de 0, 20, 100 ou 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de GD6 à 20. Les auteurs n'ont observé aucun décès associé au traitement et n'ont pas constaté d'anomalie macroscopique *post-mortem* chez les mères quelle que soit la dose. Une toxicité maternelle s'est produite à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (réductions du gain de poids total du GD6 au 21

[14] Post Natal Day (jour post-natal)

et du gain net global). La toxicité développementale était limitée à une diminution du poids fœtal à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Dans une étude combinée de toxicité sur la reproduction et le développement (Charles River 2011, cité dans Anses 2017), le PFHxA a été administré par gavage à des souris Crl:CD1 gestantes (n = 20/dose) aux doses de 0, 100, 350 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de GD6 à 18. Chez les mères, il a été observé un léger excès de salivation à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, et un excès léger à modéré à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Il a également été observé une diminution du gain de poids durant la lactation à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. A 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, une augmentation du nombre de mort-nés a été rapportée. Les indices de viabilité étaient diminués au jour 7 à 350 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (au jour 4 également pour ce groupe). Des retards de développement ont été mis en évidence dès 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (retard d'ouverture des yeux à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; diminution du pourcentage de petits par portée avec les yeux ouverts à PND14 dès 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Enfin, le poids terminal des femelles de la génération F1 était diminué à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, et le poids relatif du foie était diminué chez les mâles à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Dans une autre étude de 28 jours d'exposition, aucune altération de la durée de la gestation n'a été observée chez les rats ayant reçu 315 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFHxA (Kirkpatrick 2005). Cette étude n'a pas non plus montré de signe clinique, ni d'altération de la survie ou des repères de développement des petits entre PND1 et PND4. Aucune altération de la taille de la portée, de la survie des petits ou du poids corporel des petits et aucune apparition de malformations internes n'ont été observées chez la progéniture de rats ayant reçu 315 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ avant l'accouplement jusqu'au 4ème jour de lactation.

Sur la base des études de toxicité animale sur le développement chez le rat et la souris, les experts identifient comme effet néfaste la diminution du poids des petits à PND0, avec un LOAEL à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un NOAEL à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ à partir de l'étude de Loveless et al. (2009).

- **Génotoxicité**

Les effets génotoxiques du PFHxA ont été évalués dans plusieurs systèmes cellulaires de mammifères et chez les procaryotes *in vitro*. Ces tests avec le sel sodique du PFHxA se sont avérés négatifs pour la mutagénicité dans plusieurs souches *d'Escherichia coli* et de *Salmonella typhimurium* en présence et en l'absence d'activation métabolique, dans les cellules de mammifères *in vitro* et dans les lymphocytes du sang périphérique humain.

In vivo, le test du micronoyau sur érythrocytes circulants chez les rats mâles et femelles suite à un gavage 2 fois par jour aux doses de 31,3 à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ était négatif pour le PFHxA.

Sur la base des résultats de ces études disponibles *in vitro* et *in vivo*, les experts concluent à une absence de potentiel génotoxique du PFHxA.

- **Cancérogénicité**

Dans une étude cas-témoins impliquant de petits effectifs, il n'a pas été identifié d'association entre l'exposition au PFHxA et le risque de cancer du sein.

Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs, quel qu'en soit le type et tous types confondus, n'a été observée chez les mâles et les femelles, à toutes les doses, dans l'étude par exposition chronique de 2 ans par gavage chez des rats (Klaunig et al. 2015).
La seule étude de toxicité chronique chez le rat n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de tumeurs, quel qu'en soit le type et tous types confondus.

- **Populations sensibles**

Aucune donnée n'existe à ce jour permettant d'identifier d'éventuelles populations sensibles au PFHxA.

3.4.2. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFHxA et ses sels

3.4.2.1. Choix de l'effet critique

Les études disponibles sur le PFHxA mettent en évidence des effets sur le foie, les reins, le développement, l'appareil respiratoire, la thyroïde, le système hématologique et sur le poids corporel (des adultes et de la progéniture). Parmi ceux-ci, les trois effets qui apparaissent aux doses les plus faibles sont des effets au niveau des voies respiratoires supérieures, du foie (hypertrophie hépatique) et sur le poids corporel. Pour chacun d'entre eux, des interrogations se posent.

L'effet sur la cavité nasale est observé dans deux études par gavage chez le rat : 1) une étude subchronique (90 jours) avec une atrophie et une dégénérescence de l'épithélium olfactif et une métaplasie de l'épithélium respiratoire chez les mâles et femelles (Loveless et al. 2009) et 2) une étude aiguë (28 jours) avec une hyperplasie et une dégénérescence de l'épithélium olfactif, associées à des lésions inflammatoires chez les mâles et femelles (NTP 2022). Le NOAEL identifié est de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ à partir de l'étude de Loveless et al. de 2009. Ces études mettent également en évidence des atteintes sur deux types d'épithélium (olfactif et respiratoire) pouvant suggérer un effet local. Bien qu'il existe des arguments laissant penser que les effets nasaux sont des effets irritants locaux, ce que conforte l'augmentation de l'incidence de l'inflammation suppurée de l'épithélium olfactif observée dans l'étude sur 28 jours du NTP, les experts considèrent qu'un effet systémique ne peut être exclu.

Des effets hépatiques ont été observés chez le rat dans 2 études 90 jours et une étude 2 ans (Klaunig et al. 2015 ; Loveless et al. 2009 ; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Loveless et al. ont mis en évidence une augmentation des poids absolu et relatif du foie à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les 2 sexes, une hypertrophie hépatocellulaire dose-dépendante à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles et les mâles, et une augmentation des ASAT (dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) et des ALAT (dès 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) uniquement chez les mâles. Ces augmentations des ASAT et ALAT sont réversibles 3 mois après arrêt de l'exposition. Les mêmes effets ont été observés dans l'étude de Chengelis et al., uniquement chez les rats mâles à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (augmentation du poids relatif du foie, des ALAT et hypertrophie hépatocellulaire), ainsi qu'une augmentation de la PAL, une diminution du cholestérol et des protéines totales (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). L'augmentation des ALAT et de la PAL est réversible 28 jours après arrêt de l'exposition. Les auteurs suggèrent que les rats mâles étaient plus sensibles que les femelles avec un NOAEL à 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un LOAEL à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Ceci peut s'expliquer par une élimination plus rapide chez la femelle que chez le mâle, réduisant le temps de résidence dans l'organe cible. Ces deux études ont également mis en évidence une augmentation de l'activité de la β-oxydation peroxysomale : dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles dans les études de Loveless et al. (2009) et à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles dans celle de Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. (2009). Bien que certains des effets hépatiques soient bénins, réversibles qu'ils n'aient pas conduit à une cytolyse, une stéatose, ou une nécrose pour la durée d'exposition retenue, les experts considèrent que leur association à d'autres effets systémiques aux mêmes doses justifie qu'on les considère comme des effets néfastes. Le NOAEL serait de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez le mâle et le LOAEL de 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Enfin, une diminution du poids corporel a été observée dans une étude de reproduction sur une génération chez les parents dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles (Loveless et al. 2009). Ainsi, le NOAEL pour cet effet est de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un LOAEL de 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Chacun des 3 effets (hépatiques, respiratoires et sur le poids corporel) ne pourrait, isolément, être considéré comme un effet néfaste critique. Cependant, considérant que ces 3 types d'effets apparaissent au même niveau de dose, les experts retiennent leur association comme effet critique.

3.4.2.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, il est considéré, par défaut et en l'état actuel des connaissances, que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. **Ainsi, les experts considèrent que les effets sur la cavité nasale, le foie et le poids corporel chez le rat adulte résultent d'un mécanisme à seuil de dose.**

3.4.2.3. Analyse des VTR existantes

Six VTR moyen ou long terme à seuil ont été élaborées pour la voie orale : Anses (2017), Michigan (2019), MDH (2021), US EPA (2023), TCEQ (2023) et OEHHA (2024).

La VTR établie par l'Anses en 2017 est fondée sur des effets rénaux observés dans l'étude chronique de Klaunig et al. (2015). Plusieurs biais méthodologiques ont été identifiés dans cette étude dont une surmortalité, non liée au traitement, observée à toutes les doses, y compris pour les témoins mâles et femelles (lésions dues au gavage, à des blessures mécaniques ou à un reflux).

Les VTR de l'US EPA et du TCEQ sont fondées sur une diminution du poids des ratons observée à PND0 dans l'étude des effets sur la reproduction sur une génération de Loveless et al. (2009). La description de l'analyse statistique des données dans l'étude clé ne permet pas de savoir quel est l'effet pris en compte (diminution du poids individuel ou du poids moyen des portées).

Le MDH et l'OEHHA ont élaboré leurs VTR à partir des effets respiratoires, à partir de la même étude (Loveless et al. 2009). Bien qu'il existe des arguments laissant penser que les effets nasaux sont des effets irritants locaux, ce que conforte l'augmentation de l'incidence de l'inflammation suppurée de l'épithélium olfactif observée dans l'étude sur 28 jours du NTP, les experts considèrent qu'un effet systémique ne peut être exclu.

Ainsi, ne retenant pas les VTR long terme existantes, les experts proposent de construire une VTR long terme par voie orale pour le PFHxA et ses sels.

3.4.2.4. Construction de VTR

3.4.2.4.1. Choix de l'étude clé et du point de départ

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses à paraître), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal quand elles sont disponibles, ce qui n'est pas le cas ici.

Parmi les données expérimentales disponibles, l'étude de Loveless et al. est jugée de bonne qualité (Klimisch 1) (Loveless et al. 2009). Elle met en évidence :

- des effets sur l'épithélium olfactif de la cavité nasale chez les rats mâles et femelles, avec une augmentation de l'incidence des lésions de l'épithélium olfactif de la cavité nasale (atrophie et dégénérescence) à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les deux sexes,
- une augmentation de l'incidence d'une métaplasie de l'épithélium respiratoire nasal à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, présente après 30 ou 90 jours d'arrêt de l'exposition,
- des effets hépatiques chez les rats mâles uniquement avec une augmentation des ALAT dès 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et une augmentation des ASAT dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$,
- des effets sur le poids corporel des parents mâles (P1) à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Les experts retiennent l'étude de Loveless et al. de 2009 comme étude clé. Un NOAEL de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est retenu comme PoD sur la base de l'ensemble des effets respiratoires, hépatiques et sur le poids corporel chez le rat adulte.

3.4.2.4.2. Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Conformément au guide méthodologique de l'Anses, l'ajustement allométrique est réalisé à partir de modèles PBPK validés ou, si non disponibles, en appliquant la formule par défaut de l'US EPA fondée sur le rapport du poids corporel ou des données de cinétique (Anses à paraître).

Pour le PFHxA, il n'existe pas de modèle PBPK suffisamment robuste ou prédictif mais, contrairement aux autres PFAS étudiés dans ce rapport, des données de cinétique, en particulier des données de clairance, sont disponibles, et permettent d'utiliser une seconde approche pour réaliser cet ajustement allométrique. L'US EPA a retenu, en fonction du type d'effet critique, des données de clairance soit chez le rat, soit chez la souris et en fonction du sexe ($Cl_{rat\ femelle}$ = 0,383 et $Cl_{rat\ mâle}$ = 0,163). Pour estimer la clairance chez l'Homme, l'US EPA a utilisé deux approches :

- clairance calculée à partir de la constante d'élimination moyenne chez l'Homme issue de l'étude de Nilsson et al. (2013) et le volume de distribution (Vd) moyen chez le singe, soit $1{,}84.10^{-3}$ $L.hr^{-1}.kg\ pc^{-1}$,
- clairance estimée par allométrie à partir de l'ensemble des valeurs de $t_{1/2}$ chez les différentes espèces (*allometric scaling approach*).

L'US EPA a retenu la clairance calculée à partir de l'étude humaine de Nilsson et al. (2013).

Cependant, la cinétique d'élimination caractérisée par Nilsson et al. n'est pas utilisable pour réaliser un ajustement allométrique car basée sur une clairance apparente issue d'une étude dont l'exposition n'est pas contrôlée chez l'Homme. Ainsi, les experts ne retiennent pas l'approche fondée sur les données cinétiques et utilisent la formule par défaut recommandée dans le guide méthodologique (Anses à paraître), avec un poids moyen de 0,250 kg pour le rat et de 70 kg pour l'Homme conduisant à un $NOAEL_{HED}$ de 4,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Le $NOAEL_{HED}$ de 4,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est retenu.

3.4.2.4.3. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir d'une $NOAEL_{HED}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses à paraître) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 2,5. L'ajustement allométrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir

compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 ;

- variabilité interindividuelle (FI_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : √10, l'étude clé étant une étude subchronique (90 jours) ;
- utilisation d'un point de départ ($FI_{L/B}$) : 1 du fait de l'utilisation d'un NOAEL ;
- insuffisance des données (FI_D) : √10 au regard de la faible quantité de données disponibles (absence d'étude en immunotoxicité fonctionnelle et d'étude sur deux générations).

Un facteur d'incertitude global de 250 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

3.4.2.4.4. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance

Une VTR long terme de **20 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}** a été calculée en faisant le rapport entre le $NOAEL_{HED}$ et le facteur d'incertitude global. Cette VTR est applicable au sel sodique du PFHxA (substance utilisée dans l'étude clé) mais également à l'acide et à ses sels de potassium et d'ammonium. Un niveau de confiance global a été estimé à 2,4/5 pour cette VTR, soit un niveau de confiance moyen-faible.

3.4.3. Proposition de VTi long terme par voie respiratoire pour le PFHxA et ses sels

Au regard de la variabilité des données sur la pression de vapeur saturante, le caractère volatil de la substance est incertain. Aucune étude de toxicocinétique et de toxicité n'a été identifiée pour la voie respiratoire.

En l'absence de données de toxicité par voie respiratoire, une extrapolation voie à voie est proposée pour construire une valeur de référence long terme par voie respiratoire à partir du PoD de la VTR long terme par voie orale décrite ci-dessus. Une telle extrapolation voie à voie est possible lorsque l'effet critique est un effet systémique. **Les experts proposent de construire une VTi pour la voie respiratoire. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste qu'une VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.** La VTi pourra être utilisée pour écarter un risque, dans une approche conservatrice.

En l'absence de modèle cinétique, l'extrapolation voie à voie a été réalisée à partir du PoD ajusté issu de l'étude de Loveless et al. (2009), soit le $NOAEL_{HED}$ de 4,8 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}. En l'absence de données sur l'absorption respiratoire du PFHxA chez l'Homme et chez l'animal, ainsi que sur son absorption digestive chez l'Homme et, bien que les études conduites chez des rongeurs indiquent une absorption digestive proche de 100 %, des valeurs par défaut ont été retenues conformément au guide méthodologique de l'Anses (Anses à paraître), à savoir 50 % pour la voie orale et 100 % pour la voie respiratoire :

$$NOAEC_{HEC} = (NOAEL_{HED} \times Absorption_{orale} \times PC)/(Volume\ respiratoire \times Absorption_{resp.})$$

Avec $NOAEL_{HED}$ = 4,9 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}, poids corporel (PC) = 70 kg et volume respiratoire = 20 m^3/j

Les experts retiennent une $NOAEC_{HEC}$ de 8,6 mg.m^{-3} comme PoD après extrapolation de la voie orale vers la voie respiratoire. Le calcul de la VTR à partir d'une $NOAEC_{HEC}$ a été effectué à l'aide d'un FI global de 790, correspondant aux mêmes facteurs d'incertitude (FI_A = 2,5 ; FI_H = 10 ; FIs = √10 ; $FI_{L/B}$ = 1), sauf le FI_D qui a été fixé à 10 pour tenir compte de l'absence de

données par voie respiratoire. **La VTi long terme par voie respiratoire proposée est de 11 µg.m^{-3}.** Afin de proposer une valeur par voie respiratoire plus robuste, les experts recommandent la réalisation d'études de toxicité par voie respiratoire.

3.5. PFPeS et ses sels

3.5.1. Profil toxicologique du PFPeS et de ses sels

Une association positive significative entre les concentrations plasmatiques de PFPeS et le risque d'infertilité liée au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a été mise en évidence dans une étude cas-témoins menée chez des femmes de 20 à 40 ans (Zhan et al. 2023). Aucune autre étude chez l'Homme ou chez l'animal ne s'est intéressée spécifiquement à la toxicité du PFPeS.

3.5.2. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFPeS et ses sels

Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques pour le PFPeS et ses sels**.** A ce stade, les experts ne se sont pas positionnés sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

3.6. PFHpS et ses sels

3.6.1. Profil toxicologique du PFHpS et de ses sels

Seules des données chez l'Homme ont été identifiées.

- **Données toxicocinétiques**

Aucune étude d'absorption ni sur le métabolisme n'a été identifiée chez l'Homme.

Des temps de demi-vie sérique moyens du PFHpS ont été estimés entre 1,46 ans et 4,55 ans dans deux études observationnelles sur une population exposée aux PFAS *via* la contamination de l'eau potable (Xu et al. 2020 ; Li et al. 2022) et à 7,4 ans dans une étude chez des pompiers australiens fortement exposés aux PFAS (Nilsson et al. 2022a).

Trois études rapportent un transfert transplacentaire du PFHpS chez l'Homme (Kim et al. 2011 ; Eryasa et al. 2019 cité par UBA[15] 2023 ; Bangma et al. 2020).

- **Toxicité aigüe et subaiguë**

Il n'a pas été identifié de données de toxicité aiguë et subaiguë.

- **Toxicité subchronique et chronique**

La majorité des études épidémiologiques sont des études transversales portant sur les relations entre l'exposition au PFHpS et les hormones thyroïdiennes (marqueurs : concentrations circulantes de fT4/TT4, fT3 (T3 libre) /TT3 (T3 totale) et TSH) (Xing et al. 2024 ; Inoue 2019 ; Nilsson et al., 2022b), les marqueurs de la fonction hépatique (ALAT, apolipoprotéine B, α-fœtoprotéine) (Nilsson et al. 2022b ; Chen et al. 2024 ; Dai et al. 2024), l'atteinte de la fonction rénale (marqueur : débit de filtration glomérulaire) (Su et al. 2022), la

[15] Umweltbundesamt (il s'agit de l'office fédéral de l'environnement allemand)

survenue de maladies cardiovasculaires (Nilsson et al. 2022b ; Goodrich et al. 2023), le risque de dyslipidémie utilisant comme marqueurs les taux de cholestérol et des lipides sériques (Nilsson et al. 2022b ; Averina et al. 2021; Liu et al. 2024), le risque de diabète (marqueur : la glycémie) (Qu et al. 2024) et la prévalence de l'ostéoporose (marqueur : la densité osseuse) (Fan *et al*. 2023). Ces études transversales ne permettent pas d'établir une inférence causale et sans correction pour comparaisons multiples.

Les seuls résultats significatifs issus de données longitudinales concernent des symptômes de bronchite/pneumopathie, la santé respiratoire et des allergies pendant l'enfance rapportés par les parents (Impinen et al. 2019; Kvalem et al. 2020). Les associations ont été corrigées pour tenir compte des comparaisons multiples. Le risque de biais de classement est trop important pour retenir ces études dans le but d'identifier un effet néfaste. Une étude pilote transversale américaine a mis en évidence une association avec une diminution du titre d'anticorps (IgG) anti-Spike de SARS-Cov-2 (Kaur et al. 2023).

Dans une étude transversale (Averina *et al.* 2021), le 4ème quartile était associé positivement à de l'hypertension avec un OR de 1,74 ($IC_{95\,\%}$: 0,97-3,11, p = 0,063) par comparaison avec le 1er quartile. Cette association avec l'hypertension était à la limite de la significativité statistique.

Parmi les études épidémiologiques sur les relations entre l'exposition au PFHpS et le développement staturo-pondéral (marqueur de l'IMC[16]), seule l'étude de Dai et al. (2023) présente un design longitudinal. Cependant, les résultats divergent selon la catégorisation de la variable dépendante (discrète ou continue) et aucune correction pour comparaisons multiples n'a été réalisée.

- **Toxicité pour la reproduction et le développement**
  - Fertilité

Une seule étude transversale nichée au sein d'une cohorte prospective chinoise de couples consultant au stade pré-conceptionnel a mis en évidence une association positive entre les concentrations de PFHpS et le nombre et la concentration de spermatozoïdes sans modification du volume séminal et de la mobilité progressive et totale des spermatozoïdes en utilisant un modèle ajusté et après correction pour comparaisons multiples (Luo et al. 2022).

Dans une étude de cohorte norvégienne, dans un modèle ajusté sur des facteurs potentiels de confusion et uniquement parmi les femmes de l'étude ayant eu précédemment au moins une grossesse, une association a été mise en évidence entre les concentrations réduites de PFHpS et les femmes présentant des cycles courts[17]. Mais aucune correction pour comparaisons multiples n'a été réalisée (Singer et al. 2018).

Parmi les études épidémiologiques s'étant intéressées aux relations entre l'exposition au PFHpS et la puberté, seule l'étude de Ernst *et al*. présente un design longitudinal (Ernst et al. 2019). Après ajustement sur des facteurs potentiels de confusion, aucune association entre l'exposition prénatale au PFHpS et l'âge de la puberté chez les garçons ou les filles en utilisant un indicateur global de développement pubertaire n'a été mise en évidence. Lorsque les signes pubertaires étaient étudiés individuellement, les résultats montraient qu'uniquement les stades B2 et B3 du développement mammaire se produisaient en moyenne plus tôt chez les filles. Chez les garçons, aucune association n'a été constatée dans des analyses par tertiles.

[16] Indice de masse corporel
[17] 17–24 jours (vs cycles normaux (25–31 jours) et cycles longs (>32 jours)

S'agissant des analyses statistiques en continue, des associations ont été retrouvées chez les garçons entre les concentrations croissantes en PFHpS et l'apparition précoce du stade G3, du stade P4 et de la mue de la voix. Cependant, les évènements ont été auto-rapportés et les associations observées sont isolées et manquent de cohérence. De plus, aucune correction pour comparaisons multiples n'a été entreprise.

Une étude transversale a mis en évidence une association chez les garçons entre la concentration plasmatique de PFHpS (médiane = 0,16 $ng.mL^{-1}$) et la concentration sérique de *11*-déoxycorticostérone.

- Toxicité sur le développement

Les études ayant examiné les liens entre l'exposition au PFHpS et les issues de grossesse sont soit des études transversales, soit des études sans correction pour comparaisons multiples (Liew et al. 2020; Shen et al. 2022; Ding et al. 2023). L'étude de Meng et al. a montré que l'association entre l'exposition maternelle au PFHpS et la diminution de la durée de gestation était toujours présente après ajustement sur les concentrations plasmatiques des 5 autres PFAS mesurés sans risque accru de prématurité (Meng et al. 2018). Ainsi, il n'est pas possible de considérer ces effets comme néfastes.

L'association significative entre l'exposition prénatale au PFHpS et la diminution des performances de la mémoire de travail n'est pas observée dans la population générale, mais chez des enfants avec une symptomatologie de trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) avec une taille de l'effet faible dans une étude cohorte (Skogheim 2020).

- **Génotoxicité**

Aucune étude de génotoxicité n'a été identifiée.

- **Cancérogénicité**

Itoh et al. ont mené une étude cas-témoins hospitalière sur l'exposition à 20 PFAS dont le PFHpS et le risque de survenue du cancer du sein (401 cas et 401 témoins). Après ajustement sur des facteurs de confusion (pas de correction pour comparaisons multiples), une association inverse a été constatée pour le 3ème tertile d'exposition comparé au 1er tertile. Dans une analyse en continu, les concentrations plasmatiques de PFHpS étaient associées à une diminution du risque de survenue de cancer du sein dans un modèle ajusté sur des facteurs de confusion (Itoh et al. 2021).

- **Populations sensibles**

Aucune donnée n'a été trouvée afin d'identifier des populations sensibles.

3.6.2. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFHpS et ses sels

Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFHpS et ses sels. A ce stade, les experts ne se sont pas positionnés sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

3.7. PFNS et ses sels

3.7.1. Profil toxicologique du PFNS et de ses sels

Aucune donnée de cinétique, toxicité (sub)aiguë, (sub)chronique, de fertilité, de génotoxicité et cancérogénicité n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal. Seule une étude transversale a étudié l'impact de l'exposition maternelle à 14 PFAS, dont le PFNS sur le risque de prématurité, ainsi que sur diverses issues de grossesses chez 506 paires mères-enfant (Shen et al. 2022). Cette étude transversale ne permet pas d'établir une inférence causale et a été réalisée sans correction pour comparaisons multiples.

3.7.2. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFNS et ses sels

Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFNS et ses sels. A ce stade, les experts ne se sont pas positionnés sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

3.8. PFDS et ses sels

3.8.1. Profil toxicologique du PFDS et de ses sels

Une étude transversale a mis en évidence un lien entre la concentration sérique de PFDS et l'augmentation de la pression artérielle systolique chez la femme (Bao et al. 2017). Une association a été relevée dans une autre étude transversale, entre la concentration de PFDS et une diminution des triglycérides dans le sang de cordon chez des femmes enceintes exposées aux PFAS lors des attentats du 11 septembre 2001 (Spratlen et al. 2019). Ces études transversales ne permettent pas d'établir une inférence causale et sans correction pour comparaisons multiples.

3.8.2. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFDS et ses sels

Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFDS et ses sels. A ce stade, les experts ne se sont pas positionnés sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

3.9. PFUnDS et ses sels

Aucune étude n'a été identifiée lors de la recherche bibliographique pour le PFUnDS et ses sels. Ainsi, au regard de l'absence de données, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFUnDS et ses sels. A ce stade, les experts ne se sont pas positionnés sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

3.10. PFDoDS et ses sels

Aucune étude n'a été identifiée lors de la recherche bibliographique pour le PFDoDS et ses sels. Ainsi, au regard de l'absence de données, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFDoDS et ses sels. A ce stade, les experts ne se sont pas positionnés sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

3.11. PFTrDS et ses sels

Aucune étude n'a été identifiée lors de la recherche bibliographique pour le PFTrDS et ses sels. Ainsi, au regard de l'absence de données, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFTrDS et ses sels. A ce stade, les experts ne se sont pas positionnés sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

3.12. 6:2 FTSA et ses sels

3.12.1. Profil toxicologique du 6:2 FTSA et de ses sels

- **Données toxicocinétiques**

Quatre études toxicocinétiques sont disponibles : trois études (une étude *in vitro* et deux études *in vivo* chez le rat), peu détaillées dans le dossier d'enregistrement REACh du 6:2 FTSA et une étude chez la souris reprenant les résultats d'un rapport de l'US Army Public Health Center (Narizzano et al. 2021; Narizzano, Bohannon, et Quinn 2021).

Aucune information sur l'absorption du 6:2 FTSA n'a été identifiée. Le 6:2 FTSA a été retrouvé dans le sang aussi bien chez l'Homme que chez les rongeurs (Yeung et al. 2008; Lee et Mabury 2011; Loi et al. 2013; Eriksson et al. 2017; Narizzano, Bohannon, et Quinn 2021; rapport d'étude, 2007 citée dans le dossier d'enregistrement REACh 2019). Chez l'Homme, il a également été détecté dans le liquide céphalo-rachidien (Hong et al. 2024). Le 6:2 FTSA peut traverser la barrière placentaire (Yang et al. 2016). Aucun métabolite du 6:2 FTSA n'a pu être identifié dans une étude *in vitro* sur les foies de rat (rapport d'étude, non nommé, 2008 citée dans le dossier d'enregistrement REACh) et une étude par gavage chez des souris dites « à pattes blanches » (Narizzano, Bohannon, et Quinn 2021). Le 6:2 FTSA est excrété principalement dans les urines après une exposition des rats par gavage (65-68%). Les temps de demi-vie d'excrétion urinaire calculé variaient de 20,9 à 23,75 h.

- **Toxicité aiguë et subaiguë**

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

Une DL_{50}[18], par voie orale (gavage) chez des rats, comprise entre 300 et 2000 mg.kg pc^{-1} a été rapportée dans le dossier d'enregistrement REACh du 6:2 FTSA (rapport d'étude de 2017 cité dans le dossier d'enregistrement REACh 2019).

Dans une étude sur 20 souris CD-1 mâles adultes exposées par gavage pendant 28 jours à une dose unique de 0 ou 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de sel d'ammonium du 6:2 FTSA, une augmentation des poids absolu et relatif du foie a été observée, ainsi que des augmentations des concentrations sériques d'ASAT et d'albumine (Sheng et al. 2017). L'examen histopathologique a permis d'identifier une hypertrophie hépatocytaire et une nécrose hépatocytaire. Sheng et al. ont également observé une augmentation des marqueurs inflammatoires hépatiques[19]. Selon les auteurs, l'ensemble des résultats sur le foie indique des signes de lésions hépatiques après une exposition au 6:2 FTSA à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (LOAEL).

Dans une étude de toxicité à doses répétées chez des souris mâles Crl:CD-1 exposés à 0, 3, 30, 300 et 3000 ppm *via* l'alimentation pendant 14 jours, les effets suivants ont été observés :

[18] Dose létale à 50%

[19] Cytokines Tumor Necrosis Factor Alpha (TNFα) dans le sérum et le foie et l'Interleukin (IL)-10, IL-1β dans le sérum et IL-6 dans le foie

diminutions du poids corporel moyen et du gain de poids à 3000 ppm, augmentations des poids moyens relatif et absolu du foie dès 300 ppm et décoloration du foie (1/5 des souris à 300 ppm et 4/5 à 3000 ppm). Sur la base de ces résultats, le déclarant a identifié un NOAEL[20] de 30 ppm (rapport d'étude, 1995 cité dans le dossier d'enregistrement REACh).

Une étude de détermination des doses a été réalisée chez des rats Wistar exposés par gavage pendant 14 jours. Les auteurs ont noté une diminution du gain de poids et de la consommation alimentaire, des modifications de la créatinine et de l'urée et une augmentation du poids des reins chez les mâles à 50 et 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et chez les femelles à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (rapport d'étude, 2018 cité dans le dossier d'enregistrement REACh).

- **Toxicité subchronique et chronique**

Seule une étude transversale a été identifiée (Carlsson et al. 2023). De par son design, cette étude transversale est peu pertinente pour établir une inférence causale et sans correction pour comparaisons multiples.

Dans une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) dont le résumé est issu du dossier d'enregistrement REACh, des rats Wistar ont reçu par gavage 0, 5, 15 ou 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ du sel de potassium du 6:2 FTSA pendant 90 jours (rapport d'étude, 2018 cité dans le dossier d'enregistrement REACh). Les mâles ont été traités pendant 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au sacrifice après un total de 90 jours d'exposition, tandis que les femelles ont été traitées pendant 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement, la gestation et la lactation (environ jusqu'au 14ème jour de lactation). Chez les mâles, une augmentation de la CCMH était observée à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et une diminution du pourcentage moyen de monocytes à la plus faible dose (5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, une diminution du poids corporel a été observée chez les mâles[21] et les femelles[22]. Les niveaux moyens des concentrations plasmatiques des protéines totales et de l'albumine étaient diminués chez les mâles à 5 et 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (en l'absence d'une relation dose-réponse et compte tenu de l'effet limité, cet effet n'est pas considéré comme néfaste par les auteurs, bien que lié au traitement). La concentration sérique moyenne de l'urée étaient plus élevée chez les mâles à la plus forte dose. Chez les mâles uniquement, une augmentation du poids relatif des reins a été observée à 5 et 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et de leur poids absolu uniquement à la plus faible dose, une dilatation tubulaire (multi)focale légère à modérée associée uniquement à la plus forte dose. Chez les femelles, le poids moyen relatif du cœur était diminué dès 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, sans modification du poids absolu et sans que des modifications histopathologiques aient été rapportées, rendant difficile d'évaluer le caractère néfaste de ces effets. Considérant les effets rénaux observés à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, les auteurs ont identifié un NOAEL à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour l'étude de 90 jours.

Dans une étude de toxicité répétée combinée avec une étude sur la reproduction et le développement, Bohannon *et al*. ont exposé par gavage des souris à pattes blanches à 0 ; 0,2 ; 1 ; 5 ou 25 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ durant 112 jours (Bohannon et al. 2023). La génération F1 a uniquement été exposée *in utero* et *via* l'allaitement puis euthanasiée à PND10. Seule une augmentation du poids de la rate a été observée chez les mâles de la génération parentale

[20] NOAEL/C : No observed adverse effect level/concentration (= Dose/concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
[21] Entre le 49ème et le 70ème jour de traitement
[22] Entre le 0 et le 7ème jour, entre le 21ème et le 28ème jour et entre le 56ème et le 70ème jour

exposés à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. L'évaluation de la fonction immune *via* l'essai du « *Plaque Forming Cells* » (PFC) a montré une réduction du nombre de PFC chez les mâles et femelles de la génération parentale après exposition à 5 et 25 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, l'effet étant plus marqué chez les mâles que chez les femelles.

- **Toxicité sur la reproduction et le développement**
  - Fertilité

Dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, décrite précédemment (rapport d'étude, 2018), seule la survie postnatale a été marginalement réduite (un petit manquant ou mort à 5 et 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, 2 petits manquants ou morts à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Le déclarant a conclu que le 6:2 FTSA n'avait aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur les performances de reproduction (NOAEL > 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$).

Dans l'étude de Narizzano *et al.*, le nombre total de spermatozoïdes n'a pas été affecté chez les souris à pattes blanches *Peromyscus leucopus* exposées par gavage pendant 28 jours à 0 ; 2,5 ; 6 et 12,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de 6:2 FTSA (Narizzano et al. 2021). Dans l'étude de Bohannon *et al*. où des souris à pattes blanches ont été exposées durant 112 jours au 6:2 FTSA, aucun effet sur la reproduction n'a été mis en évidence, ni sur la génération parentale, ni sur la génération F1 (Bohannon et al. 2023).

  - Effets sur le développement

Dans l'étude de Bohannon *et al*. où des souris à pattes blanches ont été exposées durant 112 jours au 6:2 FTSA, aucun effet sur le développement n'a été mis en évidence, ni sur la génération parentale, ni sur la génération F1 (Bohannon et al. 2023).

Dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, décrite précédemment, seuls les effets suivants ont été observés : augmentation de la distance anogénitale moyenne chez les femelles F1 à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et des niveaux de T4 aux 2 plus faibles doses uniquement chez les mâles à PND13. Bien que le déclarant ait estimé que ces résultats n'étaient pas liés au traitement[23] (NOAEL > 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), l'augmentation des niveaux de T4 pourrait suggérer un effet néfaste à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ selon l'UBA et le Michigan department of environnement, great lakes and energy (Michigan department of environment, great lakes, and energy 2020; UBA 2023).

- **Génotoxicité**

Le dossier d'enregistrement REACh décrit plusieurs essais réalisés avec du 6:2 FTSA ayant pour la majorité des résultats négatifs avec ou sans activation métabolique (test d'Ames, induction de la modification du nombre de chromosomes dans les cellules d'ovaires d'hamsters chinois, études *in vivo* par gavage : aberrations chromosomiques de la moelle osseuse chez des souris, induction de micronoyaux dans la moelle osseuse chez des souris ICR, test de synthèse non programmée de l'ADN dans le foie chez des rats SD mâles, test des comètes dans le foie et l'estomac chez des rats SD mâles). Le seul résultat positif était en lien avec l'induction d'aberrations chromosomiques structurelles dans des cellules CHO

[23] En raison d'une grande variation entre les valeurs au sein des groupes (écart-type important par rapport aux données des témoins historiques) et d'une absence de significativité statistique à la plus forte dose

traitées pendant 4h (± S9) et négatif après un traitement de 20h en l'absence d'activation métabolique.

- **Cancérogénicité**

Aucune étude n'a été identifiée chez l'Homme, ni chez l'animal.

- **Populations sensibles**

Aucune donnée n'existe à ce jour permettant d'identifier d'éventuelles populations sensibles au 6:2 FTSA.

3.12.2. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le 6:2 FTSA et ses sels

3.12.2.1. Choix de l'effet critique

Seules quelques études expérimentales chez l'animal de laboratoire sont disponibles pour le 6:2 FTSA. Une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement a mis en évidence une diminution du poids moyen relatif du cœur sans modification du poids absolu. Cet effet a été observé uniquement chez les femelles et sans confirmation histopathologique. Ainsi, les experts n'ont pas retenu cet effet comme effet critique, au regard de la difficulté à évaluer son caractère néfaste en absence de suivi histopathologique ou d'indication de l'ampleur de la diminution.

Une étude récente a observé des effets immunologiques chez la souris avec une augmentation du poids de la rate chez les mâles à une seule dose (5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) et une diminution du nombre de « *Plaque Forming Cells* » (PFC) (mâles et femelles) à 5 et 25 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. L'essai PFC (test de plaque hémolytique) est un test *ex vivo* simple et très sensible de la fonction immunitaire. Il mesure la capacité d'un organisme à déclencher une réponse immunitaire avec production d'anticorps en réponse à l'administration d'un antigène. Des variations des plaques d'hémolyse traduisent des atteintes des cellules immunitaires d'organes lymphoïdes, le plus souvent la rate, altérant la production d'anticorps spécifiques. Chez la souris recevant une injection de globules rouges de mouton, ce test s'est révélé sensible, reproductible et de bonne prédictibilité pour la mesure des effets immunotoxiques (Luster 1988 et 1992). A noter que ce test est recommandé par le NTP[24] pour évaluer l'immunotoxicité. Ainsi, l'effet mesuré par ce test met en évidence une diminution du nombre de cellules produisant des anticorps, suggérant un effet immunosuppresseur. Cependant, le mécanisme d'action reste non élucidé.

Ainsi, les experts retiennent les effets immunologiques (diminution de PFC) comme effet critique, ceux-ci étant jugés les plus robustes.

3.12.2.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, il est considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **les experts considèrent que les effets immunologiques résultent d'un mécanisme à seuil de dose.**

[24] National toxicological program

3.12.2.3. Analyse des VTR existantes

Sans aller jusqu'à une proposition de VTR, l'UBA a retenu 2 PoD (associés à des FI) en lien avec des effets hépatiques chez la souris, observés dans une étude 28 jours d'une part (Sheng et al. 2017), et la diminution du poids du cœur chez le rat, observée dans une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, d'autre part.

En 2020, le Michigan a proposé une VTR long terme par voie orale fondée sur la diminution du poids du cœur en appliquant un facteur d'incertitude de 3000 dont un FI_D de 10 pour prendre en compte entre autres le manque de données sur les effets immunotoxiques et la faiblesse des résultats sur le cœur.

Les experts ne retiennent pas la VTR du Michigan, ni les PoD retenus par l'UBA, ceux-ci n'étant pas élaborés à partir de l'effet critique retenu et considérant qu'une étude 28 jours avec une seule dose n'est pas pertinente pour dériver une VTR long terme et considérant comme non pertinent l'effet sur le poids du cœur.

Ainsi, compte tenu de ces limites, les experts ne retiennent pas les VTR existantes et propose de construire une VTR long terme par voie orale.

3.12.2.4. Construction de VTR

3.12.2.4.1. Choix de l'étude clé

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses à paraître), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal quand elles sont disponibles, ce qui n'est pas le cas ici. Parmi les données expérimentales disponibles, seule l'étude de Bohannon et al. de 2023 est jugée de bonne qualité (Klimisch 1). Elle met en évidence des effets immunotoxiques chez des souris exposées pendant 112 jours. Une augmentation du poids de la rate était observée à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ uniquement chez les mâles. Les auteurs ont également mis en évidence une diminution du nombre de PFC aux 2 plus fortes doses (5 et 25 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), aussi bien chez les mâles que chez les femelles, avec un effet plus marqué chez les mâles.

Les experts retiennent l'étude de Bohannon et al. de 2023 comme étude clé.

3.12.2.4.2. Choix du point de départ

Les données de l'étude de Bohannon et al. de 2023 mettent en évidence une relation dose-réponse entre la diminution de PFC et l'exposition au 6:2 FTSA. Celle-ci a été modélisée à l'aide de l'application web de l'Efsa pour l'élaboration d'une BMD tel que décrit dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses à paraître). N'étant pas en mesure de définir quantitativement un niveau de réponse biologiquement pertinent pour éclairer la sélection d'une BMR pour l'effet considéré, des BMDL ont été modélisées avec différentes BMR (5%, 8% et 10% correspondant à 1SD) pour les mâles, les femelles et les 2 sexes. Les BMDL modélisées à partir des données poolées mâles et femelles n'ont pas été retenues du fait d'un effet de la covariable sexe. Les experts ont fait le choix d'une valeur de BMR de 10 % par défaut, en considérant que le test PFC est un test sensible permettant d'identifier un effet immunosuppresseur. Parmi les $BMDL_{10}$, les experts ont fait le choix protecteur de retenir la plus faible $BMDL_{10}$, soit 2,05 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Les experts retiennent comme point de départ la $BMDL_{10}$ de 2,05 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de crédibilité de la BMD pour une BMR de 10%.

3.12.2.4.3. Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Conformément au guide de l'Anses, l'ajustement allométrique est réalisé à partir de modèles PBPK prédictif ou, si non disponibles, à partir de données cinétiques ou encore en appliquant les formules par défaut de l'US EPA (Anses à paraître). Pour le 6:2 FTSA, il n'existe pas de modèle PBPK validé ou de données cinétiques. Ainsi, une dose équivalente humaine (HED) est calculée à l'aide de l'équation indiquée dans le chapitre 3.2.2.4.3 en utilisant un poids moyen des souris femelles témoins en fin d'étude de 19 g et de 70 kg pour l'Homme, soit une $BMDL_{HED}$ de 0,26 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

3.12.2.4.4. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir d'une $BMDL_{HED}$ a été effectué à l'aide un **FI global de 790** correspondant à :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 2,5 afin de tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : 10 par défaut ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : √10, l'étude clé étant une étude long terme (112 jours) ;
- utilisation d'un point de départ ($FI_{L/B}$) : 1 du fait de l'utilisation d'une BMDL ;
- insuffisance des données (FI_D) : 10 au regard de la faible quantité de données disponibles.

3.12.2.4.5. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance

Une **VTR long terme de 0,33 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$** a été calculée en faisant le rapport entre la $BMDL_{HED}$ et le facteur d'incertitude total. Cette VTR est applicable au 6:2 FTSA (substance utilisée dans l'étude clé), mais également à ses sels de sodium, potassium et d'ammonium. Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 2,1/5, soit un niveau de confiance **moyen-faible**.

3.12.2.5. Proposition de VTR long terme par voie respiratoire pour le 6:2 FTSA

En l'absence de donnée physico-chimique mesurée, en particulier de donnée sur la pression de vapeur saturante, les experts considèrent qu'il n'est pas possible de savoir si la substance est volatile ou non. Aucune étude de toxicocinétique et de toxicité n'a été identifiée pour la voie respiratoire. En absence de donnée de toxicité par voie respiratoire, une extrapolation voie à voie est proposée pour construire une valeur de référence long terme par voie respiratoire à partir du PoD de la VTR long terme par voie orale décrite ci-dessus. Une telle extrapolation voie à voie est possible lorsque l'effet critique est un effet systémique. **Du fait du niveau de confiance moyen-faible de la VTR par voie orale, les experts proposent de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour la voie respiratoire. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste qu'une VTR présentant ainsi un niveau de**

confiance faible. La VTi pourra être utilisée pour écarter un risque, dans une approche conservatrice.

En absence de modèle cinétique, l'extrapolation voie à voie a été réalisée grâce l'équation ci-dessous en utilisant des données d'absorption par défaut en l'absence de donnée d'absorption.

$BMCL^{25}_{HEC}$= ($BMDL_{HED}$ × $Absorption_{orale}$ ×PC)/(Volume respiratoire × $Absorption_{resp.}$) **= 0,46 mg.m^{-3}**

Avec $BMDL_{HED}$ = 0,26 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}, poids corporel (PC) = 70 kg, volume respiratoire = 20 m^3/j, absorption oral = 100%, absorption respiratoire = 50%.

Les experts retiennent une $BMCL_{HEC}$ de 0,46 mg.m^{-3} comme PoD après extrapolation de la voie orale vers la voie respiratoire. Le calcul de la VTR à partir d'une BMC_{HEC} a été effectué à l'aide des mêmes FI que ceux utilisés pour établir la VTR par voie orale. **La VTi long terme par voie respiratoire est de 0,6 µg.m^{-3}.** Afin de proposer une valeur par voie respiratoire plus robuste, les experts recommandent la réalisation d'études de toxicité par cette voie**.**

3.13. Etat des lieux des approches existantes permettant de déterminer des VTR en l'absence de données disponibles spécifiques

Pour les PFAS ne disposant pas de données suffisantes pour construire une VTR, certains organismes ont retenu la VTR d'un autre composé sur la base d'une similarité de structure et/ou d'effet. Des approches comme la lecture croisée (read across) ou des regroupements par longueurs de chaîne peuvent permettre de déterminer des VTR pragmatiques (TCEQ 2023; US EPA 2024a; Patlewicz et al. 2024; Anderson et al. 2022). D'autre part, des organismes ont proposé d'utiliser des NAMs (New Approach Methods) pour déterminer des PoD (RIVM 2018 et 2021; US EPA 2024b).

Seul un état des lieux des approches de détermination de VTR en l'absence de données a été réalisé. Une analyse critique de ces approches sera réalisée lors de l'actualisation de cette expertise.

3.14. Etat des lieux des approches permettant de prendre en compte des mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques

Les experts ont réalisé un état des lieux des méthodes existantes permettant de prendre en compte les mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques.

Afin d'évaluer les mélanges de PFAS, l'idéal est de disposer d'études réalisées avec des mélanges de PFAS. Les experts ont constaté l'existence d'études épidémiologiques étudiant différents mélanges de PFAS. Cependant, les experts n'ont réalisé ni une revue de ces études, ni un état des lieux des méthodes d'analyse des données spécifiques aux mélanges.

Certains organismes ont proposé de retenir des VTR en considérant une sommation de PFAS : l'Efsa a proposé une VTR de 4,4 ng.kg pc^{-1}.j^{-1} pour un mélange de 4 PFAS (PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS) (Efsa 2020).

Des approches fondées sur l'hypothèse d'additivité des doses ont également été utilisées pour évaluer les risques cumulés pour des mélanges :

[25] BMD/C : Benchmark dose/concentration.

- le *Hazard index* (HI) avec 3 articles ayant proposé des HI pour les PFAS (Borg et al. 2013 ; Bil et al. 2023 ; Mumtaz, Buser, et Pohl 2021) ;
- le *Point of departure index (PoDI).* Aucune publication n'a été identifiée utilisant l'approche PoDI aux PFAS ;
- les facteurs de puissance relative (*Relative potency factors, RPF*) ou facteurs équivalents toxiques (*toxic equivalency factors, TEF).* Des RPF ont été proposés pour 25 PFAS dans différentes publications et par différents organismes, ainsi que par le RIVM avec pour composé de référence le PFOA (RIVM 2018 et 2021 ; Bil et al. 2021, 2022 et 2023 ; Gomis et al. 2018 ; Behnisch et al. 2021 ; Luz et al. 2019 cité dans UBA 2023; MassDEP ORS 2019).

Seul un état des lieux des approches concernant les mélanges de PFAS a été réalisé dans le présent rapport. Une analyse critique de ces approches sera réalisée lors de l'actualisation de cette expertise**.**

3.15. Conclusions et recommandations

Compte tenu du nombre important de nouvelles données, notamment épidémiologiques et du nombre important de VTR existantes pour certains PFAS, les experts ont priorisé les substances pour lesquelles il n'existait pas ou peu de VTR et pour celles où il était possible de proposer des VTR dans le temps imparti. De ce fait, la présente expertise a traité les 11 PFAS suivants : PFBA, PFPeA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS, PFTrDS, PFHxA et 6:2 FTSA. Pour les substances possédant un nombre important de VTR (≥ 6) et/ou un nombre important de données récentes, les experts n'ont pas pu réaliser de profil toxicologique et proposer de VTR dans le temps imparti (PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PDTrDA, PFBS, PFHxS et PFOS). Un travail complémentaire sera réalisé sur certains de ces composés afin de proposer des VTR lors d'une prochaine actualisation du rapport.

Les experts ont élaboré des VTR long terme par voie orale pour le PFBA, le PFHxA et le 6:2 FTSA et leurs sels. Pour ces composés, les experts ont également élaboré des VTi long terme par voie respiratoire établies par extrapolation voie à voie.

Pour le PFBA et ses sels, la VTR long terme par voie orale proposée est basée sur le retard d'ouverture des yeux. Un niveau de confiance moyen-faible a été attribué à cette VTR.

Pour le PFHxA et ses sels, la VTR long terme par voie orale proposée est basée sur l'ensemble des effets respiratoires, hépatiques et sur le poids corporel. Un niveau de confiance moyen-faible a été attribué à cette VTR.

Pour le 6:2 FTSA et ses sels, la VTR long terme par voie orale proposée est basée sur un effet sur le système immunitaire objectivé par une diminution des PFC. Un niveau de confiance moyen-faible a été attribué à cette VTR.

Pour les 8 autres PFAS et leurs sels, les experts n'ont pas pu proposer de VTR par absence de données (PFUnDS, PFTrDS, PFDoDS) ou manque de données exploitables pour dériver des VTR fondées sur des données spécifiques de ces substances (PFPeA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS).

D'autre part, les experts ont réalisé un état des lieux des approches de détermination de VTR en absence de données, ainsi que des approches concernant les mélanges de PFAS, sans se positionner sur celles-ci. Leur analyse critique sera réalisée lors d'une actualisation du

rapport afin d'évaluer s'il est possible de proposer des VTR pour les composés ne disposant pas de données parmi les 21 inclus dans l'expertise et/ou d'avoir une approche pour la famille des PFAS.

Les experts recommandent la réalisation d'études afin de disposer :

- d'informations sur la pureté des PFAS techniques[26] utilisés et sur l'identité de leurs principales impuretés ;
- de données expérimentales mesurées (et non modélisées) pour les propriétés physicochimiques dont la volatilité et la solubilité des PFAS ;
- des données de toxicité, principalement des études subchroniques et chroniques, ainsi que des données de toxicocinétique pour les PFAS ne disposant pas ou très peu de données ;
- de données de toxicité par voie respiratoire, en particulier pour les composés pour lesquels les experts ont élaboré des VTi (PFBA, PFHxA et 6:2 FTSA) afin d'avoir des valeurs de référence plus robustes, que ces composés soient volatils ou non.

[26] La qualité ou le grade technique d'un produit désigne l'une des qualités sous lesquelles sont commercialisés les produits (à distinguer d'un produit pur, d'un produit servant de référence analytique, par exemple)

Tableau 2 : VTR long terme à seuil par voie orale et VTi long terme à seuil par voie respiratoire pour différents PFAS et leurs sels

Composés		**PFBA et sels**		**PFHxA**		**PFPeA**	**PFPeS**	**PFHpS**	**PFNS**	**PFDS**	**PFUnDS**	**PFDoDS**	**PFTrDS**	**6:2 FTSA et sels**	
VTR	**Type**	**VTR LT orale**	**VTi LT inhalation**	**VTR LT orale**	**VTi LT inhalation**	**Pas de VTR**								**VTR LT orale**	**VTi LT inhalation**
	Valeur	**20 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}**	**12,4 µg.m^{-3}**	**20 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}**	**11 µg.m^{-3}**									**0,33 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}**	**0,6 µg.m^{-3}**
Effet critique		Effets sur le développement (retard d'ouverture des yeux)		Ensemble des effets respiratoires, hépatiques et sur le poids corporel chez l'adulte		En l'absence de donnée ou par manque de données exploitables, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques pour ces composés et leurs sels								Effets sur le système immunitaire (↘ *plaque forming cell*)	
Étude clé	**Référence**	Das et al. 2008		Loveless et al. 2009										Bohannon et al. 2023	
	Espèce	Souris CD-1		Rats Crl:CD(SD)										Souris à pattes blanches	
	Exposition	Gavage, GD1-GD17		Gavage, 90 jours										Gavage, 112 jours	
Point de départ		LOAEL 35 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}		NOAEL 20 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} LOAEL 100 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}										LOAEL 5 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} NOAEL 1 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} $BMDL_{10}$ 2,05 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	
Ajustement allométrique		$LOAEL_{HED}$ 5,6 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}		$NOAEL_{HED}$ 4,8 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}										$BMDL_{HED}$ 0,26 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	
Extrapolation voie à voie		/	$LOAEC_{HEC}$ = $LOAEL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} = 9,8 mg.m^{-3}	/	$NOAEC_{HEC}$ = $NOAEL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} = 8,6 mg.m^{-3}									/	$BMCL_{HEC}$ = $BMDL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} $BMCL_{HEC}$ 0,46 mg.m^{-3}
Facteurs d'incertitude (FI)		250 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; $FI_{L/B}$ √10; FIs √10; FI_D √10)	790 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; $FI_{L/B}$ √10; FIs √10; FI_D 10)	250 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; $FI_{L/B}$ 1; FIs √10; FI_D √10)	790 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; $FI_{L/B}$ 1; FI_s √10; FI_D 10)									790 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; FI_L 1; FIs √10; FI_D 10)	
Niveau de confiance		Moyen-faible	Faible par définition	Moyen-faible	Faible par définition									Moyen-faible	Faible par définition

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 CES « Valeurs sanitaires de référence » relatives à la proposition de valeurs de référence pour des exposition long terme pour plusieurs PFAS.

Compte tenu des préoccupations scientifiques et sociétales grandissantes pour les PFAS, la quantité de données générées augmente exponentiellement, notamment en épidémiologie. Il existe également un nombre important de VTR pour certains PFAS. Ainsi, il a été fait le choix de prioriser les substances pour lesquelles l'analyse des données récentes était possible, au regard du volume de données à traiter compte tenu des contraintes de rendu des travaux. L'expertise a donc été réalisée sur 11 PFAS (parmi les 21 PFAS inclus dans l'expertise[27]) correspondant à ceux pour lesquels il existait peu (voire pas) de VTR et un volume de données disponibles modéré permettant de proposer des VTR dans le temps imparti, à savoir les PFBA, PFPeA, PFPeS, PFHxA, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS, PFTrDS et 6:2 FTSA.

Des VTR long terme par voie orale ont été construites pour le PFBA, le PFHxA, le 6:2 FTSA et leurs sels, ainsi que des VTi long terme par voie respiratoire pour ces mêmes composés. Ces VTi ont été élaborées à partir de VTR long terme par voie orale en réalisant une extrapolation voie à voie en l'absence de données spécifiques pour la voie respiratoire. Pour les 8 autres PFAS[28], il n'a pas été possible de dériver de VTR fondées sur des effets spécifiques du fait d'une absence ou d'un manque de données exploitables pour déterminer l'effet critique et pour dériver des VTR. Pour ces PFAS, l'Anses recommande la réalisation d'études par voies orale et respiratoire afin de disposer de données de toxicité, principalement des études subchroniques et chroniques, ainsi que des données de toxicocinétique pour permettre l'élaboration de VTR spécifiques.

Au-delà de l'approche individuelle, une approche par famille a été envisagée. Toutefois, la famille des PFAS est vaste et hétérogène en termes de structure et d'effets sur la santé : augmentation du taux de cholestérol, cancers, effets sur la fertilité, sur le développement du fœtus, sur le foie, sur les reins, etc. Ils sont également suspectés d'interférer avec les systèmes endocrinien (thyroïde) et immunitaire.

Compte tenu de cette complexité et au regard du temps imparti, seul un état des lieux des approches de détermination de VTR en l'absence de données pour des PFAS et des approches permettant de prendre en compte des mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques a pu être réalisé à ce stade.

L'Anses poursuit son expertise d'élaboration de VTR pour certains PFAS non examinés parmi les 21 PFAS de la saisine et pour les 8 PFAS ne disposant pas de données suffisantes pour élaborer des VTR. Une analyse critique des approches de détermination de VTR pour des PFAS ne disposant pas de données et de celles permettant de prendre en compte des

[27] 20 PFAS recherchés dans les eaux destinées à la consommation humaine et le 6:2-FTSA
[28] c'est-à-dire le PFPeA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS et PFTrDS

mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques sera également réalisée. Ces suites feront l'objet, selon la nature des résultats, d'une version complétée du présent avis ou d'avis distincts.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

VTR, long terme, voie orale, voie respiratoire, inhalation, PFAS, perfluorés, PFBA, PFPeA, PFPeS, PFHxA, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS, PFTrDS, 6:2 FTSA

TRV, long term, oral route, respiratory route, inhalation, PFAS, perfluorinated compounds, PFBA, PFPeA, PFPeS, PFHxA, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS, PFTrDS, 6:2 FTSA

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration de VTR long terme pour plusieurs perfluorés. Saisine 2022-SA-0198. Maisons-Alfort : Anses, 41 p.

ANNEXE 1 : SUIVI DES ACTUALISATIONS DE L'AVIS

Date	Page	Description de la modification
11 avril 2025		Version initiale
22 mai 2025	10	Précision apportée sur le choix du poids des souris pris en compte dans l'ajustement allométrique
	13	Ajout du chapitre 3.4 relatif au PFHxA et ses sels
	39	Ajout des VTR/VTi proposées pour le PFHxA dans la conclusion

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Élaboration de VTR long terme pour plusieurs perfluorés

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

Saisine « 2022-SA-0198 »
Saisine liée « 2015-SA-0128 »

RAPPORT complété[1] d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Groupe de travail « VTR PFAS »

Mai 2025

[1] Cette version annule et remplace la version initiale d'avril 2025. Les modifications apportées sont indiqées dans l'Annexe 2.

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : +33 (0)1 49 77 13 50 — www.anses.fr

Citation suggérée

Anses. (2025). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Rapport d'expertise collective relatif à l'élaboration de VTR long terme pour plusieurs perfluorés. (saisine 2022-SA-0198). Saisine 2002-SA-0198. Maisons-Alfort : Anses, 239p.

Mots clés / Key words

VTR, long terme, voie orale, voie respiratoire, inhalation, PFAS, perfluorés, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS, PFTrDS, 6:2 FTSA

TRV, long term, oral route, respiratory route, inhalation, PFAS, perfluorinated compounds, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS, PFTrDS, 6:2 FTSA

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

Président

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

Vice-présidente

Mme Lydie SPARFEL – Professeur des Universités - Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset) Inserm UMR_1085 – Université de Rennes – Compétences : Toxicologie, Hépatotoxicologie, Immunotoxicologie, Génotoxicologie, Toxicogénomique

Membres

Mme Mathilde BODY-MALAPEL – Ingénieure de Recherche, U1286 Université de Lille INSERM CHU de Lille – Compétences : Immunotoxicologie, Toxicologie et physiopathologie intestinale et hépatique

M. Jean-Luc BRUNET – Ingénieur d'étude Toxicologue – Compétences : Toxicologie et Écotoxicologie générale, reprotoxicité et métabolisme

Mme Elsa CANTABELLA – Chargée d'expertise en toxicologie – Compétences : toxicologie générale, modélisation PBPK

M. Dany CHEVALIER – Maître de conférences de Toxicologie, Université de Lille – Compétences : Toxicologie générale et réglementaire, toxicocinétique, génotoxicité, évaluation du risque

M. Jean-Baptiste FINI – Professeur du Muséum National d'Histoire Naturelle – Compétences : Endocrinologie et ses perturbations, Ecotoxicologie, physiologie.

Mme Nathalie GROVA – Responsable du Laboratoire de Biométrologie, Département Toxicologie et Biométrologie, INRS – Compétences : Toxicologie, biométrologie, neurotoxicologie

M. Dragos HORVATH – DR2 CNRS, UMR 7140 Chimie de la matière – Université de Strasbourg – Compétences : modélisation moléculaire, chemoinformatique, QSAR

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) - Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme

Mme Anne-Christine MACHEREY – Toxicologue, unité de Prévention du risque chimique - CNRS – Compétences : Toxicologie générale et règlementaire, risques chimiques en milieu professionnel

Mme Marion MORTAMAIS – Maître de Conférence à la Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes - Compétences : épidémiologie, statistiques, neurotoxicité

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

Mme Alix-Marie POUGET– Pharmacien toxicologue – Compétences : Toxicologie clinique

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES Valeurs sanitaires de référence (VSR) – 7 novembre, 12 décembre 2024, 23-24 janvier, 6 mars, 10 avril et 23 mai 2025

Président

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

Vice-président

Mme Maylis TELLE-LAMBERTON – Epidémiologiste, statisticienne à l'ORS Ile de France – Compétences : épidémiologie, risques professionnels, statistiques

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : pharmacien toxicologue, valeurs toxicologiques de référence, évaluation des risques sanitaires

M. Nicolas CHEVALIER – Professeur des universités, praticien hospitalier au CHU de Nice – Compétences : médecine, endocrinologie, thyroïde, métabolisme, épidémiologie, diabète

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Retraitée du Centre International de Recherche sur le Cancer – Compétences : biochimie, spécialisée 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, Paris – Compétences : toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

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

Mme Yuriko IWATSUBO – Retraitée de Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

Mme Christelle MONTEIL – Professeure de Toxicologie à l'Université de Rouen Normandie – Compétences : impact sanitaire, toxicologie expérimentale, toxicologie cardio-respiratoire

M. Johnny MORETTO – Maître de conférences en Physiologie Université de Franche-Comté – Compétences : pharmacocinétique, physiologie, pharmacologie, biochimie

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 à l'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, indicateurs biologiques d'exposition

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines

M. Stéphane PERSONNE – Evaluateur pharmacovigilance à l'ANSM – Compétences : toxicologie générale, toxicologie expérimentale, toxicocinétique, PBPK

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble et Enseignant à l'Université Grenoble Alpes – Compétences : surveillance biologique, toxicologie, analyses de toxiques, métrologie

M. Julien ROUSSEL – Enseignant chercheur à l'Université de Montpellier – Compétences : pharmacologie, physiopathologie, neurobiologie, electrophysiologie, métabolisme

M. Rachid SOULIMANI – Professeur des Universités et responsable du site Neurotox, Université de Lorraine – Compétences : Neurotoxicologie, exposome, multi-exposition, risque sanitaire

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie, biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

M. François POUZAUD – Anses

Mme Isabelle MANIERE GUERRERO – Anses

M. Arnaud FRACHON – Anses

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Anses

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants 3

Sigles et abréviations....12

Liste des tableaux 15

Liste des figures....18

1. Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise....19

1.1. Contexte 19

1.2. Objet de la saisine 20

1.2.1. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation....22

1.3. Prévention des risques de conflits d'intérêts 23

2. Définitions et méthode de travail du GT....24

2.1. Définitions....24

2.2. Méthode de travail du GT 27

2.2.1. VTR pour des substances individuelles 27

2.2.2. Approche permettant de prendre en compte des mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques....29

3. PFBA et ses sels....30

3.1. Généralités 30

3.1.1. Identification du PFBA et de ses sels....30

3.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFBA et de ses sels 31

3.1.3. Classifications....31

3.2. Profil toxicologique du PFBA et de ses sels....32

3.2.1. Toxicocinétique....32

3.2.2. Toxicité court terme 35

3.2.3. Toxicités subaiguë, subchronique et chronique 36

3.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement....44

3.2.5. Cancérogénicité....47

3.2.6. Populations sensibles 48

3.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFBA et ses sels....48

3.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFBA et ses sels 61

3.4.1. Choix de l'effet critique....61

3.4.2. Choix de l'hypothèse de construction....62

3.4.3. Analyse des VTR existantes 62

3.4.4. Construction de la VTR....63

3.4.5. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance 64

3.5. Proposition de VTi long terme par voie respiratoire pour le PFBA et ses sels 65

3.6. Proposition de VTR long terme pour le PFBA et ses sels 67

4. PFPeA et ses sels 68
4.1. Généralités 68
4.1.1. Identification du PFPeA et de ses sels 68
4.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFPeA et de ses sels 69
4.1.3. Classifications 69
4.2. Profil toxicologique du PFPeA et ses sels 69
4.2.1. Toxicocinétique 69
4.2.2. Toxicité court terme 69
4.2.3. Toxicités subaiguë, subchronique et chronique 69
4.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement 71
4.2.5. Génotoxicité 72
4.2.6. Cancérogénicité 72
4.2.7. Populations sensibles 72
4.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFPeA et ses sels 72
4.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFPeA et ses sels 73
5. PFHxA et ses sels 74
5.1. Généralités 74
5.1.1. Identification du PFHxA et ses sels 74
5.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFHxA et de ses sels 74
5.1.3. Classifications du PFHxA et de ses sels 75
5.2. Profil toxicologique du PFHxA et de ses sels 76
5.2.1. Toxicocinétique 76
5.2.2. Toxicité aiguë/court terme 83
5.2.3. Toxicités subchronique et chronique 85
5.2.4. Toxicité sur la reproduction et le développement 96
5.2.5. Génotoxicité 101
5.2.6. Cancérogénicité 102
5.2.7. Populations sensibles 102
5.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFHXA 102
5.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFHxA et ses sels 118
5.4.1. Choix de l'effet critique 118
5.4.2. Choix de l'hypothèse de construction 119
5.4.3. Analyse critique des VTR disponibles 119
5.4.4. Construction de la VTR 120
5.4.5. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance 121
5.5. Proposition de VTi long terme par voie respiratoire pour le PFHxA et ses sels 122

5.6. Proposition de VTR long terme pour le PFHxA et ses sels 124
6. PFPeS et ses sels 125
6.1. Généralités 125
6.1.1. Identification du PFPeS et de ses sels.....125
6.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFPeS et de ses sels.....126
6.1.3. Classifications.....126
6.2. Profil toxicologique du PFPeS et ses sels.....126
6.2.1. Toxicocinétique.....126
6.2.2. Toxicité court terme 126
6.2.3. Toxicité subaiguë, subchronique et chronique 126
6.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement.....127
6.2.5. Génotoxicité.....127
6.2.6. Cancérogénicité.....128
6.2.7. Populations sensibles 128
6.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFPeS et ses sels.....128
6.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFPeS et ses sels 128
7. PFHpS et ses sels.....129
7.1. Généralités 129
7.1.1. Identification du PFHpS et de ses sels.....129
7.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFHpS et de ses sels 130
7.1.3. Classifications.....130
7.2. Profil toxicologique du PFHpS et ses sels.....130
7.2.1. Toxicocinétique.....130
7.2.2. Toxicité aiguë et subaiguë 131
7.2.3. Toxicité subchronique et chronique 132
7.2.4. Toxicité pour la reproduction et le développement.....137
7.2.5. Génotoxicité.....141
7.2.6. Cancérogénicité.....141
7.2.7. Populations sensibles 141
7.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFHpS et ses sels.....141
7.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFHpS et ses sels.....142
8. PFNS et ses sels.....143
8.1. Généralités 143
8.1.1. Identification du PFNS et de ses sels.....143
8.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFNS et de ses sels 143
8.1.3. Classifications.....143

8.2. Profil toxicologique du PFNS et ses sels....144
8.2.1. Toxicocinétique....144
8.2.2. Toxicité aiguë et subaiguë....144
8.2.3. Toxicité subchronique et chronique....144
8.2.4. Toxicité pour la reproduction et le développement....144
8.2.5. Génotoxicité....145
8.2.6. Cancérogénicité....145
8.2.7. Populations sensibles....145
8.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFNS et ses sels....145
8.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFNS et ses sels....146
9. PFDS et ses sels....147
9.1. Généralités....147
9.1.1. Identification du PFDS et de ses sels....147
9.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFDS et de ses sels....147
9.1.3. Classifications....147
9.2. Profil toxicologique du PFDS et ses sels....148
9.2.1. Toxicocinétique....148
9.2.2. Toxicité court terme....148
9.2.3. Toxicité subaiguë, subchronique et chronique....148
9.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement....149
9.2.5. Génotoxicité....149
9.2.6. Cancérogénicité....149
9.2.7. Populations sensibles....149
9.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFDS et ses sels....149
9.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFDS et ses sels....150
10. PFUnDS et ses sels....151
10.1. Généralités....151
10.1.1. Identification du PFUnDS et de ses sels....151
10.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFUnDS et de ses sels....151
10.1.3. Classifications....151
10.2. Profil toxicologique du PFUnDS et ses sels....152
10.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFUnDS et ses sels....152
10.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFUnDS et ses sels....152
11. PFDoDS et ses sels....153
11.1. Généralités....153
11.1.1. Identification du PFDoDS et de ses sels....153

11.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFDoDS et de ses sels 153
11.1.3. Classifications 154
11.2. Profil toxicologique du PFDoDS et ses sels 154
11.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFDoDS et ses sels 154
11.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFDoDS et ses sels 154
12. PFTrDS et ses sels 155
12.1. Généralités 155
12.1.1. Identification du PFTrDS et de ses sels.....155
12.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFTrDS et de ses sels 156
12.1.3. Classifications 156
12.2. Profil toxicologique du PFTrDS et ses sels 156
12.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFTrDS et ses sels 156
12.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFTrDS et ses sels.....156
13. 6:2 FTSA et ses sels 157
13.1. Généralités 157
13.1.1. Identification du 6:2 FTSA et de ses sels.....157
13.1.2. Propriétés physico-chimiques du 6:2 FTSA et de ses sels 157
13.1.3. Classifications 158
13.2. Profil toxicologique du 6:2 FTSA et de ses sels 158
13.2.1. Toxicocinétique 158
13.2.2. Toxicité aiguë et subaiguë.....160
13.2.3. Toxicité subchronique et chronique 161
13.2.4. Toxicité pour la reproduction et le développement 164
13.2.5. Génotoxicité 166
13.2.6. Cancérogénicité 167
13.2.7. Populations sensibles.....167
13.3. Recensement des VTR pour le 6:2 FTSA et ses sels 167
13.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le 6:2 FTSA et ses sels 169
13.4.1. Choix de l'effet critique 169
13.4.2. Choix de l'hypothèse de construction 170
13.4.3. Analyse des VTR existantes.....170
13.4.4. Construction de VTR.....170
13.4.5. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance.....173
13.5. Proposition de VTi long terme par voie respiratoire pour le 6:2 FTSA et ses sels .174
13.6. Proposition de VTR long terme pour le 6:2 FTSA et ses sels.....175
14. Etat des lieux des approches existantes permettant de déterminer des VTR pour des PFAS en l'absence de données disponibles spécifiques à un PFAS donné 176

14.1. Lecture croisée ou regroupement par longueurs de chaîne 176
14.2. Utilisation des NAMs (*New Approach Methods*).....181
15. Etat des lieux des approches permettant de prendre en compte des mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques.....182
15.1. VTR pour un mélange de PFAS.....182
15.2. Approches fondées sur l'hypothèse d'additivité des doses 185
15.2.1. Hazard index (HI) 185
15.2.2. Point of departure index (PoDI) 191
15.2.3. Facteurs de puissance relative (RPF) 191
15.2.4. Analyse critique des différentes approches par le SCHEER, l'US EPA et l'UBA 197
16. Conclusions du groupe de travail 200
17. Bibliographie.....204
17.1. Publications 204
17.2. Normes.....217
Annexe 1 : Lettre de saisine 219
Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport 225
Annexe 3 : Recherche bibliographique pour l'approche individuelle.....226
Annexe 4 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie orale du PFBA 236
Annexe 5 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie orale du PFHxA 237
Annexe 6 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie orale du 6:2 FTSA 238

Sigles et abréviations

6:2 FTSA	:	Acide tridécafluorooctane sulfonique
γ-GT	:	γ-glutamyltransférase
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ALAT	:	Alanine aminotransférase
ALB	:	Albumine
AMH	:	Hormone anti-müllerienne
ARN	:	Acide ribonucléique
ASAT	:	Aspartate transaminase
ATSDR	:	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
AUC	:	Aire sous la courbe
BMD/C	:	Benchmark dose/concentration
BMDL	:	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMDU	:	Limite supérieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BPL	:	Bonnes pratiques de laboratoires
BMR	:	Benchmark response
CCMH	:	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CES	:	Comité d'experts spécialisé
CHO	:	Cellules de hamster chinois
CIRC	:	Centre international de recherche sur le cancer
Cl	:	Clairance
CLP	:	Classification Labelling Package
COT	:	Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (UK)
CYP	:	Cytochrome P450
DEDuCT	:	Database on Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles
DGAL	:	Direction générale de l'alimentation
DGCCRF	:	Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
DGPR	:	Direction générale de la prévention des risques
DGS	:	Direction générale de la santé
DGT	:	Direction générale du travail
DL50	:	Dose létale 50
ECHA	:	European Chemical Agency
EDCH	:	Eau destinée à la consommation humaine
Efsa	:	European Food Safety Authority
EQRS	:	Evaluation quantitative de risques sanitaires
ERU	:	Excès de risque unitaire
FAD	:	Facteur d'ajustement dosimétrique
FI	:	Facteur d'incertitude
FI_A	:	Facteur d'incertitude inter-espèces
FI_{A-TD}	:	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèces
FI_H	:	Facteur d'incertitude intra-espèce ou interindividuelle
$FI_{L/B}$	:	Facteur d'incertitude lié au point de départ
FIs	:	Facteur d'incertitude lié à la durée de l'étude clé
FI_D	:	Facteur d'incertitude lié à l'insuffisance de données
FOB	:	Batterie d'observations fonctionnelles
fT3	:	Triiodothyronine libre
fT4	:	Thyroxine libre
GD	:	Gestation day (= jour de gestation)
GT	:	Groupe de travail
Hb	:	Hémoglobine
HDL	:	High density lipoproteins (= lipoprotéines de haute densité)
HED	:	Human Equivalent Dose
hPPARα	:	PPARα humain
IC	:	Intervalle de confiance
Ht	:	Hématocrite
IL	:	Interleukine
IMC	:	Indice de masse corporelle

ISTL	:	Initial Threshold Screening Level
IV	:	Intraveineuse
LC/MS	:	Spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide
LDH	:	Lactate déshydrogénase
LDL	:	Low Density Lipoproteins (= lipoprotéines de faible densité)
LOAEL/C	:	Lowest Observed Adverse Effect Level/Concentration (= dose/concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOD	:	Limite de détection
LOQ	:	Limite de quantification
MDH	:	Michigan Department of Health
MRL	:	Maximum Risk Level
MOA	:	Mode of action (= mode d'action)
NOAEL/C	:	No Observed Adverse Effect Level/Concentration (= Dose/concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
OCDE	:	Organisation de coopération et de développement économiques
OEHHA	:	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMC	:	Organisation mondiale du commerce
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
OR	:	Odds Ratio
osRfD	:	Organ specific RfD (= dose de référence spécifique d'organe)
PAL	:	Phosphatase alcaline
PBT	:	Persistent Bioaccumulative and Toxic
PFAS	:	Composés per- et poly- fluoroalkylés
PFBA	:	Acide perfluorobutanoïque
PFBS	:	Acide perfluorobutane sulfonique
PFC	:	Plaque-Forming Cells
PFDA	:	Acide perfluorodécanoïque
PFDoDA	:	Acide perfluorododécanoïque
PFDoDS	:	Acide perfluorododécane sulfonique
PFDS	:	Acide perfluorodécane sulfonique
PFHpA	:	Acide perfluoroheptanoïque
PFHpS	:	Acide pentadécafluoroheptane sulfonique
PFHxA	:	Acide perfluorohexanoïque
PFHxS	:	Acide perfluorohexane sulfonique
PFNA	:	Acide perfluorononanoïque
PFNS	:	Acide perfluorononane sulfonique
PFOA	:	Acide perfluorononane sulfonique
PFOS	:	Acide perfluorooctane sulfonique
PFPeA	:	Acide perfluoropentanoïque
PFPeS	:	Acide perfluoropentane sulfonique
PFTrDA	:	Acide perfluorotridécanoïque
PFTrDS	:	Acide perfluorotridécane sulfonique
PFUnDA	:	Acide perfluoroundécanoïque
PFUnDS	:	Acide perfluoroundécane sulfonique
PND	:	Post Natal Day (jour post-natal)
PoD	:	Point of Departure (= point de départ)
POP	:	Polluant organique persistant
PPARα	:	Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha (= récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes)
PPARγ	:	Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (= récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes)
REACh	:	Registration Evaluation Authorisation and Restriction of Chemicals
RfD/C	:	Reference Dose/Concentration
RIVM	:	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (= Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
RMN	:	Résonance magnétique nucléaire
RPF	:	Relative Potency Factor
SHBG	:	Globuline liant les hormones sexuelles
SD	:	Sprague Dawley
SIN	:	Substitute it Now
SVHC	:	Substances of Very High Concern (= Substance extrêmement préoccupante)

T3	:	Triiodothyronine
TT3	:	Triiodothyronine totale
T4	:	Thyroxine
TT4	:	Thyroxine totale
TCEQ	:	Texas Commission on Environmental Quality
TCMH	:	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TDAH	:	Trouble de l'attention et hyperactivité
TEDX	:	The endocrine disruption exchange
TNFα	:	Tumor Necrosis Factor Alpha
TSH	:	Thyréostimuline
TT4	:	Thyroxine totale
UBA	:	Umweltbundesamt (= Office fédéral de l'environnement allemand)
UDS	:	Unscheduled DNA Synthesis
US EPA	:	United States Environmental Protection Agency
VCM	:	Volume corpusculaire moyen
Vd	:	Volume de distribution
VGAI	:	Valeur guide de qualité d'air intérieur
VGM	:	Volume globulaire moyen
VGS EDCH	:	Valeur guide sanitaire pour les EDCH
vPvB	:	Very persistent and very bioaccumulative
VR	:	Valeur de référence
VTi	:	Valeur toxicologique indicative
VTR	:	Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des 20 PFAS à prendre en compte dans les EDCH pour le paramètre « Somme PFAS » (directive 2020/2184 et arrêté du 11 janvier 2007 modifié) 22

Tableau 2 : Identification du PFBA et de ses sels.....30

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques du PFBA 31

Tableau 4 : Résumé des paramètres cinétiques du PFBA (moyenne ± erreur standard) après exposition par gavage ou IV de rats, souris et singe et demi-vie d'élimination du PFBA dans le sérum, pour les employés volontaires du site de production 3M Company à Cordova, USA issus de l'étude de Chang et al. 2008) (US EPA 2022).....35

Tableau 5 : Observations histopathologiques chez les rats mâles exposés 28 jours (n = 10) (Butenhoff et al. 2012).....40

Tableau 6 : Niveaux sériques de thyréostimuline (TSH), thyroxine totale (TT4)[a] et thyroxine libre (fT4)[a] chez les rats mâles exposés pendant 28 jours (n = 10) à la fin de la période de traitement et de la période de récupération (Butenhoff et al. 2012) 40

Tableau 7 : Observations histopathologiques chez les mâles exposés pendant 90 jours (n = 10) (Butenhoff et al. 2012).....41

Tableau 8 : Niveaux sériques de thyréostimuline (TSH), thyroxine totale (TT4)[c] et thyroxine libre (fT4)[c] chez les rats mâles exposés pendant 90 jours (n = 10) (Butenhoff et al. 2012)...41

Tableau 9 : Marqueurs de développement chez les petits exposés au PFBA *in utero* (Das et al. 2008) 47

Tableau 10 : Effets considérés pour la modélisation de la relation dose-réponse et la dérivation de PoD (US EPA 2022).....51

Tableau 11 : BMR sélectionnée et justifications pour chaque effet critique potentiel (US EPA 2022).....52

Tableau 12 : Valeurs de clairance chez le rat, la souris et l'Homme et FAD (US EPA 2022) 53

Tableau 13 : PoD_{HED} en mg. kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA 2022).....54

Tableau 14 : Valeurs candidates chroniques et subchroniques pour le PFBA et son sel d'ammonium (US EPA 2022).....57

Tableau 15 : Dérivation de RfD chroniques et subchroniques par organes (RfD par organe ou osRfD) (US EPA 2022).....58

Tableau 16 : Synthèse des VTR à seuil par voie orale pour le PFBA 60

Tableau 17 : Synthèse des valeurs toxicologiques élaborées pour le PFBA et ses sels de sodium, potassium et ammonium 67

Tableau 18 : Identification du PFHxA et de ses sels.....74

Tableau 19 : Effets considérés pour la modélisation de la relation dose-réponse et la dérivation de PoD (US EPA 2023).....105

Tableau 20 : BMR sélectionné et justifications pour chaque effet critique (US EPA 2023)..106

Tableau 21 : Valeurs de clairance chez le rat, la souris et l'Homme et FAD (US EPA 2023) 107

Tableau 22 : PoD_{HED} considéré pour établir les RfD candidates en mg. kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA 2023).....108

Tableau 23 : Valeurs candidates chroniques en mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour le PFHxA (US EPA 2023) 111
Tableau 24 : Établissement de RfD par organe (RfD par organe ou osRfD) (US EPA 2023) 112
Tableau 25 : Valeurs candidates pour la toxicité subchronique du PFHxA. 113
Tableau 26 : Dérivation de RfD subchroniques par organe (RfD par organe ou osRfD) (US EPA, 2023)....114
Tableau 27 : Doses journalières admissibles pour chaque effet critique candidat (OEHHA 2024)....115
Tableau 28 : Synthèse des VTR existantes pour le PFHxA 117
Tableau 29 : Synthèse des valeurs toxicologiques élaborées pour le PFHxA et ses sels de sodium, potassium et ammonium 124
Tableau 30 : Identification du PFPeS et de ses sels 125
Tableau 31 : Résumé des *odds ratio* (OR) calculés....127
Tableau 32 : Caractérisation des acides perfluoroalkyles à chaîne courte et à chaîne longue (US EPA 2024a)....128
Tableau 33 : Identification du PFHpS et de ses sels....129
Tableau 34 : Caractérisation des acides perfluoroalkyles à chaîne courte et à chaîne longue (US EPA 2024a)....142
Tableau 35 : Identification du PFNS et de ses sels....143
Tableau 36 : Caractérisation des acides perfluoroalkyles à chaîne courte et à chaîne longue (US EPA 2024a)....145
Tableau 37 : Identification du PFDS et de ses sels....147
Tableau 38 : Caractérisation des acides perfluoroalkyles à chaîne courte et à chaîne longue (US EPA 2024a)....150
Tableau 39 : Identification du PFUnDS et de ses sels 151
Tableau 40 : Identification du PFDoDS et de ses sels 153
Tableau 41 : Identification du PFTrDS et de ses sels 155
Tableau 42 : Identification du 6:2 FTSA et de ses sels 157
Tableau 43 : Formation de "*Plaque-Forming Cells*" (PFC) chez la génération parentale (Bohannon et al. 2023)....163
Tableau 44 : NOAEL, LOAEL, BMD et BMDL (en mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) dérivées par Bohannon et al. en 2023 (Bohannon et al. 2023) 164
Tableau 45 : Benchmark dose modélisées (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) et leur intervalle de crédibilité à 90 %, dont la BMDL retenue par le GT (en gras), à partir des données de l'étude de Bohannon et al. (Bohannon et al. 2023), indiquant une diminution de PFC chez des souris exposées au 6:2 FTSA pendant 112 jours....172
Tableau 46 : Synthèse des valeurs toxicologiques élaborées pour le 6:2 FTSA et ses sels175
Tableau 47 : VTR long terme par voie orale (RfD) et respiratoire (RfC) proposées par le TCEQ (TCEQ 2023)....177
Tableau 48 : Groupement des PFAS en fonction de leur nature et du nombre de carbones fluorés (d'après (US EPA 2024a)....177

Tableau 49 : VTR retenues pour les groupes de PFAS (US EPA 2024a) 178

Tableau 50 : VTR de l'Efsa pour la somme de PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA (Schrenk et al. 2020).....184

Tableau 51 : PoD retenus pour l'hépatotoxicité et la reprotoxicité (Borg et al. 2013) 186

Tableau 52 : PoD retenus pour les PFAS présentant des effets apparaissant à des doses plus basses que l'hépatotoxicité et la reprotoxicité (Borg et al. 2013) 186

Tableau 53 : VTR fondées sur des effets hépatiques ou sur la reproduction (Borg et al. 2013) 187

Tableau 54 : VTR fondées sur des effets apparaissant à des doses plus basses que l'hépatotoxicité et la reprotoxicité (Borg et al. 2013) 187

Tableau 55 : Associations entre l'exposition aux PFAS et les effets immunotoxiques ou la réduction du poids de naissance chez les nouveau-nés (Wieneke Bil et al. 2023).....189

Tableau 56 : MRL intermédiaires dérivés par l'ASTDR pour le PFOA et le PFOS (Mumtaz, Buser, et Pohl 2021).....190

Tableau 57 : TTD calculées pour le PFOA et le PFOS (Mumtaz, Buser, et Pohl 2021) 191

Tableau 58 : Synthèse des RPF disponibles (adapté de UBA 2023) 193

Tableau 59 : VTR long terme à seuil par voie orale et VTi long terme à seuil par voie respiratoire pour différents PFAS et leurs sels.....202

Tableau 60 : Requêtes bibliographiques « substance » par PFAS 227

Tableau 61 : Requêtes bibliographiques « substance » par PFAS 229

Tableau 62 : Critères PECO(TS) définis par le GT pour sa recherche et sélection bibliographique 230

Tableau 63 : Synthèse du nombre d'articles identifiés et retenus sur titre et abstract 231

Liste des figures

Figure 1 : Schéma des différentes étapes de proposition d'une VTR (Anses à paraître) 26

Figure 2 : Niveau de confiance de la VTR (Anses à paraître) 26

Figure 3 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance (Anses à paraître).27

Figure 4 : Bilan des VTR long terme par voie orale existantes pour les 21 PFAS inclus dans la saisine 28

Figure 5 : Niveau de confiance de la VTR long terme du PFBA et ses sels (Anses à paraître) 65

Figure 6 : Niveau de confiance de la VTR long terme du PFHxA (Anses à paraître) 122

Figure 7 : Niveau de confiance de la VTR long terme du 6:2 FTSA (Anses à paraître).....174

Figure 8 : Diagramme conceptuel de catégorisation structurelle des PFAS (Patlewicz et al. 2024).....179

Figure 9 : Représentation du nombre de substances dans chaque catégorie secondaire. lt7 correspond à une longueur de chaîne inférieure à 7 et gte7 à une longueur supérieure ou égale à 7 (Patlewicz et al. 2024) 179

Figure 10 : Distribution des 25e percentiles des logarithmes des PoD non cancérogènes identifiés pour 28 catégories de PFAS (Patlewicz et al. 2024).....180

Figure 11 : Diagramme de flux pour le PFBA, le PFPeA, le PFPeS, le PFHxA, le PFHpS, le PFNS, le PFDS et le 6:2 FTSA.....235

1. Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1. Contexte

Les composés per- et poly-fluoroalkylés ou PFAS constituent une large famille de substances chimiques (plus de 4000 composés). Fabriquées depuis les années 1950 et utilisées dans de nombreuses applications industrielles et produits de consommation courante, en particulier en raison de leurs propriétés hydrofuges et oléofuges, ces molécules sont retrouvées dans les textiles, emballages alimentaires, mousses anti-incendie, gaz réfrigérants, revêtements antiadhésifs, cosmétiques, dispositifs médicaux, produits phytopharmaceutiques, etc. L'origine de la présence des PFAS dans l'environnement est donc exclusivement anthropique. Ces composés chimiques présentent un caractère très persistant dans l'environnement[2], avec une contamination de divers milieux : eaux, air, sols, sédiments et biotes. Ils se retrouvent ainsi dans la chaîne alimentaire. Certains PFAS s'accumulent dans les organismes vivants, en particulier chez l'Homme, et entraînent des effets sur la santé.

En raison de la préoccupation croissante concernant les PFAS, de nombreuses mesures ont été mises en place ou sont en cours d'évaluation pour limiter leur utilisation et leur émission. En France, depuis le 27 février 2025[3], une loi interdit, à compter du 1er janvier 2026, la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché des cosmétiques, produits de fart (pour les skis) et vêtements, chaussures et leurs imperméabilisants contenant des PFAS, à l'exception des vêtements de protection pour les professionnels. À partir de 2030, tous les textiles contenant des PFAS seront interdits en France (sauf exceptions, comme les textiles techniques à usage industriel, qui seront listés par décret). Enfin, les emballages alimentaires, les ustensiles de cuisine et tous les produits contenant des PFAS en très faible concentration, ont été exclus de cette proposition de loi. D'autre part, un plan interministériel sur les PFAS a été lancé le 4 avril 2024[4] pour structurer les actions en réponse aux préoccupations grandissantes en prenant en compte les enjeux sanitaires et environnementaux.

En Europe, la réglementation REACh (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) impose déjà aux industriels de notifier la présence des PFAS identifiés comme substances extrêmement préoccupantes (SVHC), persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) au-delà de 0,1 % en pourcentage massique dans les articles fabriqués ou importés en Europe et d'indiquer leur présence aux utilisateurs[5]. Actuellement, l'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS), l'acide

[2] Le règlement (CE) 850/2004, abrogé par le Règlement (UE) 2019/1021 du Parlement européen et du Conseil du 20 juin 2019 concernant les « POP » (polluants organiques persistants) issu de la convention internationale de Stockholm (2001) interdit différents composés tels que le PFOS et ses dérivés depuis 2009, le PFOA et ses sels et composés apparentés depuis juillet 2020 et l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), ses sels et composés apparentés depuis juin 2022.

[3] LOI n° 2025-188 du 27 février 2025 visant à protéger la population des risques liés aux substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées (https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000051260902, consulté le 6/03/2025)

[4] Plan interministériel sur les PFAS : le gouvernement se mobilise pour répondre aux enjeux sanitaires et environnementaux | Ministères Aménagement du territoire Transition écologique, consulté le 15/04/2025

[5] Un certain nombre de PFAS font l'objet d'une identification en tant que substances extrêmement préoccupantes (SVHC) pour leurs propriétés de danger particulière : « *persistent, bioaccumulative and toxic* » PBT (C8, C9 et C10 PFCAs, PFHpA), « *very persistent and very bioaccumulative* » vPvB (C11-14 PFCAs, PFHxS, PFHpA) et/ou de niveau de préoccupation équivalent (PFBS, PFHpA, acide 2,3,3,3-tétrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propionique et dérivés).

perfluorooctanoïque (PFOA), leurs sels et substances apparentées ont été interdits de production ou de mise sur le marché européen depuis 2020 (annexe XVII du règlement REACh)[6]. Depuis 2023, la restriction REACh s'applique plus généralement aux composés ayant un nombre d'atomes de carbone compris entre 9 et 14 (C9-14-PFCAs), avec une mise en application différée en 2025 pour certains usages (dispositifs médicaux invasifs et implantables). Un projet interdisant la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation de l'acide perfluorohexanoïque (PFHxA), de ses sels et des substances apparentées y compris dans les produits cosmétiques a été validé par l'European Chemical Agency (ECHA)[7] et notifié par la Commission Européenne auprès de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), le 19 juin 2023. Une proposition de restriction de mise sur le marché et d'utilisation de tous les PFAS dans les mousses anti-incendie, validée en 2023 par l'ECHA, est actuellement en cours d'examen par la Commission Européenne. Enfin, une proposition de restriction, actuellement en cours d'examen, a été soumise début 2023 à l'ECHA qui concerne la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation de l'ensemble des PFAS pour l'ensemble de leurs usages.

En dehors des travaux menés en Europe, aux États-Unis, par exemple, l'US Environmental Protection Agency (US EPA) et le Canada[8] ont établi des normes de sécurité pour certains PFAS dans l'eau potable et ont pris des mesures pour réduire leur utilisation dans les produits de consommation.

Pour ce qui est des PFAS présents dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), la directive n°2020/2184 relative à leur qualité introduit une nouvelle limite de 0,1 µg.L^{-1} pour la somme de 20 PFAS (Tableau 1). Cette limite de qualité est applicable en France depuis le 1er janvier 2023. Toutefois, la mise en œuvre de ce paramètre à travers le contrôle sanitaire des EDCH sera effective au plus tard en janvier 2026.

1.2. Objet de la saisine

L'Anses a été saisie le 8 novembre 2022 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), la Direction générale du travail (DGT), la Direction générale de l'alimentation (DGAL), la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction générale de la santé (DGS), pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires et des expositions aux PFAS et à la priorisation des substances en vue de mesures de gestion des risques.

L'Anses a été saisie sur un périmètre particulièrement large, à la fois en nombre de substances de la famille des PFAS et d'étendue du champ des travaux, nécessitant un examen préalable approfondi, pour définir le cadrage de la saisine. Les questions qui figurent dans le courrier de saisine sont indiquées en Annexe 1.

La saisine transmise s'inscrit dans un contexte marqué par le dépôt début février 2023 d'une restriction, au titre du règlement REACh, concernant la famille des PFAS dans son ensemble. Le soutien à cette restriction, portée par cinq pays européens, fait partie de l'axe 2 du plan

[6] Pour le PFOS et le PFOA, ces dispositions sont maintenant remplacées par les dispositions du règlement n°2019/1021, dit POP (polluants organiques persistants).

[7] https://echa.europa.eu/fr/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e18323a25d, consulté le 15/10/2024

[8] https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/risk-management-scope-per-polyfluoroalkyl-substances.html, consulté le 16/01/2025

gouvernemental sur les PFAS publié début 2023[9] et de l'action 10 du plan d'action interministériel sur les PFAS publié en avril 2024[10] qui intègre et remplace le plan précédent.

A l'issue de l'examen de cette restriction, les mesures de gestion qui auront été définies au niveau européen s'imposeront *de facto* au niveau français.

Dans ce cadre, il n'apparaît pas pertinent de mobiliser une expertise collective de l'Anses sur l'ensemble des sujets proposés dans la saisine, dans des délais similaires à ceux prévus pour l'examen de cette restriction. Dans la mesure où, même en cas d'interdiction, à terme, des usages des PFAS, leur persistance dans l'environnement nécessitera d'en poursuivre la surveillance dans les milieux, il a été proposé de concentrer les travaux d'expertise sur ce sujet.

Les questions de la saisine ont donc été reformulées par l'Anses selon plusieurs axes :

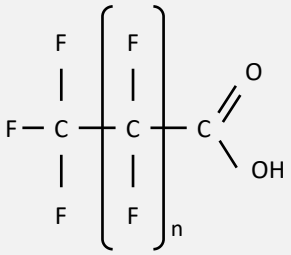
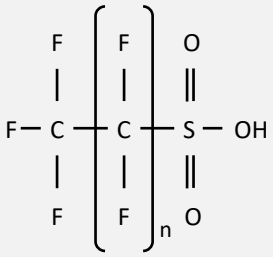
a. pour les 20 PFAS listés dans la directive n°2020/2184 : recensement des valeurs de référence (VR) existantes pour l'eau de boisson. Pour cela, les VR pour l'eau de boisson publiées par des agences sanitaires seront recherchées et décrites. En complément, les valeurs toxicologiques de référence (VTR) long terme par voie orale publiées par d'autres institutions ne s'étant pas positionnées sur les eaux de boisson seront compilées et les VR pour l'eau de boisson correspondantes seront estimées ;
b. état des lieux des dispositifs de surveillance existants en France (plan de surveillance / plan de contrôle, filières concernées, valeurs réglementaires, performances analytiques) ;
c. bilan de la contamination des différents milieux (eaux, aliments, air/poussières intérieures (incluant la population professionnelle), sols, produits de consommation) et des données de biosurveillance ;
d. définition d'une méthodologie de priorisation des PFAS pour les milieux considérés ;
e. hiérarchisation des PFAS à considérer pour la surveillance dans les différents milieux et pour la biosurveillance sur la base de la méthodologie précédemment définie ;
f. recommandations d'évolutions à apporter aux dispositifs de surveillance (population générale et professionnelle), dont proposition de valeurs guides sanitaires (VGS) pour les EDCH pour certains PFAS ;
g. élaboration de VTR long terme par voie orale pour certains PFAS, seuls et/ou en mélange. A noter que ces travaux en matière de VTR pour la famille des PFAS sont à considérer dans le cadre du protocole d'accord établissant le programme de travail VTR ;
h. élaboration de commentaires de l'Anses dans le cadre du processus européen de consultation publique de la restriction[11].

D'autre part, dans le cadre de l'établissement de son programme de travail annuel sur les VTR, la DGPR et la DGS ont demandé à l'Anses d'inclure dans l'expertise un fluorotélomère, le 6:2 FTSA (CAS n° 27619-94-9). Celui-ci est actuellement utilisé dans l'industrie automobile et plus particulièrement pour la confection de batteries. Au regard de la décision européenne d'interdiction à la vente de voitures à moteur thermique en 2035, entraînant une augmentation de la production de batteries pour voitures électriques et de la proposition de restriction des PFAS *via* le règlement REACh, sans solution alternative pour ce PFAS, il apparaît nécessaire de disposer d'une VTR long terme par voie respiratoire, afin de pouvoir quantifier les risques sanitaires induits par les rejets de cette substance.

[9] https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/22261_Plan-PFAS.pdf, consulté le 15/10/2024
[10] https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/2024.04.05_Plan_PFAS.pdf, consulté le 15/10/2024
[11] Commentaires transmis le 21 août 2023 à la DGPR.

Le présent rapport traitera uniquement la question (g), à savoir l'élaboration de VTR long terme par voies orale et respiratoire pour certains PFAS considérés individuellement et, le cas échéant, l'élaboration de VTR pour un mélange de plusieurs PFAS parmi les 21 PFAS objets de cette saisine, à savoir les 20 PFAS listés dans la directive n°2020/2184 (Tableau 1) et le 6:2 FTSA. Seules les formes linéaires des 21 PFAS pour lesquelles l'Anses a été saisie seront traitées, les formes ramifiées n'étant pas incluses dans le présent rapport.

Tableau 1 : Liste des 20 PFAS à prendre en compte dans les EDCH pour le paramètre « Somme PFAS » (directive 2020/2184 et arrêté du 11 janvier 2007 modifié[12])

Acides d'alkyls perfluorés sous forme carboxylique[a]			Acides d'alkyls perfluorés sous forme sulfonique[a]		
					
n	**Nom du PFAS**	**Acronyme**	**n**	**Nom du PFAS**	**Acronyme**
2	Acide perfluorobutanoïque	PFBA	3	Acide perfluorobutane sulfonique	PFBS
3	Acide perfluoropentanoïque	PFPeA	4	Acide perfluoropentane sulfonique	PFPeS
4	Acide perfluorohexanoïque	PFHxA	5	Acide perfluorohexane sulfonique	PFHxS
5	Acide perfluoroheptanoïque	PFHpA	6	Acide perfluoroheptane sulfonique	PFHpS
6	Acide perfluoroctanoïque	PFOA	7	Acide perfluorooctane sulfonique	PFOS
7	Acide perfluorononanoïque	PFNA	8	Acide perfluorononane sulfonique	PFNS
8	Acide perfluorodécanoïque	PFDA	9	Acide perfluorodécane sulfonique	PFDS
9	Acide perfluoroundécanoïque	PFUnDA	10	Acide perfluoroundécane sulfonique	PFUnDS
10	Acide perfluorododécanoïque	PFDoDA	11	Acide perfluorododécane sulfonique	PFDoDS
11	Acide perfluorotridécanoïque	PFTrDA	12	Acide perfluorotridécane sulfonique	PFTrDS

[a] Compte tenu de leurs pKa[13], aux pH des EDCH, ces molécules sont toutes présentes sous forme anionique.

1.2.1. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail « VTR PFAS » (GT VTR PFAS), rattaché au comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR), l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise du GT VTR PFAS ont été soumis régulièrement au CES VSR tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 7 novembre 2024 et le 23 mai 2025.

[12] Arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique.

[13] Ka est la constante d'acidité, exprimée généralement par la constante logarithmique pKa = $-\log_{10}$ Ka

Le rapport d'expertise collective tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES VSR.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été adoptés par le CES VSR réuni le 10 avril 2025. Les travaux complétés avec les recommandations de VTR pour le PFHxA ont ensuite été adoptés par le CES VSR réuni le 23 mai 2025. Les modifications sont tracées dans l'Annexe 2.

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) ».

1.3. Prévention des risques de conflits d'intérêts

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 https://dpi.sante.gouv.fr/.

2. Définitions et méthode de travail du GT

2.1. Définitions

Dans son guide méthodologique, l'Anses définit une VTR comme une appellation générique regroupant tous les types d'indices toxicologiques permettant d'établir une relation entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et un effet néfaste (effet à seuil) ou entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et une probabilité d'effet (effet sans seuil), à l'échelle d'une population. Par définition, elles sont construites pour protéger la population dans son ensemble, y compris les sous-populations sensibles (ex. enfants, personnes âgées, etc.), des effets néfastes induits par l'agent chimique (Anses à paraître). Les VTR sont spécifiques d'un agent chimique, d'une voie (orale, respiratoire, cutanée), d'une durée d'exposition (court, moyen ou long terme). Il existe donc des VTR :

- court terme, pour les expositions d'une journée à deux semaines ;
- moyen terme, pour les expositions supérieures à deux semaines et inférieures à un an ;
- long terme, pour les expositions de plus d'un an.

Elles peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées à l'échelle populationnelle uniquement dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent être également utilisées pour l'élaboration de valeurs guides (ex. : valeur guide de qualité d'air intérieur ou VGAI, VGS EDCH) ou de teneurs maximales réglementaires dans les aliments. Enfin, elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques, ces valeurs permettant souvent d'évaluer leur toxicité (Anses à paraître).

En fonction du corpus des données et des connaissances disponibles sur le ou les mécanismes d'action biologique de l'agent chimique d'intérêt, deux grands types de VTR long terme peuvent être élaborés :

- les VTR « à seuil de dose » correspondant à une estimation de la quantité ou de la concentration maximale de l'agent chimique à laquelle un individu ou une population peuvent théoriquement être exposés, sans risque d'effet néfaste sur la santé au cours d'une durée déterminée et sur la base de toutes les informations disponibles au moment de son élaboration. Elles sont construites dans le cas d'agents chimiques provoquant, au-delà d'une certaine dose, des effets dont la sévérité augmente avec la dose absorbée ;
- les VTR « sans seuil de dose » construites dans le cas d'agents chimiques pour lesquels l'effet néfaste peut apparaître quelle que soit la dose reçue, la probabilité de survenue d'effets néfastes augmentant avec la dose. Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérogènes résultant d'un mécanisme génotoxique direct. Les VR « sans seuil de dose » correspondent soit à la probabilité supplémentaire par unité de dose d'exposition à l'agent chimique (excès de risque unitaire : ERU) de développer l'effet critique pour un individu ou une population exposé(e) durant sa vie entière, soit à des concentrations/doses correspondant à un niveau de risque déterminé (habituellement 10^{-4},10^{-5} et 10^{-6}) (Anses à paraître).

Afin de construire des VTR, l'Anses s'appuie sur son guide d'élaboration des VTR (Anses à paraître).

L'élaboration des VTR est un processus rigoureux et exigeant qui implique des évaluations collectives par des groupes d'experts spécialisés en toxicologie, épidémiologie, pharmacologie, et autres disciplines pertinentes. La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre la dose d'exposition et l'effet observé. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un certain seuil de dose et une VTR à seuil de dose est alors proposée (Anses à paraître). Pour les effets cancérogènes, il est possible d'établir des VTR à seuil ou sans seuil selon le mode d'action de la substance étudiée. Un schéma décisionnel fondé sur les résultats des tests de génotoxicité et mutagénicité *in vitro* et *in vivo* permet d'aboutir à la sélection de l'hypothèse de construction des VTR fondées sur des effets cancérogènes (Anses à paraître).

En pratique, la proposition d'une VTR externe[14] comprend les étapes suivantes (Figure 1) :

- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique sur la base du profil toxicologique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance ;
- réaliser une analyse critique de chacune des VTR recensées afin d'identifier si l'une d'elles peut être retenue. Cette analyse a été réalisée en prenant en compte différents critères d'analyse décrits dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses, à paraître) tels que la transparence et l'argumentation, les différents choix de construction (choix de l'effet critique, de l'étude clé et du point de départ (PoD), l'utilisation d'ajustements temporel et allométrique, le choix des facteurs d'incertitude pour les effets à seuil de dose ou la méthode d'extrapolation aux faibles doses pour les VR sans seuil) et l'année d'élaboration ou de révision de la VTR. Si aucune VTR n'a été jugée pertinente, le GT s'est alors engagé dans la construction de la VTR ;
- si aucune VTR recensée ne peut être retenue :
    - choisir une (ou plusieurs) étude(s) clé de bonne qualité scientifique la (ou les) plus pertinente(s) parmi les études épidémiologiques ou toxicologiques permettant d'établir une relation dose-réponse ;
    - identifier un PoD chez l'Homme ou l'animal à partir de cette (ces) étude(s) ;
    - réaliser des ajustements temporels et allométriques si nécessaire ;
    - pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude (FI) à ce PoD de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
    - pour une VTR sans seuil, déterminer une pente et/ou des doses associées à plusieurs niveaux de risque.

[14] Les VTR externes sont généralement exprimées en concentration/quantité dans un milieu d'exposition, ajustée sur le poids corporel, pour une voie d'exposition donnée, tandis que les VTR internes sont exprimées en concentration dans une matrice biologique de l'organisme humain (Anses à paraître).

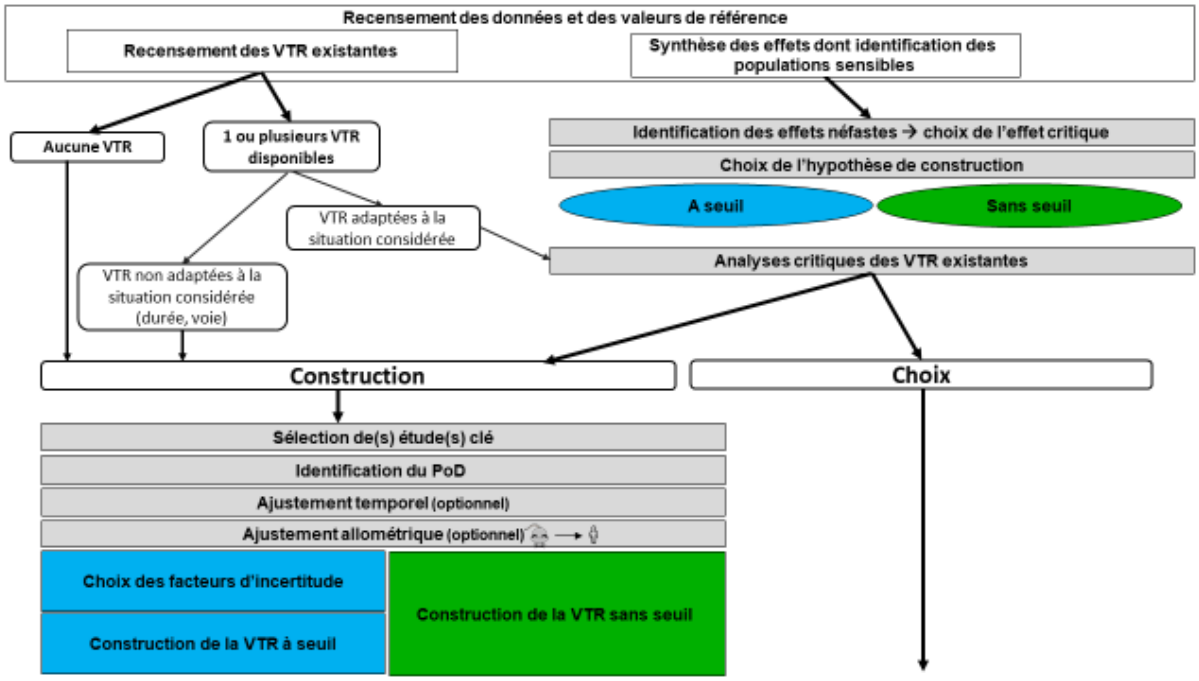
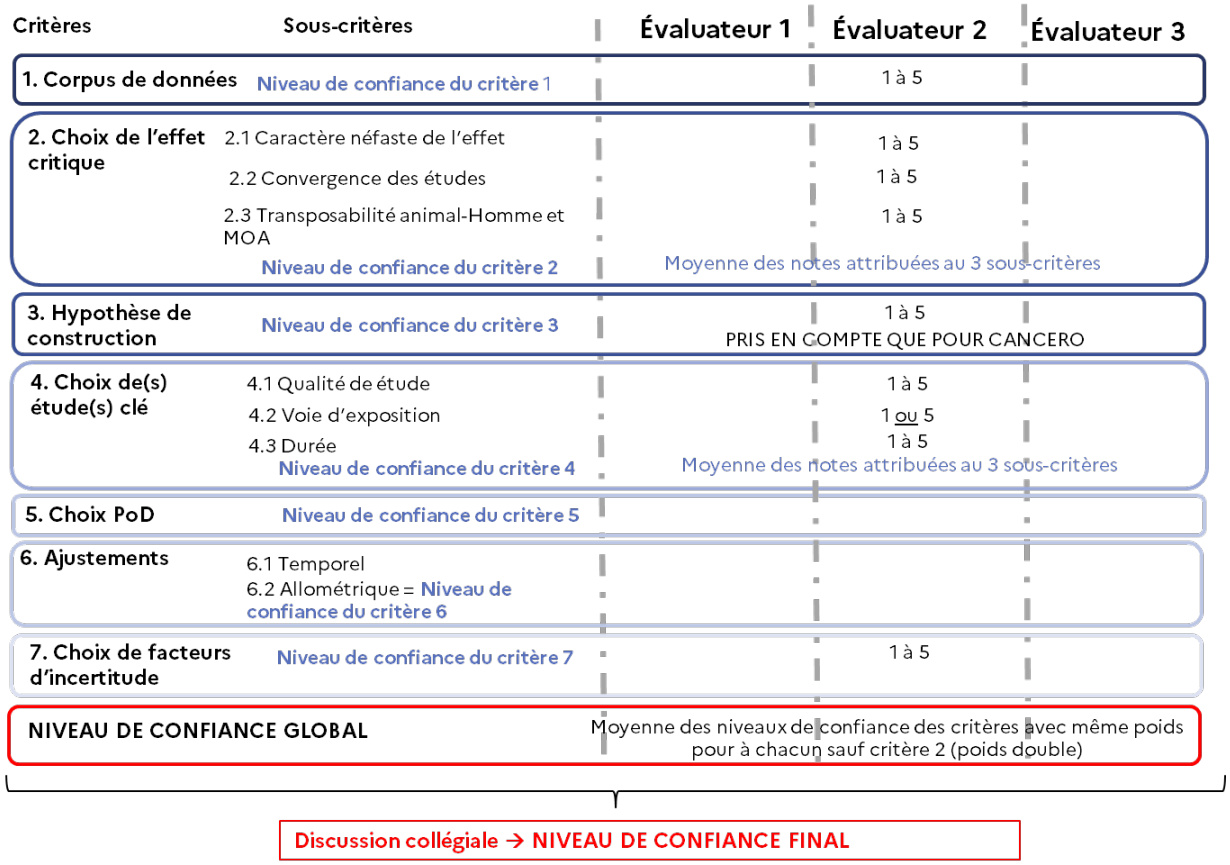


Figure 1 : Schéma des différentes étapes de proposition d'une VTR (Anses à paraître)

Le GT a ensuite attribué un niveau de confiance global à chaque VTR élaborée ou choisie. Cinq niveaux de confiance correspondant à cinq couleurs sont possibles : fort, moyen-fort, moyen, moyen-faible ou faible (Figure 2).

Figure 2 : Niveau de confiance de la VTR (Anses à paraître)

Le niveau de confiance global des VTR externes est estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Figure 3), tels que mentionnés dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses à paraître). Cet outil doit être utilisé en aveugle par trois évaluateurs au minimum ayant participé à la construction ou à la sélection de la VTR ou ayant des connaissances sur le sujet. Le niveau de confiance global a été fixé collégialement sur la base des niveaux de confiance attribués par ces évaluateurs et des arguments associés.



MOA : mode d'action

Figure 3 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance (Anses à paraître)

2.2. Méthode de travail du GT

Le GT a décidé de suivre, en parallèle, une approche considérant les substances de manière individuelle et de réaliser un recensement des approches permettant de traiter les mélanges de PFAS.

2.2.1. VTR pour des substances individuelles

Afin de proposer des VTR pour chacune des substances considérées, le GT VTR PFAS s'est appuyé sur le guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence de l'Anses (Anses à paraître). Des VTR long terme par voie orale sont élaborées à partir des données spécifiques aux différents composés quand les données le permettent. Le GT a également élaboré des VTR long terme par voie respiratoire à partir des VTR long terme par voie orale par extrapolation voie à voie en l'absence de données disponibles par voie respiratoire.

2.2.1.1. Choix des composés à traiter

Compte tenu du nombre très important de nouvelles publications, notamment épidémiologiques et du nombre important de VTR existantes pour certains PFAS, le GT a donné la priorité aux substances pour lesquelles il existait peu (voire pas) de VTR et un volume de données disponibles modéré permettant de proposer des VTR dans le temps imparti, à savoir le PFBA, le PFPeA, le PFHxA, le PFPeS, le PFHpS, le PFNS, le PFDS, le PFUnDS, le

PFDoDS, le PFTrDS et le 6:2 FTSA (Figure 4). Pour les substances possédant un nombre important de VTR (≥ 6) et/ou un nombre important de données récentes (> 80 publications retenues sur titre et abstract ; Tableau 63), le GT n'a pas pu réaliser de profil toxicologique et proposer de VTR dans le temps imparti, c'est-à-dire le PFHpA, le PFOA, le PFNA, le PFDA, le PFUnDA, le PFDoDA, le PDTrDA, le PFBS, le PFHxS et le PFOS.

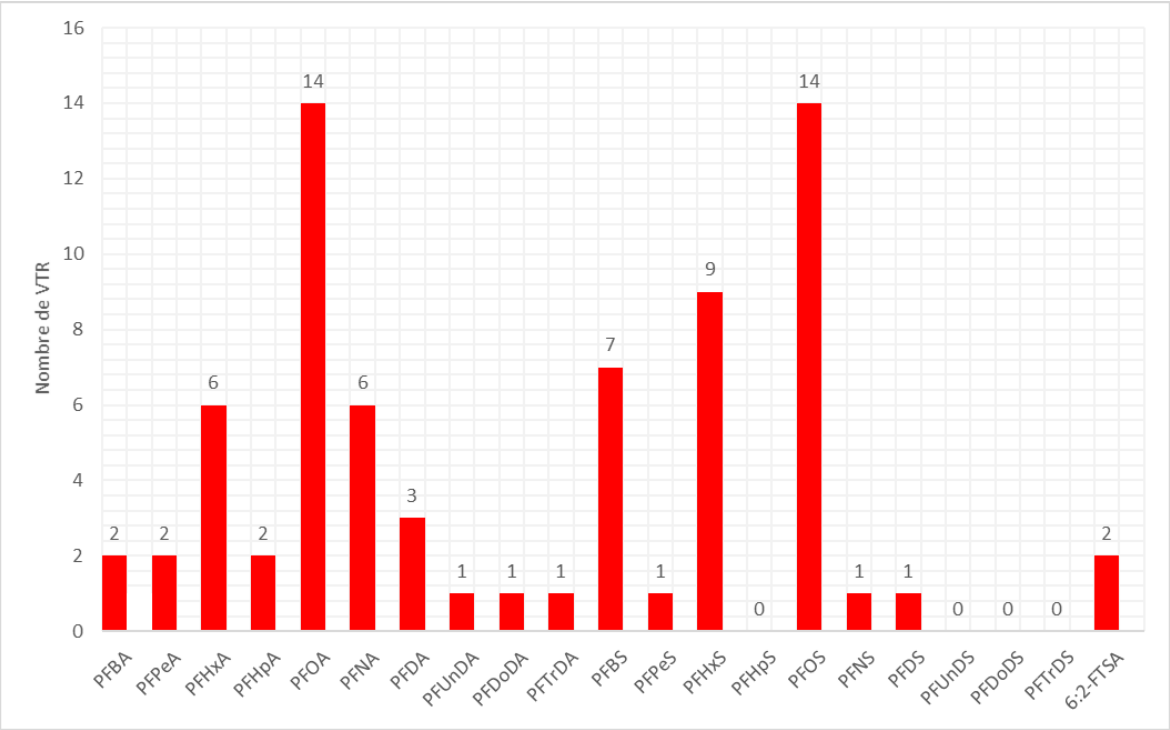


Figure 4 : Bilan des VTR long terme par voie orale existantes pour les 21 PFAS inclus dans la saisine

2.2.1.2. Recherche bibliographique

Au préalable à la proposition de VTR, un recueil de données utiles à la caractérisation des 11 PFAS retenus a été réalisé (identification, propriétés physico-chimiques, classifications).

Pour ces 11 PFAS, un profil toxicologique tenant compte des rapports de synthèse existants, issus d'organismes reconnus au niveau international (UBA, US EPA, ATSDR, OEHHA, Santé Canada, etc.) afin de déterminer les effets observés chez l'Homme et l'animal a été rédigé.

Ce travail a été complété par une revue de la littérature scientifique à partir des bases de données Pubmed et Scopus, interrogées le 23 novembre 2023[15]. Ces profils toxicologiques décrivent les effets sanitaires de chacun des 11 PFAS chez l'Homme et l'animal à partir d'études épidémiologiques, toxicologiques, de génotoxicité *in vivo* et *vitro* et d'autres sources pertinentes. Seules les études étudiant les PFAS de manière individuelle et pouvant être utiles à la construction d'une VTR ont été décrites du fait de contrainte de temps. Ainsi, ces profils toxicologiques ne sont pas des revues systématiques.

Seuls les résultats statistiquement significatifs sont décrits.

Pour les études épidémiologiques s'intéressant à de multiples PFAS, le GT a vérifié si une correction pour comparaisons multiples (ou un ajustement approprié) a été réalisée. Les études épidémiologiques transversales sont décrites brièvement dans le

[15] Les études publiées après novembre 2023 n'ont donc pas été prises en compte.

profil toxicologique mais n'ont pas été retenues, par principe, pour établir une VTR car elles ne permettent pas d'établir une inférence causale.

Le détail de la recherche bibliographique est présenté en Annexe 3.

2.2.1.3. Recensement des VTR

Un recensement des VTR existantes pour les voies orale et respiratoire, publiées jusqu'en janvier 2025 par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau supranational (OMS), européen (Efsa) ou national/régional (US EPA, ATSDR, OEHHA, Santé Canada, RIVM) a été réalisé. En complément, les VTR établies par d'autres agences sanitaires fédérales identifiées dans les références des rapports précédemment cités, ont été ajoutées (MDH, TCEQ, *etc.*). Ce recensement s'est appuyé sur la note d'appui scientifique et technique de l'Anses relative aux composés perfluorés présents dans les eaux destinées à la consommation humaine (Anses 2023).

Les VTR publiées par une agence sanitaire et accompagnées d'un argumentaire scientifique robuste rédigé en anglais ou en français ont été incluses dans ce recensement. Les positions provisoires ou soumises pour consultation publique (*draft*) ont également été décrites. Lorsque plusieurs VTR ont été produites au fil du temps par un organisme, seule la VTR la plus récemment publiée a été prise en compte.

2.2.1.4. Approches existantes permettant de déterminer des VTR pour des PFAS en l'absence de données disponibles spécifiques à un PFAS donné

Pour les PFAS pour lesquels aucune ou peu de données sont disponibles, il n'a pas été possible de construire de VTR fondée sur des données spécifiques à ces composés. Un recensement des approches existantes permettant de déterminer des VTR en l'absence de données spécifiques pour ces PFAS a été réalisé par le GT : lecture croisée (read-across), etc. Ce recensement a été réalisé en considérant les rapports publiés par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau international, européen ou national, ainsi que dans des publications scientifiques.

2.2.2. Approche permettant de prendre en compte des mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques

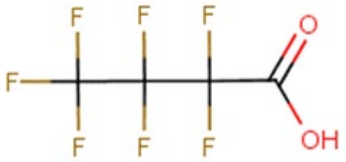
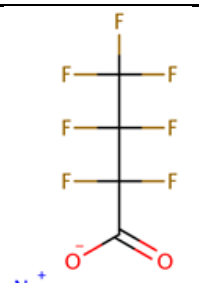
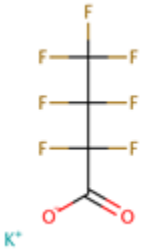
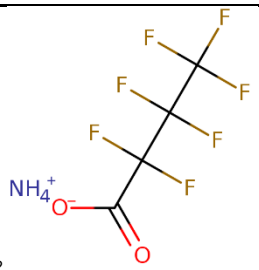
Un recensement des approches existantes pour proposer des VTR pour la famille des perfluorés ou un mélange de plusieurs perfluorés a été réalisé en considérant les rapports publiés par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau international, européen ou national (Schrenk et al. 2020; TCEQ 2023; RIVM 2018; 2021; UBA 2023), ainsi que dans des publications scientifiques.

3. PFBA et ses sels

3.1. Généralités

3.1.1. Identification du PFBA et de ses sels

Tableau 2 : Identification du PFBA et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire ($g.mol^{-1}$)	Formule
PFBA	Acide perfluorobutanoïque	375-22-4	206-786-3	214,04	$C_4HF_7O_2$ 
Na-PFBA	Perfluorobutanoate de sodium ; Heptafluorobutyrate de sodium	2218-54-4	218-721-6	236,02 [a]	 $C_4F_7NaO_2$
K- PFBA	Perfluorobutanoate de potassium	2966-54-3	ND	252,13 [b]	 $C_4F_7KO_2$
NH_4-PFBA	Perfluorobutanoate d'ammonium	10495-86-0	ND	231,07 [c]	 $C_4H_4F_7NO_2$

ND : non disponible ; * A noter que le n°CAS de l'anion PFBA est 45048-62-2 ; [a] MSDS Alfa Aesar Thermo Fisher Scientific Chemicals, Inc. 30 Bond Street Ward Hill, MA 01835-8099 ; [b] MSDS Lookchem ; [c] MSDS PUBMED.

3.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFBA et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles pour les sels du PFBA (Comptox US EPA[16]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence, elles ne sont pas présentées. Seules les propriétés physico-chimiques du PFBA sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques du PFBA

Forme physique	Liquide incolore Solide à 25°C
Masse molaire	214,04 $g.mol^{-1}$
T° fusion	-17,5°C ((US EPA 2022)
T° ébullition	121°C (US EPA 2022)
Point d'éclair	ND*
Solubilité	Soluble dans l'éthanol et le toluène ; Insoluble dans l'éther de pétrole Soluble dans l'eau ($2,09.10^{-3}$ $mol.L^{-1}$) (US EPA 2022)
Coefficient de partage $logK_{o/w}$	1,43 (US EPA 2022)
pKa	0,08 (US EPA 2022)
Densité	1,65 $g.cm^{-3}$ à 20°C (US EPA 2022)
Pression de vapeur saturante	9,5 mmHg à 25°C (Kwan, 2001 cité dans US EPA 2023*) 6,4 mmHg à 25°C (Bhhatarai et Gramatica, 2011 cité dans US EPA 2023*) 15 mmHg à 37,7°C (Steele et al. 2002a cité dans US EPA 2023*) $1,7.10^{-3}$ mmHg (Jing, Rodgers and Amemiya, 2009 cité dans US EPA 2023*)
Constante de Henry	ND
Densité de la phase vapeur (par rapport à l'air)	ND

ND : non disponible ; Les données expérimentales moyennes (ou médianes) sont indiquées. * https://pfas-1.itrcweb.org/external-data-tables/ "section 4: physical and Chemical Properties Table 4-1", consulté le 20/02/2025

3.1.3. Classifications

Le PFBA et ses sels ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement (CE) n°1907/2006 (REACh). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (CLP), le PFBA et ses sels ne disposent pas d'une classification harmonisée (ECHA 2024[17]).

Concernant les effets cancérogènes, le PFBA et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets perturbateurs endocriniens (PE), le PFBA est présent dans la liste TEDX (*The endocrine disruption exchange*). Le PFBA et ses sels ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC (*Substance of Very High Concern*) réalisées dans le cadre de

[16] https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/properties/ (consulté le 10/10/2024)
[17] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024

REACh, l'initiative DEDuCT (*Database on Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles*) et la Sin list[18].

3.2. Profil toxicologique du PFBA et de ses sels

3.2.1. Toxicocinétique

3.2.1.1. Absorption

- Chez l'Homme

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

- Chez l'animal

L'étude de Chang *et al.* présente une analyse comparative de la toxicocinétique du PFBA *via* différentes expérimentations réalisées chez des rats (voies intraveineuse (IV) et orale), des souris (voie orale) et des singes (voie IV) (US EPA 2022). Trois expériences ont été menées sur des rats et des souris pour des études cinétiques.

Dans l'expérience 1, des rats Sprague-Dawley (SD) (n = 3/sexe /groupe) âgés de 8 à 10 semaines ont été exposés à des doses croissantes du sel d'ammonium du PFBA ($NH4^+$ PFBA) de 3, 10, 30 et 100 mg.kg pc^{-1} par voie orale (gavage) et euthanasiés après 24 heures. Le PFBA a été mesuré dans le sérum des femelles (0,17 ± 0,05 µg.mL^{-1} à la plus forte dose), soit environ 0,7 % de la dose initiale, tandis que 10 à 15 % ont été retrouvés dans le sérum des mâles (33,80 ± 11,10 µg.mL^{-1} à la plus forte dose). Après une exposition orale de 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, l'aire sous la courbe (AUC) était respectivement de 1911 ± 114 µg.h.mL^{-1} et 443 ± 42 µg.h.mL^{1} chez les mâles et les femelles.

Dans l'expérience 2, des rats SD (n = 3/sexe) âgés de 8 à 10 semaines ont été exposés à une dose unique de 30 mg.kg pc^{-1} de sel d'ammonium de PFBA (en solution saline) par voie IV pour étudier la biodisponibilité. La valeur de C_{max} était similaire chez les rats mâles (131 ± 5 µg.mL^{-1}) et femelles (136 ± 12 µg.mL^{-1}) et le T_{max} était respectivement de 1,25 ± 0,12 h et 0,63 ± 0,23 h chez les mâles et les femelles. L'AUC était de 1 090 ± 78 et 239 ± 5 µg.h.mL^{-1} chez les rats mâles et femelles après administration IV. Selon l'US EPA, il est théoriquement impossible que l'AUC après l'administration orale soit presque deux fois plus élevée qu'après une administration par voie IV. Selon eux, cela pourrait être dû à la variabilité liée à la faible taille de l'échantillon (n = 3/groupe) ou à un problème analytique (Chang et al. 2008).

Dans l'expérience 3, des souris CD-1 (n = 3/sexe/dose pour chacun des temps étudiés) âgées de 8 à 10 semaines ont été exposées par gavage à des doses uniques de 10, 30 ou 100 mg.kg pc^{-1} de $NH4^+$ PFBA. Les souris ont été euthanasiées à différents temps 1, 4, 8, 12, 24, 48 et 96 heures post exposition. Les valeurs de Cmax et Tmax à la dose de 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ sont du même ordre de grandeur chez les rats (expérience 2) que chez les souris. Cependant, dans l'expérience 3, le Tmax observé à 30 mg.kg pc^{-1} était de 1,76 ± 0,16 h chez la femelle et de 0,56 ± 212,5 h à la dose de 30 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ chez la souris mâle (tel que rapporté par les auteurs) (Davis et al. 2022). A la dose la plus forte (100 mg.kg pc^{-1}), le

[18] Dans la liste SIN (*Substitution Immédiate Nécessaire*) figurent des agents chimiques toutes identifiées comme SVHC selon les critères de REACh.

Tmax était de 4,14 ± 0,57 h chez les mâles exposés et de 1,68 ± 0,18 h chez les femelles (Chang et al. 2008).

Dans une autre étude, des rats mâles SD (n = 4) âgés de 6 semaines ont été exposés à une dose unique d'un mélange de 14 PFAS dont le PFBA à la dose de 0,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Cao et al. 2022). Le Cmax du PFBA se situait entre 1000 et 1100 $ng.mL^{-1}$ dans le sang total pour un Tmax de 6 heures.

3.2.1.2. Distribution

- Chez l'Homme

Dans une étude, la distribution du PFBA a été étudiée dans différents tissus humains *post mortem* (Pérez et al. 2013). Les niveaux de concentration de 21 PFAS dont le PFBA ont été déterminés dans 99 échantillons de tissus autopsiés (cerveau, foie, poumon, os et rein). Du PFBA a été détecté dans des échantillons de foie (3,0 $ng.g^{-1}$ tissu frais), de cerveau (1,4 $ng.g^{-1}$ tissu frais), de poumons (807 $ng.g^{-1}$ tissu frais) et de reins (263 $ng.g^{-1}$ tissu frais). Dans les os, les concentrations étaient inférieures à la limite de détection (LOD).

- Chez l'animal

Chez les rats et les souris, le volume de distribution se situe entre 110 et 290 mL.kg pc^{-1} quel que soit le sexe aux doses étudiées. Ces valeurs suggèrent que le PFBA est très peu distribué dans les tissus (Chang et al. 2008).

Les concentrations hépatiques de PFBA mesurées correspondaient à 22 et 28 % des concentrations sériques chez les rats mâles et souris mâles respectivement (expérience 1). Chez les souris femelles, ce ratio était relativement constant à 17 %, quelle que soit la dose administrée, indiquant, selon l'auteur, une accumulation hépatique limitée (expérience 3) (Chang et al. 2008).

Chez le macaque, il est à noter que les volumes de distribution, suite à une exposition par voie IV à la dose de 10 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (en solution saline), étaient légèrement plus élevés que chez la souris, avec des valeurs de 526 ± 68 et 443 ± 59 mL.kg pc^{-1} chez les mâles et les femelles, respectivement (Chang et al. 2008).

Chez les souris CD-1 mâles (n = 4), exposées à une dose unique de [18F]-PFBA (~0,074 $MBq.\mu L^{-1}$ par voie IV), la radioactivité était détectée dans tous les tissus étudiés, en particulier dans l'estomac (7,9 % de la dose injectée.g^{-1}). Le sang, les poumons, le foie, les reins, les intestins et la peau représentent de 1,2 % à 2,1 % de la dose IV administrée (Bartels et al. 2017).

3.2.1.3. Métabolisme

Aucune étude sur le métabolisme du PFBA n'a été identifiée à ce jour.

3.2.1.4. Excrétion

- Chez l'Homme

Une étude a été menée auprès de 12 sujets volontaires exposés professionnellement au PFBA puis retirés de leur environnement de travail pendant au moins 7 jours. Cette mesure visait à les soustraire, selon les auteurs, à toute source d'exposition professionnelle. Les demi-vies

d'élimination (t½) plasmatiques estimées dans cette étude étaient comprises entre 28,6 h et 152 h (Tableau 4) (Chang et al. 2008). Selon le GT, cette large fourchette pourrait indiquer des expositions extra-professionnelles associées et d'intensité variable chez certains des participants.

- Chez l'animal

Chez toutes les espèces étudiées (souris, rat et singe), l'élimination *via* les urines est la voie majeure d'excrétion (Chang et al. 2008). Il est à noter que chez les rats, les pourcentages de doses administrées par gavage retrouvés dans les urines après 24h étaient plus élevés chez les femelles (près de 100 %) que chez les mâles (environ 50-60 %). Chez les souris, ce pourcentage était de 65-69 % chez les femelles et de 35 % chez mâles. Chez les singes, aucune différence n'a été observée selon le sexe, avec 41,04 % chez les femelles et 40,32 % chez les mâles (Tableau 4) (Chang et al. 2008).

Chez le rat, après une administration de 30 mg.kg pc^{-1} par voie orale (expérience 1 décrite dans chapitre 3.2.1.1), les t½ plasmatiques étaient de 9,22 ± 0,75 h et 1,76 ± 0,26 h chez les mâles et les femelles, respectivement. L'exposition IV à la même dose (expérience 2) montrait des valeurs calculées plus faibles : 6,38 ± 0,53 et 1,03 ± 0,03 h chez les mâles et les femelles, respectivement (Chang et al. 2008).

Les clairances totales (Cl) calculées pour les mâles et les femelles respectivement, étaient de 4,63 ± 0,28 et 14,32 ± 1,36 $mL.h^{-1}$ pour la voie orale, et de 7,98 ± 0,57 et 27,65 ± 0,55 $mL.h^{-1}$ pour la voie IV (expérience 2) (Chang et al. 2008).

Dans l'étude chez les souris (expérience 3 décrite dans le chapitre 3.2.1.1), à 30 mg.kg pc^{-1}, les t½ d'élimination plasmatique étaient de 16,25 ± 7,19 h et 3,08 ± 0,26 h chez les mâles et les femelles respectivement. À noter également que ces t½ diminuaient à la dose de 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ avec 5,22 ± 2,27 et 2,79 ± 0,30 h chez les mâles et les femelles, respectivement. Les auteurs suggèrent, en se basant sur les connaissances des données de toxicocinétique du PFOA, qu'il pourrait y avoir un mécanisme de saturation de la réabsorption tubulaire rénale du PFBA chez la souris et le rat.

L'élimination *via* les fèces, après *gavage,* était négligeable ; elle était légèrement plus élevée chez les souris que chez les rats (entre 0,10 et 2,99 % chez le rat et entre 4,10 et 10,92 % chez la souris). Les auteurs expliquent cette observation par une absorption incomplète et/ou une excrétion biliaire chez les souris. L'ensemble des données converge vers une élimination rapide du PFBA (Chang et al. 2008).

Chez le singe, après une administration unique par voie IV de 10 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFBA, les t½ terminaux (β) sériques étaient de 40,32 ± 2,36 h et 41,04 ± 4,71 h chez les mâles et les femelles, respectivement (Chang et al. 2008).

Tableau 4 : Résumé des paramètres cinétiques du PFBA (moyenne ± erreur standard) après exposition par gavage ou IV de rats, souris et singe et demi-vie d'élimination du PFBA dans le sérum, pour les employés volontaires du site de production 3M Company à Cordova, USA issus de l'étude de Chang et al. 2008) (US EPA 2022)

Espèces/sexe	Dose (mg.kg pc^{-1})	Voie d'exposition	Demi-vie d'élimination (h)	AUC (µg-h.mL^{-1})	Clairance totale (mL.h^{-1})[a]	Volume de distribution (mL.kg pc^{-1})
Rat mâle	30	IV	6,38 ± 0,53	1 090 ± 78	7,98 ± 0,57	253 ± 6
	30	orale	9,22 ± 0,75	1 911 ± 114	4,63 ± 0,28	209 ± 10
Rat femelle	30	IV	1,03 ± 0,03	239 ± 5	27,65 ± 0,55	187 ± 3
	30	orale	1,76 ± 0,26	443 ± 42	14,32 ± 1,36	173 ± 21
Souris mâle	10	IV	13,34 ± 4,55	1 026 ± 248	0,35 ± 0,09	152
	30	orale	16,25 ± 7,19	2 869 ± 6 116	0,37 ± 0,80	296
	100	orale	5,22 ± 2,27	3 630 ± 530	0,98 ± 0,14	207
Souris femelle	10	IV	2,87 ± 0,30	387 ± 14	0,76 ± 0,03	107
	30	orale	3,08 ± 0,26	999 ± 42	0,87 ± 0,04	134
	100	orale	2,79 ± 0,30	1 760 ± 88	1,67 ± 0,08	207
Singe mâle	10	IV	40,32 ± 2,36	112 ± 6	494 ± 61	526 ± 68
Singe femelle	10	IV	41,04 ± 4,71	159 ± 8	224 ± 19	443 ± 59
Homme/femme	ND		Etude 1[b] 28,6−109,71 Etude 2[c] : 44 - 152	ND	ND	ND

AUC = aire sous la courbe de concentration, ND = non disponible, IV : intraveineuse
[a] Clairance = (dose mg.kg^{-1}) x (1000 µg.mg^{-1}) × (24 h.j^{-1}) / [(AUC µg-h.mL^{-1}) × (1000 mL.L^{-1})]
[b] Trois employés de production potentiellement exposés de l'usine Cottage Grove Minnesota USA représentent l'étude 1. Ces employés ont été retirés de leur lieu de travail pour l'étude afin de suivre la déconvolution du PFBA.
[c] Chang et al. 2008 : 9 employés de production potentiellement exposés de l'usine Cordova Illinois USA représentent l'étude 2. Ces employés ont été retirés de leur lieu de travail pour l'étude afin de suivre la déconvolution du PFBA.

3.2.2. Toxicité court terme

3.2.2.1. Données chez l'Homme

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

3.2.2.2. Données chez l'animal

Des rats SD (n = 3/sexe) ont été exposés par voie orale (gavage) au PFBA aux doses de 0, 18, 58 et 184 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} (en solution dans l'eau) pendant 5 jours (3M 2007a cité dans ATSDR 2021). Aucune altération hépatique (poids du foie, morphologie macroscopique et microscopique et paramètres biochimiques sanguins) n'a été observée. De même, l'administration d'environ 20 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} dans l'alimentation de rats SD mâles (n = 4) pendant 2 semaines n' a eu aucun effet significatif sur le poids relatif du foie (Ikeda *et al.* 1985 cité dans ATSDR 2021 et US EPA 2022). Aucun autre effet n'a été identifié. L'administration par voie alimentaire d'environ 78 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} à des souris C57Bl/6 mâles (n = 4) pendant 10 jours a entraîné une augmentation des poids absolu (+63 %) et relatif (+38 %) du foie (Permadi et al. 1992 et 1993 cités dans ATSDR 2021 et US EPA 2022).

3.2.3. Toxicités subaiguë, subchronique et chronique

3.2.3.1. Effets hépatiques

3.2.3.1.1. Données chez l'Homme

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

3.2.3.1.2. Données chez l'animal

Dans une étude de 28 jours sur des rats SD, 20 animaux par sexe ont été exposés au PFBA à des doses de 0, 6, 30, et 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (en solution dans l'eau) par voie orale (gavage) (Butenhoff et al. 2012). Dix animaux ont été euthanasiés 24 heures après la dernière administration, et 10 ont été utilisés pour tester la réversibilité des effets suite à une période post-exposition de 3 semaines.

Une augmentation du poids absolu du foie, de 27 % à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et de 45 % à 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, a été observée sans qu'aucune modification du poids corporel, ou de la prise alimentaire ne soit notée chez les rats mâles. De ce fait, le poids relatif du foie était augmenté dans ces deux groupes (données non montrées dans l'étude). Aucune modification du poids du foie n'a été observée chez les femelles, quelle que soit la dose. De plus, six rats mâles sur dix présentaient des hypertrophies hépatocellulaires minimales à la plus forte dose (150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Associée à l'augmentation du poids du foie et à l'hypertrophie hépatocellulaire, une diminution dose-dépendante de la concentration sérique du cholestérol total a été notée à 30 (-20,4 %) et 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (-27 %). Tous ces paramètres se sont normalisés après 3 semaines d'arrêt de l'exposition (Butenhoff et al. 2012).

Dans la même publication (Butenhoff et al. 2012), une étude a été réalisée sur 90 jours. Dix rats SD par sexe ont été exposés au PFBA à des doses de 0, 1, 2, 6 et 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (en solution dans l'eau) par gavage. Un groupe supplémentaire de 10 rats par sexe a été ajouté au groupe contrôle et au groupe recevant la plus forte dose, pour tester la réversibilité des effets 3 semaines après l'arrêt d'exposition (Butenhoff et al. 2012). Les résultats se sont avérés comparables à ceux de l'étude 28 jours. Une augmentation du poids du foie a été observée à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (+23 % par rapport au poids moyen des témoins), ainsi qu'une augmentation du nombre de rats présentant des hypertrophies hépatocellulaires à cette même dose (9 rats sur 10, 5 minimales, 4 légères). Les effets décrits concernaient exclusivement les mâles. Le cholestérol total sérique n'a pas été modifié. Tous ces paramètres se sont normalisés à la fin de la période de récupération.

Dans une étude d'exposition par gavage au PFBA chez la souris gestante CD-1 (Das et al. 2008) du premier au 17ème jour de gestation (GD) (GD1 à GD17) décrite dans la partie 3.2.4.1.2, il a été observé une augmentation des poids absolu et relatif du foie chez les mères exposées, aux 2 plus fortes doses (175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (Das et al. 2008).

Le PFBA a été administré *via* l'eau de boisson à une concentration de 28 $mg.L^{-1}$ (correspondant à une dose de 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 5 semaines, chez la souris C57Bl/6 mâle (n = 6/groupe) (Crebelli et al. 2019). Seule une augmentation du poids du foie, à la limite de la significativité statistique (p = 0,055), et selon les auteurs, sans aucun autre signe de toxicité a été observée chez des souris ayant reçu 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFBA. Aucune altération des valeurs des transaminases (alanine aminotransférase ALAT et aspartate aminotransférase ASAT), ni induction d'un stress oxydant n'ont été mises en évidence (Crebelli et al. 2019).

Dans une étude de la réponse hépatique au PFBA chez la souris mâle (souche non spécifiée), âgée de 8 -12 semaines, et exposée par gavage pendant 28 jours à des doses croissantes de PFBA (0, 35, 175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ en solution dans l'eau) (Foreman et al. 2009), une hépatomégalie et une hypertrophie hépatocellulaire ont été observées aux deux plus fortes doses. Des foyers de nécrose hépatocytaire et des foyers inflammatoires hépatiques ont aussi été décrits à ces doses (Foreman et al. 2009).

Foreman *et al.* ont également étudié le rôle du récepteur PPARα (*Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) sur les effets hépatiques induits par le PFBA. Trois lignées de souris mâles de souche 129/sv ont été utilisées : des souris de type sauvage, des souris génétiquement invalidées pour le PPARα, et des souris exprimant uniquement un PPARα humain (hPPARα). Dix animaux par génotype ont été répartis en 4 groupes de traitement différents : contrôle (eau), 35, 175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFBA avec une exposition par gavage pendant 28 jours (Foreman et al. 2009). En comparant les animaux de type sauvage et invalidés pour PPARα exposés au PFBA, cette étude montre que les augmentations des poids absolu et relatif du foie, l'apparition d'une hypertrophie hépatocellulaire (également observées dans l'étude par expositions répétées de (Butenhoff et al. 2012) et les foyers de nécroses hépato-cellulaires associées, sont dépendantes de l'activation du récepteur PPARα. Dans cette étude, une augmentation dose-dépendante du poids relatif du foie a été observée chez les souris exprimant hPPARα après traitement au PFBA, mais cette augmentation était significativement plus faible que celle observée chez les souris de type sauvage traitées de la même manière selon les auteurs (Foreman et al. 2009). Une hypertrophie hépatocellulaire est également présente avec la même incidence et intensité chez des souris exprimant hPPARα. Chez les souris de type sauvage, une nécrose focale hépatique avec une infiltration de cellules inflammatoires a été observée à 175 ou 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFBA. L'incidence et la gravité des effets hépatotoxiques sont cependant plus faibles chez les souris invalidées pour PPARα (n = 0/10) et celles exprimant le hPPARα (n = 2/10) que chez le groupe sauvage (n = 9/10) à la plus forte dose. Par ailleurs, aucune différence significative de l'ALAT sérique n'a été observée entre les groupes de traitement et, la concentration moyenne de l'ALAT sérique pour tous les groupes se situait dans la fourchette normale rapportée chez les souris. Ces résultats suggèrent pour les auteurs que le PFBA peut activer le PPARα murin et humain, mais la réponse hépatotoxique est différente selon les espèces.

Dans l'étude de Wang *et al.,* des souris C57BL/6N ont été exposées au PFOA et au PFBA (0,4 ou 10 mg.kg pc^{-1}), par gavage, pendant 28 jours (Wang et al. 2024). Les résultats ont montré que le PFBA, comme le PFOA, a considérablement augmenté le poids du foie, bien que l'accumulation de PFBA dans le foie ait été plus faible que celle de PFOA. Le PFOA diminuait considérablement les niveaux d'acides biliaires (AB) totaux et modifiait leur composition. À l'inverse, le PFBA, sans modifier significativement les concentrations d'AB totaux, a considérablement modifié leur composition, en augmentant la proportion d'acide cholique.

Dans l'étude 28 jours de Buttenhoff et al. chez des rats exposés par voie orale, les auteurs ont analysé les niveaux hépatiques de 18 ARNm par RT-qPCR. Le PFBA a induit une augmentation aux 2 plus fortes doses de 30 et 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ des ARNm *Acox*, *CYP1A1*, *CYP4A1* et *UGT1A1* et uniquement à la forte dose pour les ARNm *PCNA* et *UGT1A*, après 28 jours d'exposition (Butenhoff et al. 2012), suggérant une activation du récepteur nucléaire PPARα. Trois semaines après l'arrêt de l'exposition, aucun transcrit n'était significativement différent des contrôles, exceptés les transcrits pour *ApoA1,* pour *UGT1A1* et pour l'acide gras

synthase (*FASN*)[19]. Les ARNm *Acox, UGT1A1*, *CYP2B2* et *CYP4A1* étaient augmentés par rapport aux témoins dans le groupe à 150 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} (1,42 ; 1,79 ; 2,19 et 2,06 fois, respectivement) et l'ARNm codant *ApoA1* a augmenté dans tous les groupes traités avec le PFBA par rapport au contrôle (1,67 ; 1,53 et 1,89 fois respectivement pour les doses de 6, 30 et 150 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) (Butenhoff et al. 2012).

Les résultats des analyses des ARNm hépatiques dans l'étude 90 jours sont également comparables à ceux de l'étude 28 jours. Une diminution des transcrits des *CYP1A1*, *DIO1* et *ApoA1* à toutes les doses et aux 2 fortes doses pour les transcrits *UGT1A1* et *CYP2B2* a été également observée 28 jours après l'arrêt de l'exposition. Lors d'une exposition de 90 jours, le PFBA a également induit une augmentation des ARNm codant pour *POR*, *Acox*, *CYP4A1*, *CYP2B2*, *MALIC* et *UGT1A1* à la plus forte dose, et une diminution de celui du *CYP1A1* à toutes les doses et uniquement à la forte dose pour *DIO1*.

Chez les souris femelles de l'étude 90 jours, à l'exception d'une diminution significative pour le transcrit *POR* (0,79 fois le témoin) à 6 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}, il n'y avait pas de niveaux altérés d'ARNm après le traitement ou après récupération (données non disponibles).

Dans une étude *in vitro* dans des cellules HepG2 (lignée humaine d'hépatocytes issus d'un patient présentant un carcinome hépatocellulaire) traitées avec du PFBA entre 10 à 100 µmol.L^{-1}, une relation positive a été mise en évidence entre la concentration intracellulaire et le doublement de l'activité de PPARα à la plus forte concentration (Rosenmai et al. 2018). A des concentrations entre 50 et 300 µmol.L^{-1}, le PFBA n'a pas entraîné de cytotoxicité, d'augmentation de la concentration en calcium cytosolique, d'effet mitochondrial, d'effet sur la différenciation œstrogénique, ou sur la sécrétion du collagène, mais une production d'espèces réactives de l'oxygène a été observée (Liu et al. 2020). Le PFBA, à une faible concentration, peut agir *in vitro* sur la différenciation des cellules souches mésenchymateuses humaines (CSMh) en perturbant la transcription ou l'expression protéique y compris de récepteurs essentiels pour le cycle cellulaire comme le CD44, et/ou en orientant ces cellules vers l'adipogenèse, processus impliquant fortement les récepteurs de la famille PPAR (Liu et al. 2020).

D'autres études *in vivo* et i*n vitro* suggèrent que le PFOA inhibe l'expression des ARNm codant pour CYP7*A1*, une enzyme clé dans la synthèse des AB, potentiellement *via* l'activation de PPARα, réduisant par conséquent, les niveaux d'AB. En revanche, le PFBA a augmenté l'expression du CYP7*A1*, associée à l'inhibition de l'expression intestinale *via* la voie du récepteur Farnésoïde X (FXR) et du facteur de croissance des fibroblastes 15 (FGF15) (Butenhoff et al. 2012).

Sur la base des études expérimentales de toxicités subaiguë, subchronique et chronique, une augmentation du poids absolu du foie (traduisant une hypertrophie hépatique) isolée a été décrite chez les rats mâles (Butenhoff et al. 2012) et chez les souris mâles (Foreman et al. 2009). Cette augmentation s'accompagnait d'une hypertrophie hépatocellulaire, d'une inflammation et de foyers de nécrose attribués à l'activation du récepteur PPARα chez la souris (Foreman et al. 2009). Une augmentation du poids du foie a également été induite chez les souris invalidées pour PPARα murin mais exprimant hPPARα. Néanmoins, selon les auteurs, l'incidence et la sévérité des

[19] Les transcrits pour *ApoA1* ont augmenté à tous les niveaux de dose testés (1,73 ; 1,72 et 2,02 fois *versus* les témoins pour les doses de 6, 30 et 150 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ; ceux pour *UGT1A1* étaient restés élevés (1,41 fois par rapport au témoin) à 150 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ; et ceux pour l'acide gras synthase (*FASN*) ont diminué (0,58 fois le contrôle) à 30 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}).

foyers de nécrose induits par le PFBA étaient similaires chez les souris mutées pour le PPARα et exprimant hPPARα montrant que les PPARα humain et murin ne sont pas associés à la même réponse hépatotoxique induite par le PFBA (Foreman et al. 2009). Par ailleurs, dans une autre étude, aucune altération significative des enzymes hépatiques marqueurs d'une toxicité (ASAT, ALAT) n'a été observée chez les souris mâles exposées (Foreman et al. 2009; Crebelli et al. 2019).

Ainsi, une hypertrophie hépatique a été observée après exposition au PFBA, dans plusieurs études conduites chez le rat et/ou la souris. Une hypertrophie hépatique isolée ne constitue pas nécessairement un effet néfaste car elle peut être un signe d'adaptation à l'exposition. Une étude conduite chez la souris a cependant montré qu'aux plus fortes doses, l'augmentation du poids absolu du foie était associée à une hypertrophie puis à une nécrose hépatocytaire, avec des infiltrats inflammatoires hépatiques, ce qui constitue une preuve d'hépatotoxicité du PFBA, chez la souris. Des études complémentaires ont établi que cette hépatotoxicité était imputable à une prolifération peroxysomale, ce qui implique qu'elle ne soit pas directement extrapolable à l'Homme (Foreman et al. 2021; Mukherjee et al. 1994; Dybing 1995).

3.2.3.2. Effets thyroïdiens

3.2.3.2.1. Données chez l'Homme

Kim *et al.* ont comparé les concentrations sériques de 16 PFAS, dont le PFBA, chez 27 nourrissons atteints d'hypothyroïdie congénitale et chez 10 nourrissons en bonne santé. Les concentrations en PFBA variaient de non-détectables à 1,81 $ng.mL^{-1}$. Aucune différence de concentration en PFBA n'a été rapportée entre les deux groupes (Kim et al. 2016).

Une étude transversale, chez 202 sujets issus de la population générale (n = 55 hommes et 147 femmes, comprenant des nourrissons (0-1 an), adolescents (7-19 ans), jeunes adultes (20-44 ans), adultes (45-59 ans) et personnes âgées (60-90 ans)), a mis en relation les concentrations circulantes en hormones thyroïdiennes avec la concentration sérique de 8 PFAS dont le PFBA (Li et al. 2017a). En utilisant un modèle de régression avec ajustements sur l'âge et le sexe, les auteurs ont mis en évidence une association négative entre la TSH et le PFBA (β = - 0,280; $IC_{95\%}$ = -0,474, -0,085).

Dans une autre étude transversale ayant mesuré les concentrations de 13 PFAS dans le sérum de 123 femmes enceintes, des modèles ajustés de régression linéaire n'ont pas mis en évidence d'associations significatives entre les concentrations circulantes de PFBA (médiane = 0,1 $ng.mL^{-1}$; de non détectable à 1,13 $ng.mL^{-1}$) et celles de TSH ou de fT4, quel que soit le statut des femmes vis-à-vis de la présence d'anticorps anti-TPO (peroxydase thyroïdienne) (Li et al. 2023a).

Une étude transversale, réalisée chez 746 sujets âgés de plus de 60 ans, a mesuré les concentrations circulantes de 14 PFAS, dont le PFBA (médiane = 0,04 $ng.mL^{-1}$), ainsi que celles de diverses hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4, fT3, fT4). En utilisant un modèle ajusté de régression linéaire, une association négative et significative après correction pour comparaisons multiples a été retrouvée entre le PFBA et la fT4 (% de changement de concentration par IQR (*interquartile range*) : -1,89 ; -3,09, -0,70) (Tan et al. 2024).

3.2.3.2.2. Données chez l'animal

Dans l'étude 28 jours décrite précédemment (Butenhoff et al. 2012) (cf. chapitre 3.2.3.1.2), le poids absolu de la thyroïde a augmenté significativement chez les rats mâles exposés par gavage à 6 (+109 %) et 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (+118 %), mais pas à 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Les effets suivants ont également été observés chez les mâles uniquement :

- une augmentation de l'incidence et de la gravité des hyperplasies/hypertrophies folliculaires thyroïdiennes aux deux plus fortes doses (Tableau 5). Cet effet était réversible après l'arrêt de l'exposition.

Tableau 5 : Observations histopathologiques chez les rats mâles exposés 28 jours (n = 10) (Butenhoff et al. 2012)

Hypertrophies/hyperplasies folliculaires	0 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
Observations totales : nombre d'animaux (%)	3 (30)	3 (30)	9 (90)	7 (70)
Grade minimal : nombre d'animaux (%)	3 (30)	3 (30)	9 (90)	4 (40)
Grade léger : nombre d'animaux (%)	0	0	0	3 (30)
Grade modéré : nombre d'animaux (%)	0	0	0	0

- une diminution de la concentration sérique de T4 totale (TT4) et de T4 libre (fT4) à la fin de la période de traitement quelle que soit la dose (Tableau 6). A noter que cette diminution n'était plus visible après 3 semaines d'arrêt de l'exposition. Ces résultats ne sont pas pris en compte dans la présente évaluation, en raison d'interférence du PFBA dans le dosage de la TT4 et fT4. En effet, la méthode analytique utilisée pour doser la fT4 (dialyse à l'équilibre) sous-estime les niveaux sériques de fT4 en présence de compétiteurs avec une forte solubilité dans l'eau dont le PFBA.

Tableau 6 : Niveaux sériques de thyréostimuline (TSH), thyroxine totale (TT4)[a] et thyroxine libre (fT4)[a] chez les rats mâles exposés pendant 28 jours (n = 10) à la fin de la période de traitement et de la période de récupération (Butenhoff et al. 2012)

Dose (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	Fin de la période de traitement			Après la période de récupération		
	TSH ($ng.dL^{-1}$)	TT4[a] ($\mu g.dL^{-1}$)	fT4[a] ($ng.dL^{-1}$)	TSH ($ng.dL^{-1}$)	TT4[a] ($\mu g.dL^{-1}$)	fT4[a] ($ng.dL^{-1}$)
0	4,88 ± 3,30	3,09 ± 0,82	1,83 ± 0,53	3,15 ± 0,66	3,52 ± 056	1,98 ± 0,43
6	3,08 ± 0,82	1,26 ± 0,26*	0,98 ± 0,34*	3,51 ± 1,59	3,64 ± 0,83	2,02 ± 0,38
30	4,20 ± 1,46	1,04 ± 0,37*	0,91 ± 0,31*	4,31 ± 2,15	3,38 ± 0,67	1,84 ± 0,31
150	4,04 ± 1,13	0,66 ± 0,33*	0,63 ± 0,19*	4,76 ± 2,22	2,71 ± 0,40*	1,93 ±0,29*

*Statistiquement significatif (p<0,05) ; [a] à ne pas considérer pour cause d'interférence analytique.

Dans l'étude 90 jours décrite précédemment (Butenhoff et al. 2012) (cf. chapitre 3.2.3.1.2), plusieurs effets thyroïdiens ont également été rapportés :

- une augmentation de l'incidence et de la gravité des hyperplasies/hypertrophies folliculaires à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Tableau 7). A noter que certains effets étaient réversibles après 3 semaines d'arrêt de l'exposition.

Tableau 7 : Observations histopathologiques chez les mâles exposés pendant 90 jours (n = 10) (Butenhoff et al. 2012)

	Doses (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)					
	Fin de la période de traitement				Après la période de récupération	
Hypertrophies/hyperplasies folliculaires	**0**	**1,2**	**6**	**30**	**0**	**30**
Observations totales : nombre d'animaux (%)	4 (40)	6 (60)	4 (40)	9 (90)	3 (43)	3 (50)
Grade minimal : nombre d'animaux (%)	4 (40)	6 (60)	4 (40)	4 (40)	3 (43)	3 (50)
Grade léger : nombre d'animaux (%)	-	-	-	5 (50)	-	-

- une diminution des concentrations sériques de TT4 et fT4 à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et persistant uniquement pour la TT4 après la période de récupération (Tableau 8). En raison de l'interférence analytique présentée ci-dessus, seules les variations de TSH sont prises en compte dans la présente évaluation. Comme le montre le Tableau 4, une diminution de la concentration circulante de TSH a été observée à la plus forte dose (30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), en fin de traitement, mais elle n'était pas statistiquement significative.

Tableau 8 : Niveaux sériques de thyréostimuline (TSH), thyroxine totale (TT4)[c] et thyroxine libre (fT4)[c] chez les rats mâles exposés pendant 90 jours (n = 10) (Butenhoff et al. 2012)

	Fin de la période de traitement			Fin de la période de récupération		
Dose (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	**TSH ($ng.dL^{-1}$)**	**TT4[c] ($\mu g.dL^{-1}$)**	**fT4[c] ($ng.dL^{-1}$)**	**TSH ($ng.dL^{-1}$)**	**TT4[c] ($\mu g.dL^{-1}$)**	**fT4[c] ($ng.dL^{-1}$)**
0	2,14 ± 1,18	5,27 ± 0,71	- [a]	2,20 ± 1,07	5,14 ± 0,33	1,47 ± 0,12
1,2	2,62 ± 1,96	5,97 ± 1,08	1,38 ± 0,27	- [b]	- [b]	- [b]
6	2,87 ± 2,14	4,46 ± 0,88	1,25 ± 0,24	- [b]	- [b]	- [b]
30	1,63 ± 1,42	3,23 ± 0,55*	0,97 ± 0,11+	3,4 ± 1,86	6,37 ± 0,76*	1,42 ± 0,28

*Statistiquement significatif (p<0,05) ; +Statistiquement significatif par rapport à la dose de 1,2 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (p<0,05) ; [a] volume d'échantillon insuffisant pour les analyses ; [b] groupe non inclus dans le design de l'étude ; [c] à ne pas considérer pour cause d'interférence analytique.

Chez l'Homme, sur 4 études transversales disponibles, deux montrent une association négative entre le PFBA et soit la TSH, soit la fT4. Toutes les études épidémiologiques étant transversales, elles ne permettent pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFBA et les niveaux d'hormones thyroïdiennes. Chez l'animal, seule une étude montre des effets thyroïdiens (Butenhoff et al. 2012). Dans cette étude, les paramètres quantitatifs d'hyperplasie/hypertrophie folliculaire ne montrent aucun effet du PFBA quelle que soit la dose. Seuls des résultats d'observation microscopique, qualifiés de subjectifs par les auteurs eux-mêmes, semblent indiquer une augmentation de l'incidence de l'hypertrophie/hyperplasie folliculaire non dose-dépendante (pas de

résultat statistique indiqué dans l'étude) aux deux temps de traitement (28 et 90 jours). En raison d'interférences analytiques, les variations des concentrations circulantes de T4 rapportées dans cette étude ne sont pas interprétables. Il n'a pas été mis en évidence de variation de la concentration circulante de TSH.

Ainsi, les données disponibles ne permettent pas de caractériser un effet néfaste du PFBA sur la thyroïde ou l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

3.2.3.3. Autres effets (effets cardiovasculaires, immunologiques et rénaux)

3.2.3.3.1. Données chez l'Homme

- **Métabolisme, facteurs de risque de maladies cardiovasculaires**

Une étude transversale a examiné l'association entre l'exposition au PFBA (médiane = 0,11 ng.mL^{-1}) parmi 12 autres PFAS et les lipides sériques chez 133 personnes âgées de 1 à 80 ans sélectionnées au hasard parmi les personnes venues pour un bilan de santé à l'Hôpital Yuanyang de la Croix-Rouge du Henan, Chine (Fu et al. 2014 cité dans ATSDR 2021 et US EPA 2022). Aucune association n'a été mise en évidence entre les niveaux sériques de PFBA et ceux des cholestérol total, cholestérol LDL, cholestérol HDL ou triglycérides.

Une étude transversale a recherché les effets du PFBA parmi 20 autres PFAS sur la pression artérielle (n = 1612 adultes, niveau médian d'exposition = 0,15 ng.mL^{-1} de sang) chez des fonctionnaires chinois vivant dans une zone polluée (Bao et al. 2017 cité dans ATSDR 2021 et US EPA 2022). Les auteurs ont observé une augmentation du risque d'hypertension (pression artérielle systolique >140 mmHg, ou pression artérielle diastolique >90 mmHg, ou traitements antihypertenseurs) associée aux niveaux sériques du PFBA (OR = 1,10 ; $IC_{95\%}$ = 1,04-1,17, par log de PFBA après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, le niveau d'éducation, les revenus, l'activité physique, l'alcool, et le tabac, les antécédents familiaux d'hypertension). Lorsque la pression artérielle était considérée comme une variable continue, une association positive statistiquement significative était aussi rapportée entre la concentration sérique de PFBA et la pression artérielle systolique (β = 0,80 mmHg, $IC_{95\%}$ = 0,25-1,34 par log de PFBA). Aucune association n'a été retrouvée avec la pression artérielle diastolique. Il s'agit d'une étude à laquelle l'US EPA attribue un niveau de confiance moyen : des risques de biais subsistent, en particulier sur la mesure de la pression artérielle (une seule mesure, malgré la grande variabilité de ce paramètre) ; d'autre part, l'étude est transversale et ne permet pas d'établir d'inférence causale entre la concentration sérique de PFBA et la pression artérielle.

Les études épidémiologiques sont des études transversales qui ne permettent pas d'établir une inférence causale du PFBA sur le système cardiovasculaire.

- **Fonction rénale**

Dans une étude transversale incluant 775 adolescents (11 à 15 ans) en Chine dont 35 % atteints de maladie chronique rénale (Xie et al. 2022), aucune association n'a été observée entre la concentration sérique de PFBA (médiane = 1,13 ng.mL^{-1}) et le risque de maladie rénale chronique.

Dans une autre étude transversale, incluant 546 patients chinois nouvellement diagnostiqués pour un syndrome coronarien aigu (M. Yang et al. 2025), les auteurs ont mesuré sept enzymes myocardiques et six biomarqueurs de la fonction rénale. Ils ont noté une association négative entre la concentration sérique de PFBA (médiane = 0,24 ng.mL^{-1}) et le débit de filtration

glomérulaire (β = -0,04, $IC_{95\%}$ = -0,07, -0,01 par log de PFBA) et une association positive avec la concentration d'acide urique (β = 0,03, $IC_{95\%}$ = 0,01 - 0,06 par log de PFBA).

Wang *et al*. ont étudié l'association transversale entre l'exposition au PFBA et la fonction rénale chez 1612 adultes en Chine (Wang et al. 2019 cité dans US EPA 2022). Les niveaux d'exposition au PFBA parmi 11 autres PFAS ont été estimés dans le sérum (médiane = 0,15 $ng.mL^{-1}$). Une diminution du débit de filtration glomérulaire a été observée avec l'augmentation des concentrations sériques de PFBA (β = -0,5, $IC_{95\%}$ = -0,8 ; -0,1 par log de PFBA).

Il est à noter qu'une diminution de la fonction rénale (mesurée par une baisse du débit de filtration glomérulaire ou d'autres mesures) pourrait conduire à des niveaux plus élevés de PFAS, y compris de PFBA, dans le sang (causalité inverse). Cette hypothèse est étayée par les données publiées par Watkins *et al.* 2013 (cité par US EPA 2022).

Les études épidémiologiques sont toutes des études transversales qui ne permettent pas d'établir une inférence causale du PFBA sur la fonction rénale.

- **Système immunitaire**

Grandjean *et al.* ont examiné les relations entre la sévérité de la maladie à Coronavirus 2019 (pas d'hospitalisation / hospitalisation / soins intensifs ou décès) et les niveaux sériques de PFBA dans des échantillons de sang conservés dans la biobanque nationale danoise de 323 sujets adultes infectés par le virus SARS-Cov-2 (diagnostiqués par PCR) (Grandjean et al. 2020). Chez les sujets hospitalisés, le sang avait été prélevé au moment du diagnostic d'infection par PCR, alors que le prélèvement avait été effectué jusqu'à 28 mois avant la PCR chez les sujets non hospitalisés. Les concentrations sériques en PFBA parmi 5 autres PFAS étaient sous le seuil de détection pour 219 sujets et le niveau d'exposition a donc été considéré en variable binaire (<LOD *versus* >LOD) dans des modèles de régression logistique ordinale ajustés sur l'âge, le sexe, les maladies chroniques, la nationalité d'origine, et le nombre de jours entre le prélèvement de sang et le diagnostic. Les résultats n'ont pas montré d'association significative entre la sévérité de l'infection par le virus de la Covid-19 et l'exposition au PFBA (OR = 1,57 ; $IC_{95\%}$ = 0,96 – 2,58). Après exclusion des sujets pour lesquels le PFBA avait été dosé plus d'une semaine avant (148 prélèvements) ou après (5 prélèvements) le diagnostic, l'association devenait significative (OR = 2,10 ; $IC_{95\%}$ = 1,02 - 4,33).

Une seconde étude transversale réalisée en Chine a analysé des anticorps dirigés contre les antigènes de surface du virus (et non pas les anticorps nucléocapsidiques) de l'hépatite B chez des volontaires chinois (Zeng et al. 2020 cité dans US EPA 2022). Dans des analyses de sensibilité, une association entre le PFBA (médiane : 1,48 $ng.mL^{-1}$) et le titrage en anticorps a été mise en évidence (β = 0,52 ; $IC_{95\%}$ = 0,26 - 0,78) log $mIU.mL^{-1}$ par log de PFBA). L'US EPA a cependant noté des problèmes de classification de l'exposition résultant d'un manque de temporalité entre l'exposition et le résultat (aucun moyen de déterminer quand les participants ont contracté l'hépatite B) et de non prise en compte du statut vaccinal.

Les études épidémiologiques sont toutes des études transversales qui ne permettent pas d'établir une inférence causale du PFBA sur le système immunitaire.

3.2.3.3.2. Données chez l'animal

L'étude de Butenhoff *et al.* (cf. chapitre 3.2.3.1.2) dans laquelle des rats mâles et femelles (SD, Crl :CD outbred) ont été exposés au PFBA par gavage, à des doses de 6, 30, 150 mg.kg

$pc^{-1}.j^{-1}$ (en solution dans l'eau), montre que l'exposition à la dose de 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 28 jours n'a pas entraîné d'altération des paramètres hématologiques (Butenhoff et al. 2012). Une dose de 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 90 jours a entraîné une réduction de la concentration moyenne des hématies (9,19 ± 0,26 vs 8,84 ± 0,41.10^{12}/L, $p < 0,05$), chez les rats mâles ; van Otterdijk 2007b cités dans US EPA 2022). Les baisses de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Ht) chez les mâles étaient toujours observées 3 semaines après la fin du traitement. Aucun effet n'a été observé à la dose de 6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Ces effets hématologiques ont été considérés par les auteurs comme mineurs et non comme la preuve d'un effet néfaste sur le renouvellement des globules rouges sur la base de l'absence d'altération de la moelle osseuse ou de la rate.

Dans cette même étude, aucune altération macroscopique ou microscopique significative n'a été observée au niveau de la rate, du thymus ou des ganglions lymphatiques mésentériques de rats ayant reçu du PFBA par gavage à des doses allant jusqu'à 184 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 5 jours, 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 28 jours ou 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 90 jours (Butenhoff et al. 2012; 3M 2007a cités dans ATSDR 2021).

3.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

3.2.4.1. Fertilité

3.2.4.1.1. Données chez l'Homme

Aucune donnée chez l'Homme n'est disponible.

3.2.4.1.2. Données chez l'animal

Des rats mâles et femelles ont été exposés au PFBA à des doses de 6, 30 et 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (en solution dans l'eau) par gavage pendant 28 jours (Butenhoff et al. 2012). Les auteurs ont noté, uniquement à la dose la plus faible (6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), une augmentation de 10 % du poids absolu de l'épididyme par rapport aux témoins. Cet effet n'était plus observé après une période d'arrêt de l'exposition de 3 semaines. Aucune modification du poids absolu ou relatif des testicules et des ovaires n'a été observée après 28 jours d'exposition ou après 3 semaines d'arrêt d'exposition.

L'effet d'une exposition par gavage au PFBA durant la gestation a été étudié chez la souris CD-1 (Das et al. 2008). Cent vingt souris, réparties en 4 groupes, ont été exposées à 0, 35, 175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (10 animaux par dose) de PFBA (en solution dans l'eau) du premier au 17ème jour de gestation (GD17). Certaines souris ont été sacrifiées à GD18 et examinées. En l'absence de toxicité maternelle, une augmentation des résorptions fœtales complètes a été constatée à la plus forte dose.

3.2.4.2. Toxicité sur le développement

3.2.4.2.1. Données chez l'Homme

Chez 321 nouveau-nés, la concentration sérique de 12 PFAS, dont le PFBA, a été mesurée dans le sang du cordon et mise en relation avec les issues de la grossesse correspondante (âge gestationnel à l'accouchement et poids de naissance) (Li et al. 2017a cité dans ATSDR

2021 et US EPA 2022). En utilisant un modèle de régression linéaire et après ajustement[20], aucune association n'a été observée entre la concentration en PFBA dans le sang de cordon et les issues de grossesse étudiées.

Gao *et al*. ont réalisé une étude transversale portant sur l'exposition maternelle à 21 PFAS, dont le PFBA (médiane = 0,1 ng.mL^{-1}) et certaines caractéristiques des enfants à la naissance (poids, taille, âge gestationnel, index pondéral), chez 132 femmes enceintes (Gao et al. 2019). Les échantillons de sang maternel ont été prélevés un à deux jours avant l'accouchement. Une concentration de PFBA dans le sang maternel > 0,132 ng.mL^{-1} correspondant au 3ème tertile a été associée à une diminution de 0,60 cm de la taille à la naissance ($IC_{95\%}$ = -1,03 ; -0,17 cm) par rapport au 1er tertile (< 0,079 ng.mL^{-1}) à l'aide d'un modèle ajusté[21] de régression linéaire. Cependant, aucune correction pour comparaisons multiples n'a été réalisée. Aucune association n'a été observée avec les concentrations en PFBA dans le sang du cordon.

Zhang et al. ont étudié les associations entre les concentrations sériques de 17 PFAS, dont le PFBA (médiane = 0,21 ng.mL^{-1}) et le risque de survenue d'un diabète gestationnel dans une étude cas-témoins (135 femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel et 69 femmes enceintes témoins). Le sang a été prélevé lors du premier trimestre de la grossesse. Dans un modèle ajusté[22] de régression logistique, aucune association n'a été observée, quelle que soit la modalité de la variable indépendante, continue ou catégorielle (tertiles) (Zhang et al. 2023).

Dans une cohorte prospective de 718 mères-enfants, en utilisant des modèles de régression logistique ajustée à de multiples covariables[23], Li et al. n'ont pas trouvé d'association entre la concentration sérique maternelle de PFBA (médiane = 0,74 ng.mL^{-1}) au cours du troisième trimestre de grossesse et les trajectoires de développement neuropsychologique de leur enfant (communication, motricité globale, motricité fine, résolution de problèmes et aptitudes personnelles et sociales évaluées à 3, 6, 12, 18, 24 et 36 mois) (Li et al. 2023).

Yu et al. ont étudié les associations entre l'exposition maternelle à 8 PFAS, dont le PFBA, et la prématurité dans une étude cas-témoins : 355 cas prématurés, concentration médiane sérique maternelle : 1,28 ng.mL^{-1} ; témoins : 481 naissances à terme, concentration médiane sérique maternelle : 0,70 ng.mL^{-1}) nichée au sein d'une cohorte mère-enfant (Yu et al. 2022). Des échantillons sanguins ont été collectés chez la mère au cours du troisième trimestre de grossesse (naissances < 37 semaines d'aménorrhée (SA)). Dans un modèle ajusté de régression logistique, les auteurs rapportent une association entre l'exposition maternelle (et *in utero*), exprimée en log et le risque de prématurité (OR = 1,23 ; $IC_{95\%}$ = 1,14 - 1,33 pour l'exposition maternelle et OR = 1,15 ; $IC_{95\%}$ = 1,04 - 1,28 pour l'exposition du nouveau-né *in utero*). Dans une analyse par quartiles d'exposition, les 3ème et 4^{éme} quartiles de l'exposition maternelle sont associés à un risque augmenté de prématurité (OR = 1,66 ; $IC_{95\%}$ = 1,08 - 2,56 et OR = 2,70 ; $IC_{95\%}$ = 1,75 - 4,18, respectivement). Cependant, les seuils correspondant aux quartiles ne sont pas renseignés dans la publication et les corrections pour comparaisons multiples absentes.

L'association entre la concentration sérique maternelle du PFBA (à l'âge gestationnel moyen de 32 semaines, médiane d'exposition : 0,85 ng.mL^{-1}) parmi 6 autres PFAS et la survenue de

[20] Ajustement sur l'âge gestationnel, de l'accouchement, de l'éducation, de la parité, du sexe du nourrisson, de l'âge maternel, de l'hypertension dû à la grossesse, du diabète gestationnel et de l'anémie.
[21] Covariables ajustées : poids maternel, taille, IMC et âge gestationnel pour le poids à la naissance ; âge maternel, poids, taille et âge gestationnel pour la longueur à la naissance, IMC maternel, poids pour l'âge gestationnel ; âge maternel, poids, IMC et âge gestationnel pour l'indice pondéral à la naissance.
[22] Ajustement sur l'IMC maternel, le sexe du fœtus, la parité et l'âge maternel.
[23] Ajustement sur l'âge maternel, l'âge gestationnel, l'IMC avant la grossesse, le niveau d'éducation de la mère, la parité, le revenu familial, le tabagisme pendant la grossesse, la consommation d'alcool et le sexe de l'enfant.

naissance prématurée (accouchement <37 SA) a été étudiée dans une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de naissance (Qin et al. 2023). L'ensemble des cas de naissances prématurées (n = 371) a été comparé à une sélection de témoins (n = 508). Dans un modèle linéaire ajusté[24], chaque augmentation d'une unité log de la concentration de PFBA était associée à un risque plus élevé d'accouchement prématuré (OR = 1,20 ; $IC_{95\%}$ = 1,14 - 1,26). Cependant, aucune correction pour comparaisons multiples n'a été appliquée par les auteurs.

Dans la cohorte mère-enfant multiethnique singapourienne GUSTO (Chen, Tint, et al. 2024), 12 PFAS, dont le PFBA ont été mesurés dans 783 prélèvements de sang du cordon (médiane = 1,57 $ng.mL^{-1}$; IQR = 1,24 - 2,04). En utilisant un modèle de régression linéaire ajusté, une association positive a été trouvée entre les concentrations plasmatiques en PFBA et la taille des enfants à la naissance (augmentation de 0,18 cm par log de PFBA ; $IC_{95\%}$ = 0,01 - 0,35). Les auteurs ont indiqué ne pas avoir procédé à des corrections pour comparaisons multiples, dans la mesure où ils considèrent leur étude comme étant à caractère exploratoire. Il faut noter qu'aucune association n'a été retrouvée en lien avec le poids de naissance, le périmètre crânien et la durée de grossesse ou l'IMC ou le z-score de l'IMC à l'âge de 6 ans, ou encore avec plusieurs autres indicateurs estimant l'adiposité à la naissance (masse grasse, adiposité abdominale, *etc.*) et à l'âge de 6 ans (masse grasse, adiposité sous-cutanée, Z-score de l'IMC, *etc.*).

Luo et al. ont étudié les associations entre l'exposition à 22 PFAS, dont le PFBA (médiane : 0,33 $ng.mL^{-1}$), mesurée dans le sang chez 224 femmes enceintes (sang prélevé au cours des 72h précédant l'accouchement) et les concentrations plasmatiques de GH, d'IGF-1 et de la protéine 3 de liaison à l'IGF (IGFBP-3) dans le sang du cordon des nouveau-nés (Luo et al. 2021). Après ajustement sur des facteurs de confusion[25], chaque augmentation d'une unité log de la concentration de PFBA était associée à une diminution de 3,20 % ($IC_{95\%}$ = -5,83, -0,49) des concentrations d'IGFBP-3. Cependant, aucune correction pour comparaisons multiples n'a été effectuée.

3.2.4.2.2. Données chez l'animal

L'effet postnatal d'une exposition par gavage au PFBA durant la gestation a été étudié chez la souris CD-1 (Das et al. 2008). Cent vingt souris, réparties en 4 groupes, ont été exposées à 0, 35, 175 et 350 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ de PFBA (en solution dans l'eau) de GD1 à GD17. Certaines souris ont été sacrifiées à GD18 et examinées, d'autres ont reçu un ultime traitement à GD18 et le développement des petits a été suivi jusqu'à 44 semaines après la naissance. Il a été observé à 175 et 350 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ une augmentation des poids absolu et relatif du foie chez les petits des deux sexes à PND1, mais qui n'était plus identifiable à PND10. Des retards d'apparition d'ouverture des yeux dès la plus faible dose et d'ouverture vaginale aux deux doses les plus élevées et de séparation préputiale (formellement balano-préputiale) à la dose la plus élevée ont également été observés (Tableau 9).

[24] Ajustement sur l'âge maternel, l'IMC de la mère, le niveau d'éducation de la mère, le sexe de l'enfant, la parité, le tabagisme pendant la grossesse, la consommation d'alcool, le revenu du ménage, la date de l'accouchement et le moment du prélèvement des échantillons biologiques pendant la grossesse.

[25] Ajustement sur l'âge maternel, IMC avant la grossesse, éducation, parité, environnement, exposition à la fumée de tabac, consommation d'alcool, âge gestationnel, sexe du nouveau-né

Tableau 9 : Marqueurs de développement chez les petits exposés au PFBA *in utero* (Das et al. 2008)

Dose (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})	Ouverture des yeux (j)	Ouverture vaginale (j)	Séparation balano-préputiale (j)
0	16,3 ± 0,3	30,6 ± 0,6	29,3 ± 0,3
35	17,4 ± 0,2*	32,6 ± 0,5	29,6 ± 0,5
175	17,7 ± 0,2*	32,9 ± 0,7*	30,2 ± 0,5
350	17,8 ± 0,2*	33,8 ± 0,5*	31,5 ± 0,4*

* différence significative (p<0,05) comparée aux animaux non exposés

Daugherty *et al*. ont étudié les effets de l'exposition « prépubertaire » (14 jours de PND21 à PND35) et « pubertaire » (28 jours de PND21 à PND49) au PFBA sur la stéroïdogénèse chez le rat Long-Evans exposé par l'eau de boisson à des concentrations de 1, 10, 100 et 1000 ng.L^{-1} (exposition prépubertaire) et à des concentrations de 10 et 100 ng.L^{-1} (exposition pubertaire) (Daugherty et al. 2023). L'exposition prépubertaire à la concentration de 10 ng.L^{-1} a augmenté les concentrations sériques de testostérone et la production de testostérone basale stimulée par la LH *via* les cellules de Leydig isolées, alors que les autres concentrations 1, 100 et 1000 ng.L^{-1} n'ont eu aucun effet sur ces paramètres. S'agissant de l'estradiol, seule la concentration de 1000 ng.L^{-1} a induit une augmentation de la sécrétion testiculaire basale stimulée par la LH. L'exposition pubertaire au PFBA à la concentration de 10 ng.L^{-1} a augmenté la concentration sérique de testostérone et la production de testostérone par les testicules stimulées par la LH sans modification de la production basale de testostérone. Aucun effet n'a été observé à la concentration de 100 ng.L^{-1}.

Chez l'Homme, aucune donnée sur la fertilité n'a été identifiée. Il existe quelques études épidémiologiques rapportant un excès de risque de survenue de prématurité, mais les analyses statistiques n'ont pas fait l'objet de correction pour comparaisons multiples. Chez l'animal, l'étude de Das et al. (2008) permet d'identifier des effets sur la fertilité (augmentation des résorptions fœtales à 350 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}), et sur le développement (retard à l'ouverture des yeux, retard à l'ouverture vaginale et retard à la séparation balano-préputiale à partir de la plus faible dose testée, soit 35 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}. Le GT considère ces effets comme néfastes.

3.2.4.3. Génotoxicité

Après l'administration de 5 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} de PFBA *via* l'eau de boisson à des souris mâles C57Bl/6, pendant 5 semaines, les marqueurs de la toxicité cellulaire, du stress oxydant et des cassures de brins d'ADN ont été mesurés dans le foie (Crebelli et al. 2019). La génotoxicité a également été évaluée par l'analyse des micronoyaux dans les réticulocytes sanguins et lymphocytes spléniques et les effets sur les cellules germinales ni par le test des comètes sur les cellules de testicule. Aucun effet génotoxique n'a été mis en évidence dans cette étude.

3.2.5. Cancérogénicité

Huang et al. ont mesuré les concentrations sériques de 26 PFAS, dont le PFBA (médiane = 0,09 ng.mL^{-1}) chez 282 patients atteints de cancers du poumon (Huang et al. 2024). Dans

cette étude transversale, aucune association significative n'a été observée entre la concentration sérique de PFBA et de nombreux paramètres biologiques[26].

Aucune étude spécifique concernant la cancérogénicité du PFBA chez l'animal n'a été identifiée.

3.2.6. Populations sensibles

Aucune étude chez l'Homme n'est disponible pour déterminer si l'exposition au PFBA pourrait affecter plus spécialement des sous-populations sensibles ou certaines périodes de la vie.

3.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFBA et ses sels

Six organismes nationaux et internationaux (Anses, UBA, UK COT, MDH, US EPA, TCEQ) ont proposé des VTR à seuil pour des expositions à court, moyen et long terme par voie orale pour le PFBA : 2 VTR long terme, 3 VTR moyen terme et 1 VTR court terme (Tableau 16).

L'ATSDR a estimé en 2021 que les données existantes étaient insuffisantes pour proposer des VTR court, moyen ou long terme.

En **2017**, l'**Anses** a élaboré une valeur toxicologique indicative (VTi) de 24 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ fondée sur des effets hépatiques observés dans l'étude d'exposition subchronique de Butenhoff et al. de 2012 (Anses 2017).

Dans son argumentaire, l'Anses (2017) indique que bien que le PFBA induise des effets thyroïdiens, ceux-ci n'ont pas été retenus considérant que les modifications des concentrations hormonales n'étaient pas pertinentes pour construire une VTR, les auteurs eux-mêmes émettant un doute sur la fiabilité des résultats obtenus (problème dans la réalisation des mesures). Les effets sur le développement n'ont également pas été retenus, les auteurs n'ayant pas détaillé leur méthodologie pour évaluer le retard d'ouverture des yeux et cet effet n'étant pas corroboré par d'autres paramètres de retards de développement (comme par exemple un retard de sortie des incisives). L'Anses a donc retenu les effets hépatiques (augmentation des poids absolu et relatif du foie, associée à des hypertrophies hépatocellulaires minimales à légères). L'Anses a fait le choix de proposer une VTi au regard des doutes existants sur le choix de cet effet et de son caractère néfaste. En effet, bien qu'aucun effet, pris indépendamment des autres, ne soit suffisant pour construire une VTR (ampleur de la réponse) ou ne soit totalement transposable de l'animal à l'Homme, de nombreux effets (hypertrophie et signes fonctionnels) liés aux métabolismes hépatique et lipidique sont observés chez l'animal suite à une exposition au PFBA. Par ailleurs, même s'il s'agit d'une étude mécanistique, des foyers de nécrose hépatocytaire minimale à légère ont été observés, en plus d'hypertrophies hépatocytaires, chez les souris mâles de type sauvage exposées pendant 28 jours au PFBA dans l'étude de Foreman et al. (2009). Enfin, en 2017, les experts de l'Anses considéraient également nécessaire de prendre en compte dans leur

[26] Marqueurs tumoraux (*carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, cytokeratin 19 fragment et squamous cell carcinoma antigen*), des marqueurs immunitaires (nombre de globules blancs, de lymphocytes, de neutrophiles, de monocytes), des marqueurs de la fonction hépatique (g-glutamyl transpeptidase, alcaline phosphatase, lactate déshydrogénase et bilirubine totale sérique) et des marqueurs du métabolisme lipidique (cholestérol total, triglycérides, lipoprotéines de basse et haute densités).

analyse, les connaissances existantes sur l'ensemble de la famille des perfluorés et notamment, pour les deux composés les plus étudiés de cette famille, à savoir le PFOS et le PFOA (Anses 2017). Une toxicité hépatique clairement établie pour ces deux composés, allant jusqu'à l'apparition d'adénomes hépatocytaires a été observée chez l'animal et ne peut pas être exclue chez l'Homme (US EPA 2016a; Efsa 2008; US EPA 2016b).

Ces effets ont été mis en évidence dans différentes études chez l'animal. L'étude subchronique (90 jours), ayant la modalité d'exposition la plus longue parmi les études disponibles sur ce composé, a été retenue par les experts de l'Anses (2017), comme étude clé (Butenhoff et al. 2012) et a permis d'identifier un LOAEL de 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (augmentation statistiquement significative des poids absolu et relatif du foie, hypertrophie hépatocellulaire, variation de transcrits, etc.) et un NOAEL de 6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ comme PoD. Un ajustement allométrique[27] a été réalisé, afin de calculer une dose équivalente humaine de 1,764 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($NOAEL_{HED}$). Un facteur d'incertitude global de 75 a été appliqué au $NOAEL_{HED}$: 2,5 pour la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}), 10 par défaut pour la variabilité interindividuelle (FI_H) et 3 pour l'utilisation d'une étude subchronique afin de dériver une valeur long terme (FI_S). Il n'a pas été appliqué de facteur en lien avec le manque de données (FI_D) considérant que les trois études animales de toxicité par exposition répétée (28 jours, 90 jours, et toxicité sur le développement) disponibles sur le PFBA étaient suffisantes pour évaluer sa toxicité.

En **2018**, le Michigan Department of Health (**MDH)** a proposé trois ''Reference doses'' (RfD) dans l'objectif de proposer des valeurs guides dans l'eau de boisson : une RfD aiguë de 3,8 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, une subchronique et une chronique de 2,9 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (MDH 2018).

La RfD aiguë est fondée sur une diminution de la concentration sérique du cholestérol, ainsi que d'autres effets (augmentation du poids relatif de la thyroïde, diminution des concentrations sériques de thyroxine totale (TT4) et libre (fT4), observés suite à une exposition pendant 28 jours chez le rat (Butenhoff et al. 2012 ; NOTOX 2007a cité dans MDH 2018). Le MDH a calculé une $BMDL_{1SD}$ de 3,01 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (réalisée par Butenhoff en 2007 dont les modalités de calcul ne sont pas précisées). Un ajustement allométrique a été réalisé à partir de données de toxicocinétique spécifiques du PFBA, c'est à dire en tenant compte des temps de demi-vie chez le rat (Chang et al. 2008) et l'Homme (Olsen *et al*., 2007b cité dans MDH 2018) et a permis d'aboutir à une dose équivalente humaine de 0,38 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($BMDL_{1SD\ HED} = BMDL_{1SD} /(t½_{Homme} / t½_{Rat\ mâle})$ avec $t½_{Homme} = 72$ h et $t½_{Rat\ mâle} = 9,22$ h. Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué : 3 pour la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}), 10 par défaut pour la variabilité interindividuelle (FI_H) et 3 pour tenir compte du manque de données (absence de NOAEL ou $BMDL_{10}$ acceptable pour les effets thyroïdiens, absence d'étude sur l'immunotoxicité et sur la reproduction multigénérationnelle, bien qu'une étude développementale sur une génération étendue soit disponible) (FI_D).

Le MDH a également établi une RfD subchronique et une RfD chronique de 2,9 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ fondées sur différents effets critiques observés suite à une exposition de 90 jours *via* l'eau de boisson chez le rat (Butenhoff et al. 2012 ; NOTOX 2007b cité dans MDH 2018) : effets hépatiques (modification du poids du foie, modifications morphologiques), thyroïdiens (modifications morphologiques, diminution TT4) et hématologiques (diminution nombre

[27] Dose équivalente humaine = dose animal x (poids animal/poids Homme)$^{1/4}$, soit $NOAEL_{HED}$ = 6 x (0,523 kg/70 kg)$^{1/4}$ = 1,764 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

d'hématies, de l'Ht et de l'Hb), ainsi que d'autres effets (augmentation du poids relatif de la thyroïde, diminution sérique en TT4 et fT4, diminution de la concentration sérique du cholestérol, retard de l'ouverture des yeux). Un NOAEL de 6,9 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a été retenu comme PoD. Un ajustement allométrique a été réalisé selon la même méthode que pour la RfD aiguë et a permis d'aboutir à un $NOAEL_{HED}$ de 0,86 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($NOAEL_{HED}$ = PoD/($t½_{Homme}$ / $t½_{Rat\ mâle}$). Un facteur d'incertitude global de 300 a été appliqué : 3 pour la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}), 10 par défaut pour la variabilité interindividuelle (FI_H) et 10 pour tenir compte du manque de données (manque de données sur les mesures sériques hormonales thyroïdiennes, absence de tests d'immunotoxicité et absence d'une étude sur la reproduction multigénérationnelle bien qu'une étude développementale sur une génération étendue soit disponible) (FI_D).

En **2021**, l'**ATSDR** a estimé que les données existantes étaient insuffisantes pour proposer des MRL (Minimum Risk Level) aiguë, intermédiaire ou chronique par voie orale et voie respiratoire.

Les études expérimentales sur d'autres PFAS ont identifié l'immunotoxicité et la toxicité sur le développement comme étant des paramètres sensibles à une exposition orale court terme, mais ces effets potentiels n'ont pas été étudiés pour le PFBA dans les études disponibles (Ikeda et al. 1985)(Permadi et al. 1992 ; 1993). En conséquence, l'ATSDR n'a pas dérivé de VTR aiguë (acute MRL).

La base de données disponible pour établir un MRL intermédiaire n'a pas été jugée adéquate. Bien que les études disponibles aient examiné des paramètres potentiellement sensibles et la toxicité pour le développement et que deux études (Butenhoff et al. 2012; Das et al. 2008) aient mesuré les concentrations sériques de PFBA, il n'existe pas d'estimation fiable de la $t_{1/2}$ d'élimination chez l'Homme. Chang et al. ont uniquement rapporté des $t_{1/2}$ sériques dans de petits groupes de sujets (<10 sujets, dont seulement 2 femmes) (Chang et al. 2008). La toxicité pour le développement étant l'un des critères d'évaluation les plus sensibles, des données sur les femmes sont nécessaires pour estimer une dose équivalente humaine (HED). Enfin, l'ATSDR n'a pas proposé de MRL chronique du fait de l'absence de toxicité chronique.

En **2022**, l'**UK COT** a retenu la VT_i long terme par voie orale fixée par l'Anses en 2017.

En **2022**, **l'US EPA** a dérivé des RfD subchronique et chronique respectives de 6 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et 1 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour le PFBA, et des RfD subchronique et chronique de 7 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et 1 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour son sel d'ammonium (US EPA 2022).

Les données disponibles indiquent que l'exposition par voie orale au PFBA est susceptible d'entraîner des effets néfastes sur la thyroïde, le foie et le développement chez l'Homme, compte tenu des conditions d'exposition pertinentes au PFBA et sur la base d'études de toxicité animale (Butenhoff et al. 2012; Foreman et al. 2009 ; Das et al. 2008 ; Permadi et al. 1992 et 1993 ; van Otterdijk, 2007a et b cité dans US EPA 2022). L'US EPA a fait une évaluation du poids des preuves par type d'effet. Pour ce faire, l'US EPA a dans un premier temps attribué des niveaux de confiance à toutes les études (fort, moyen, faible, non informatif). Puis l'US EPA a évalué l'ensemble des données humaines d'une part et animales d'autre part, en considérant les effets observés et la plausibilité biologique de la responsabilité de l'exposition au PFBA, à partir des données mécanistiques, afin d'attribuer un niveau de preuve (robuste, modéré, faible, indéterminé, preuve irréfutable de l'absence d'effet). Enfin,

l'US EPA a proposé un niveau de preuve intégrant l'ensemble des données (probable, suspecté, inadéquat, probable absence d'effet). L'US EPA a conclu à un niveau de preuve inadéquat pour les effets sur la reproduction, probable pour les effets hépatiques, thyroïdiens et sur le développement. Elle a retenu comme effet critique potentiel les effets sur la thyroïde, le foie et le développement avec un niveau de preuve suffisant pour la dérivation de RfD spécifiques d'organe (os RfD) (Tableau 10).

Tableau 10 : Effets considérés pour la modélisation de la relation dose-réponse et la dérivation de PoD (US EPA 2022)

Effet critique	Durée d'exposition	Espèces, sexes	Dérivation d'un POD[a]	Référence[b]
FOIE				
Augmentation du poids relatif du foie	Subchronique	SD rat mâle	Oui	Butenhoff et al. 2012
	Gestationnelle	Souris CD-1 femelle	Oui	
Augmentation du poids absolu du foie	Subchronique	SD rat mâle	Non	
	Gestationnelle	Souris CD-1 femelle	Non	
Hypertrophie hépatocytaire	Subchronique	SD rat mâle	Non	
	Gestationnelle	Souris CD-1 femelle	Oui	
THYROIDE				
Diminution de la concentration circulante deT4 totale (rat adulte)	Subchronique	SD rat mâle	Oui	Butenhoff et al. 2012
Diminution de la concentration circulante T4 libre	Subchronique	SD rat mâle	Non	
Hypertrophie folliculaire de la thyroïde	Subchronique	SD rat mâle	Non	
DEVELOPPEMENT				
Mortalité embryon /fœtus	Gestationnelle	Souris CD-1 mâle et femelle	Oui	Das et al. 2008
Mortalité postnatale	Gestationnelle	Souris CD-1 mâle et femelle	Non	
Retard d'ouverture des yeux	Gestationnelle	Souris CD-1 mâle et femelle	Oui	
Retard de l'ouverture vaginale	Gestationnelle	Souris CD-1 femelle	Oui	
Retard dans la séparation préputiale	Gestationnelle	Souris CD-1 mâle	Oui	

[a] voir le texte pour le rationnel pour les critères d'inclusion/exclusion pour la dérivation du PoD.

[b] Butenhoff et al. 2012 et Das et al. 2008 ont été évaluées comme des études de forte confiance par l'US EPA.

Pour les effets jugés pertinents, l'US EPA a dérivé, lorsque cela était possible, des PoD (BMD et $BMDL_{95\%}$) en utilisant le logiciel BMD (version 3.1.2) et en suivant les recommandations de son guide de 2012 (US EPA 2012 cité dans US EPA 2022). Le choix des BMR est expliqué dans le Tableau 11.

Tableau 11 : BMR sélectionnée et justifications pour chaque effet critique potentiel (US EPA 2022)

Effet critique	BMR	Rationnel
FOIE		
Augmentation du poids relatif du foie	Déviation relative de 10 %	Une augmentation de 10 % du poids du foie a généralement été considérée comme une réponse biologiquement significative minimale.
Hypertrophie hépatocytaire	Extra risque de 10 %	Un risque supplémentaire de 10 % est un BMR couramment utilisé pour les paramètres dichotomiques (US EPA 2012) en l'absence d'information pour un BMR biologique ; le critère d'évaluation n'est pas considéré comme un effet franc et ne permet pas d'utiliser un BMR plus faible.
THYROIDE		
Diminution de la concentration sérique de T4 totale	Excès de risque d'un écart-type	Les preuves toxicologiques qui permettraient d'identifier une réponse biologiquement significative minime font défaut chez les animaux adultes. De plus, les données probantes sur le niveau de réponse des hormones thyroïdiennes associé aux effets sur le développement neurologique sont incohérentes, avec des diminutions de 10 % à 25 % identifiées dans les études sur les humains et les rongeurs (Gilbert et al., 2016 ; Gilbert, 2011 ; Haddow et al., 1999). Les directives techniques sur la BMD (US EPA 2012) recommandent un BMR égal à 1 écart-type pour les paramètres continus lorsque les informations biologiques ne sont pas suffisantes pour identifier le BMR. Dans le cas présent, le BMR basé sur 1 écart-type de l'étude de Butenhoff et al. (2012a) correspond à une diminution de ~13 %, ce qui correspond aux niveaux de diminution de la T4 associés à des anomalies neurodéveloppementales, ce qui renforce la justification de l'utilisation d'une BMR = 1 SD pour ce paramètre.
DEVELOPPEMENT		
Mortalité embryon /fœtus	Extra-risque de 1 %	En ce qui concerne les paramètres quantaux, le guide technique du BMG indique que « d'un point de vue statistique, la plupart des études sur la reproduction et le développement avec des plans d'étude imbriqués soutiennent une BMR de 5 % » et que « les considérations biologiques peuvent justifier l'utilisation d'une BMR de 5 % ou moins pour certains types d'effets (par exemple, des effets francs) ... Par exemple l'augmentation de la mortalité embryonnaire/fœtale liée au traitement étant clairement un effet franc, des BMR de 5 % et 1 % ont été pris en compte. Étant donné que l'étude a utilisé un plan emboîté avec des données animales individuelles disponibles qui permettent l'utilisation des modèles dichotomiques emboîtés (pour tenir compte de la similitude intra-portée) et que l'effet d'intérêt était un effet franc (en faveur d'un BMR de 5 % ou moins), une BMR de 1 % de risque supplémentaire a finalement été sélectionné pour le calcul du PoD afin de tenir compte de la gravité biologique de ces paramètres (c.-à-d. la mortalité) et de la puissance statistique robuste de l'étude.
Retard d'ouverture des yeux	Excès de risque de 5 %	Des données biologiques confirment l'existence d'une réduction significative, bien que minime, de l'apport visuel (un retard d'une journée dans l'ouverture des yeux) durant une phase critique du développement de la rétine (Espinosa et Stryker, 2012). Des retards de 1 jour de l'ouverture des yeux réduisent le temps disponible pour le développement du cortex visuel lié à la sélectivité de l'orientation d'environ 20 % (Espinosa et Stryker, 2012) et correspondent à un changement de ~6 % dans l'étude de Das et al. (2008). De plus, des retards de l'ouverture vaginale supérieurs ou égaux à 2 jours ont déjà été utilisés pour définir des réponses biologiquement pertinentes (US EPA 2013) et cette ampleur du retard de l'ouverture vaginale dans l'étude de Das et al. (2008) est également de ~6 %. Les deux niveaux de réponse sont cohérents avec un écart relatif de 5 %. Enfin, un changement de 5 % dans d'autres marqueurs de croissance / développement dans les études gestationnelles (ex., poids du fœtus) a généralement été considéré comme un niveau de réponse biologiquement significatif minimal.
Retard de l'ouverture vaginale		
Retard dans la séparation prépuptiale		

L'US EPA a ensuite réalisé un ajustement allométrique. En absence de modèle PBPK pour le PFBA, celui-ci a été réalisé sur la base de données de pharmacocinétique du PFBA, en calculant un facteur d'ajustement dosimétrique (FAD) fondé sur des données de clairance chez l'animal (Cl_A) et l'Homme (Cl_H) selon l'équation ci-dessous.

$$PoD_{HED} = PoD \times FAD$$

$$FAD = Cl_H/Cl_A \text{ avec } Cl = \ln(2) \times Vd/t_{1/2}$$

avec la Cl_H = 4.95 mL.kg^{-1}.h^{-1} (pour hommes et femmes)

La Cl_{Homme} a été calculée en considérant une $t_{1/2Homme}$ = 67,9 h et un Vd $_{Homme}$ équivalent à celui de singe, soit 484,5 mL.kg^{-1} (moyenne des Vd chez singes mâle et femelle, respectivement de 526 and 443 mL.kg^{-1}) (Chang et al. 2008).

Les valeurs de clairance et de FAD sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12 : Valeurs de clairance chez le rat, la souris et l'Homme et FAD (US EPA 2022)

Sexe	Espèce	Animal Cl (mL.kg^{-1}.h^{-1})	FAD (CL_H /CL_A)	FAD ($PC^{0,75}$)[c]
Mâle	Rat	21,61[a]	0,229	0,236
	Souris	10,10[b]	0,490	0,139
Femelle	Rat	96,62[a]	0,051	0,236
	Souris	27,93[b]	0,177	0,139

Données tirées des tableaux 2, 3, 5 et 6 de Chang et al. (2008).

[a] La moyenne de CL = dose/ASC (aire sous la courbe de concentration) a été calculée à l'aide des valeurs déclarées pour les expositions par voies orale et intraveineuse du tableau 2 de l'étude de Chang et al. (2008) (cf. tableau 4 du rapport PFBA).

[b] La moyenne de CL = dose/ASC a été calculée à l'aide des valeurs déclarées pour les groupes de doses de 10 et 30 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} indiquées dans le tableau 3 de la publication de Chang et al. (2008) (voir le tableau 4 du rapport PFBA). La CL pour le groupe ayant reçu la dose de 100 mg.kg^{-1} a été exclue, car elle était ~trois fois et ~ deux fois plus élevée pour les mâles et les femelles, respectivement, que les valeurs déclarées à 10 ou 30 mg.kg^{-1}. Cela pourrait être dû à une saturation de l'absorption rénale ou à une liaison sérique.

[c] Les FAD sont basés sur l'hypothèse que l'élimination est de 0,75, d'où la clairance (élimination/PC) de 0,25, en utilisant des poids corporels standard de 0,03 ; 0,25 et 80 kg pour les souris, les rats et les humains, respectivement.

Si l'étude est réalisée avec le sel d'ammonium, le PoD est converti en concentration de PFBA en faisant le ratio des poids moléculaires du PFBA sur celui du sel. Les PoD_{HED} par organe ($PoD_{HED}o$) considérés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 : PoD_{HED} en mg. kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA 2022)

Effet critique/ référence[a]	Espèces/souche/sexe	PoD Type/modèle	PoD_o NH4+PFBA	PoD_o PFBA	$PoD_{HED\ o}$ PFBA[b]
↗ poids relatif du foie Butenhoff et al. (2012a)	SD rat mâle	$BMD10_{DR}$ Exp3 (LN/CV)	9,6	8,89	2,04
↗ poids absolu du foie Das et al. (2008)	Souris CD-1 femelle P	$BMD10_{DR}$ Exp4 (CV)	15	13,9	2,46
↗ hypertrophie du foie Butenhoff et al. (2012a)	SD rat mâle	NOAEL[b] (0 % de réponse)	6	5,56	1,27
↘ T4 totale Butenhoff et al. (2012a)	SD rat mâle	NOAEL[b] (15 % de diminution)	6	5,56	1,27
Mortalité embryon /fœtus[d] Das et al. (2008)	Souris CD-1 mâle /femelle F1	BMD_{1DR} (nested-logicic)	5,7	5,28	0,93
Retard d'ouverture des yeux[d] Das et al. (2008)	Souris CD-1 mâle /femelle F1	BMD_{5DR} (Hill (CV))	4,9	4,54	0,80
Retard de l'ouverture vaginale[d] Das et al. (2008)	Souris CD-1 femelle F1	BMD_{5DR} (Hill (CV))	3,8	3,52	0,62
Retard dans la séparation préputiale[d] Das et al. (2008)	Souris CD-1 mâle F1	BMD_{5DR} Exp3 (CV)	179,1	165,92	n/a[e]

BMDL = limite inférieure à 95 % de la dose de référence, DR = écart relatif, LN = log-normal, CV = variance constante, RE = risque supplémentaire, NOAEL = niveau de dose sans effet néfaste observé.

[a] Ces deux études ont utilisé le sel d'ammonium du PFBA. Pour calculer un PoDo pour l'acide libre de PFBA à partir de n'importe quel sel de PFBA, l'US EPA a multiplié le PoDo d'intérêt par le rapport des masses moléculaires du sel et de l'acide libre. Par exemple, pour convertir le sel d'ammonium du PFBA en acide libre, multipliez le sel d'ammonium par 0,926 (Masse molaire $_{acide\ libre}$ / masse molaire $_{sel\ d'ammonium}$ =214/231=0,926).

[b] L'approche NOAEL utilisée est basée sur l'effet observé à la dose la plus élevée reçue par les rats dans l'étude de Buttenhof 2012.

[c] Aucun modèle n'a fourni d'ajustement adéquat à la moyenne lors de l'utilisation d'une variance constante ou non constante avec la distribution normale ou d'une variance constante avec la distribution log-normale.

[d] Tous les calculs de HED ont utilisé le FAD pour les souris femelles, étant donné que les expositions concernaient des animaux gravides.

[e] La linéarité des valeurs de clairance n'est valable que jusqu'à environ 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et le DAF fondé sur le rapport des valeurs de clairance ne doit pas être appliqué aux PoDo supérieurs à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Le PoDo pour la séparation préputiale étant supérieur à cette limite et d'autres PoDo y étant inférieurs, l'US EPA n'a pas estimé de $PoDo_{HED}$ pour la séparation préputiale pour la catégorie effets sur le développement. En revanche, des PODo pour les retards d'ouverture vaginale et d'ouverture des yeux ont été calculés.

L'US EPA a ensuite appliqué des facteurs d'incertitude aux différentes RfD candidates :

- un FI_A de 3 afin de prendre en compte les incertitudes résiduelles liées à la toxicocinétique (non prises en compte dans l'ajustement allométrique) et celles liées à la toxicodynamique,
- un FI_H de 10 par défaut en absence d'information sur la toxicocinétique et la toxicodynamie chez l'Homme,
- un FIs de :
    - 10 lorsque l'étude clé est une étude subchronique utilisée pour dériver une RfD chronique est retenu pour les paramètres hépatiques et thyroïdiens, en raison :

        - d'effets potentiels sur le foie en raison de l'augmentation de la durée d'exposition, ainsi qu'une grande incertitude associée à l'absence de données permettant de déterminer si les effets observés dans l'étude de toxicité subchronique s'aggravent lors d'une exposition chronique,
        - d'une préoccupation potentielle concernant des effets plus graves sur la thyroïde en cas d'expositions prolongées, d'autant plus que le nombre limité d'études disponibles ne permet pas de clarifier cette interprétation, tant en ce qui concerne l'histopathologie thyroïdienne que les niveaux circulants de T4,
    - 1 lorsque l'étude clé est une étude sur le développement considérant que la grossesse représente une fenêtre d'exposition plus pertinente pour l'induction d'effets développementaux qu'une étude vie entière,
- un FI_L de 1 si le PoD est un NOAEL ou une BMDL,
- un FI_D de 3 en considérant que la base de données du PFBA est relativement limitée. Des études de toxicités subchronique et développementale de bonne qualité sont disponibles pour étudier les effets dans plusieurs systèmes d'organes chez les rats et les souris des deux sexes. Cependant, malgré leur qualité, ces études ne couvrent pas les paramètres liés aux impacts transgénérationnels potentiels d'exposition à long terme évalués dans le cadre d'une étude sur deux générations. Cependant, au regard des données disponibles sur d'autres PFAS, en particulier le PFBS, le PFHxA et le PFHxS[28], il est peu probable qu'une étude multigénérationnelle permette d'aboutir à des VTR inférieures à celles actuellement calculées.
  L'US EPA note également l'absence de mesure de la toxicité thyroïdienne chez le petit exposé *in utero* et l'absence d'étude neurodéveloppementale. Au regard des effets thyroïdiens du PFBS chez des souris gestantes et leur petits[29], l'US EPA note qu'il n'est pas possible d'exclure des effets similaires pour le PFBA. Une perturbation de la fonction thyroïdienne pourrait être un effet plus sensible lors d'une exposition au cours du développement que chez les adultes. Les effets neurodéveloppementaux pouvant être la conséquence d'une perturbation thyroïdienne, l'application d'un FI_D prendrait en compte le potentiel neurodéveloppemental lié à ce mécanisme. Des effets potentiels neurodéveloppementaux indépendants d'un mécanisme lié aux hormones thyroïdiennes reste une incertitude pour le PFBA.
  Enfin, plusieurs constituants de la famille des PFAS, principalement les PFAS à longue chaîne ont des effets immunotoxiques (y compris développementaux) et des effets sur les glandes mammaires. Aucune donnée par voie orale n'est disponible pour le PFBA. Cependant, une étude de toxicité cutanée a mis en évidence une altération de plusieurs types de cellules immunitaires dans les ganglions lymphatiques drainants et le pavillon de l'oreille des animaux exposés (Weatherly et al. 2021).

[28] Les données disponibles sur la toxicité pour la reproduction avec le PFBS sont cohérentes avec cette absence générale d'effets critiques sur la reproduction. Aucun changement biologiquement significatif n'a été observé dans les paramètres d'accouplement et de fertilité des mâles, le poids des organes reproducteurs, les niveaux sériques d'hormones la reproduction ou les spermatozoïdes (US EPA 2018b cité dans US EPA 2022). Les effets observés sur la reproduction chez les femmes (ex. altération de la cyclicité œstrale) se sont produits à des doses égales ou supérieures à celles qui ont entraîné des effets sur d'autres organes (ex. thyroïde, foie). De plus, aucun effet notable sur la reproduction des mâles ou des femelles n'a été observé dans les études épidémiologiques ou toxicologiques portant sur l'exposition au PFHxA (Luz et al., 2019 ; NTP, 2019 cités dans US EPA 2022; Klaunig et al. 2015; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009) ou PFHxS (MDH, 2019 cité dans US EPA 2022).

[29] La concentration sérique de T4 totale était diminuée chez les souris gestantes et leurs petits après une exposition orale au PFBS pendant toute la gestation, avec des effets évidents chez le petit au PND 1, 30 et 60. Les PoD pour les effets chez les mères et les petits à PND 1 étaient quasi identiques, indiquant une perturbation de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes à des niveaux d'exposition équivalents chez les animaux gestants et les petits en cours de développement.

Compte tenu des préoccupations résiduelles concernant des effets potentiellement plus sensibles décrits ci-dessus, un FI_D de 3 a été appliqué en raison de l'absence d'une étude multigénérationnelle sur la reproduction et le développement, d'une étude de neurotoxicité développementale (ou d'informations sur la perturbation des hormones thyroïdiennes suite à des expositions *in utero* et postnatales), d'immunotoxicité, en particulier d'immunotoxicité développementale ou d'effets sur les glandes mammaires. Un FI_D de 10 n'a pas été appliqué, en raison des données disponibles pour des analogues structuraux, rendant improbable que des études supplémentaires aboutiraient à des VTR inférieures d'un ordre de grandeur à celle actuellement dérivée.

Tableau 14 : Valeurs candidates chroniques et subchroniques pour le PFBA et son sel d'ammonium (US EPA 2022)

Effet critique	PoD_{HEDO} PFBA (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	FI_A	FI_H	FI_S	FI_L	FI_D	FI global	Valeur candidate PFBA (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	Valeur candidate $NH4^+$ PFBA (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)[a b]
Valeurs candidates chroniques									
↗ poids relatif du foie chez le rat Butenhoff et al. (2012a)	2,04	3	10	10	1	3	1000	2.10^{-3}	$2,2.10^{-3}$
↗ poids absolu du foie chez le rat Das et al. (2008)	2,46	3	10	10	1	3	1000	$2,5.10^{-3}$	$2,7.10^{-3}$
Hypertrophie hépatocytaire chez le rat Butenhoff et al. (2012a)	1,27	3	10	10	1	3	1000	$1,3.10^{-3}$	$1,4.10^{-3}$
↘concentration sérique de T4 totale chez le rat Butenhoff et al. (2012a)	1,27	3	10	10	1	3	1000	$1,3.10^{-3}$	$1,4.10^{-3}$
Mortalité embryon /fœtus chez la souris Das et al. (2008)	0,93	3	10	10	1	3	1000	$9,5.10^{-3}$	10^{-3}
Retard d'ouverture des yeux chez la souris Das et al. (2008)	0,80	3	10	10	1	3	1000	$8,0.10^{-3}$	$8,6.10^{-3}$
Retard de l'ouverture vaginale chez la souris Das et al. (2008)	0,62	3	10	10	1	3	1000	$6,2.10^{-3}$	$6,7.10^{-3}$
Valeurs candidates subchroniques									
↗ poids relatif du foie Butenhoff et al. (2012a)	2,04	3	10	1	1	3	100	$2,0.10^{-3}$	$2,2.10^{-3}$
↗ poids absolu du foie Das et al. (2008)	2,46	3	10	1	1	3	100	$2,5.10^{-3}$	$2,7.10^{-3}$
Hypertrophie hépatocytaire Butenhoff et al. (2012a)	1,15	3	10	1	1	3	100	$1,1.10^{-3}$	$1,2.10^{-3}$
↘ concentration sérique de T4 totale Butenhoff et al. (2012a)	1,27	3	10	1	1	3	100	$1,3.10^{-3}$	$1,4.10^{-3}$
Mortalité embryon /fœtus Das et al. (2008)	0,93	3	10	1	1	3	100	$9,3.10^{-3}$	$1,0.10^{-3}$
Retard d'ouverture des yeux Das et al. (2008)	0,80	3	10	1	1	3	100	$8,0.10^{-3}$	$8,6.10^{-3}$
Retard de l'ouverture vaginale Das et al. (2008)	0,62	3	10	1	1	3	100	$6,2.10^{-3}$	$6,7.10^{-3}$

[a] Pour calculer les valeurs candidates pour les sels de PFBA, multiplier la valeur candidate d'intérêt par le rapport des poids moléculaires de l'acide libre et du sel. Par exemple, pour le sel d'ammonium de PFBA, la RfD serait calculée en multipliant la RfD de l'acide libre par le rapport de la masse molaire du sel d'ammonium sur celle de l'acide libre, soit 231/214=1,079. Cette même conversion peut être appliquée à d'autres sels de PFBA, tels que les sels de potassium ou de sodium.

[b] Pour calculer les valeurs candidates subchroniques, les RfD par organe, ou la RfD subchronique pour les sels du PFBA', multipliez la valeur d'intérêt par le rapport des poids moléculaires de l'acide libre et du sel. Par exemple, pour le sel d'ammonium du PFBA, la RfD serait calculée en multipliant la RfD de l'acide libre par le rapport de la masse molaire du sel d'ammonium sur celle de l'acide libre, soit 231/214=1,079. Cette même méthode de conversion peut être appliquée à d'autres sels du PFBA, tels que les sels de potassium ou de sodium, en utilisant les poids moléculaires correspondants.

L'US EPA a ensuite sélectionné pour chaque organe la valeur candidate la plus robuste (Tableau 15). Pour ce faire, l'US EPA a attribué des niveaux de confiance à chacune des valeurs candidates en considérant la confiance dans l'étude clé, la base de données et la dérivation du PoD puis a sélectionné une RfD chronique et une RfD subchronique. La valeur de 1 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a été finalement retenue comme RfD chronique car elle représente des effets sur 2 organes différents et le niveau de confiance d'une des 2 RfD d'organe est le plus élevé. La valeur de 6 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a été retenue comme RfD subchronique car c'est la valeur la plus protectrice bien que ne présentant pas le niveau de confiance le plus élevé. Le Tableau 15 résume les RfD chroniques et subchroniques dérivées.

Tableau 15 : Dérivation de RfD chroniques et subchroniques par organes (RfD par organe ou osRfD) (US EPA 2022)

Organe	Niveau de preuve	Type de RfD	RfD* pour PFBA (µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	RfD* pour sel de NH^{4+} (µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	Effet critique	Etude clé	FI	Niveau de confiance
Foie	*Likely*	osRfD	1	1	Hypertrophie hépatocellulaire chez rats SD ♂ adultes	Butenhoff et al. 2012	1000	Moyen
		Subchronic osRfD	10	10			100	Moyen
Thyroïde	*Likely*	osRfD	1	1	↘ T4 totale chez des rats mâles adultes	Butenhoff et al. 2012	1000	Moyen-faible
		Subchronic osRfD	10	10			100	
Développement	*Likely*	osRfD	6	7	Retard de développement chez la souris	Das et al. 2008	100	Moyen-faible
		Subchronic osRfD	6	7			100	
Reproduction	*Inadequate*	osRfD	Pas dérivé		/	/	/	/
		Subchronic osRfD						
RfD chronique			**1**	**1**	**Effets hépatiques et thyroïdiens**	Butenhoff et al. 2012	**1000**	**Moyen**
RfD subchronique			**6**	**7**	**Retard de développement chez souris**	Das et al. 2008	**100**	**Moyen-faible**

osRfD = RfD spécifique d'un organe ; * valeurs de RfD arrondies

En **2023,** le **TCEQ** a retenu la RfD chronique de l'US EPA de 1 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (TCEQ 2023).

En **2023**, dans l'objectif de proposer des valeurs guide dans l'eau de boisson, l'**UBA** n'a pas remis en cause le PoD qu'il avait identifié en 2016, à savoir un NOAEL de 6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, fondé sur une augmentation de l'incidence des hyperplasie/hypertrophie folliculaires de la thyroïde et une hypertrophie hépatocellulaire observées après une exposition de 90 jours chez le rat (Butenhoff et al. 2012). L'UBA a ensuite appliqué un facteur d'incertitude global de 2000 :

- 8 pour tenir compte des différences toxicocinétiques au cours de l'extrapolation de l'animal à l'Homme (FI_{A-TK}= 8),

- 2,5 pour tenir compte des différences toxicodynamiques de la variabilité inter-espèces ($FI_{A\text{-}TD}$= 2,5),
- 10 pour la variabilité interindividuelle (FI_H = 10),
- 10 pour la transposition subchronique à chronique (FI_S) pour prendre en compte d'éventuels effets survenant à des doses plus faibles après des expositions plus longues, l'étude clé étant une étude subchronique (90 jours).

A noter que dans leur précédente évaluation en 2016, l'UBA avait également proposé un facteur d'incertitude global de 800, composé des mêmes FI décrits ci-dessus sauf le $FI_{A\text{-}TD}$ de 2,5 (UBA 2023).

Tableau 16 : Synthèse des VTR à seuil par voie orale pour le PFBA

Référence		MDH (2018)		US EPA (2022)	UBA (2023)	Anses (2017c) et UK COT (2022)	US EPA (2022b) et TCEQ (2023)
VTR	**Type**	VTR court terme à seuil	VTR moyen terme à seuil			VTR long terme à seuil	
	Nom	RfD	RfD subchronique	RfD subchronique	RfD subchronique	VTi	RfD chronique
	Valeur	3,8 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	2,9 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	6 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	3 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	24 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	1 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
Effet critique		↘ cholestérol, autres effets : ↗ poids relatif de la thyroïde, ↘ T4 totale et T4 libre sériques	Modification du poids du foie, modifications morphologiques du foie et de la thyroïde, ↘ T4, ↘ globules rouges, Ht et Hb et ↗ poids relatif thyroïde, ↘TT4 et fT4n sériques, ↘ cholestérol, retard ouverture des yeux, retard l'ouverture vaginale	Retard ouverture vaginale	↗ incidence des hyperplasie/hypertrophie folliculaire de la thyroïde et hypertrophie hépatocellulaire	↗ poids absolu et relatif du foie et hypertrophie hépatocellulaire	Hypertrophie hépatocellulaire chez les mâles et ↘ T4 totale sérique chez les mâles
Etude clé	**Référence**	(Butenhoff et al. 2012); NOTOX, 2007a	(Butenhoff et al. 2012) ; (NOTOX, 2007b)	(Das et al. 2008)	(Butenhoff et al. 2012)		
	Espèce de l'étude clé	Rats SD (10/sexe/groupe)	Rats SD (10/sexe/groupe)	Souris CD-1 (10 femelles par dose)	Rats SD (10/sexe/groupe)		
	Exposition	28 jours par gavage	90 jours par gavage	GD1 -17 par gavage	90 jours par gavage		
Point de départ		$BMDL_{1SD}$ = 3,01 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (modalités de calcul non précisées)	NOAEL = 6,9 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	$BMDL_{1SD}$ = 3,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	NOAEL = 6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$		$BMDL_{10}$ = 5,4 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (foie) NOAEL = 6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (thyroïde)
Ajustement allométrique		$BMDL_{HED}$ = 0,38 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (ajustement en tenant compte des demi-vies)	PoD/DAF = 0,86 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (ajustement en tenant compte des clairances)	$BMDL_{10\ HED}$ = 0,62 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Ajustement en tenant compte des demi-vies)	/	$NOAEL_{HED}$ = 1,764 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (ajustement en tenant compte des poids corporels)	$BMDL_{10}$ = 5,4 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (foie) $NOAEL_{HED}$ = 1,15 (foie) et 1,27 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (thyroïde) (ajustement en tenant compte des clairances)
Facteurs d'incertitude (FI)		100 (FI_{A-TD} = 3 ; FI_H = 10 ; FI_D = 3)	300 (FI_{A-TD} = 3 ; FI_H = 10 ; FI_D= 10)	100 (FI_A = 3; FI_H = 10; FI_D=3)	2000 (FI_{A-TK} : 8 ; FI_{A-TD} : 2,5 ; FI_H : 10 ; FIs : 10)	75 (FI_{A-TD} = 2,5 ; FI_H = 10 ; FI_S = 3)	1000 (FI_{A-TD} = 3 ; FI_H = 10 ; FI_S = 10 ; FI_D = 3)
Niveau de confiance		/	/	Moyen	/	Faible (VTi)	Moyen

RfD : reference dose

3.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFBA et ses sels

3.4.1. Choix de l'effet critique

Seuls les effets sur la fertilité et le développement ont été identifiés par le GT comme des effets néfastes. Ceux-ci ont été mis en évidence dans une étude chez la souris (Das et al. 2008).

Concernant les effets sur la fertilité, Das et al. rapportent à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ une augmentation des résorptions fœtales complètes, c'est-à-dire du nombre de femelles gestantes ayant perdu la totalité de leurs produits de conception. Cependant, il existe des imprécisions dans le descriptif du nombre de femelles gestantes (notamment parmi celles sacrifiées à GD18) conduisant à des incohérences avec leur nombre rapporté dans le tableau de la publication présentant les résultats des résorptions fœtales complètes. **En conséquence, le GT ne retient pas cet effet sur la fertilité comme effet critique.**

Le PFBA a induit des effets sur le développement chez des souris exposées au cours de la gestation (Das et al. 2008). Un retard à l'ouverture des yeux a été observé chez les souriceaux. Il était en moyenne de 1,1, 1,2 et 1,5 jour respectivement aux doses de 35, 175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Le caractère néfaste du retard de l'ouverture des yeux est clairement reconnu par l'US EPA (US EPA 2022)[30]. C'est également un marqueur d'effet sur le développement à prendre en compte selon la réglementation REACh[31].

En 2017, l'Anses n'a pas retenu le retard de l'ouverture des yeux comme effet critique considérant que la relation dose-réponse était peu consistante, que la méthodologie de caractérisation de ce paramètre n'était pas décrite dans la publication et que cet effet n'était pas corroboré par d'autres critères de retards de développement, comme par exemple un retard de sortie des incisives. A l'inverse, le GT considère que le retard de l'ouverture des yeux est à retenir comme effet critique dans la mesure où :

1) le qualificatif de « peu consistante » attribué à la relation dose-effet n'est pas justifié. Bien au contraire, non seulement les délais moyens d'ouverture des yeux sont significativement plus élevés, quelle que soit la dose d'exposition (par rapport au groupe témoin), mais de plus, ces délais augmentent de manière monotone avec l'exposition. Pour rappel, les relations dose-effet monotones ne dépendent pas d'une modalité particulière de la fonction mathématique qui peuvent les modéliser,

[30] Selon l'US EPA, un retard d'ouverture des yeux est une forme de privation visuelle qui empêche les signaux visuels oculaires d'atteindre le cerveau pendant une période critique du développement. Une période critique dans le développement du système visuel est celle où l'architecture du cortex visuel est établie. Par conséquent, toute altération du système visuel pendant cette période est considérée comme néfaste. Les preuves chez l'Homme soutiennent encore plus l'aspect néfaste étant donné que les nourrissons nés avec des cataractes congénitales qui interfèrent avec le traitement des signaux visuels ont des défauts visuels permanents si les cataractes sont retirées après la fenêtre critique pour le développement visuel. Par conséquent, tout retard dans le développement de la vue ou du système neurologique visuel entraîne des diminutions fonctionnelles permanentes et est pertinent pour la santé humaine (US EPA 2022).

[31] Selon l'alinéa 31 du règlement UE n° 900/2014 et les lignes directrices OCDE 426 (étude de neurotoxicité pour le développement) et OCDE 416 (étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations), le retard de l'ouverture des yeux est un marqueur reconnu du développement avant sevrage. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0900

2) l'exigence d'un descriptif méthodologique pour l'évaluation de l'ouverture des yeux est injustifiée. Pour les évènements qualitatifs dont la survenue au cours du développement dépend du temps, la méthodologie est basée sur l'inspection visuelle à intervalles réguliers (*i.e.* quotidienne) faite par les expérimentateurs et qui débute avant le jour prévu d'apparition des signes (comme recommandé s'agissant de l'ouverture vaginale ou de la séparation balano-préputiale par l'alinéa 46 du règlement UE n°900/2014). Il n'y a donc aucune raison objective pour que la surveillance de l'ouverture des yeux soit faite autrement,
3) le retard de l'ouverture des yeux n'a pas besoin d'être corroboré par la survenue d'autres retards du développement. En effet, si chez le rongeur (rat, souris), la survenue de ce marqueur peut coïncider en temporalité avec la survenue d'autres marqueurs développementaux tels que l'ouverture des oreilles, la sortie des incisives ou le développement de la pilosité, cela n'implique pas une interdépendance de ces évènements. A cet égard tant la réglementation européenne que les lignes directrices OCDE ne contraignent pas la prise en compte du retard de l'ouverture des yeux à un retard similaire pour la survenue d'autres marqueurs du développement comme par exemple la sortie des incisives.

Aux plus fortes doses, d'autres effets sur le développement ont été rapportés : un retard de l'ouverture vaginale de 2,3 et 3,2 jours chez la descendance femelle à 175 et 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un retard de la séparation balano-préputiale de 2,2 jours chez la descendance mâle à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Le caractère néfaste de ces effets est indiscutable et clairement reconnu par l'US EPA et les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

Ainsi, le GT considère que les effets sur le développement (retard de l'ouverture des yeux, retard de l'ouverture vaginale, retard de séparation balano-préputiale) constituent des effets néfastes à considérer. Le retard d'ouverture des yeux est retenu comme effet critique, cet effet apparaissant à la plus faible dose testée.

3.4.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, il est considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **le GT considère que les effets sur le développement résultent d'un mécanisme à seuil de dose.**

3.4.3. Analyse des VTR existantes

En 2017, l'Anses a proposé une VTi fondée sur des effets hépatiques. Cette VTi étant fondée sur un effet critique différent de celui choisi par le GT, elle n'a pas été retenue.

En 2022, des VTR moyen et long terme à seuil ont été élaborées par l'US EPA. La VTR long terme a été reprise en 2023 par la TCEQ. L'US EPA a élaboré des valeurs par organes pour les effets hépatiques, thyroïdiens et sur le développement à partir des mêmes études considérées par l'Anses en 2017. Concernant les valeurs candidates élaborées pour les effets sur le développement, retenus par le GT comme effet critique, l'US EPA a réalisé une modélisation BMD à partir des données individuelles de l'étude de Das et al. (2008) et a fixé une BMDL à l'aide du modèle de Hill avec restriction des paramètres. Bien que non

recommandé en première approche, ce modèle a été considéré valide par l'US EPA. Cependant, cette modélisation ne suit pas les recommandations du guide de l'Anses (Anses à paraître). En effet, aucun autre modèle ne s'ajuste correctement aux données. De ce fait, le GT ne retient pas les VTR moyen et long terme de l'US EPA fondées sur les effets sur le développement.

Ne retenant pas les VTR existantes, le GT propose de construire une VTR long terme par voie orale pour le PFBA.

3.4.4. Construction de la VTR

3.4.4.1. Choix de l'étude clé

Seule l'étude de Das et al. (2008) réalisée chez la souris suite à une exposition au PFBA de GD1 à GD17 met en évidence des effets sur le développement et en particulier le retard d'ouverture des yeux. Celle-ci est jugée de bonne qualité par le GT (Klimisch 1).

Le GT retient l'étude de Das et al. (2008) comme étude clé.

3.4.4.2. Choix du point de départ

Dans l'étude de Das et al. (2008), un retard de l'ouverture des yeux a été observé à partir de la plus faible dose testée de 35 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; celle-ci peut donc être considérée comme un LOAEL.

A partir des données individuelles de Das et al. (2008) issues du rapport de l'US EPA, il n'a pas été possible d'effectuer une modélisation BMD avec le modèle averaging et en inférence bayésienne comme recommandée par le guide de l'Anses (Anses à paraître).

Ainsi, le GT retient un LOAEL de 35 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ comme PoD pour la construction de la VTR.

3.4.4.3. Ajustement temporel

Aucun ajustement temporel n'est justifié.

3.4.4.4. Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Conformément au guide de l'Anses, l'ajustement allométrique est réalisé à partir de modèles PBPK prédictif ou, si non disponibles, à partir de données cinétiques ou encore en appliquant les formules par défaut de l'US EPA (Anses à paraître). Pour la voie orale, la formule[32] par défaut permettant de calculer une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est la suivante :

$$\text{Dose équivalente Homme} = \text{Dose animal} * \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids Homme}}\right)^{1/4}$$

Pour le PFBA, il n'existe pas de modèle PBPK validé. Il existe des données de cinétiques qui permettraient de calculer un facteur d'ajustement allométrique (FAD). L'US EPA a utilisé les données de cinétiques de l'étude de Chang et al. chez le singe pour estimer la clairance chez l'Homme et chez le rat ou la souris (Tableau 12). L'US EPA a abouti à un FAD de 0,177 pour

[32] Cette équation est issue des recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006).

les souris femelles. Cependant, l'US EPA a considéré que ce FAD n'était pas applicable pour des PoD supérieurs à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, la linéarité des valeurs de clairance n'étant valable que jusqu'à cette dose.

En utilisant la formule par défaut ci-dessus, un poids moyen d'une souris gestante de 0,045 kg est retenu en considérant le poids moyen d'une souris femelle et d'un gain de poids de 22 g chez les souris gestantes témoins indiqué dans l'étude de Das et al., et un poids de 70 kg retenu pour l'Homme, le $LOAEL_{HED}$ est de 5,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($35 \times (0{,}045 / 70)^{1/4}$).

Ainsi, le GT retient le $LOAEL_{HED}$ de 5,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ calculé en utilisant la formule fondée sur le rapport des poids corporels.

3.4.4.5. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir du $LOAEL_{HED}$ retenu a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses à paraître) :

- Variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}) : 2,5. L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 ;
- Variabilité intra-individuelle (FI_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée ;
- Variabilité sur le type PoD utilisé ($FI_{L/B}$) : $\sqrt{10}$ du fait de l'utilisation d'un LOAEL ;
- Variabilité sur le type d'étude (FI_S) : 1, l'étude clé étant une étude sur le développement considérant que la grossesse constitue une fenêtre d'exposition plus pertinente pour l'induction d'effets développementaux qu'une étude vie entière ;
- Variabilité sur l'exhaustivité des données (FI_D) : $\sqrt{10}$ pour tenir compte de la faible quantité de données, notamment l'absence d'études sur la toxicité neurologique et le neurodéveloppement.

Un facteur d'incertitude global de 250 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

3.4.5. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance

Une VTR long terme a été proposée en faisant le rapport entre la $LOAEL_{HED}$ et le facteur d'incertitude total :

$$VTR = LOAEL_{HED} / FI = 5{,}6/250 = \mathbf{0{,}02\ mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}}$$

Cette VTR est applicable au sel d'ammonium du PFBA (substance utilisée dans l'étude clé) mais également au PFBA et à ses sels de sodium et de potassium[33].

[33] Pour convertir la VTR établie à partir d'une étude réalisée avec du sel d'ammonium de PFBA à l'acide et aux autres sels : VTR x masse molaire $_{\text{acide libre ou autre sel}}$ / masse molaire $_{\text{sel d'ammonium}}$. Cela donnerait pour :
- VTR PFBA = 0,02 x masse molaire $_{\text{acide libre}}$ / masse molaire $_{\text{sel d'ammonium}}$ = 0,02 x 214/231= 0,0185 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
- VTR sel de potassium = 0,02 x Masse molaire $_{\text{sel de potassium}}$ / masse molaire $_{\text{sel d'ammonium}}$ = 0,02 x 252/231= 0,0218 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
- VTR sel de sodium = 0,02 x Masse molaire $_{\text{sel de sodium}}$ / masse molaire $_{\text{sel d'ammonium}}$ = 0,02 x 236/231= 0,0204 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

Le niveau de confiance global de cette VTR a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Annexe 4) :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité du corpus de données (note de 3/5) : il existe différentes études de toxicité pour le PFBA (5, 28 et 90 jours et une étude sur la reproduction et le développement). Néanmoins, le GT souligne l'absence d'étude spécifique sur la toxicité neurologique et le neurodéveloppement ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 2,7/5) : l'effet critique retenu est un effet sur le développement observé dans une seule étude *in vivo*. La transposition de l'animal à l'Homme est plausible,
- niveau de confiance de l'étude clé (note de 5/5) : l'étude clé est une étude sur le développement, de bonne qualité (Klimisch 1), réalisée par voie orale ;
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 1/5) : un LOAEL a été utilisé comme PoD ;
- niveau de confiance sur la réalisation de l'ajustement allométrique (note de 1/5) : un ajustement allométrique a été réalisé en utilisant des valeurs par défaut ;
- niveau de confiance dans le choix des facteurs d'incertitude (note de 1/5) : un FI_H par défaut a été attribué en absence de données.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 2,3/5, soit un niveau de confiance **moyen-faible** (Figure 5).

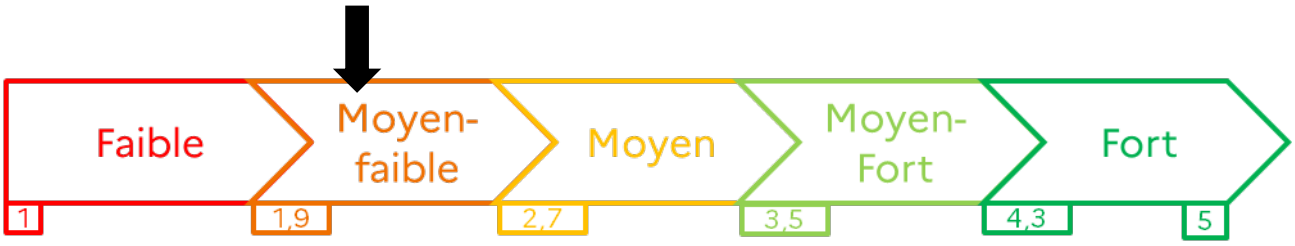


Figure 5 : Niveau de confiance de la VTR long terme du PFBA et ses sels (Anses à paraître)

3.5. Proposition de VTi long terme par voie respiratoire pour le PFBA et ses sels

Au regard de la variabilité des données sur la pression de vapeur saturante, le caractère volatil de la substance est incertain. Aucune étude de toxicocinétique et de toxicité n'a été identifiée pour la voie respiratoire.

En l'absence de données de toxicité par voie respiratoire, une extrapolation voie à voie est proposée pour construire une valeur de référence par voie respiratoire à partir du PoD de la VTR long terme par voie orale décrite ci-dessus. Une telle extrapolation voie à voie est possible lorsque l'effet critique est un effet systémique. **Du fait du niveau de confiance moyen-faible de la VTR par voie orale, le GT propose de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour la voie respiratoire. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste qu'une VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.** La VTi pourra être utilisée pour écarter un risque dans une approche conservatrice.

En l'absence de modèle cinétique, l'extrapolation voie à voie a été réalisée grâce à l'équation ci-dessous à partir du PoD ajusté issu de l'étude de Das *et al.* (2008), soit le $LOAEL_{HED}$ de 5,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. En l'absence de données d'absorption spécifique au PFBA, des valeurs par

défaut ont été retenues conformément au guide méthodologique de l'Anses (Anses à paraître), à savoir 50 % pour la voie orale et 100 % pour la voie respiratoire :

$$LOAEC_{HEC} = (LOAEL_{HED} \times Absorption_{orale} \times PC)/(Volume\ respiratoire \times Absorption_{resp.})$$

Avec $LOAEL_{HED}$ = 5,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, poids corporel (PC) = 70 kg, volume respiratoire = 20 m^3/j, absorption orale = 50 % et absorption respiratoire = 100 %.

Soit $LOAEC_{HEC}$ = 9,8 $mg.m^{-3}$

Le GT retient une $LOAEC_{HEC}$ de 9,8 $mg.m^{-3}$ comme PoD après extrapolation de la voie orale vers la voie respiratoire.

Le calcul de la VTi à partir de la $LOAEC_{HEC}$ retenu a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses à paraître) :

- Variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}) : 2,5. L'ajustement allométrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5.
- Variabilité intra-individuelle (FI_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée.
- Variabilité sur le type d'étude (FI_S) : 1, l'étude clé étant une étude sur le développement considérant que la grossesse constitue une fenêtre d'exposition plus pertinente pour l'induction d'effets développementaux qu'une étude vie entière,
- Variabilité sur le type PoD utilisé ($FI_{L/B}$) : $\sqrt{10}$ du fait de l'utilisation d'un LOAEL,
- Variabilité sur l'exhaustivité des données (FI_D) : 10 pour tenir compte de la faible quantité de données, notamment l'absence d'études sur la toxicité neurologique et le neurodéveloppement et d'absence de donnée par voie respiratoire.

Un facteur d'incertitude global de 790 est donc utilisé pour la construction de la VTi.

La VTi long terme par voie respiratoire proposée pour le PFBA et ses sels de sodium, potassium et ammonium est de 12,4 $\mu g.m^{-3}$.

3.6. Proposition de VTR long terme pour le PFBA et ses sels

Le GT propose une VTR long terme par voie orale et une VTi long terme par voie respiratoire (Tableau 17). Afin de proposer une valeur par voie respiratoire plus robuste, le GT recommande la réalisation d'études de toxicité par cette voie.

Tableau 17 : Synthèse des valeurs toxicologiques élaborées pour le PFBA et ses sels de sodium, potassium et ammonium

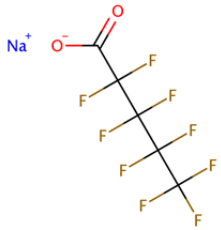
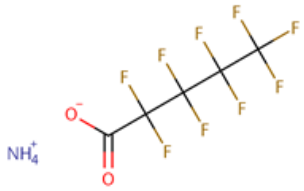
VR	**Voie**	Orale	Respiratoire
	Valeur	**VTR = 20 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}**	**VTi = 12,4 µg.m^{-3}**
Effet critique		Effets sur développement (retard ouverture des yeux)	
Étude clé	**Référence**	Das et al. (2008)	
	Espèce	Souris CD1	
	Exposition	Gavage ; GD 1 à GD17	
Point de départ		LOAEL = 35 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	Extrapolation voie à voie $LOAEC_{HEC}$ = $LOAEL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} = 9,8 mg.m^{-3}
Ajustement temporel		/	
Ajustement allométrique		$LOAEL_{HED}$ = 5,6 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	
Facteurs d'incertitude (FI)		250 (FI_{A-TD} = 2,5; FI_H = 10; $FI_{L/B}$ = √10; FIs = 1; FI_D = √10)	790 (FI_{A-TD} = 2,5; FI_H = 10; $FI_{L/B}$ = √10; FIs = 1; FI_D = 10)
Niveau de confiance		Moyen-faible	Faible par définition

4. PFPeA et ses sels

4.1. Généralités

4.1.1. Identification du PFPeA et de ses sels

Tableau 17 : Identification du PFPeA et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFPeA*	Acide perfluorovalérique Acide perfluoropentanoïque Acide nonafluropentanoïque Acide nonafluoropentanoate	2706-90-3	220-300-7	264,05 g.mol^{-1}	$C_5HF_9O_2$
Na- PFPeA	Perfluorovalérate de sodium Perfluoropentanoate de sodium	2706-89-0	220-299-3	286,03 g.mol^{-1}	$C_5F_9NaO_2$ 
K- PFPeA	Perfluorovalérate de potassium Perfluoropentanoate de potassium	336-23-2	ND	302,14 g.mol^{-1}	$C_5F_9KO_2$
NH_4-PFPeA	Perfluorovalérate d'ammonium Perfluoropentanoate d'ammonium	68259-11-0	269-514-2	281,08 g.mol^{-1}	$C_5H_4F_9NO_2$ 

ND : non disponible ; * A noter que le n°CAS de l'ion O^- du PFPeA est le 45167-47-3.

4.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFPeA et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles (Comptox US EPA[34]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

4.1.3. Classifications

Le PFPeA et ses sels de sodium et d'ammonium ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh. Ils ne possèdent pas d'une classification harmonisée au titre du règlement CLP (ECHA, 2024[35]). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Concernant les effets cancérogènes, le PFPeA et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets PE, le PFPeA est présent sur la liste TEDX. Le PFPeA et ses sels ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh ou l'initiative DEDuCT.

4.2. Profil toxicologique du PFPeA et ses sels

4.2.1. Toxicocinétique

Aucune donnée concernant l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion du PFPeA n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal.

4.2.1.1. Distribution

Une étude menée chez 279 femmes enceintes a montré que le PFPeA était notamment retrouvé dans le sang de cordon à une concentration médiane de 0,2 $ng.mL^{-1}$ (Shah-Kulkarni et al. 2016). Une autre étude, menée chez 103 hommes ayant des problèmes de fertilité, a montré que le PFPeA était également retrouvé dans le liquide séminal à une concentration médiane de 1,7 $ng.mL^{-1}$, sans que celle-ci soit corrélée avec celle mesurée dans le sang (Song et al. 2018).

4.2.2. Toxicité court terme

Aucune donnée de toxicité aiguë par voie orale ou respiratoire n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal concernant le PFPeA.

4.2.3. Toxicités subaiguë, subchronique et chronique

4.2.3.1. Données chez l'Homme

Une étude cas-témoins a été menée afin d'investiguer l'association entre les concentrations sériques de 17 PFAS, dont le PFPeA, et l'ostéoporose (Banjabi et al. 2020). Cent cas

[34] https://comptox.epa.gov/dashboard/, consulté le 10/10/2024
[35] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024

d'ostéoporose, diagnostiqués par densitométrie osseuse selon les critères de l'OMS de 2024 et du NIH de 2018, et 108 témoins, indemnes d'ostéoporose, ont été sélectionnés à partir de la population adulte de plus de 40 ans originaire de Jeddah en Arabie saoudite. Les concentrations sériques de 17 PFAS, de calcium et de vitamine D ont été mesurées. La concentration médiane de PFPeA était de 0,22 ng.mL^{-1} et était 75 % plus élevée chez les hommes que chez les femmes (0,28 vs 0,16 ng.mL^{-1} et $p < 0,01$). La concentration sérique de PFPeA était significativement plus élevée chez les témoins (0,29 vs 0,15 ng.mL^{-1} et $p < 0,01$), positivement corrélée avec celle de PFBA et celle de vitamine D et négativement corrélée avec celle de PFOA, PFOS et PFNA. Aucun OR n'a cependant mis en évidence d'augmentation significative du risque d'ostéoporose associée à l'augmentation de la concentration sérique de PFPeA. À l'inverse, une étude transversale menée chez 442 femmes enceintes afro-américaines âgées de 18 à 40 ans issues d'une cohorte et portant sur 13 PFAS, dont le PFPeA, a montré une association négative entre les concentrations sériques de PFPeA et celles de vitamine D totale chez les femmes enceintes de garçons lors des deux prélèvements réalisés, après régression linéaire multivariée (visite 1 : $\beta_{mâle} = -2,23$, $IC_{95\%} = -3,50, -0,95$; visite 2 : $\beta_{mâle} = -3,53$, $IC_{95\%} = -5,68, -1,38$) (Chang et al. 2021). La concentration sérique médiane de PFPeA était cependant inférieure à la limite de détection (47,9 % des prélèvements au-dessus de la LOD).

Une étude transversale a investigué les niveaux d'exposition à 8 PFAS, dont le PFPeA, et leur lien avec les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes (Li et al. 2017). Parmi la population générale du sud de la Chine, 62 individus ayant des concentrations normales d'hormones thyroïdiennes (0,270 à 4,200 µUI.mL^{-1} pour la TSH, 12,00 à 22,00 pmol.mL^{-1} pour la fT4, 3,10 à 6,80 pmol.L^{-1} pour la fT3, 0,0 à 30,0 % pour TGAb et 0,0 à 20,0 % pour TMAb) et 140 individus ayant des troubles thyroïdiens ont été recrutés. La concentration sérique médiane de PFPeA était de 0,07 ng.mL^{-1} (min < LOQ, max = 2,8 ng.mL^{-1}). Son augmentation était corrélée à une diminution des concentrations sériques de thyréostimuline (TSH) chez les individus atteints d'hyperthyroïdie[36] ($r = -0,350$ et $p < 0,01$). L'analyse par régression linéaire multivariée a montré une association négative entre la concentration de PFPeA log-transformée répartie en quartiles et la concentration de TSH chez ces individus ($\beta = -0,169$; $IC_{95\%} = -0,291, -0,046$, $p = 0,008$).

Une étude transversale menée sur 326 femmes enceintes recrutées entre 2015 et 2019 aux États-Unis dans laquelle 7 PFAS, dont le PFPeA, ont été mesurés dans le sérum maternel, a montré une association négative entre la concentration sérique de PFPeA log-transformée et celle de β-HCG chez les femmes afro-américaines ($\beta = -0,23$; $IC_{95\%} = -0,37, -0,09$) et chez celles ayant un niveau d'éducation inférieur ou égal au lycée ($\beta = -0,14$; $IC_{95\%} = -0,26, -0,02$) (Liang et al. 2024). Le PFPeA a été détecté dans 62,2 % des échantillons et la concentration sérique médiane était de 0,06 ng.mL^{-1}.

Tan et al. ont étudié l'association entre les concentrations plasmatiques de 14 PFAS, dont le PFPeA, et les niveaux d'hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4, fT4 et fT3) (Tan et al. 2024). Sept cent quarante-six sujets chinois âgés de plus de 60 ans ont été inclus dans cette étude transversale. Le PFPeA a été retrouvé chez 83,5 % des participants et la concentration médiane était de 0,06 ng.mL^{-1}. Les niveaux de T3 étaient significativement plus élevés dans les 3ème et 4ème quartiles d'exposition par rapport au 1er quartile, avec des augmentations respectives de 5,99 % ($IC_{95\%}$ = 1,21 - 10,76) et 5,40 % ($IC_{95\%}$ = 0,64 - 10,17).

Par ailleurs, le GT a pris connaissance de la publication de Wu et al. s'intéressant aux conséquences de l'exposition au PFPeA sur la survenue de la stéatose hépatique non

[36] Définie par une augmentation des concentrations de fT3 et de fT4 et une diminution de celle de TSH (n = 57)

alcoolique. Cet article demandant une analyse approfondie et des questionnements aux auteurs, la prise en compte de cet article n'a pas été possible dans le temps imparti (M. Wu et al. 2024).

Trois études épidémiologiques sont des études transversales ne permettant donc pas d'établir une inférence causale, et sans correction pour comparaisons multiples. Sur les deux études cas-témoins recensées, seule celle de Wu et al. a mis en évidence une association entre la concentration sérique de PFPeA et la stéatose hépatique non alcoolique. **Cependant, cet article demandant une analyse approfondie et des questionnements aux auteurs, sa prise en compte n'a pas été possible dans le temps imparti.**

4.2.3.2. Données chez l'animal

Aucune donnée n'a été trouvée concernant les effets du PFPeA chez l'animal.

4.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

4.2.4.1. Fertilité

4.2.4.1.1. Données chez l'Homme

Une étude transversale a analysé le lien potentiel entre l'exposition à 9 PFAS, dont le PFPeA, et la mobilité spermatique (Song et al. 2018). Cent trois hommes originaires d'une région industrielle chinoise (Guangdong) ont été recrutés dans une clinique spécialisée dans l'infertilité entre 2012 et 2013. La concentration médiane dans le liquide séminal était de 1,7 $ng.mL^{-1}$ et celle dans le sang de 3,0 $ng.mL^{-1}$. Une corrélation négative a été observée entre la concentration de PFPeA dans le liquide séminal et la mobilité des spermatozoïdes (r = – 0,344 ; p < 0,01).

Une étude cas-témoins hospitalière (n = 366 cas, 577 témoins) a investigué l'association entre l'exposition à 23 PFAS, dont le PFPeA, et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (Zhan et al. 2023). Les cas étaient des femmes de 20 à 40 ans atteintes d'infertilité liée au SOPK (selon les critères du NIH). Les témoins étaient des femmes du même âge, en bonne santé et sans trouble endocrinien, prévoyant une insémination artificielle avec du sperme de donneur. Aucun critère d'appariement spécifique n'a été défini et toutes les femmes incluses étaient indemnes de maladie grave.

Les co-variables suivantes ont été considérées dans l'analyse : l'âge, l'âge à la ménarche, l'IMC, le volume des pertes menstruelles, le niveau d'étude, le revenu, et le lieu d'habitation des patientes. Les variables continues ont été exprimées en médianes et intervalles interquartiles et les variables catégorielles en nombres et pourcentages. Une transformation logarithmique des concentrations de PFAS a été réalisée pour l'analyse. L'association entre les concentrations plasmatiques de PFAS et le SOPK a été évaluée en utilisant une régression logistique ajustée sur les co-variables et après vérification de la multicolinéarité. Un modèle spline cubique restreint (RCS) a été utilisé pour les relations dose-réponse non linéaires. Une régression bayésienne à noyau (BKMR) a été appliquée pour évaluer les effets combinés et individuels des PFAS.

La concentration médiane de PFPeA était de 0,02 $ng.mL^{-1}$ chez les témoins et de 0,04 $ng.mL^{-1}$ chez les cas et était significativement différente entre les deux groupes (p = 0,007).

Cependant, aucun OR calculé n'a mis en évidence un risque accru de SOPK chez les personnes plus exposées au PFPeA.

Sur les deux études épidémiologiques identifiées, une est une étude transversale ne permettant donc pas d'établir une inférence causale, et sans correction pour comparaisons multiples et la seconde est une étude cas-témoins ne mettant pas en évidence d'effet.

4.2.4.1.2. Données chez l'animal

Aucune donnée n'a été trouvée concernant les effets du PFPeA sur la fertilité chez l'animal.

4.2.4.2. Toxicité sur le développement

4.2.4.2.1. Données chez l'Homme

Une étude transversale a investigué l'effet de 10 PFAS, dont le PFPeA, sur les hormones thyroïdiennes du sang de cordon (T3, T4 et TSH) (Shah-Kulkarni et al. 2016). La population d'étude était composée de 279 femmes enceintes coréennes issues d'une cohorte de naissance. Le PFPeA était supérieur à la limite de quantification dans 44 % des échantillons et sa concentration médiane était de 0,17 $ng.mL^{-1}$. Une association positive a été observée entre cette dernière et la concentration de T4 chez les filles (β = 0,52 ; $IC_{95\%}$ = 0,20 - 0,84) après ajustement sur différentes covariables[37]. **Cette étude épidémiologique est une étude transversale qui ne permet pas d'établir une inférence causale.**

4.2.4.2.2. Données chez l'animal

Aucune donnée n'a été trouvée concernant la toxicité du PFPeA sur le développement chez l'animal.

4.2.5. Génotoxicité

Aucune donnée sur la génotoxicité du PFPeA n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal.

4.2.6. Cancérogénicité

Aucune donnée sur la cancérogénicité du PFPeA n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal.

4.2.7. Populations sensibles

Aucune étude chez l'Homme n'est disponible pour déterminer si l'exposition au PFPeA pourrait affecter plus spécialement des sous-populations sensibles ou certaines périodes de la vie.

4.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFPeA et ses sels

Différents organismes ont retenu des VTR du PFHxA comme VTR pour le PFPeA par lecture croisée. Ainsi, l'Anses a proposé une VTi de 0,32 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ pour le PFPeA, en extrapolant

[37] IMC, âge, poids de naissance, sexe de l'enfant, rang dans la fratrie, éducation de la mère, revenus, alcool, tabac

la VTR chronique par voie orale du PFHxA (Anses 2017). Le TCEQ a retenu la RfD chronique du PFHxA établi par l'US EPA en 2023 de 5.10^{-4} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour le PFPeA (TCEQ 2023). Enfin, l'INSPQ a retenu la RfD subchronique du PFHxA de $1,5.10^{-4}$ mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ proposée par le MDH en 2021 au PFPeA (INSPQ 2023).

4.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFPeA et ses sels

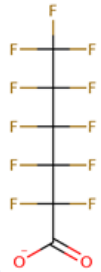
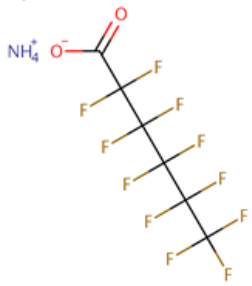
Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, **il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFPeA et ses sels. A ce stade, le GT ne s'est pas positionné sur une VTR fondée sur lecture croisée avec d'autres PFAS.**

5. PFHxA et ses sels

5.1. Généralités

5.1.1. Identification du PFHxA et ses sels

Tableau 18 : Identification du PFHxA et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFHxA*	Acide undécafluorohexanoïque Acide perfluorohexanoïque	307-24-4	206-196-6	314,05 g.mol^{-1}	$C_6HF_{11}O_2$
Na- PFHxA	Perfluorohexanoate de sodium Undécafluorohexanoate de sodium	2923-26-4	220-881-7	336,04 g.mol^{-1}	 $C_6F_{11}NaO_2$
K- PFHxA	Perfluorohexanoate de potassium Undécafluorohexanoate de potassium	3109-94-2	ND	352,15 g.mol^{-1}	$C_6F_{11}KO_2$
NH_4- PFHxA	Perfluorohexanoate d'ammonium Undécafluorohexanoate d'ammonium	21615-47-4	244-479-6	331,085 g.mol^{-1}	$C_6H_4F_{11}NO_2$ 

ND : non disponible ; * A noter que le n°CAS de l'anion PFxHA est le 92612-52-7.

5.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFHxA et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles pour les sels du PFHxA (Comptox US EPA[38]). Compte-tenu de leur variabilité et du manque de

[38] https://comptox.epa.gov/dashboard/ (consulté le 10/10/2024)

cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées. Les propriétés physico-chimiques du PFHxA sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 20 : Propriétés physico-chimiques du PFHxA

Forme physique	Liquide incolore [2, 3] Solide[1]
Masse molaire	314,05 $g.mol^{-1}$
T° fusion	12-14°C (3M Compagny 2021 cité dans US EPA 2023)
T° ébullition	157°C (Kauck et Diesslin 1951 cité dans US EPA 2023)
Point d'éclair	Inflammable[1]
Solubilité dans l'eau	Insoluble [2 3]
Coefficient de partage $logK_{o/w}$	2,85 à 3,972
pKa	-0,16 (Steinle-Darling 2008 cité dans US EPA 2023)
Densité	1,57 $g.cm^{-3}$ à 20°C[2, 3]
Pression de vapeur saturante	ND
Densité de la phase vapeur (par rapport à l'air)	ND

ND : non disponible ; [1] Cayman chemical 10/25/2022 ; [2] Supelco (Sigma aldrich) version 6.9 05/09/2024 ; [3] TCI America MSDS version 1.0 10/25/2024

5.1.3. Classifications du PFHxA et de ses sels

Le PFHxA et son sel de sodium ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh, tandis que son sel d'ammonium est enregistré (≥1 à <10 tonnes par an)[39]. L'Allemagne a déposé un dossier SVHC en 2018 pour le PFHxA et son sel d'ammonium et a mené une évaluation du caractère PBT du PFHxA en 2017.

Suite à l'adoption le 19 septembre 2024 par la Commission Européenne d'une proposition de restriction REACh[40], le PFHxA, ses sels et les substances dérivées (susceptibles de générer du PFHxA comme le 6:2 FTSA) seront interdits ou ne devront pas être utilisés à des concentrations supérieures ou égales à 25 ppb pour la somme du PFHxA et de ses sels ou 1000 ppb pour la somme PFHxA et des substances dérivées, dans :

- les textiles, cuirs, fourrures, peaux et chaussures destinés au grand public à compter du 10 octobre 2027,
- les papiers et cartons en contact avec les aliments et les cosmétiques et mélanges destinés au grand public à compter d'octobre 2026,
- les formulations de concentrats pour mousses anti-incendie, avec des interdictions à partir du 10 avril 2026 pour les tests et entraînements, ainsi que pour les services publics, et à partir du 10 octobre 2029 pour les mousses utilisées pour l'aviation civile[41].

A noter qu'une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

[39] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024.
[40] https://echa.europa.eu/documents/10162/f1451352-6834-634d-79a9-b43880dae258, consulté le 28/10/2024.
[41] Les bains de chromage, la fabrication de semi-conducteurs, certaines pièces techniques pour les industries automobile, aérospatiale ou navale ne sont pas concernés par cette restriction.

Au titre du règlement CLP, le PFHxA et ses sels ne font pas l'objet d'une classification harmonisée (ECHA, 2024).

Concernant les effets cancérogènes, le PFHxA et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets PE, le PFHxA et son sel d'ammonium sont présents dans la liste TEDX. Le PFHxA et ses sels ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh ou l'initiative DEDuCT.

À noter que le PFHxA a été intégré en janvier 2025 au programme *« Toxics Release Inventory »* de l'US EPA[42].

5.2. Profil toxicologique du PFHxA et de ses sels

5.2.1. Toxicocinétique

5.2.1.1. Absorption

- Chez l'Homme

Aucune donnée sur l'absorption du PFHxA n'est disponible.

- Chez l'animal

L'absorption est rapide chez les rongeurs (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009; Iwabuchi et al. 2017; Gannon et al. 2011). Le PFHxA est largement absorbé avec un Tmax d'une heure chez des rats Crl:CD (SD) âgés de 10 semaines (n = 6/sexe/dose) ayant reçu des doses répétées par gavage de 0, 50, 150 ou 300 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 26 jours (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009). A 50 mg.kg pc^{-1}, l'AUC de la concentration sérique après administration orale était environ 4 fois plus élevée chez les mâles que chez les femelles entre les jours 1 et 25.

Des rats SD et des souris CD-1 âgés de 6 semaines ont été exposés par gavage à des doses de 0, 2 ou 100 mg.kg pc^{-1} de [^{14}C] PFHxA par administrations unique ou répétées pendant 14 jours consécutifs (Gannon et al. 2011). Les auteurs ont observé un Tmax de 30 et 15 minutes, respectivement, chez les rats (n = 4/sexe/dose) mâles et femelles, de même qu'une absorption rapide chez les souris CD-1 (n = 45/sexe/dose) (Gannon et al. 2011). De plus, chez les rats femelles et les souris mâles et femelles, l'absorption du PFHxA ne semblait pas être saturée entre 2 et 100 mg.kg pc^{-1} comme le suggère l'AUC de 0 à 168 heures normalisée en fonction de la dose (Gannon et al. 2011).

Dzierlenga et al. ont mené une étude pharmacocinétique sur des rats Hsd:SD mâles et femelles (n = 3/sexe/dose/temps) ayant reçu une dose unique de 40 mg.kg pc^{-1} de PFHxA par injection IV ou des doses de 0, 40, 80 et 160 mg.kg pc^{-1} par gavage (Dzierlenga et al. 2020). Suite à l'exposition par gavage, le Tmax variait entre 0,67 et 0,89 h chez les mâles et entre 0,48 et 0,70 h chez les femelles. La biodisponibilité (F%) variait entre 89 à 131 % chez les mâles et entre 105 à 200 % chez les femelles. Ce résultat pourrait simplement refléter les incertitudes expérimentale et analytique mais pourrait également être dû, selon les auteurs, à

[42] https://www.epa.gov/system/files/documents/2023-01/tri_non-cbi_pfas_list_1_06_2023_final.pdf, consulté le 20/02/2025

un cycle entéro-hépatique avec une réabsorption, dans la lumière intestinale, de la substance excrétée dans la bile (Dzierlenga et al. 2020). Dans une étude sur 14 PFAS, dont le PFHxA, chez des rats mâles SD (n = 4, âgés de 6 à 8 semaines) exposés par gavage à des doses répétées de 0,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant une semaine, des prélèvements ont été effectués aux jours 1, 3, 5 et 7 puis aux jours 3 et 7 après arrêt de l'exposition (Cao et al. 2022). Les données suggèrent des profils pharmacocinétiques différents suivant le composé considéré. Les auteurs ont montré que le Tmax du PFHxA était atteint en moins d'une heure et ont observé une élimination complète après 12 heures.

Des simulations pharmacocinétiques issues d'une expérience par administrations répétées de 1 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ par voie orale de plusieurs PFAS (incluant PFHxA, PFBA, PFOA, PFBS, PFOS) pendant 10 jours chez le rat mâle Crl :CD(SD), suggèrent que, par rapport à d'autres perfluorés, le PFHxA a les plus faibles niveaux d'AUC sériques et hépatiques (Gomis et al. 2018).

5.2.1.2. Distribution

- Chez l'Homme

La concentration tissulaire de plusieurs perfluorés dont le PFHxA a été analysée dans 99 échantillons tissulaires d'autopsie humaine (cerveau, foie, poumon, os et rein) (Pérez et al. 2013). Parmi 21 composés PFAS analysées, Pérez et al. ont montré que le PFHxA était le principal perfluoré présent dans le cerveau avec une médiane de 141 $ng.g^{-1}$ de tissu frais. Le PFHxA a également été détecté dans les poumons, les reins, le foie et les os avec des médianes respectives de 207 $ng.g^{-1}$, 2,7 $ng.g^{-1}$, 68,3 $ng.g^{-1}$ et 1,5 $ng.g^{-1}$ de tissu frais. Ces données ne peuvent pas renseigner sur les scénarios d'exposition spécifiques qui auraient pu se produire avant le décès, en particulier la durée d'exposition nécessaire pour atteindre les concentrations observées. Sanan et Magnuson décrivent des problèmes analytiques (co-élution) qui peuvent avoir eu un impact sur une large gamme de mesures des PFAS, dont le PFHxA (Sanan et Magnuson, 2020 cité dans US EPA 2023). De plus, dans l'étude de Pérez et al. où les concentrations plasmatiques n'ont pas pu être mesurées chez les cadavres, le GT note que les données ne contiennent pas d'informations sur la charge corporelle du PFHxA, ainsi que sur la redistribution *post mortem*.

Le volume de distribution du PFHxA, chez l'Homme est de 0,5 $L.kg^{-1}$ (US EPA 2023). En conséquence, le compartiment circulant représente une fraction importante de la charge corporelle totale. Dans le plasma, le PFHxA est principalement lié aux protéines (> 99 % lié à l'albumine) (Bischel et al. 2011).

Fàbrega et al. ont tenté d'estimer les coefficients de partage tissu/sang pour le PFHxA en utilisant les données de Pérez et al. (Fàbrega et al. 2015). Pérez et al. n'ayant pas mesuré les concentrations sanguines, Fàbrega et al. ont utilisé la concentration sanguine moyenne rapportée 4 ans plus tôt dans l'étude d'Ericson et al. qui portait sur des résidents du même comté (Ericson et al. 2007). L'ensemble des coefficients de partage résultant variait avec des ratios de 6,27 dans le rein, 128,8 dans le foie, 56,11 dans les poumons et 201,6 dans le cerveau. Selon l'US EPA, ces ratios tels que prédits par Fàbrega et al. dans son modèle pour le PFHxA indiqueraient un Vd chez l'Homme d'environ 40 $L.kg^{-1}$ ou plus (Fàbrega et al. 2015). Ceci explique pourquoi l'US EPA a émis des doutes sur la vraisemblance de cette valeur (US EPA 2023). Selon l'US EPA, l'explication la plus probable de ces différences de coefficients de partage estimées par Fàbrega et al. est liée à la combinaison de données provenant d'échantillons humains non appariés (Pérez et al. 2013) et des données collectées sur plusieurs années par Ericson et al. (2007). Toujours selon l'US EPA (US EPA 2023), ces

résultats sont donc considérés comme trop incertains pour une analyse plus approfondie de la pharmacocinétique humaine. En revanche, le Vd estimé pour les singes mâles et femelles par Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009 permet une meilleure estimation pour les hommes et les femmes, respectivement (cf. § suivant). Les données montrent davantage de similitudes entre les humains et les primates (non humains) qu'entre les humains et les rongeurs (rats ou les souris) pour les propriétés biochimiques du PFHxA dans les tissus par rapport au sang (US EPA 2023).

Dans une étude *in vitro*, la répartition de 15 PFAS (C6-C11), dont le PFHxA, entre le plasma et les cellules sanguines a été étudiée dans 60 échantillons de sang humain (Jin et al. 2016). Bien que la fraction massique estimée dans le plasma augmente généralement avec la longueur de la chaîne carbonée, le PFHxA semble avoir la fraction massique la plus faible dans le plasma (0,24) par rapport aux autres PFAS testés (0,49 à 0,95). Une autre étude *in vitro* a mesuré le taux de liaison de 11 PFAS, dont le PFHxA, sur l'albumine (Bischel et al. 2011). La concentration de PFHxA variait entre 0,8 et 5 µM en présence de 200 µM d'albumine bovine. Dans le plasma, la fraction liée à l'albumine est estimée par les auteurs à 99,2 ± 0,3 %.

Dans une population d'étude de 61 adultes en Norvège portant sur 25 PFAS, Poothong et al. ont constaté que le PFHxA était détecté dans 100 % des échantillons de sang total (Poothong et al. 2017). En analysant chacune des matrices, les auteurs retrouvent un ratio sérum/sang total de 2,9 et plasma/sang total de 3,9. Les auteurs ont conclu que la concentration sanguine des PFAS variait suivant les matrices (sang total/sérum/plasma), ce qui permet de mieux interpréter les données de biosurveillance dans le sang (Poothong et al. 2017).

Zhang et al. ont évalué la distribution de plusieurs PFAS, dont le PFHxA, dans des échantillons appariés de sang maternel, de sang de cordon, de placenta et de liquide amniotique chez des femmes chinoises (Zhang et al. 2013). Quarante-cinq pour cent des échantillons de sang maternel étaient au-dessus de la LOQ (LOQ = 0,05 $ng.mL^{-1}$), avec une concentration moyenne de 0,07 $ng.mL^{-1}$, alors que 87 % des échantillons de sang de cordon ombilical étaient au-dessus de la LOQ, avec une moyenne de 0,21 $ng.mL^{-1}$ de PFHxA. Dix-sept pour cent des échantillons de placenta étaient au-dessus de la LOQ (concentration moyenne = 0,04 $ng.g^{-1}$), ainsi que 45 % des échantillons de liquide amniotique (concentration moyenne = 0,19 $ng.mL^{-1}$). Les auteurs appellent à la prudence dans l'interprétation de leurs résultats car le pourcentage de PFHxA récupéré à partir des échantillons d'essai était plus variable que pour la plupart des autres PFAS. Ces données montrent cependant que le PFHxA passe la barrière placentaire.

Plus récemment, Li et al. ont comparé le transfert transplacentaire de plusieurs PFAS, dont le PFHxA, lors de naissances prématurées et à terme, et ont évalué la corrélation avec l'expression de neuf transporteurs placentaires (Li et al. 2020). L'efficacité du transfert transplacentaire (ETT) a été calculée comme le rapport entre la concentration de PFAS dans le sérum du cordon, et la concentration dans le sérum maternel recueilli dans la semaine précédant (ou pendant) l'accouchement. La médiane de l'ETT du PFHxA pour les naissances prématurées était de 0,8, avec une limite supérieure du premier et du troisième quartile de 0,5 et 1,17, respectivement (n = 27). Chez les enfants nés à terme, la médiane de l'ETT pour le PFHxA était de 2,26 (Q1 = 0,88, Q3 = 5,30, n = 88). L'ETT n'était significativement corrélée à aucun des transporteurs analysés. Ainsi, il n'y a pas de preuve ou d'explication claire que le PFHxA serait plus élevé dans le sang du cordon ombilical à terme par rapport au sang maternel, mais il semble plausible qu'un transport actif puisse jouer un rôle. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'observation d'un ETT plus élevé dans les grossesses à terme pourrait être due à la perte de l'intégrité placentaire en tant que barrière, en fin de grossesse (Li et al.

2020). Par contre, dans le cas du PFHxA, ces résultats n'indiquent pas la présence de barrière placentaire significative pour le fœtus prématuré et le transfert avant le terme. Gao et al. ont analysé 132 paires de sang maternel et de sang de cordon d'une population chinoise. Les résultats permettent de calculer des médianes de 0,18 et 0,17 ng.mL^{-1} respectivement (Gao et al. 2021).

Une étude à Fuxin en Chine chez la femme enceinte a ciblé 21 PFAS, dont le PFHxA (Bao et al. 2022). Le parc industriel de Fuxin est occupé par une usine de produits chimiques fluorés lancée en 2004. En raison de la sensibilité analytique utilisant la chromatographie liquide haute performance et la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS), les auteurs ont pu mesurer 49 PFAS dans le sang maternel, le sang du cordon et le placenta. Les concentrations médianes mesurées en PFHxA à la fin de la grossesse étaient de 10,46 ng.mL^{-1} dans le sérum du cordon (Q25 = 7,80 ; Q75 = 13,04), 11,90 ng.mL^{-1} dans le placenta (Q25 = 7,28 ; Q75 = 18,68) et 15,56 ng.mL^{-1} dans le sérum maternel (Q25 = 10,84 ; Q75 = 24,99), respectivement. Le GT observe que ces résultats sont nettement supérieurs comparés aux résultats observés dans une étude précédente avec des concentrations moyennes de 0,21 ng.mL^{-1} et 0,07 ng.mL^{-1} respectivement pour le sang de cordon et le sang maternel (Zhang et al. 2013).

- <u>Chez l'animal</u>

Gannon et al. ont rapporté que le cœur, les reins, le foie et les poumons présentaient des concentrations détectables mais non quantifiables de PFHxA après 24 h chez des rats ayant reçu une dose unique de 100 mg.kg pc^{-1} par gavage (Gannon et al. 2011). Dans tous les tissus, les concentrations mesurées atteignaient un pic en quelques heures (Gannon et al. 2011; Iwabuchi et al. 2017). De même, les concentrations les plus élevées ont été observées dans le foie et le fémur (10 ± 2 % et 5 ± 1 % de la dose injectée, respectivement) chez des souris mâles CD-1 (Burkemper et al. 2017 cité dans US EPA 2023).

En utilisant un modèle à un compartiment, Iwabuchi et al. ont évalué la distribution du PFHxA dans plusieurs tissus (cerveau, cœur, foie, rate, rein, sang total et sérum) chez des rats Wistar mâles âgés de 6 semaines exposés par gavage à une dose unique d'un mélange de plusieurs perfluorés (PFHxA, PFOA, PFOS : 100 µg.kg pc^{-1}, PFNA : 50 µg.kg pc^{-1}) (Iwabuchi et al. 2017). Le Tmax estimé pour le PFHxA était compris entre 15 et 60 minutes pour tous les tissus. Considérant que les Tmax étaient de 12 h pour les autres perfluorés dans les tissus à l'exception du cerveau (72 h) et du sang total (24 h), le PFHxA semble être distribué plus rapidement que les autres perfluorés. Parmi les tissus examinés, les concentrations les plus élevées de PFHxA ont été mesurées dans le sérum (7,9 % de la dose de PFHxA administrée) et les reins (7,1 % de la dose de PFHxA administrée). Les concentrations maximales mesurées dans le foie et le cerveau représentaient environ 40 % (à 15 minutes) et 1,5 % (à 1 h) des concentrations sériques maximales correspondantes (4,6 % et 0,027 % de la dose de PFHxA administrée), respectivement. Le pic précoce de concentration hépatique est probablement dû à un premier passage à partir de l'absorption digestive (transfert direct du tube digestif au foie, par le système porte).

Pour les expositions de 1 ou 3 mois, les rats ont reçu un mélange de perfluorés, dont le PFHxA : 0, 1, 5 et 25 µg.L^{-1} dans l'eau de boisson, correspondant à une exposition similaire dans tous les groupes de dose (0,072-0,077 L.kg pc^{-1}.j^{-1}) (Iwabuchi et al. 2017). En général, les concentrations tissulaires à long terme de PFHxA prédites sur la base des données des études d'exposition unique étaient comparables à celles mesurées après les expositions de 1 et 3 mois, ce qui suggère que les niveaux tissulaires à l'état d'équilibre ont été atteints assez

rapidement et que la distribution tissulaire de PFHxA est restée relativement constante au fil du temps (Iwabuchi et al. 2017).

Dzierlenga et al. ont mené une étude pharmacocinétique sur des rats Hsd:SD mâles et femelles (n = 3/sexe/dose/temps) ayant reçu une dose unique de PFHxA par injection IV à la dose de 40 mg.kg pc^{-1} ou par gavage à des doses de 0, 40, 80 et 160 mg.kg pc^{-1} (Dzierlenga et al. 2020). Les auteurs ont mesuré les niveaux de PFHxA dans le foie, les reins et le cerveau du rat pendant 12 h après une dose par gavage de 80 mg.kg pc^{-1}. En général, la distribution tissulaire a été rapide, la concentration maximale étant atteinte au bout de 0,5 h (premier point dans le temps) dans le foie et les reins des rats mâles ou au bout d'une heure (deuxième point dans le temps) dans le cerveau des rats mâles et dans le foie, les reins et le cerveau des rats femelles. Le ratio de concentrations rein/plasma variait entre 0,5 et 1 et pour le foie/plasma entre 0,4 et 0,75 pour les rats mâles. Pour les rats femelles, les ratios étaient légèrement plus élevés, mais décroissaient de façon similaire que chez les mâles. A 12 h, le ratio foie/plasma était entre 0,4 et 0,7 chez les mâles et de 0,7 chez les femelles et celui reins/plasma entre 0,7 et 1,6 chez les mâles et entre 0,48 et 0,9 chez les femelles avec pour les deux sexes un pic des concentrations tissulaires à 6 h. Le ratio cerveau/plasma était de moins de 0,02 pour les deux sexes.

Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009 ont injecté 10 mg.kg pc^{-1} de PFHxA (IV) à des rats SD et à des macaques (n = 3/sexe) pour déterminer la pharmacocinétique du PFHxA (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009). La phase de distribution après l'administration par gavage était d'environ 1 à 2 h chez les deux sexes. Les concentrations sériques de PFHxA étaient jusqu'à 17 fois plus élevées chez les rats mâles que chez les rats femelles. Ils ont estimé des Vd de 0,18 et 0,47 L.kg^{-1}, respectivement, chez les rats mâles et femelles. Pour les singes (macaques) (n = 3/sexe), les estimations individuelles du Vd rapportées par Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. variaient considérablement selon le sexe avec des moyennes de Vd de 0,989 et 0,474 L.kg^{-1} pour les mâles et les femelles respectivement. Par exemple, le coefficient de variation entre les trois femelles était de 74 %. Par conséquent, l'US EPA a recalculé les valeurs pour les macaques mâles et femelles (US EPA 2023). Les valeurs résultantes du Vd étaient de 0,77 L.kg^{-1} et de 0,35 L.kg^{-1} respectivement pour les mâles et femelles. Bien que les valeurs rapportées pour les rats et les valeurs ré-estimées pour les singes se situent dans des plages similaires, les Vd individuels varient du simple au quintuple. Le Vd moyen pour les rats (0,33 L.kg^{-1}) n'est que de 40 % inférieur à la moyenne chez les singes (0,56 L.kg^{-1}), une différence modeste entre les espèces qui pourrait être attribuable selon Sanchez Garcia et al. aux différences de concentrations relatives des protéines de liaison, par exemple à l'albumine et aux phospholipides dans le sang (Sanchez Garcia et al. 2018). De plus, les données montrent des différences de pharmacocinétique entre les mâles et les femelles de chaque espèce.

Une étude a estimé les concentrations de plusieurs PFAS dont le PFHxA dans les différents tissus biologiques de mammifères. Ces estimations ont été corrélées avec des données chez le rongeur et l'Homme (Allendorf, Goss, et Ulrich 2021). Pour le tissu adipeux, le PFHxA est retrouvé majoritairement dans les membranes lipidiques des cellules. Dans le plasma, l'albumine retient la grande majorité du PFHxA. Les auteurs mentionnent que les lipides ont peu d'impact sur la distribution des PFAS en général. En considérant l'ensemble des organes, l'albumine puis les membranes lipidiques contribuent à près de 90 % du coefficient de partage, mais aussi de lieu de déposition des PFAS. Selon le GT, le log Kow pour le PFHxA se situant entre 2 et 4, on devrait *à priori* s'attendre à ce qu'il se concentre majoritairement dans les lipides, ce qui n'est pas observé dans les publications.

5.2.1.3. Métabolisme

Aucun métabolite n'a été détecté dans le foie ou l'urine après administration orale à des souris ou des rats (Gannon et al. 2011)(Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009). Ainsi, aucune étude montrant l'existence d'un métabolisme du PFHxA n'a été identifiée, tant chez l'Homme que chez l'animal.

5.2.1.4. Excrétion

- Chez l'Homme

Aucune étude pharmacocinétique portant sur l'élimination du PFHxA chez l'Homme n'a été identifiée. Cependant, Russell, Nilsson, et Buck 2013 ont estimé la demi-vie apparente du PFHxA chez l'Homme en analysant les données de biosurveillance recueillies auprès de techniciens professionnels de fartage de ski et ont comparé les estimations humaines de l'élimination du PFHxA à celles de souris, de rats et de singes (Nilsson et al. 2013). Les concentrations sériques de PFHxA étaient en dessous de la LOD (0,05 $ng.mL^{-1}$) dans un délai de 2 à 4 mois après l'arrêt de l'exposition, ce qui reflète la vitesse d'élimination relativement rapide du PFHxA.

Un modèle à un compartiment avec une cinétique d'ordre 1 a été utilisé pour les analyses pharmacocinétiques à partir d'échantillons de sang (n = 94) prélevés auprès de techniciens professionnels de fartage de ski de sexe masculin (n = 11) et analysés pour déterminer la concentration de PFHxA dans le sérum. La demi-vie moyenne géométrique estimée du PFHxA était de 32 jours avec une plage de 14 à 49 jours dans la population étudiée (Russell, Nilsson, et Buck 2013).

Une étude de cohorte (GenX Exposure Study) a évalué la demi-vie d'élimination du PFHxA (Wallis et al. 2023). Le premier prélèvement a été fait 5 mois après la fin d'une surexposition par l'eau de boisson et le second à 11 mois. En utilisant deux modèles pharmacocinétiques, les auteurs ont déterminé une demi-vie sérique apparente entre 48 et 327 jours (modèle 1) et entre 13,7 et 136 jours (modèle 2). Les auteurs expliquent ces écarts par les différences d'âge (12 à 86 ans) et de sexe (36 % d'hommes et 64 % de femmes) sans qu'ils mentionnent le rôle des autres sources d'exposition.

- Chez l'animal

Dans l'étude de Chengelis et al., menée sur 3 macaques mâles et 3 femelles ayant reçu 10 $mg.kg\ pc^{-1}$ de PFHxA en IV, la clairance moyenne était similaire chez les deux sexes (0,122 $L.h^{-1}.kg^{-1}$ chez les mâles et 0,136 $L.h^{-1}.kg^{-1}$ chez les femelles), mais la demi-vie estimée semblait plus longue chez les mâles (5,3 ± 2,5 h) que chez les femelles (2,4 ± 1,7 h) avec une différence apparente correspondante du Vd (0,989 $L.kg^{-1}$ chez les mâles et 0,474 $L.kg^{-1}$ chez les femelles). Selon les auteurs, la similitude des valeurs de clairance et des valeurs sériques pour les mâles et les femelles après les 4 premières heures suggère qu'il n'y a pas de différence marquée entre les sexes dans la pharmacocinétique du PFHxA chez le singe (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009).

Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. ont également administré une dose unique de 10 $mg.kg\ pc^{-1}$ de PFHxA par voie IV à des rats (n = 12/sexe). La demi-vie sérique était plus élevée chez les mâles que chez les femelles (1 h et 0,42 h respectivement). Une autre étude a été réalisée en exposant des rats (n = 6/sexe/dose) par voie orale à des doses de 0, 50, 150 et 300 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 26 jours. Des prélèvements sanguins ont été effectués pendant l'exposition et jusqu'à 24 h post-exposition. Les auteurs n'ont pas observé de différences de

la demi-vie sérique selon le sexe (2,5 h). Néanmoins, chez le rat, le PFHxA semble être excrété rapidement, et majoritairement dans l'urine, puisque 24 h après l'administration d'une dose unique de 10 mg.kg pc^{-1} en IV, 84 et 76,9 % de la dose administrée étaient excrétés dans les urines, chez les mâles et les femelles respectivement (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009). Selon les auteurs, la demi-vie d'élimination sérique du PFHxA normalisée en fonction du poids est peu différente d'une espèce de mammifères à l'autre. Ainsi, les auteurs concluent en l'absence d'un rôle spécifique à l'espèce pour des transporteurs tubulaires rénaux, soit pour faciliter l'élimination, soit pour empêcher l'élimination par résorption rénale pour le PFHxA. Toujours selon les auteurs, ces observations pour le PFHxA sont contraires aux observations pour certains PFAS à longue chaîne (Gomis et al. 2018). Les auteurs ont conclu que le PFHxA avait une demi-vie d'élimination relativement courte et la bioaccumulation la plus faible parmi les six perfluorés (PFBA, PFHxA, GenX, PFOA, PFBS et le PFOS) évalués en appliquant un modèle pharmacocinétique à un compartiment combiné à des données pharmacocinétiques compilées à partir d'études antérieures sur des rats mâles. En particulier, la valeur estimée de la demi-vie d'élimination de la phase β (terminale) était de 2,4 heures (Toutain et al 2004 ; Gomis et al. 2018).

Iwai a évalué l'excrétion de PFHxA chez des rats SD et des souris CD-1 traités avec une dose orale unique ou répétée (14 jours) de 50 mg.kg pc^{-1} de $[^{14}C]$-PFHxA (Iwai 2011). Des échantillons d'urine et de fèces ont été prélevés de 0 à 6 h (urine uniquement) et 6 à 24 h, puis à des intervalles de 24 h jusqu'à 72 h après l'administration. L'air expiré a été prélevé de 0 à 24 et de 24 à 48 h après l'exposition. Pour l'administration d'une dose unique chez le rat, 97 à 100 % de la dose de PFHxA administrée ont été récupérés dans les 24 h, l'urine étant la principale voie d'élimination (73,0 à 90,2 % de la dose administrée), suivie des fèces (7,0 à 15,5 % de la dose administrée). Le PFHxA n'a pas été détecté dans l'air expiré. Dans le tube digestif et la carcasse, on retrouve approximativement 0,2%. Pour l'exposition répétée, plus de 95 % du PFHxA administré ont été récupérés dans les 24 h, l'urine étant la principale voie d'élimination (77,8 à 83,4 %), suivie des fèces (9,6 à 12,9 % de la dose administrée). Seulement 0,6 à 0,9 % sont restés dans le tube digestif et la carcasse.

Dzierlenga et al. ont mené une étude pharmacocinétique sur des rats Hsd:SD mâles et femelles (n = 3/sexe/temps) ayant reçu une dose unique de PFHxA par injection IV à la dose de 40 mg.kg pc^{-1} ou par gavage à des doses de 0, 40, 80 et 160 mg.kg pc^{-1} (Dzierlenga et al. 2020). Dans l'étude d'exposition orale, la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}\beta$) variait entre 5,75 et 13,7 h et la clairance entre 103, et 153 $mL.h^{-1}.kg\ pc^{-1}$ pour les mâles. Pour les femelles, la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}\beta$) variait entre 2,27 et 12,2 h et la clairance entre 164, et 314 $mL.h^{-1}.kg\ pc^{-1}$. Aucune différence apparente du temps de demi-vie terminale ($t_{1/2}\beta$) entre mâle et femelle à la dose IV (40 mg.kg pc^{-1}) n'a été observée. Selon les auteurs, chez le rat à la dose de 40 mg.kg pc^{-1}, la forte variabilité des concentration mesuré de PFHxA au dernier point chez les mâles et les femelles ont probablement contribué à la variabilité observée dans l'estimation des demi-vies $t_{1/2}\beta$ (Dzierlenga et al. 2020).

Une étude chez les rats Wistar mâles (âgés de 6 semaines) exposés à un mélange de 4 composés, dont le PFHxA, a été réalisée. Les demi-vies calculées étaient 2,6 h pour une dose unique de 100 µg.kg pc^{-1} par gavage et de 2,9 h pour une exposition chronique dans l'eau de boisson pendant 1 ou 3 mois (Iwabuchi et al. 2017).

Dans une étude sur 14 PFAS, dont le PFHxA, des rats mâles SD ont été exposés à une dose journalière de 0,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ par gavage pendant une semaine (Cao et al. 2022). Des prélèvements sanguins ont été effectués à 1, 3, 5 et 7 jours puis à 3 et 7 jours après l'exposition. Le PFHxA atteignait rapidement un pic sérique au cours de la première heure, puis n'était plus détectable après 12 h (demi-vie d'élimination non indiquée).

Les données recueillies fournissent une explication biologiquement plausible de la variabilité de l'élimination du PFHxA observée chez le rat en fonction du sexe (c'est-à-dire une demi-vie 2 à 3 fois plus longue chez les mâles que chez les femelles), bien que des incertitudes subsistent (Han et al. 2012 ; Gannon et al. 2011; Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al. 2009). Selon l'analyse de l'US EPA (2023), cette différence apparente de réabsorption tubulaire entre les sexes existe chez l'Homme et chez d'autres espèces que le rat. Il est connu que des transporteurs d'anions organiques sont sous régulation hormonale dans les reins du rat et de la souris, les différences d'expression spécifiques au sexe étant probablement régulées par les récepteurs d'hormones sexuelles. Toujours selon l'US EPA (2023), certaines données suggèrent des différences similaires liées au sexe chez l'Homme (Sabolić et al. 2007).

5.2.1.5. Modèles PBPK

Fàbrega et al. ont décrit un modèle PBPK pour plusieurs PFAS chez l'Homme, dont le PFHxA (Fàbrega et al. 2015). Selon US EPA (2023), le PFHxA n'a pas été détecté chez les individus échantillonnés dans l'étude utilisée. Par conséquent, l'US EPA ne considère pas qu'il soit possible d'identifier de manière fiable les paramètres d'élimination à partir de cet ensemble de données (US EPA 2023). Aucun autre modèle PBPK n'est disponible pour le PFHxA chez le rat, la souris ou le singe. Le GT est en accord avec l'US EPA (2023) et considère que le modèle de Fàbrega et al. 2015 n'est pas un modèle prédictif en raison des données utilisées.

5.2.2. Toxicité aiguë/court terme

5.2.2.1. Données chez l'Homme

Aucune donnée sur la toxicité aiguë du PFHxA n'est disponible.

5.2.2.2. Données chez l'animal

Le sel de sodium du PFHxA a été administré en dose unique par gavage aux doses de 0, 175, 550, 1750 ou 5000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ à des rates Crl:CD(SD) (nombre de rates non précisé) observées pendant 14 jours (Loveless et al. 2009). Les animaux exposés aux doses de 175 et 550 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ont survécu. Un rat femelle sur 4 traités à la dose de 1750 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et 3 rats femelles sur 3 traités à la dose de 5000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ sont morts lors du traitement. Des signes cliniques de toxicité systémique ont été observés chez les 3 animaux survivants à la dose de 1750 mg.kg.$pc^{-1}.j^{-1}$ (démarche anormale, déshydratation, salivation, ataxie, léthargie, *etc.*).

Une augmentation de la mortalité (animaux retrouvés mort ou euthanasiés in extremis) et une morbidité (nécrose papillaire rénale et/ou érosion/ulcération de l'estomac) ont été observées chez des rats mâles (5/15) et femelles (6/15) ayant reçu une dose de 450 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFHxA par gavage pendant 4 jours (Kirkpatrick 2005). La cause du décès a été déterminée comme étant une nécrose papillaire rénale et/ou une érosion/ulcération de l'estomac.

Dans une étude 28 jours chez des rats exposés par gavage à des doses de PFHxA de 0 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 ; 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (n = 10/sexe/doses), tous les rats ont survécu jusqu'à la fin de l'étude (NTP 2022). Aucune anomalie clinique liée à l'administration de PFHxA n'a été observée.

5.2.2.2.1. Effets hépatiques

Dans l'étude 28 jours réalisée par le NTP, le poids corporel des mâles recevant 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ était respectivement aux jours 22 et 29 de 12 % et 13 % inférieur à celui des témoins pour les mâles et de 5 % et 2 % inférieur à celui des témoins pour les femelles (NTP 2022). Les poids absolu et relatif moyens du foie des mâles et des femelles ayant reçu 500 et 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et le poids relatif moyen du foie des mâles ayant reçu 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ étaient augmentés par rapport à ceux des témoins. Des diminutions dose-dépendantes des concentrations plasmatiques totales de protéines et de globulines ont été observées chez les mâles dès 125 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles. Les concentrations d'albumine ont diminué de manière irrégulière chez les mâles. Une augmentation du ratio albumine/globuline a été observée chez les mâles dès 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et chez les femelles à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. La concentration plasmatique de cholestérol a diminué dans tous les groupes chez les mâles traités par rapport au groupe témoin. Les activités de l'ALAT, de l'ASAT ont augmenté dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et les femelles et celle de la PAL dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles. Chez les mâles, l'activité de la sorbitol déshydrogénase a augmenté à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. La concentration d'acides biliaires a augmenté à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et femelles.

5.2.2.2.2. Effets rénaux

Dans la même étude de 28 jours chez des rats exposés par gavage au PFHxA (NTP 2022), les poids relatifs moyens des reins des mâles ayant reçu 500 et 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et les poids moyens absolu et relatif des reins des femelles ayant reçu 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ étaient augmentés par rapport à ceux des témoins (NTP 2022).

5.2.2.2.3. Effets hématologiques

Dans la même étude de 28 jours, chez des rats exposés par gavage au PFHxA (NTP 2022), des diminutions dose-dépendantes de l'Ht, du nombre des hématies, de la concentration en Hb et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) ont été observées à toutes les doses testées (dès 62,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) chez les mâles et dès 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles. Le volume globulaire moyen (VGM) a augmenté à partir de 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à partir de 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles. Une augmentation du nombre des réticulocytes à partir de 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et les femelles a été observée et était corrélée à une diminution du nombre des hématies. Une augmentation du nombre des plaquettes a été observée à 500 et 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les rats mâles et à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles. Les examens histologiques ont montré une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique et de l'incidence d'hyperplasie érythroïde de la moelle osseuse chez les mâles et les femelles ayant reçu une dose de 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

5.2.2.2.4. Effets thyroïdiens

Dans la même étude de 28 jours chez des rats exposés par gavage au PFHxA (NTP 2022), des diminutions des concentrations plasmatiques de T3, T4 libre, TT4 ont été observées à toutes les doses testées chez les mâles sans modification de la TSH (réduction entre 25 et 73 % pour la fT4 et entre 20 et 58 % pour la TT4). Aucun changement lié au traitement n'a été observé pour la TSH, la T3 ou la T4 chez les femelles. Aucun effet sur le poids relatif ou absolu de la thyroïde n'a été noté dans cette étude.

5.2.2.2.5. Effets sur les voies aériennes supérieures (cavité nasale)

Des effets sur les voies aériennes supérieures ont été mis en évidence dans l'étude 28 jours du NTP ayant exposé des rats à des doses de 0 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 1000 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} par gavage :

- une augmentation de l'incidence de la dégénérescence de l'épithélium olfactif chez les mâles et les femelles dès 250 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ;
- une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie de l'épithélium olfactif chez les mâles et les femelles dès 250 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ;
- une augmentation de l'incidence de l'inflammation suppurée de l'épithélium olfactif chez les mâles à 1000 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} et chez les femelles dès 500 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}.

Les lésions épithéliales olfactives variaient de gravité minimale à modérée. A noter que le rapport du NTP ne mentionne pas d'analyse sur l'épithélium respiratoire nasal.

5.2.2.2.6. Effets immunologiques

Trois études ont mis en évidence des effets immunologiques :

- une atrophie thymique chez 3 des 9 rats femelles ayant reçu une dose entre 300 et 450 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} de PFHxA, par gavage, pendant 32 à 44 jours (Kirkpatrick 2005) ;
- une atrophie et une nécrose thymiques chez la plupart des rats mâles et femelles ayant reçu 450 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} de PFHxA pendant 44 jours ; tous les animaux sont morts prématurément ou ont été sacrifiés *in extremis* (Kirkpatrick 2005) ;
- une diminution du poids absolu du thymus chez les rats mâles exposés à 1000 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} pendant 28 jours (NTP 2022).

5.2.3. Toxicités subchronique et chronique

5.2.3.1. Effets hépatiques

5.2.3.1.1. Données chez l'Homme

Une étude transversale réalisée chez 49 adultes s'est intéressée aux relations entre la concentration sérique de 13 PFAS, dont le PFHxA (médiane = 0,94 ng.mL^{-1}), et des paramètres biochimiques sanguins (Hall et al. 2023). Utilisant un modèle ajusté de régression linéaire et sans correction pour comparaisons multiples, une association inverse a été observée entre la concentration de PFHxA et celles d'ASAT, d'ALAT, de chlorure et de sodium.

L'étude de Fan et al. est une étude transversale ayant pour but d'examiner l'association entre 10 PFAS, dont le PFHxA, et le syndrome de Gilbert (anomalie génétique du métabolisme de la bilirubine, à l'origine d'un défaut de sa conjugaison entraînant une augmentation modérée des concentrations sériques de bilirubine libre et de bilirubine totale) (Fan et al. 2014 citée dans Anses 2017). Les participants ont vécu, travaillé ou fréquenté des écoles dans l'Ohio et en Virginie occidentale où l'eau destinée à la consommation humaine était contaminée par le PFOA. La population étudiée comprenait des personnes âgées de 18 ans ou plus avec des dosages sériques en ALAT, ASAT, lactate déshydrogénase (LDH), bilirubine conjuguée et totale, des informations sur le statut socio-économique, la consommation d'alcool et le tabagisme. Les critères d'inclusion des cas de syndrome de Gilbert (n = 1166) étaient des dosages de la bilirubine totale (libre et conjuguée) de 11 à 49 mg.L^{-1}, mais avec la bilirubine conjuguée < 4 mg.L^{-1} ; et ASAT< à 41 UI.L^{-1}, ALAT < à 41 UI.L^{-1} et LDH < à 333 mg.dL^{-1}.

L'absence de concentration élevée de ces 3 enzymes (ASAT, ALAT et LDH) excluait une maladie hépatique. Les cas ont été comparés à 42 380 témoins sans anémie et ayant une fonction hépatique normale. L'analyse par régression linéaire multiple avec ajustements à des facteurs de confusion[43] a mis en évidence une association entre le PFHxA et le syndrome de Gilbert. Dans cette étude, le diagnostic de syndrome de Gilbert repose uniquement sur l'analyse biologique (bilirubine totale et conjuguée, transaminases hépatiques et LDH) sans confirmation par un test génétique. L'hyperbilirubinémie libre associée à l'augmentation de la concentration sérique de PFHxA dans cette étude pourrait aussi bien (et même plutôt, au vu des données expérimentales chez les rongeurs) traduire une hémolyse qu'une inhibition innée ou acquise de la conjugaison de la bilirubine

Trois études transversales ont étudié la relation entre l'exposition au PFHxA et les concentrations circulantes de certaines enzymes hépatiques. Celle de Jiang et al. a été réalisée chez des femmes enceintes en Chine (Jiang et al. 2014 cités dans US EPA 2023). D'après l'US EPA, elle présentait de graves lacunes dans la prise en compte des facteurs de confusion et a été considérée comme globalement peu informative. Les autres études ont été conduites en population générale adulte en Chine (Liu et al. 2022 ; Nian et al. 2019 cités dans US EPA 2023). Liu et al. ont montré des associations positives entre les concentrations plasmatiques de l'albumine et de l'ALAT d'une part et celles de PFHxA, d'autre part. Aucune association n'a été observée avec l'ASAT, les protéines totales ou la γ-GT (Liu et al. 2022 cité dans US EPA 2023). Nian et al. n'ont pas observé d'association entre la concentration sérique de PFHxA et celles d'ALAT, d'ASAT, des protéines totales, de la PAL, de la γ-GT, de la bilirubine totale ou de la cholinestérase (Nian et al. 2019 cité dans US EPA 2023).

Toutes les études étant transversales, elles ne permettent pas d'établir d'inférence causale et ont été réalisées sans correction pour comparaisons multiples.

5.2.3.1.2. Données chez l'animal

La toxicité hépatique a été évaluée dans plusieurs études subaiguës, subchroniques ou chroniques, chez le rat et la souris (Loveless et al. 2009; NTP 2022; Klaunig et al. 2015; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009).

Dans une étude conforme à la ligne directrice OCDE 408, 10 rats Crl:CD par sexe ont été exposés par gavage au sel de sodium du PFHxA à 0, 20, 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 90 jours (Loveless et al. 2009). De plus, 10 rats par sexe et par dose ont été ajoutés pour évaluer la réversibilité des effets après une absence d'exposition de 30 jours, et 10 rats par sexe et par dose après une absence d'exposition de 90 jours. Enfin, 5 rats par sexe et par dose ont été ajoutés afin d'étudier la β-oxydation peroxysomale hépatique après 10 jours d'exposition. Une diminution du poids corporel chez les mâles traités à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a été observée dans cette étude (Loveless et al. 2009). Plusieurs modifications biochimiques ont été observées à la plus forte dose (500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) : une diminution de la concentration sérique de créatinine chez les 2 sexes, une diminution des protéines totales sériques chez les 2 sexes et une augmentation des fluorures sériques chez les 2 sexes, et une hypertrophie thyroïdienne chez les 2 sexes), ainsi qu'une diminution de la bilirubine sérique dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les 2 sexes. Une augmentation des poids absolu et relatif du foie était observée chez les 2 sexes à la dose de 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (mâles : absolu + 45,7 %, relatif + 62,9 % ; femelles : absolu + 35,6 %, relatif + 37 %). Les effets du PFHxA sur le poids relatif du foie avaient disparu

[43] Age, le sexe, le tabagisme, la prise d'alcool, les revenus, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle et l'exercice physique.

au bout de 28 jours dans le groupe de récupération Associée à cette augmentation, il a été observé uniquement chez les mâles une augmentation des concentrations sériques d'ASAT à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et d'ALAT dès 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (ASAT : + 24 et 39 %, ALAT : +133%, + 44 et 55 %) et de la PAL à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (+ 160 %). Ces augmentations des ASAT et ALAT étaient réversibles 3 mois après l'arrêt de l'exposition. Il a été également observé une hypertrophie hépatocellulaire chez les 2 sexes (10/10 rats, 5/10 rates) à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, avec récupération uniquement chez les femelles après 90 jours sans exposition. Enfin, il a été observé une augmentation de la β-oxydation peroxysomale hépatique à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles, toujours présente après la période de non-exposition de 28 jours.

Dans une deuxième étude, des rats Crl:Cd ont été exposés par gavage à des doses de PFHxA de 0, 10, 50 et 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 90 jours (n = 10/sexe /dose et 10 animaux par sexe supplémentaires dans le groupe témoin et le groupe exposé à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour l'étude de la réversibilité des effets après une période de non-exposition de 28 jours) (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Les observations cliniques ont été enregistrées quotidiennement, et les examens physiques détaillés, le poids corporel et la consommation alimentaire ont été enregistrés chaque semaine. Les paramètres de pathologie clinique (hématologie, biochimie sérique et analyse d'urine) ont été évalués sur tous les rats lors des autopsies primaires et de récupération prévues (semaines d'étude 13 et 17, respectivement). Des examens ophtalmologiques et des évaluations de la neurotoxicité potentielle par batterie d'observations fonctionnelles (FOB) et évaluation de l'activité motrice ont été réalisés avant l'administration de PFHxA (semaine 1) et pendant la semaine 12. Des autopsies ont été réalisées sur 10 rats/sexe/groupe après 90 jours d'administration ; les 10 rats/sexe restants des groupes témoin et à forte dose ont été euthanasiés après une période de récupération de 28 jours. Des organes sélectionnés[44] et toutes autres lésions macroscopiques ont été pesés et des tissus sélectionnés ont été examinés au microscope chez tous les animaux. Les auteurs ont noté une diminution du gain de poids corporel à toutes les doseschez les 2 sexes. A 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, il a été observé :

- une augmentation du poids relatif (mais pas du poids absolu) du foie (+ 22,4 %) chez les mâles ; cette augmentation avait disparu au bout de 28 jours dans le groupe de récupération,
- une hypertrophie hépatocellulaire (n = 7/10) chez les mâles,
- une augmentation des concentrations sériques d'ALAT et de la PAL ; ces augmentations étaient réversible 28 jours après l'arrêt de l'exposition,
- une diminution des concentrations circulantes des globulines et des protéines totales chez les 2 sexes,
- une augmentation de la β-oxydation peroxysomale hépatique chez les mâles.

Une diminution de la concentration sérique du cholestérol a été rapportée dès 50 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles. Les auteurs suggèrent un NOAEL à 50 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour les mâles et de 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour les femelles (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009).

[44] glandes surrénales, aorte, os avec moelle osseuse (sternum), frottis de moelle osseuse (fémur), cerveau (niveau 1 du cerveau, niveau 2 du cerveau et cervelet avec moelle/pont), col de l'utérus, tube digestif (œsophage, estomac, duodénum, jéjunum, iléon, cæcum, côlon et rectum), glandes de Harder, cœur, reins, glandes lacrymales (exorbitaires), larynx, foie, poumons (y compris les bronches), ganglions lymphatiques (mandibulaires et mésentériques), glande mammaire (femelles uniquement), tissus nasaux, ovaires avec trompes de Fallope, pancréas, nerf périphérique (sciatique), pharynx, hypophyse, prostate, glandes salivaires, vésicules séminales, muscle squelettique (rectus femoris), peau, moelle épinière (cervicale, thoracique moyenne et lombaire), rate. thymus, thyroïde avec parathyroïdes, trachée, vessie, utérus, vagin.

Une étude de toxicité chronique a également été réalisée sur le PFHxA. Des rats SD (n = 60/sexe, sauf à la plus forte dose avec n = 70/sexe) ont été exposés pendant 2 ans par gavage à 0 ; 2,5 ; 15 et 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour les mâles, et 0 ; 5 ; 30 et 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour les femelles (Klaunig et al. 2015). Le produit a été administré en solution aqueuse. Une mortalité non liée au traitement a été observée à toutes les doses, dont les témoins, chez les mâles et les femelles (lésions dues au gavage, à des blessures mécaniques ou au reflux, selon les auteurs). Le seul effet hépatique notable était une augmentation de l'incidence et de la gravité des foyers de nécrose hépatocellulaire chez les femelles à la plus forte dose (200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Les auteurs ont noté que la plupart des cas de nécrose concernaient des animaux morts ou euthanasiés avant l'autopsie prévue et que la mortalité accrue n'était pas liée au traitement, mais était due à une blessure mécanique, à un traumatisme lors du gavage, à un reflux gastro-oesophagien ou à des processus pathologiques spontanés (Klaunig et al. 2015).

Sur la base des données de toxicité subaiguë et subchronique, l'exposition au PFHxA a induit des effets hépatiques tels qu'une hypertrophie hépatocellulaire (NOAEL = 50 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; LOAEL = 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) et une augmentation du poids relatif du foie (pour une exposition subaiguë : NOAEL = 125 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et LOAEL = 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et pour une exposition subchronique NOAEL = 50 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un LOAEL = 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) et du poids absolu (pour une exposition subaiguë : LOAEL = 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; NOAEL = 250 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et pour une exposition subchronique : NOAEL = 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; LOAEL = 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Il est apparu d'autres indicateurs de dysfonctionnements ou de lésions hépatiques tels que des augmentations d'ALAT, d'ASAT et de la PAL dès 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les rats mâles et femelles pour une exposition subaiguë et subchronique.

5.2.3.2. Effets hématologiques

5.2.3.2.1. Données chez l'Homme

Une étude transversale a évalué la numération sanguine dans des échantillons prélevés sur une population de 141 femmes enceintes vivant à Tianjin en Chine et la concentration circulante de 19 PFAS dont le PFHxA (Jiang et al. 2014 citée dans l'US EPA 2023). L'étude a toutefois été jugée peu informative par l'US EPA en raison du manque de prise en compte des facteurs de confusion. **Cette étude étude étant transversale, elle ne permet pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHxA et les effets hématologiques et a été réalisée sans correction pour comparaisons multiples.**

5.2.3.2.2. Données chez l'animal

Dans l'étude par exposition subchronique décrite précédemment (cf. § 5.2.3.1.2) (Loveless et al. 2009), des effets hématologiques sont également rapportés chez les rats :

- une diminution de la CCMH, du nombre des hématies, des concentrations en Hb et de l'Ht et une augmentation du nombre des réticulocytes à la plus forte dose (500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) chez les 2 sexes ;
- une augmentation du nombre des plaquettes à la plus forte dose chez les 2 sexes ;
- une augmentation du nombre des neutrophiles dès la plus faible dose de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-}1$ chez les mâles ;

– des diminutions du nombre des éosinophiles et des basophiles à la plus forte dose chez les mâles.

Tous ces effets hématologiques n'étaient plus observés après la période d'arrêt de l'exposition. Il convient de noter que les diminutions de la concentration d'Hb et de l'Ht étaient 1,5 à 2 fois plus importantes dans l'étude de toxicité subchronique (Loveless et al. 2009), que dans l'étude à court terme (NTP 2022) pour les mâles et les femelles à la même dose (500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$).

Dans l'étude de toxicité subchronique décrite précédemment (cf. §1.2.3.1.2) (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009), il a été observé à la plus forte dose (200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) des diminutions du nombre des hématies et des globumines chez les 2 sexes, de la concentration en Hb et de l'Ht chez les mâles, et une augmentation du nombre des réticulocytes chez les mâles. Ces effets étaient réversibles après la période de 28 jours de non exposition.

Une diminution de la concentration en Hb a été observé chez les rats à toutes les doses, ainsi qu'une diminution de la CCMH et une augmentation du nombre des réticulocytes uniquement chez les rats ayant reçu 450 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ par gavage pendant 32 à 44 jours (Kirkpatrick 2005). Aucune altération hématologique n'a été observée aux doses de 50, 150 et 450 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Des altérations hématologiques n'ont été observées que chez les rats femelles dans l'étude de Klaunig et al. (2015) et uniquement chez les rats mâles dans l'étude de Kirkpatrick (2005). Aucune différence spécifique au sexe n'a été observée dans les études de 90 jours de Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. (2009) ou de Loveless et al. (2009).

Les résultats de l'étude de toxicité chronique ne montrent pas d'effet hématologique à des doses jusqu'à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles (Klaunig et al. 2015). Les femelles uniquement présentaient toutefois à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ des diminutions du nombre des érythrocytes, de la concentration en Hb et une augmentation du nombre des réticulocytes à 25 et 51 semaines. Ces effets n'étaient pas retrouvés à 104 semaines.

Sur la base des données de toxicité chez l'animal, une atteinte du système hématopoïétique (diminutions du nombre des hématies, de la concentration en Hb et/ou de l'Ht et augmentation du nombre des réticulocytes) est observée à 450 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour une période d'exposition de 32 à 44 jours (NOAEL = 150 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (Kirkpatrick 2005), à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour une période d'exposition de 90 jours (NOAEL = 50 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009), à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour une période d'exposition de 90 jours (NOAEL = 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (Loveless et al. 2009) et à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour une période d'exposition de 104 semaines (NOAEL = 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (Klaunig et al. 2015).

5.2.3.3. Effets respiratoires

5.2.3.3.1. Données chez l'Homme

Aucune étude d'exposition à long terme portant sur des effets concernant le système respiratoire n'a été identifiée.

5.2.3.3.2. Données chez l'animal

Dans l'étude de toxicité subchronique chez le rat décrite précédemment (Loveless et al. 2009) (cf. §3.5.2), il a été observé une dégénérescence et une atrophie de l'épithélium olfactif à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les 2 sexes, non retrouvées 30 ou 90 jours après l'arrêt de l'exposition, ainsi qu'une métaplasie de l'épithélium respiratoire nasal à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$,

persistante 30 ou 90 jours après arrêt de l'exposition (NOAEL = 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Loveless et al. ont émis l'hypothèse que le tissu nasal pourrait être sensible aux propriétés irritantes de tensioactifs comme le PFHxA. Cependant, aucune étude ciblant un phénomène d'irritation n'a été identifiée pour le PFHxA. Il est également possible que le reflux lié au gavage par le composé testé ait contribué aux lésions nasales observées (Damsch et al. 2011). Loveless et al. jugent qu'au regard du NOAEL de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et des très faibles niveaux d'exposition humaine potentielle, il est peu probable que l'effet survienne chez l'Homme.

Ces lésions de la cavité nasale ont également été observées dans l'étude court terme (28 jours) du NTP.

Dans l'étude de Chengelis et al., réalisée sur le même plan expérimental que l'étude de Loveless et al. pour une durée d'exposition de 90 jours, les auteurs ne font pas mention d'altération de la cavité nasale chez le rat. Dans l'étude chronique de Klaunig et al. (2015), réalisée chez le rat exposé pendant 2 ans à des doses de 0, 2,5, 15 et 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et 0, 5, 30 et 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles, les auteurs ne décrivent pas d'altération de la cavité nasale, mais notent une inflammation localisée et/ou une nécrose épithéliale au niveau du larynx ou des voies respiratoires pulmonaires (congestion et/ou hémorragie, augmentation des macrophages alvéolaires) (chez les mâles : dès 2,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, chez les femelles : dès 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) qui seraient secondaires à une fausse-route accidentelle de la substance.

Les auteurs de l'étude NTP (2022) ont jugé que le schéma de pathologie nasale observé dans l'étude de Loveless et al. (2009) n'était pas cohérent avec les effets de reflux liés au gavage (NTP 2022). Aucune lésion n'a été observée dans l'œsophage, ni dans les régions postérieures de la cavité nasale, où les effets de reflux liés au gavage sont généralement observés. Le NTP conclut que les lésions nasales observées avec le PFHxA ne sont pas imputables au reflux gastrique mais seraient des effets systémiques du PFHxA. Néanmoins, le GT note que, dans les études du NTP et de Loveless et al., les atteintes sur deux types d'épithélium différents et contigus (olfactif et respiratoire) et l'absence de lésions rapportée de l'épithélium respiratoire bronchique pourraient suggérer un effet local (lié au gavage et/ou au reflux ou effet irritant) plutôt que systémique (NTP, 2022 ; Loveless et al. 2009). Ceci est appuyé par l'augmentation de l'incidence de l'inflammation suppurée de l'épithélium olfactif observée dans l'étude 28 jours du NTP. Ainsi, considérant l'ensemble des études, le GT ne peut exclure des effets néfastes sur les épithélia olfactif et nasal induits par le PFHxA.

Sur la base des données de toxicité subchronique, une altération de l'épithélium olfactif (réversible à l'arrêt de l'exposition) a été observée après administration du sel de sodium du PFHxA par gavage chez l'animal. A la plus forte dose testée, une métaplasie de l'épithélium respiratoire nasal (non réversible à l'arrêt de l'exposition) est associée à ces lésions de l'épithélium olfactif (Loveless et al. 2009). Cela permet d'identifier un NOAEL à 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un LOAEL à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ basé sur une dégénérescence et une atrophie de l'épithélium olfactif observés chez les rats mâles et femelles. Considérant l'ensemble des études, le GT ne peut exclure des effets néfastes sur les *epithelia* olfactif et nasal induits par le PFHxA.

5.2.3.4. Effets rénaux

5.2.3.4.1. Données chez l'Homme

Trois études épidémiologiques transversales ont examiné la relation entre l'exposition à 17 PFAS, dont le PFHxA, et les effets sur le système rénal. Deux études transversales portant sur des adultes (âgés de 40 à 60 ans) en Corée et des adultes (âgés de plus de 60 ans) en Chine (Zhang et al. 2019 ; Seo et al. 2018 cités dans US EPA 2023) ont été jugées non

informatives par l'US EPA (US EPA 2023), en raison du manque de prise en compte des facteurs de confusion. Dans la troisième étude transversale conduite chez des employés du gouvernement en Chine (Wang et al. 2019 cité dans US EPA 2023), les auteurs ont observé une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) associé à l'augmentation de la concentration sérique de PFHxA (β = −0,3 changement du DFGe en $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$ par 1 unité PFHxA ; $IC_{95\%}$ = −0,6 ; −0,01). Aucune association n'a été observée avec une maladie rénale chronique. Selon l'US EPA, en raison du potentiel de causalité inverse et de la sensibilité limitée due au contraste d'exposition au PFHxA, l'interprétation des résultats de cette étude est incertaine.

Les trois études épidémiologiques disponibles sont des études transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHxA et les effets sur le système rénal.

5.2.3.4.2. Données chez l'animal

Dans l'étude subchronique décrite précédemment (cf. §5.2.3.3.2), il a été observé une augmentation du poids relatif (mais pas du poids absolu) des reins chez les rats mâles à 10, 50 et 200 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ et chez les rats femelles uniquement à 50 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Cette augmentation persistait chez les mâles 28 jours après l'arrêt de l'exposition à 200 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ et était également observée chez les femelles à 200 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$, sans modification histopathologique évaluée en microscopie. Dans l'étude subchronique de Loveless et al. décrite précédemment (cf. §5.2.3.1.2), une augmentation du poids relatif des reins (mais pas du poids absolu) a été observée chez des rats des 2 sexes exposés pendant 90 jours à 500 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ (Loveless et al. 2009).

Dans l'étude de toxicité chronique décrite précédemment (cf. 5.2.3.1.2) (Klaunig et al. 2015), une nécrose rénale papillaire de gravité minime à sévère (n = 17/70) et une dégénérescence tubulaire de gravité minime à modérée (n = 7/70) ont été observées chez les rats femelles à 200 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$.

Aucune anomalie histopathologique des tissus rénaux après une exposition subchronique n'a été rapportée (Loveless et al. 2009; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Les résultats de l'étude à court terme comprenaient des augmentations de l'incidence de la néphropathie chronique progressive minimale (incidence 8/10) chez les femelles à la dose de 1000 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ cohérentes avec une augmentation du poids absolu des reins (cf. §5.2.2.2).

Aucun changement des concentrations sériques de l'urée et de la créatinine n'a été rapporté dans l'étude subchronique de Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. (2009) et l'étude chronique de Klaunig et al. (2015). Dans leur étude de toxicité subchronique, Loveless et al. ont rapporté à 200 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$, une augmentation de la concentration sérique de l'urée chez les rats mâles et une diminution de celle de la créatinine chez les mâles et femelles. Les résultats de l'analyse d'urine comprenaient le volume urinaire total et d'autres mesures de la capacité de concentration de l'urine (par exemple, densité urinaire, urobilinogène). Les résultats de l'analyse d'urine (augmentation du volume urinaire et du fluor urinaire, diminution de l'osmolarité et de la concentration en protéines) étaient plus cohérents que les biomarqueurs sanguins, mais difficiles à interpréter comme effets indésirables (Loveless et al. 2009). Loveless et al. ont observé des changements de la biochimie urinaire, associant une diminution de la concentration des protéines urinaires (50 à 88 %) combinée à une augmentation du volume urinaire total (207 à 300 %) chez les mâles et les femelles à 500 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$. En cohérence avec l'augmentation du volume urinaire, l'osmolalité a diminué à 500 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ de 47 % ($p < 0,05$) seulement chez les mâles. Il n'a pas été mis

en évidence de modification de l'excrétion d'urobilinogène et du pH urinaire chez les mâles et les femelles (Loveless et al. 2009). Les analyses d'urine n'ont pas rapporté de telles variations dans l'étude subchronique de Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. (2009). Dans l'étude de toxicité chronique, les résultats manquaient de cohérence entre les sexes et ne présentaient pas de relation dose-réponse claire (Klaunig et al. 2015). Les paramètres de la fonction rénale variaient de façon non-monotone en fonction de la dose et de la durée d'exposition chez les mâles et les femelles, avec des variations observées à 26 semaines de traitement mais absentes à la 52ème semaine. Plus précisément, le volume urinaire total a augmenté à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles uniquement à 26 semaines de traitement. A la fin de la période d'administration de 52 semaines, cet effet n'était plus observé. La densité urinaire était augmenté chez les mâles à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et était similaire à celle des témoins dans le groupe recevant la dose de 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Le pH urinaire était diminué chez les mâles uniquement à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ à 26 et 52 semaines.

Sur la base des données de toxicité animale, les effets du PFHxA sur le système rénal restent incertains du fait de résultats contradictoires pour des durées et doses d'exposition similaires.

5.2.3.5. Effets sur le système endocrinien

5.2.3.5.1. Données chez l'Homme

Une étude transversale a examiné l'association entre l'exposition au PFHxA et les concentrations circulantes des hormones thyroïdiennes chez l'Homme. Elle a été jugée non informative en raison du manque de prise en compte des facteurs de confusion (Seo et al. 2018 cité dans US EPA 2023).

Une autre étude transversale conduite en population générale, en Chine, a examiné l'association entre l'exposition au PFHxA et les hormones thyroïdiennes chez l'Homme (Li et al. 2017 cité dans US EPA 2023). Elle a été considérée comme ayant un faible niveau de confiance par l'US EPA (2023) en raison de préoccupations concernant la sélection des participants, la mesure de l'effet et la prise en compte des facteurs de confusion. Chez 202 sujets de la population générale (147 femmes et 55 hommes), des modèles de régression linéaire ajustés sur l'âge et le sexe ont montré des associations entre les concentrations sériques de PFHxA (médiane = 0,01 $ng.mL^{-1}$) et des anticorps anti-thyroglobuline (β = 0,284 ; $IC_{95\%}$ = 0,144 - 0,423 ; par incrémentation d'un écart interquartile en PFHxA) et en anticorps anti-microsome (β = 0,253 ; $IC_{95\%}$ = 0,116 - 0,390 ; par incrémentation d'un écart interquartile en PFHxA).

Freire et al. ont réalisé une étude transversale s'appuyant sur une cohorte de naissance entre 2000 et 2002 en recrutant 668 paires mère-fils lors d'accouchements dans la province de Grenade, en Espagne (Freire et al. 2023). Des paires mère-fils sélectionnées de manière aléatoire dans la cohorte de base ont été contactées pour demander leur participation à différents suivis cliniques à l'âge entre 4-5 ans (n = 220 ; 32,9 %) et entre 9-11 ans (n = 300 ; 44,9 %). Les volontaires aux 2 séances de suivi (n = 269) ont été recontactés et invités à participer au suivi le plus récent à l'âge de 15-17 ans (2017-2019). *In fine*, 151 ont accepté de participer et ont bénéficié d'un bilan médical. Ce suivi comprenait des mesures anthropométriques et pubertaires, la réponse à un questionnaire et un prélèvement d'un échantillon de sang non à jeun. Cette étude a été menée auprès de 129 garçons (16,2 ± 0,42 ans) parmi les 151 garçons dont les données sur les niveaux plasmatiques de 10

PFAS, incluant le PFHxA, et en hormones thyroïdiennes étaient disponibles. L'association entre les concentrations de chaque PFAS, dont le PFHxA, et chaque paramètre thyroïdien (TT3, fT4, TSH et fT4/TSH) a été évaluée à l'aide d'une analyse de régression linéaire. Les co-variables considérées sont l'âge de l'adolescent (en années), le niveau de scolarité de la mère (primaire, secondaire ou universitaire) et la consommation de poissons (source de PFAS et d'iode). Les effets sur l'apport en iode ont été pris en compte, par stratification des modèles d'exposition en utilisant la médiane de l'apport en iode (108 $\mu g.j^{-1}$). Les associations ont été examinées après avoir exclu les garçons qui avaient déjà reçu un diagnostic de maladies thyroïdiennes (n = 3 hyperthyroïdies ; n = 2 hypothyroïdies) et/ou avaient reçu des médicaments pour la thyroïde (n = 1), sans trouver de différences majeures (résultats non présentés). La concentration plasmatique médiane de PFHxA chez les 129 adolescents était de 0,046 $\mu g.L^{-1}$ avec un taux de détection de 86,2 %. Les LOD et LOQ étaient respectivement de 0,02 $\mu g.L^{-1}$ et de 0,05 $\mu g.L^{-1}$. Aucune association n'a été observée entre la concentration plasmatique en PFHxA et la TT3, la fT4, la TSH, le rapport fT4/TSH. Lorsque les associations étaient stratifiées sur l'apport en iode (< ou > 108 $\mu g.L^{-1}$), l'association entre la concentration plasmatique en PFHxA et la TSH (pour la strate d'apport en iode > à 108 $\mu g.L^{-1}$) devenait significative avec un pourcentage de diminution de -6,02 % ($IC_{95\%}$ = -12,29 ; 0,00 ; $p < 0,05$) pour le doublement de la concentration sérique en PFHxA. Lorsque les associations étaient organisées en tertiles (T2 vs T1 : 0,07-0,17 vs <0,07 et T3 vs T1 : >0,17 vs <0,07), l'association entre la concentration plasmatique en PFHxA et la TSH (T3 vs T1 : >0,17 vs <0,07) devenait significative avec un pourcentage de diminution inter-tertile de -17,31 ($IC_{95\%}$ = -32,30 ; 1,01) ($p < 0,05$).

Toutes les études épidémiologiques ayant exploré des effets sur le système endocrinien sont transversales et ne permettent pas d'établir une inférence causale.

5.2.3.5.2. Données chez l'animal

Dans 2 études subchroniques, les poids de la thyroïde et des glandes surrénales ont été mesurés après exposition au PFHxA ou son sel de sodium (Loveless et al. 2009 ; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Bien qu'aucun effet sur le poids relatif de la thyroïde n'ait été observé à la fin de la période d'exposition de 90 jours dans l'une ou l'autre des études de toxicité subchronique, Loveless et al. ont rapporté qualitativement une augmentation du poids relatif de la thyroïde chez les rats femelles à la plus forte dose testée de sel de sodium PFHxA (500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) 30 jours après l'arrêt de l'exposition (Loveless et al. 2009). Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le poids des autres glandes endocriniennes (glandes surrénales, épididymes, testicules, utérus, ovaires, thymus) (Loveless et al. 2009 ; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009).

Trois études se sont intéressées aux changements histopathologiques dans des tissus endocriniens, notamment la thyroïde, l'hypophyse et le pancréas, chez des rongeurs exposés au PFHxA (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009; Klaunig et al. 2015) ou au sel de sodium du PFHxA (Loveless et al. 2009). Loveless et al. ont rapporté une augmentation de l'incidence de l'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes chez des rats mâles à 100 (n = 1 /10) et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (n = 2/10) et chez les femelles à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (n = 4/10) exposés au sel de sodium du PFHxA pendant 90 jours (Loveless et al. 2009). Cette hypertrophie persistait respectivement 30 et 90 jours après l'arrêt de l'exposition chez les femelles et chez les mâles. Les 2 autres études n'ont rapporté aucun effet lié au traitement sur l'histopathologie thyroïdienne à des doses jusqu'à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ après une exposition subchronique (90 jours) ou chronique (2 ans) au PFHxA (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009 ; Klaunig et al. 2015).

Chez l'animal, des modifications histopathologiques thyroïdiennes ont été observées à des doses élevées (LOAEL = 500 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} ; NOAEL = 200 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}), avec une hypertrophie persistante des cellules folliculaires (Loveless et al. 2009). A noter que l'étude 28 jours du NTP (NTP 2022) rapporte également des effets sur la thyroïde avec une diminution de la T3 et de la T4 (TT4 et fT4) chez les rats mâles à partir de 62,5 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}, sans modification de la TSH (absence de NOAEL).

5.2.3.6. Effets sur le système cardio-vasculaire

5.2.3.6.1. Données chez l'Homme

Wittkopp et al. ont réalisé une étude transversale chez des adultes sans maladies cardiovasculaires connues, afin d'examiner les associations entre les concentrations sériques de 14 PFAS, dont le PFHxA, et des tests évaluant la fonction vasculaire (Wittkopp et al. 2022). Quatre-vingt-quatorze patients adultes non-fumeurs issus des cliniques universitaires et hospitalières publiques ont été sélectionnés. Les participants ont subi un test de réactivité de l'artère brachiale et de la vitesse de l'onde de pouls, deux mesures échographiques non invasives de la fonction vasculaire. Aucune association n'a été observée entre les concentrations sériques de PFHxA et les résultats des tests de la fonction vasculaire.

Lin et al. ont réalisé une étude transversale dans le comté de Pingding, province du Shanxi, dans le nord de la Chine, afin d'étudier l'association entre les concentrations sériques de 30 PFAS, dont le PFHxA (médiane = 0,1 ng.mL^{-1}), et le risque d'hypertension artérielle chez la femme (Lin et al. 2023). Quatre-cent-cinq femmes adultes ont été recrutées selon les critères suivants : non enceintes, résidentes locales et n'ayant jamais vécu ailleurs, sans exposition professionnelle aux PFAS. Les participantes étaient considérées comme souffrant d'hypertension si la pression artérielle systolique mesurée était d'au moins 140 mmHg et/ou la pression artérielle diastolique était d'au moins 90 mmHg, ou si elles s'autodéclaraient comme hypertensives et prenaient des traitements anti-hypertenseurs. Les données ont été analysées en utilisant un modèle de régression logistique ajusté à des facteurs potentiels de confusion[45] pour identifier l'association entre les concentrations de PFAS et l'hypertension. Cette étude rapporte une association positive entre l'hypertension et un doublement de la concentration en PFHxA (OR = 1,54 ; $IC_{95\%}$ = 1,25 - 1,89).

Les effets cardiovasculaires ont fait l'objet de 2 études épidémiologiques transversales ne permettant pas d'établir une inférence causale.

5.2.3.6.2. Données chez l'animal

Aucune étude à long terme portant sur des effets concernant le système cardio-vasculaire n'a été identifiée chez l'animal.

5.2.3.7. Effets immunologiques

5.2.3.7.1. Données chez l'Homme

Deux études épidémiologiques transversales ont examiné les effets du PFHxA sur le système immunitaire. Dong et al. n'ont trouvé aucune association entre la concentration sérique de PFHxA et le diagnostic d'asthme, la gravité de l'asthme ou les niveaux d'IgE totales chez les enfants (Dong et al. 2013 cité dans ATSDR 2021). Qin et al. n'ont pas trouvé d'association

[45] Toutes les associations ont été ajustées en fonction de l'âge, de l'IMC, du niveau d'éducation, du tabagisme, de l'exercice physique et de la consommation de poissons.

entre les niveaux sériques de PFHxA et le risque d'asthme chez les enfants (Qin et al. 2017 cité dans ATSDR 2021).

Ji et al. 2021 ont étudié l'association entre l'exposition à 12 PFAS, dont le PFHxA, estimée par la mesure de leurs concentrations dans les urines et la susceptibilité d'être infecté par le virus de la Covid-19 (Ji et al. 2021). Quatre-vingts cas prévalents de Covid-19 ont été comparés à 80 sujets indemnes de l'infection. Le taux de détection du PFHxA était inférieur à 5 % autant chez les cas que chez les témoins. Une analyse par régression logistique avec la variable d'exposition classée de manière dichotomique (exposé *versus* non exposé) n'a pas montré d'association entre l'exposition au PFHxA et la susceptibilité d'être infecté par le Covid 19.

Kaur et al. 2023 ont réalisé une étude transversale pour caractériser la relation entre les concentrations plasmatiques de 16 PFAS, dont le PFHxA (médiane : 0,23 $ng.mL^{-1}$), et les niveaux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 (protéine anti-spike) chez 72 femmes enceintes (Kaur et al. 2023). A l'aide d'un modèle ajusté de régression linéaire et sans apporter de correction pour comparaisons multiples, les auteurs ont observé une association négative entre la concentration plasmatique en PFHxA et le titre d'anticorps anti-SARS-CoV-2 (β = - 0,54, $IC_{95\%}$ = -1,04 ; - 0,04).

Les quatre études épidémiologiques portant sur les effets immunologiques n'ont pas montré d'association ou étaient transversales ne permettant donc pas d'établir une inférence causale.

5.2.3.7.2. Données chez l'animal

Aucune étude d'exposition à long terme portant sur des effets immunologiques n'a été identifiée chez l'animal.

5.2.3.8. Maladies métaboliques

5.2.3.8.1. Données chez l'Homme

Duan et al. 2021 ont réalisé une étude cas-témoin pour étudier les associations entre les concentrations sériques de 14 PFAS, dont le PFHxA (médiane = 0,20 $ng.mL^{-1}$), et le risque de diabète de type 2 (Duan et al. 2021). Les cas de diabète de type 2 (n = 252) et les témoins (n = 252) ont été classés en fonction de leur glycémie à jeun et leur taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Des modèles de régression logistique ajustés sur des facteurs de confusion[46], mais sans corrections pour comparaisons multiples, ont été utilisés pour estimer les associations entre l'exposition au PFHxA et le risque de survenue de diabète de type 2. Les données d'exposition au PFHxA ont été soit exprimées en tant que variable continue en log soit classées en tertiles, en fonction de la distribution de leurs concentrations. Les auteurs rapportent un effet protecteur ajusté pour le diabète de type 2 mellitus (1er tertile : OR = $1,74.10^{-5}$; $IC_{95\%}$ = $1,15.10^{-6}$ - $2,63.10^{-4}$ par log de PFHxA ; 2d tertile : OR = $5,86.10^{-3}$; $IC_{95\%}$ = $7,71.10^{-4}$ - $4,44.10^{-2}$ et 3ème tertile : OR = $3,28.10^{-5}$; $IC_{95\%}$ = $2,44.10^{-6}$ - $4,41.10^{-4}$).

L'étude de Zhang et al. est une étude cas-témoins menée chez des femmes enceintes, en Chine, afin d'étudier les associations entre le risque de diabète gestationnel et l'exposition à 17 PFAS évaluée par leur concentration mesurée dans le sérum au cours du premier trimestre de grossesse (dont celle du PFHxA : 0,07 $ng.mL^{-1}$ chez les cas et 0,06 $ng.mL^{-1}$ chez les témoins) (Zhang et al. 2023). Les femmes enceintes éligibles (sans antécédent de maladies

[46] Ajustement en fonction de l'âge (continu), de l'IMC (continu), du sexe (catégoriel), du niveau d'éducation (catégoriel), du statut tabagique (catégoriel), de la consommation d'alcool (catégoriel), de la tension artérielle (catégoriel), de l'exercice physique (catégoriel) et des antécédents familiaux de diabète (catégoriel).

chroniques) ont été dépistées pour le diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines de gestation. Cent-trente-cinq cas de diabète gestationnel ont été comparés à 69 témoins sans diabète gestationnel. Une régression logistique ajustée sur des facteurs de confusion a été réalisée et aucune association n'a été observée entre l'exposition au PFHxA et le risque de survenue d'un diabète gestationnel.

Les deux études cas-témoins disponibles n'ont pas permis de montrer d'association entre l'exposition au PFHxA et le diabète de type 2 ou le diabète gestationnel.

5.2.3.8.2. Données chez l'animal

Aucune étude d'exposition à long terme portant sur des effets spécifiques sur le métabolisme n'a été identifiée.

5.2.4. Toxicité sur la reproduction et le développement

5.2.4.1. Fertilité

5.2.4.1.1. Données chez l'Homme

Une étude transversale réalisée parmi 103 hommes consultant une clinique d'infertilité a analysé le lien potentiel entre l'exposition à 9 PFAS, dont le PFHxA, et certaines caractéristiques du sperme (mobilité et concentration des spermatozoïdes) (Song et al. 2018). La concentration en PFHxA a été mesurée dans le sang (sans autre précision) (médiane = 3,0 $ng.mL^{-1}$) et dans le liquide séminal (médiane = 1,7 $ng.mL^{-1}$). Le traitement de données s'est basé sur des simples corrélations non paramétriques. Une corrélation négative a été observée entre la concentration de PFHxA dans le liquide séminal et la mobilité des spermatozoïdes (*rho* = – 0,349 ; $p < 0,01$).

Une seconde étude transversale a examiné les associations entre la concentration sérique de 9 PFAS, dont le PFHxA, et celles des hormones de la reproduction dans une population de 225 adolescents en bonne santé (102 garçons et 123 filles) âgés de 13 à 15 ans en 2009-2010 à Taïwan (Zhou et al. 2016 cité dans US EPA 2023). Les auteurs n'ont observé aucune association entre les concentrations sériques de PFHxA et celles de la testostérone et de l'œstradiol. Cependant, lorsque les données ont été stratifiées par sexe, une association négative entre les concentrations sériques de testostérone et en PFHxA (Modèle ajusté : $\beta = -0,31$; $IC_{95\%} = -0,59, -0,02$) a été trouvée chez les garçons.

Zhan et al. ont réalisé une étude cas–témoins hospitalière (n = 366 et 577 respectivement) parmi une population de femmes consultant pour infertilité du couple, pour explorer l'association entre la concentration plasmatique de 23 PFAS, dont le PFHxA (médiane = 0,01 $ng.mL^{-1}$ chez les témoins et 0,02 $ng.mL^{-1}$ chez les cas), et le risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques (Zhan et al. 2023). Les témoins ont été recrutés parmi les couples dont l'infertilité était liée au partenaire masculin. Utilisant une régression logistique ajustée sur des facteurs de confusion potentiels[47] mais sans aucune correction pour comparaisons multiples, les auteurs ont observé une association positive entre l'exposition au PFHxA et le risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques (OR = 1,21 ; $IC_{95\%}$ = 1,06 ; 1,39).

[47] Ajustement en fonction de l'âge, de l'IMC, du revenu annuel du ménage, du niveau d'éducation, du lieu d'étude, de l'âge à la ménarche et du volume menstruel.

Rodriguez-Carrillo et al. ont réalisé une étude transversale visant à examiner l'association entre les concentrations sériques de 12 PFAS dont le PFHxA (médiane = 0,08 µg.L^{-1} chez les garçons et 0,07 µg.L^{-1} chez les filles), et les concentrations circulantes de kisspeptine-54 et des hormones de la reproduction chez des 733 adolescents belges dont 406 filles et 327 garçons (Rodríguez-Carrillo et al. 2023). Les concentrations sériques d'hormone folliculo-stimulante (FSH), de la testostérone totale, d'œstradiol et de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) ont été mesurées par des procédures immunologiques. Le PFHxA était associé à une concentration sérique de FSH plus faible chez les garçons de 24,72 ($IC_{95\%}$ = -41,74 ; -2,72), exprimée comme un pourcentage de changement pour chaque incrément d'une unité de log de la concentration sérique de PFHxA. Celle-ci était associée à une concentration circulante de kisspeptine-54 plus faible chez les filles de -3,33 ($IC_{95\%}$ = -7 ; -0,49), exprimée comme un pourcentage de changement pour chaque incrément d'une unité de log de l'exposition en PFHxA.

Dans une étude transversale, Björvang et al. ont étudié les associations entre la concentration sérique de 9 PFAS, dont le PFHxA (médiane = 0,13 µg.L^{-1}), et la réserve ovarienne chez 59 femmes enceintes subissant une césarienne (Björvang et al. 2021). Le dosage de l'hormone anti-müllerienne sérique et la densité de follicules primordiaux (par analyse histologique de biopsies du cortex ovarien) ont été employés comme indicateurs de la réserve ovarienne. A l'aide de modèles ajustés de régression linéaire, aucune association n'a été observée entre la concentration sérique en PFHxA et la concentration plasmatique d'hormone anti-müllerienne ou la densité folliculaire.

Tian et al. ont réalisé une étude cas-témoins chez des femmes consultant pour infertilité du couple au Centre de médecine de la reproduction de l'hôpital de l'université de Pékin afin d'examiner l'association entre les concentrations de 9 PFAS, dont le PFHxA, dans le liquide folliculaire (médiane = 0,050 ng.mL^{-1} chez les cas et 0,036 ng.mL^{-1} chez les témoins) et la réserve ovarienne (Tian et al. 2023). Au total, 150 participantes, dont 64 cas (atteints de diminution de la réserve ovarienne) et 86 témoins, ont été incluses dans cette étude. Les diagnostics de diminution de la réserve ovarienne ont été établis sur la base du nombre total de follicules antraux bilatéraux ≤ 7, de la concentration sérique d'AMH ≤ 1,1 ng.mL^{-1} et de la concentration sérique basale de FSH ≥ 10 UI.L^{-1}, le deuxième ou le troisième jour du cycle menstruel. Les témoins étaient des femmes avec une réserve ovarienne normale et dont l'infertilité du couple était d'origine masculine. Les ovocytes ont été prélevés par ponction sous guidage échographique à l'aide d'une aiguille d'aspiration. Le liquide folliculaire a été collecté en utilisant une aspiration folliculaire sous contrôle échographique. Des régressions logistiques, avec ajustement sur des facteurs de confusion potentiels, mais sans correction pour comparaisons multiples, ont été réalisées pour étudier l'association entre l'exposition au PFHxA et le risque d'une diminution de la réserve ovarienne. Un risque augmenté de réserve ovarienne faible a été observé chez les patientes présentant une concentration folliculaire en PFHxA supérieure à la médiane comparée aux patientes ayant une concentration folliculaire en dessous de la médiane (OR = 1,84 ; $IC_{95\%}$ = 1,08 – 3,86).

Les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure sur un lien entre des effets sur la fertilité et l'exposition au PFHxA, soit parce qu'elles sont transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale, soit parce qu'elles n'ont pas fait l'objet de corrections pour comparaisons multiples, soit encore parce qu'elles ne montraient pas d'association.

5.2.4.1.2. Données chez l'animal

Les données issues de l'étude du NTP de 28 jours exposant des rats à des doses de 0 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (NTP 2022) comprenaient l'examen du sperme (mesure de la réserve épididymaire, de la motilité spermatique et le comptage des spermatozoïdes et des spermatides), la mesure du poids absolu de la queue des épididymes, des épididymes, et des testicules pour évaluer les effets potentiels sur la reproduction chez les mâles. Aucune variation du poids absolu de la queue des épididymes, des épididymes et des testicules n'a été observée. Une diminution du nombre des spermatozoïdes dans la queue des épididymes a été observée dans le groupe recevant la dose de 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Dans son rapport, l'US EPA souligne l'importance de ces effets qui ont été observés malgré la courte durée d'exposition de l'étude du NTP qui n'englobe pas un cycle de spermatogenèse complet de 6 semaines chez les rats.

Loveless et al. ont réalisé plusieurs schémas expérimentaux dont une étude sur la reproduction sur une génération chez le rat, conformément aux lignes directrices OCDE 415 (Loveless et al. 2009). Dans cette étude, des femelles (n = 20/dose) ont été exposées par gavage à 0, 20, 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de sel sodique de PFHxA pendant environ 70 jours avant la cohabitation, pendant la gestation et la lactation pour un total d'environ 126 jours. Les mâles (n = 20/dose) de la génération parent ont été exposés par gavage 110 jours. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée chez les mâles ou les femelles, quelle que soit la dose testée. Les signes cliniques de toxicité comprenaient une peau/fourrure tachée chez les mâles et les femelles à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Des effets ont été observées chez les parents, notamment :

- une diminution du poids des mâles à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ associée à une diminution du gain de poids corporel global de 12 et 29 %, respectivement, par rapport au groupe témoin ;
- une diminution du gain de poids corporel maternel moyen à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant la première semaine de gestation, mais pas les semaines suivantes ;
- une augmentation du gain de poids corporel pendant la période de lactation à t 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (augmentation de poids de 25 g respectivement vs 5 g dans le groupe témoin) alors qu'une réduction du gain de poids corporel était attendue selon les auteurs.

Aucun effet associé au traitement par PFHxA n'a été observé sur l'accouplement, la fertilité, la durée de la gestation, le nombre de sites d'implantation, la cyclicité œstrale, les paramètres du sperme, la taille de la portée, le sex-ratio, les observations cliniques des petits, la survie des petits ou les repères de développement des adultes F1, à aucune des doses testées. Le gain de poids corporel global du jour 0 au jour 39 chez les adultes F1 (après le sevrage) était comparable chez les 2 sexes quelle que soit la dose. Aucun changement de poids des organes n'a été observé chez les mâles et femelles adultes F1, ni aucun résultat macroscopique ou pathologique chez les animaux désignés pour l'évaluation de la reproduction.

Trois études chez le rat exposé par gavage (durée d'exposition de 28 ou 90 jours) ont évalué les effets du PFHxA ou de son sel sodique sur le poids des testicules (Loveless et al. 2009; NTP 2022; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Deux études ont rapporté une augmentation du poids relatif (mais pas du poids absolu) des testicules chez les rats exposés à 1000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 28 jours (NTP 2022) ou à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pendant 90 jours (Loveless et al. 2009). Aucun effet lié au traitement sur le poids des organes reproducteurs mâles n'a été signalé (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). Aucun changement sur le système reproducteur femelles n'a été rapporté dans les études 28 ou 90 jours (Loveless et

al. 2009; Klaunig et al. 2015; Iwai et Hoberman 2014; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009).

Sur la base des études de toxicité chez le rat, il n'a pas été identifié d'effet sur la fertilité.

5.2.4.2. Toxicité sur le développement

5.2.4.2.1. Données chez l'Homme

Une étude a examiné les associations entre l'exposition *in utero* au PFHxA et les effets sur le développement, en particulier la taille à la naissance et la croissance postnatale, avec un suivi jusqu'à 5 mois après la naissance (Jin et al., 2020 citée dans US EPA 2023). D'après l'US EPA, cette étude a été jugée peu informative et n'a pas été retenue en raison du manque de prise en compte de facteurs de confusion.

Dans une étude transversale, Zheng et al. 2024 ont examiné l'association entre la concentration sérique maternelle durant la grossesse de 27 PFAS, dont le PFHxA (médiane = 0,14 $ng.mL^{-1}$), issus d'échantillons conservés pendant 60 ans et leurs issus de grossesse associés (Zheng et al. 2024). Quatre-vingt-dix-sept femmes ont été sélectionnées pour une étude pilote, en stratifiant les données par années de recrutement (n = 28 pour 1960-61 ; n = 38 pour 1962-63 et n = 31 pour 1964-66). Des modèles de régression linéaire multiple ajustés sur des facteurs de confusion[48] ont été utilisés pour analyser les associations entre les expositions aux PFAS pendant la grossesse et les issues défavorables de la grossesse (poids de naissance en kg, taille à la naissance en cm et indice pondéral[49]). Les résultats montrent une association négative entre l'indice pondéral du nourrisson et la concentration sérique de PFHxA (β = -0,148).

Dans une étude cas-témoin, nichée dans la cohorte Maoming, Yu et al. ont étudié l'association entre l'exposition à 7 PFAS, dont le PFHxA (médiane = 0,02 $ng.mL^{-1}$), et le risque de naissance prématurée (Yu et al. 2022). Au total, 355 naissances prématurées et 481 naissances à terme appariées sur le jour de naissance ont été sélectionnées. L'âge gestationnel a été estimé par des obstétriciens en utilisant la date des dernières règles autodéclarée par chaque participante. La naissance prématurée a été définie comme un âge gestationnel < 37 semaines à l'accouchement. Des prélèvements de sang veineux chez les femmes et leurs partenaires masculins au cours du troisième trimestre de grossesse ont été réalisés ainsi que des prélèvements de sang au cordon ombilical à l'accouchement. Les associations entre l'exposition au PFHxA (en quartiles) et le risque de naissance prématurée ont été estimées à l'aide d'une régression linéaire généralisée à effets mixtes ajustée sur des facteurs de confusion[50], mais sans correction pour comparaisons multiples. Les résultats ont montré une association positive entre le risque de naissance prématurée et les concentrations sériques de PFHxA (4ème quartile) chez les pères (OR = 1,37 ; $IC_{95\%}$ = 1,24 - 1,51) et les nourrissons (OR = 1,46 ; $IC_{95\%}$ = 1,32 - 1,62). Mais aucune association n'a été observée entre le risque de naissance prématurée et les concentrations sériques de PFHxA chez les mères.

48 Ajusté en fonction de l'âge maternel au moment de la grossesse, de l'évolution du poids en livres pendant la grossesse, de la durée de la gestation en jours, de l'état matrimonial, de la parité, du nombre de cigarettes fumées par jour pendant la grossesse, de l'indice socioéconomique familial, de l'origine ethnique, de l'année du prélèvement sanguin et du sexe de l'enfant.

49 Calculé sur la base de 100*poids à la naissance (en grammes) / taille à la naissance (en cm)

50 Ajusté en fonction de l'âge paternel, de l'IMC, du tabagisme actif, de la consommation d'alcool pendant la grossesse, du sexe du nourrisson, du revenu familial, de la consommation de fruits de mer et de la parité, en fonction de l'âge maternel, de l'IMC, de l'exposition à la fumée de tabac ambiante, de la consommation d'alcool pendant la grossesse, du sexe du nourrisson, du revenu familial, de la parité maternelle, du diabète gestationnel et de l'hypertension.

Dans une étude de cohorte prospective, Li et al. ont étudié 718 couples mère-enfant pour examiner l'impact de 17 PFAS mesurés dans le sérum maternel, dont le PFHxA (médiane = 0,03 $ng.mL^{-1}$), sur les issues de la grossesse, la croissance postnatale et le développement neurologique de l'enfant (Li et al. 2023). Le prélèvement de sang a été effectué au cours du troisième trimestre de grossesse. Le suivi des nourrissons a été effectué à l'âge de 3, 6, 12, 18, 24 et 36 mois et tous les sujets ont eu au moins une visite. Le développement neurocomportemental des enfants a été évalué à chaque visite à l'aide du questionnaire sur les âges et les stades 3e édition (ASQ-3). L'ASQ-3 est un test de dépistage rempli par les parents/autres personnes soignantes conçu pour identifier les enfants (âgés de 2 à 66 mois) à risque de retard de développement neurocomportemental, qui évalue la communication, la motricité globale, la motricité fine, la capacité de résolution de problèmes et les compétences personnelles-sociales. Utilisant une modélisation des trajectoires de développement neurocomportemental basée sur les scores obtenus à chaque visite de suivi, les auteurs ont classé les enfants selon 2 trajectoires, l'une élevée et l'autre basse. Aucune association n'a été observée entre l'exposition au PFHxA et les trajectoires de développement en utilisant une régression logistique ajustée à des facteurs de confusion potentiels [51].

Les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure sur un lien entre un risque de naissance prématurée ou les issues de grossesses et l'exposition au PFHxA soit parce qu'elles sont transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale, soit parce qu'elles n'ont pas fait l'objet de corrections pour comparaisons multiples, soit encore parce qu'elles ne montraient pas d'association.

5.2.4.2.2. Données chez l'animal

Loveless et al. ont conduit une étude sur la reproduction sur une génération et une étude sur le développement (Loveless et al. 2009). Dans l'étude sur la reproduction sur une génération (OCDE 415), des rats femelles (n = 20/dose) ont été exposés par gavage à 0, 20, 100 et 500 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ du sel sodique de PFHxA pendant environ 70 jours avant la cohabitation, pendant la gestation et la lactation pour un total d'environ 126 jours. Les mâles (n = 20/dose) de la génération parent ont été exposés par gavage sur une durée de 110 jours. Aucun effet associé au traitement par PFHxA n'a été observé sur les petits, la survie des petits ou les repères de développement des adultes F1 quelle que soit la dose testée. Une diminution du poids moyen des petits à PND0, 7, 14 et 21 a été observée à 500 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ (17 à 18 % pendant la lactation).

Dans une étude sur le développement (OCDE 414) décrite dans la même publication, 22 rates par groupe ont reçu par gavage une dose quotidienne de 0, 20, 100 ou 500 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ de GD6 à 20 (Loveless et al. 2009). Les observations en cours de vie ont été enregistrées et les rats sacrifiés à GD21. Toutes les mères ont subi un examen anatomo-pathologique macroscopique et les fœtus ont été retirés de l'utérus par césarienne. Les fœtus ont été pesés, sexés, puis examinés pour détecter d'éventuelles altérations morphologiques externes et squelettiques, et environ 50 % des fœtus ont été examinés pour des examens des tissus mous, des viscères et de la tête. Les auteurs n'ont observé aucun décès associé au traitement par du sel sodique de PFHxA et n'ont pas constaté d'anomalies macroscopiques *post-mortem*, chez les mères, quelle que soit la dose. Une toxicité maternelle s'est produite à 500 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ et consistait en des réductions du gain de poids total du GD6 au 21 et du gain net global (gain de poids corporel (GD6-21) moins le produit de conception le jour 21) qui étaient respectivement de 19 % et 26 % inférieurs à ceux du groupe témoin. La toxicité

51 Ajusté en fonction de l'âge maternel, de l'âge gestationnel, de l'IMC avant la grossesse, du niveau d'éducation de la mère, de la parité, du revenu familial, du tabagisme pendant la grossesse, de la consommation d'alcool et du sexe de l'enfant.

développementale était limitée à une diminution d'environ 10 % du poids fœtal à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Dans une étude combinée de toxicité sur la reproduction et le développement (Charles River 2011, cité dans Anses 2017), le PFHxA a été administré par gavage à des souris Crl:CD1 gestantes (n = 20/dose) aux doses de 0, 100, 350 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de GD6 à 18. Les mères ont été sacrifiées 20 jours après la mise bas, et les F1 sélectionnés 41 jours après. Chez les mères, il a été observé un léger excès de salivation à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (n = 3), et un excès léger à modéré à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (n = 6). Il a également été observé une diminution du gain de poids durant la lactation à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (64,4 % de la valeur du groupe contrôle). A 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, une augmentation du nombre de mort-nés a été rapportée. Les indices de viabilité étaient diminués au jour 7 à 350 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (au jour 4 également pour ce groupe). Des retards de développement ont été mis en évidence dès 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, avec un retard significatif du jour auquel 50 % des animaux avaient ouvert leurs yeux à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, et une diminution du pourcentage de petits par portée avec les yeux ouverts à PND14 à 350 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Enfin, le poids terminal des femelles de la génération F1 était diminué à 350 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, et le poids relatif du foie était diminué chez les mâles à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Dans une autre étude de 28 jours, aucune altération de la durée de la gestation n'a été observée chez les rats ayant reçu 315 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFHxA (Kirkpatrick 2005). Cette étude n'a pas non plus constaté de signe clinique, ni d'altération de la survie ou des repères de développement des petits entre PND1 et PND4. Aucune altération de la taille de la portée, de la survie des petits ou du poids corporel des petits et aucune apparition de malformations internes n'ont été observées chez la progéniture de rats ayant reçu 315 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ avant l'accouplement jusqu'au 4ème jour de lactation.

Sur la base des études de toxicité animale sur le développement chez le rat et la souris, le GT identifie comme effet néfaste la diminution du poids des petits à PND0, avec un LOAEL à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un NOAEL à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ à partir de l'étude de Loveless et al. (2009).

5.2.5. Génotoxicité

Les effets génotoxiques du PFHxA ont été évalués dans plusieurs systèmes cellulaires de mammifères et chez les procaryotes *in vitro* (Eriksen et al. 2010 ; Nobels et al. 2010 cités dans US EPA 2023 ; Loveless et al. 2009). Ces tests avec le sel sodique du PFHxA se sont avérés négatifs pour la mutagénicité dans la souche WP2uvrA *d'Escherichia coli* et les souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de *Salmonella typhimurium* en présence et en absence d'activation métabolique exogène S9 (Loveless et al. 2009). Dans les cellules de mammifères *in vitro*, le PFHxA n'a pas généré d'espèces réactives de l'oxygène, ni de dommages oxydants sur l'ADN dans la lignée cellulaire d'hépatocarcinome humain HepG2 (Eriksen et al. 2010 cité dans US EPA 2023). Enfin, le sel sodique du PFHxA n'a pas induit d'aberration chromosomique dans les lymphocytes du sang périphérique humain en présence et en l'absence d'activation métabolique exogène (Loveless et al. 2009).

Dans l'étude du NTP, le PFHxA était négatif dans les tests de mutagénicité bactérienne sans et avec 10 % d'activateur métabolique issu de foie de rat. Il a été testé à des doses allant jusqu'à 750 µg/plaque sur des souches TA100 et TA98 de *Salmonella typhimurium* et jusqu'à 2000 µg/plaque sur la souche *Escherichia coli* en l'absence d'activation métabolique. Avec activation métabolique, toutes les souches ont été testées jusqu'à la limite de test de 10 000 µg/plaque (NTP 2022).

In vivo, le test du micronoyau sur érythrocytes circulants chez le rat mâle et femelle suite à un gavage 2 fois par jour aux doses de 31,3 à 500 mg.kg^{-1} était négatif pour le PFHxA (NTP 2022).

Sur la base des résultats de ces études disponibles *in vitro* et *in vivo*, le GT conclut à une absence de potentiel génotoxique du PFHxA.

5.2.6. Cancérogénicité

5.2.6.1. Données chez l'Homme

Velarde et al. ont mené une étude cas-témoin incluant 150 femmes originaires des Philippines (75 cas de cancer du sein et 75 témoins) (Velarde et al. 2022). Les cas, âgés de 18 à 59 ans, confirmés histologiquement, ont été recrutés dans un centre spécialisé dans le cancer du sein. Les témoins étaient composés de femmes en bonne santé, également âgées de 18 à 59 ans, sans diagnostic préalable de cancer et sans antécédents familiaux de cancer du sein, des ovaires et de l'endomètre chez des parents au premier degré. Des prélèvements sanguins et des échantillons d'urine ont été réalisés sur toutes les participantes. Vingt-et-un PFAS, incluant le PFHxA, ont été mesurés dans le sang (sans plus de précision). Les données ont fait l'objet d'une régression logistique ajustée à des facteurs potentiels de confusion[52] et aucune association entre l'exposition au PFHxA et le risque de cancer du sein n'a été observée (Velarde et al. 2022).

Sur la base d'une étude épidémiologique cas-témoins impliquant de faibles effectifs, il n'a pas été identifié d'association entre l'exposition au PFHxA et la survenue de cancers du sein.

5.2.6.2. Données chez l'animal

Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs, quel qu'en soit le type et tous types confondus, n'a été observée chez les mâles et les femelles, à toutes les doses, dans l'étude par exposition chronique de 2 ans par gavage chez des rats (Klaunig et al. 2015).
La seule étude de toxicité chronique chez le rat n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de tumeurs, quel qu'en soit le type et tous types confondus.

5.2.7. Populations sensibles

Aucune donnée n'existe à ce jour permettant d'identifier d'éventuelles populations sensibles au PFHxA.

5.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFHXA

Six organismes nationaux et internationaux (Anses, US EPA, MDH, Michigan (MPART), TCEQ, OEHHA) ont proposé des VTR à seuil pour des expositions long terme par voie orale (Tableau 28).

En **2017, l'Anses** a élaboré une VTR de 0,32 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} (320 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}) fondée sur des effets rénaux (augmentation de l'incidence de la dégénérescence tubulaire rénale et de la nécrose papillaire rénale) observés dans l'étude de Klaunig et al. (2015) (Anses 2017). Cette

52 Ajusté sur l'âge, région de résidence, situation professionnelle et revenu mensuel.

étude clé retenue est la seule étude disponible pour une exposition chronique (2 ans). Il faut noter qu'un nombre important d'animaux sont morts avant la fin de l'étude, indépendamment des effets toxiques du PFHxA selon les auteurs. Du fait de l'absence d'une relation dose-réponse (effet apparaissant à la plus forte dose : LOAEL = 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), une BMD n'a pas pu être construite. En conséquence, le PoD retenu est un NOAEL de 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Un ajustement allométrique[53] a été réalisé afin de calculer une dose équivalente chez l'Homme de 7,91 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($NOAEL_{HED}$). Un FI global de 25 a été appliqué au $NOAEL_{HED}$: 2,5 pour la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}), 10 par défaut pour la variabilité interindividuelle (FI_H), 1 pour le $FI_{L/B}$ puisque le PoD est un NOAEL, 1 pour le FI_S puisque l'étude retenue est une étude chronique (FI_S) et 1 pour le facteur en lien avec le manque de données (FI_D) considérant que les données toxicologiques disponibles sont suffisantes pour évaluer la toxicologie du PFHxA.

En **2019**, l'**état du Michigan** a élaboré une VTR de 83 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ fondée sur l'augmentation de l'incidence de la dégénérescence tubulaire rénale et de la nécrose papillaire rénale observées suite à une exposition chronique de 104 semaines par gavage au PFHxA chez des rats Crl:CD mâles à des doses de 0, 2,5, 15 et 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et chez des femelles Crl:CD à des doses de 0, 5, 30 et 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Klaunig et al. 2015). Un PoD de 90,4 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($BMDL_{10}$) a été déterminé par modélisation à l'aide du logiciel BMDS de l'US EPA (version 2.7) de la relation dose-réponse entre la dose d'exposition par voie orale en mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de PFHxA et l'incidence combinée de la dégénérescence tubulaire et de la nécrose papillaire rénale chez les femelles. Cette modélisation a permis de calculer une BMDL de 90,4 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ associée à une augmentation de la réponse de 10% (BMR). Un ajustement allométrique a été appliqué à ce PoD en le multipliant par 3,65 ($[80\ kg/0,45\ kg]^{0,25}$) pour obtenir une dose équivalente chez l'Homme de 24,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Un FI global de 300 a été appliqué à cette valeur : 3 ($\sqrt{10}$) pour la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}), 10 par défaut pour la variabilité interindividuelle (FI_H) et 10 pour tenir compte du manque de données (manque de données sur la toxicité chronique et sur la toxicité sur le développement, la thyroïde et le système immunitaire).

En **2021,** le **MDH** a élaboré une VTR moyen terme de 0,15 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ fondée sur une augmentation de l'incidence de la dégénérescence de l'épithélium nasal observée suite à une exposition subchronique de 90 jours par gavage chez des rats SD mâles et femelles à des doses de 0, 20, 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Loveless et al. 2009). Cette modélisation (logiciel non précisé) de la relation dose-réponse entre la dose d'exposition par voie orale et l'incidence de la dégénérescence de l'épithélium nasal a permis de calculer une BMDL de 22,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ associée à une augmentation de la réponse de 10% (BMR). Un facteur d'ajustement dosimétrique de 0,0020 correspondant au ratio $t_{1/2rat\ mâle}/t_{1/2Homme}$ = 1,5 h/768 h (Gannon et al. 2011 ; Russell, Nilsson, et Buck 2013), et ainsi obtenir une dose équivalente chez l'Homme de 0,045 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Un FI global de 300 a été appliqué à cette valeur : 3 pour la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}), 10 par défaut pour la variabilité interindividuelle (FI_H) et 10 pour tenir compte des données manquantes (manque d'étude sur 2 générations, de données sur le dosage des hormones thyroïdiennes et sur le neurodéveloppement chez la descendance dans une étude sur la reproduction et le développement, d'étude en immunotoxicologie, et de données sur le poids corporel de la descendance exposée à une dose proche du PoD).

[53] Dose équivalente humaine = Dose animal x $(Poids_{animal}/Poids_{Homme})^{1/4}$

En **2023,** le **TCEQ** a adopté la RfD dérivée à partir de l'étude de Loveless et al. (2009) par l'US EPA dans son rapport provisoire (draft-2022). La RfD proposée de 0,5 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est fondée sur la diminution du poids corporel de la progéniture à PND0 chez les femelles exposées au sel sodique du PFHxA de GD6 à GD20. La relation dose-réponse entre la diminution du poids de la progéniture et la dose du sel sodique du PFHxA a été modélisée à l'aide du logiciel BMDS de l'US EPA. Cette modélisation a permis de calculer une $BMDL_{5RD}$ de 10,62 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ associée à une augmentation de la réponse prise comme une variation de la moyenne du contrôle moins 5 fois la valeur de la moyenne à la dose zéro (BMR = 5RD). Un ajustement allométrique a été réalisé en multipliant le PoD par le rapport des clairances entre l'animal et l'Homme et en multipliant par un facteur de normalisation pour convertir le sel en acide libre (poids moléculaire $_{\text{acide libre}}$/poids moléculaire $_{\text{sel de sodium}}$) aboutissant à un PoD_{HED} de 0,048 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Un FI global de 100 a été appliqué à cette valeur : 3 pour la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (FI_{A-TD}), 10 par défaut pour la variabilité interindividuelle (FI_H) et 3 pour le manque de données (FI_D).

En **2023,** l'**US EPA** a établi une RfD pour des expositions chronique et subchronique de 0,5 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour le PFHxA, basée sur l'étude de Loveless et al. (2009) (US EPA 2023). Les données disponibles indiquent que l'exposition par voie orale au PFHxA est susceptible d'entraîner des effets néfastes sur le foie, le développement, les reins, le système immunitaire, le système nerveux, le système hématopoïétique, et le système endocrinien chez l'Homme compte tenu des conditions d'exposition au PFHxA et sur la base d'études de toxicité animale (Iwai et Hoberman 2014; Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009; NTP 2022; Loveless et al. 2009; Klaunig et al. 2015). L'US EPA a fait une évaluation du poids des preuves par type d'effet. Pour ce faire, l'US EPA a dans un premier temps attribué des niveaux de confiance à toutes les études (fort, moyen, faible, non informatif). Puis, l'US EPA a évalué l'ensemble des données humaines d'une part et animales d'autre part, en considérant les effets observés et la plausibilité biologique de la responsabilité de l'exposition au PFHxA, à partir des données mécanistiques, afin d'attribuer un niveau de preuve (robuste, modéré, faible, indéterminé, preuve irréfutable de l'absence d'effet). Enfin, l'US EPA a proposé un niveau de preuve intégrant l'ensemble des données (probable, suspecté, inadéquat, probable absence d'effet). L'US EPA a conclu à des niveaux de preuve : inadéquat pour les effets sur les reins, la reproduction, le système immunitaire et probable pour les effets hépatiques, hématopoïétiques, endocriniens (thyroïde) et sur le développement. Les effets avec un niveau de preuve probable ont été retenus comme effet critique potentiel ceux-ci présentant un niveau de preuve suffisant pour la dérivation de RfD spécifiques d'organe (os RfD) (Tableau 19).

Tableau 19 : Effets considérés pour la modélisation de la relation dose-réponse et la dérivation de PoD (US EPA 2023)

Effet critique	Durée d'exposition	Espèces, sexes	Dérivation d'un POD[a]	Référence[b]
FOIE				
↗ poids relatif du foie	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009
	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Loveless et al. (2009)
Hypertrophie hépatocytaire	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009
	Subchronique (90 jours)	Rat	Oui	Loveless et al. (2009)
Nécrose hépatocytaire	Chronique (2 ans)	Rat femelle	Oui	Klaunig et al. (2015)
SYSTEME HEMATOPOIETIQUE				
↘ protéines sanguines (protéines totales et bilirubine)	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009
	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Loveless et al. (2009)
	Chronique (2 ans)	Rat femelle	Non	Klaunig et al. (2015)
↘ Hématocrite	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009
	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Loveless et al. (2009)
	Chronique (2 ans)	Rat femelle	Non	Klaunig et al. (2015)
↘ concentration en hémoglobine	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009
	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Loveless et al. (2009)
	Chronique (2 ans)	Rat femelle	Oui	Klaunig et al. (2015)
	Chronique (2 ans)	Rat mâle	Non	Klaunig et al. (2015)
↘ nombre des hématies	Subchronique (90 jours)	Rat	Oui	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009
	Subchronique (90 jours)	Rat	Oui	Loveless et al. (2009)
	Chronique (2 ans)	Rat femelle	Oui	Klaunig et al. (2015)
↗ nombre des réticulocytes	Subchronique (90 jours)	Rat femelle	Non	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009
	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Loveless et al. (2009)
	Chronique (2 ans)	Rat	Non	Klaunig et al. (2015)
DEVELOPPEMENT				
↘ poids corporel en postnatal (F1)	Une génération, Effets mesurés à PND 0, 4, 7, 14, 21	Rat (F1)	Oui	Loveless et al. (2009)
	Développementale (GD6-GD20) Effets mesurés à GD21	Souris (F1)	Oui	Iwai et Hoberman (2014)
↘ poids corporel foetal (F1)	Développementale (GD6-GD20) Effets mesurés à GD21	Rat (F1)	Non	Loveless et al. (2009)
↗ Mortalité périnatale	Développementale (GD6-GD18) Effets mesurés à PND0-21	Souris (F1)	Oui	Iwai et Hoberman (2014)
Retard d'ouverture des yeux	Développementale (GD6-GD18) Effets mesurés à PND 10-17	Souris (F1)	Non	Iwai et Hoberman (2014)
SYSTEME ENDOCRINIEN				
↘ concentration sérique TT4	Court terme (28 jours)	Rat mâle	Oui	NTP (2018)
		Rat femelle	Non	
↘ concentration sérique fT4	Court terme (28 jours)	Rat mâle	Non	NTP (2018)
		Rat femelle	Non	
↘ concentration sérique T3	Court terme (28 jours)	Rat mâle	Non	NTP (2018)
		Rat femelle	Non	
Hypertrophie cellules épithéliales thyroïdiennes	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Loveless et al. (2009)
	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009
	Chronique (2 ans)	Rat	Non	Klaunig et al. (2015)
	Court terme (28 jours)	Rat	Non	NTP (2018)
↘ ou ↗ ?? poids de la thyroïde	Court terme (28 jours)	Rat	Non	NTP (2018)
	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Loveless et al. (2009)
	Subchronique (90 jours)	Rat	Non	Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009

Pour les effets jugés pertinents, l'US EPA a dérivé, lorsque cela était possible, des PoD (BMD et $BMDL_{95\%}$) en utilisant le logiciel BMDS (version 3.2) et en suivant les recommandations de

son guide de 2012 (US EPA 2012 cité dans US EPA 2023). Le choix des BMR est expliqué dans le Tableau 20.

Tableau 20 : BMR sélectionné et justifications pour chaque effet critique (US EPA 2023)

Effet critique	BMR	Rationnel
FOIE		
Hypertrophie hépatocytaire	10% ER	Pour les données hépatiques dichotomiques, un ER de 10 % est généralement considéré comme un niveau de réponse biologiquement significatif minimal (US EPA 2012a cité dans US EPA 2023).
Nécrose hépatocytaire		
SYSTEME HEMATOPOIETIQUE		
↘ nombre des hématies	1 EC	Il n'existe pas d'information biologique permettant de déterminer une réponse biologique minimale significative pour ces résultats. Le guide technique BMD recommande un BMR basé sur 1 écart-type dans une telle situation (US EPA 2012a cité dans US EPA 2023).
↘ concentration hémoglobine		
DEVELOPPEMENT		
↘ poids corporel en postnatal (F1)	5% RD	Une déviation relative de 5% de la réponse du témoin dans les marqueurs de croissance/développement dans les études gestationnelles (ex. poids fœtal) a généralement été considérée comme un niveau de réponse biologiquement significatif minimal et a été utilisée comme BMR pour la modélisation de la RfD dans les évaluations IRIS antérieures (US EPA 2012b, 2004, 2003 cités dans US EPA 2023).
Mortalité nouveau-nés	1% ER	Bien qu'un ER de 5 % soit généralement retenu pour les effets sur le développement et la reproduction (US EPA, cité dans US EPA 2023), un BMR inférieur de 1 % ER a été considéré comme approprié pour modéliser la mortalité de la progéniture compte tenu de la gravité de l'effet.
SYSTEME ENDOCRINE		
↘ concentration sérique de TT4	1 EC	Il n'existe pas de données suffisantes permettant d'établir l'existence d'une réponse biologiquement significative minimale pour les hormones thyroïdiennes chez les animaux adultes. Pendant le développement, une diminution ou une augmentation de 10 à 25% de T4 sont associées aux effets neurodéveloppementaux chez l'Homme et les rongeurs (Gilbert et al. 2016 ; Gilbert, 2011 ; Korevaar et al 2016 ; Haddow et al. 1999 cités dans US EPA 2023). Les informations biologiques n'étant pas suffisantes pour identifier une BMR et les diminutions de la T4 sérique (jusqu'à 73 %) chez les rats mâles dépassant ces valeurs, un écart-type de 1 pour les données continues a été sélectionné pour ces effets, conformément aux directives techniques de l'US EPA sur les RfD (US EPA 2012a cité dans US EPA 2023).

ER : extra risk, EC : Ecart-type, RD : Déviation relative

L'US EPA a ensuite réalisé un ajustement allométrique. En absence de modèle PBPK pour le PFHxA, celui-ci a été réalisé sur la base de données de pharmacocinétique du PFHxA, en calculant un facteur d'ajustement dosimétrique (FAD) fondé sur des données de clairance chez l'animal (Cl_A) et l'Homme (Cl_H) selon l'équation ci-dessous.

$$PoD_{HED} = PoD \times FAD$$

$$FAD = Cl_H/Cl_A \text{ avec } Cl = \ln(2) \times Vd/t_{1/2}$$

Les valeurs de clairance et de FAD sont indiquées dans le Tableau 21. L'US EPA a retenu une Cl_H de 0,137 $L.kg^{-1}.h^{-1}$ (pour hommes et femmes). Celle-ci a été calculée en considérant une $t_{1/2Homme}$ = 3,7 h (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009) et un Vd_{Homme} équivalent à celui de singe, soit 0,73 $L.kg^{-1}$ (moyenne des Vd chez singes) (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009).

Tableau 21 : Valeurs de clairance chez le rat, la souris et l'Homme et FAD (US EPA 2023)

Sexe	Espèce	Cl animal ($mL.kg^{-1}.h^{-1}$)	Cl Homme)	FAD (Cl_H/Cl_A) [c]
Mâle	Rat	0,163	$1,84 \times 10^{-3}$ [b] ($0,45.10^{-3}$ – $7,35.10^{-3}$)[c]	$1,1.10^{-2}$ ($2,8.10^{-3}$ – $4,5.10^{-2}$)[d]
	Souris	0,0894		$2,1.10^{-2}$ (5.10^{-3} – $8,2.10^{-2}$)[d]
Femelle	Rat	0,383		$4,8.10^{-3}$ ($1,2.10^{-3}$ – $1,9.10^{-2}$)[d]
	Souris	0,206		$8,9.10^{-3}$ ($2,2.10^{-3}$ – $3,6.10^{-2}$)[d]
Mâle	Rat	0,163	0,137[e]	0,84
	Souris	0,0894		1,5
Femelle	Rat	0,383		0,36
	Souris	0,206		0,67

[a] Valeurs de Cl spécifiques à l'espèce/au sexe.
[b] Calculé à partir de la constante d'élimination humaine moyenne, ke, obtenue par analyse pharmacocinétique bayésienne et du Vd moyen pour les singes mâles et femelles.
[c] Calculé à partir de l'intervalle de crédibilité à 90 % pour la constante d'élimination humaine, ke, obtenue par analyse pharmacocinétique bayésienne et de la plage estimée du Vd chez l'Homme.
[d] Incertitude FAD calculée à partir de la plage estimée de la valeur de Cl humaine.
[e] Calculé à partir de l'ajustement allométrique de Cl.

Quand l'étude avait été réalisée avec le sel d'ammonium, le PoD a été converti en concentration de PFHxA en faisant le ratio des poids moléculaires du PFHxA sur celui du sel. Les POD_{HED} par organe ($POD_{HED}o$) considérés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 22 : PoD_{HED} considéré pour établir les RfD candidates en mg. kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA 2023)

Effet critique	Référence Durée	Espèces, souche (sexe)	PoD Type/modèle	PoD PFHxA	PoD_{HED} PFHxA[b]
FOIE					
↑ hypertrophie Hépatocellulaire	Loveless et al. (2009) Subchronique (90 jours)	Rat, Crl:CD(SD) (mâle) Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	$BMDL_{10ER}$ Multistage 1 NCV NOAEL[b] (0% réponse)	10,66 100	0,11[c] 0,45[c]
↑ nécrose hépatocellulaire	Klaunig et al. (2015) Chronique (2 ans)	Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	NOAEL[b] (5% réponse vs. 3,3% témoin)	30	0,14
SYSTEME HEMATOPOIETIQUE					
↓ concentration hémoglobine	Klaunig et al. (2015) Chronique (51 sem)	Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	$BMDL_{1SD}$ Linear CV	122,77	0,59
	(Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009) Subchronique (90 jours)	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	NOAEL[d] (7% diminution)	50	0,55
		Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	NOAEL[d] (3% diminution)	50	0,24
	Loveless et al. (2009) Subchronique (90 jours)	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	NOAEL[d] (6% diminution)	20	0,21[c]
		Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	$BMDL_{1SD}$ Polynomial 3 CV	127,61	0,57[c]
↓ nombre hématies	Klaunig et al. (2015) Chronique (51 sem)	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	NOAEL[b] (4% diminution)	100	1,21
		Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	$BMDL_{1SD}$ Linear CV	109,15	0,52
	(Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009)Subchronique (90 jours)	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	NOAEL[d]	50	0,55
		Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	$BMDL_{1SD}$ Exponential 5 CV	16,32	0,078
	Loveless et al. (2009) Subchronique (90 jours)	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	$BMDL_{1SD}$ Linear NCV	44,57	0,46[c]
		Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	$BMDL_{1SD}$ Linear CV	112,36	0,50[c]
DEVELOPPEMENT					
↓ poids corporel des F1, PND 0	Loveless et al. (2009) Subchronique (90 jours)	Rat, Crl:CD(SD), F1 (combiné)	$BMDL_{5\%RD}$ Hill	10,62	0,048[c]
↓ poids corporel des F1, PND 0	Iwai and Hoberman (2014) Gestation (GD6-GD18)	Mouse, CD-1, F1 (combiné)	$BMDL_{5\%RD}$ Polynomial 3 CV Phase 2	80,06	0,68[e]
↓ poids corporel des F1, PND 4			$BMDL_{5\%RD}$ Exponential-M5 Phase 1 and 2 Polynomial 3 CV Phase 2	102,94 89,79	0,87[e] 0,76[e]
SYSTEME ENDOCRINIEN					
↓ TT4	NTP (2018) Court terme (28 jours)	Rat, Harlan (SD) (mâle)	$BMDL_{1SD}$ Hill CV	25,97	0,29

CV = variance constante ; NCV = variance non constante ; SD = écart type.

[a] Calculs des HED basés sur le FAD, le rapport des valeurs de Cl humaine et animale. Les valeurs FAD pour les rats femelles et les souris femelles ont été utilisées pour les effets développementaux respectifs sur les mâles et femelles combinés de chaque espèce. POD_{HED} basé sur l'acide libre PFHxA.

[b] Réponse uniquement à dose élevée avec des réponses bien supérieures au niveau BMR, données non modélisées.

[c] POD_{HED} multiplié par le facteur de normalisation pour convertir du sel de sodium en acide libre (poids $moléculaires_{acide\ libre}$/poids $moléculaires_{sel\ de\ sodium}$ = 314/336 = 0,935).

[d] Aucun modèle n'a fourni un ajustement adéquat ; par conséquent, une approche NOAEL a été sélectionnée.

[e] POD_{HED} multiplié par le facteur de normalisation pour convertir du sel d'ammonium en acide libre (poids $moléculaires_{acide\ libre}$/poids $moléculaires_{sel\ d'ammonium}$ = 314/331 = 0,949).

L'US EPA a ensuite appliqué des facteurs d'incertitude aux différentes RfD candidates :

- un FI_A de 3 afin de prendre en compte les incertitudes résiduelles liées à la toxicocinétique (non prises en compte dans l'ajustement allométrique) et celles liées à la toxicodynamique,
- un FI_H de 10 par défaut en l'absence d'information sur la toxicocinétique et la toxicodynamie chez l'Homme,
- Un FI_L de 1 a été appliqué si le PoD était un NOAEL ou une BMDL,
- FI_S :
  - un FIs de 1 a été appliqué au PoD des effets sur le développement à partir de l'étude de reproduction sur une génération de Loveless et al. (2009) et de l'étude de développement d'Iwai et Hoberman (2014). La période de développement est reconnue comme une étape sensible de la vie et les modèles d'exposition capturant les fenêtres de développement sensibles (par exemple, la gestation) sont plus pertinents pour l'induction d'effets sur le développement que les expositions vie entière (US EPA 1991 cité dans US EPA 2023),
  - un FI_S de 1 a également été appliqué à la diminution des hématies et à la nécrose hépatocellulaire observés dans l'étude chronique (Klaunig et al. 2015) car les 51 semaines d'exposition quotidienne sont considérées comme suffisamment représentatives de l'exposition pour la durée de vie des rongeurs et l'incidence ou la gravité de ces résultats ne devraient pas augmenter avec une durée d'exposition plus longue,
  - un FI_S de 3 a été appliqué au PoD pour l'hypertrophie hépatocellulaire dans le but de dériver une RfD chronique. Bien l'effet critique ait été dérivé d'une étude subchronique de 90 jours (Loveless et al. 2009), ce qui justifierait, selon l'US EPA, généralement l'application d'un FI_S de 10, il existe d'autres données qui atténuent cette incertitude : aucune hypertrophie hépatocellulaire n'a été observée dans l'étude chronique chez les rats mâles ou femelles (Klaunig et al. 2015). Cependant, un FI_S de 1 n'a pas été appliqué car les données disponibles indiquent que l'hypertrophie hépatocellulaire est un événement néfaste conduisant à des effets plus graves après une exposition plus longue. De plus, les niveaux de dose les plus élevés utilisés dans l'étude chronique étaient égaux ou inférieurs au LOAEL pour cet effet dans les études subchroniques disponibles. Ainsi, une certaine incertitude demeure et un FI_S de 3 a été appliqué,
  - un FI_S de 3 a été appliqué pour la diminution du nombre des hématies observés dans l'étude subchronique de 90 jours (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). L'utilisation d'un FI_S inférieur à 10 était justifiée car des effets plus sensibles sur le nombre des hématies n'ont pas été observés après une exposition chronique aux mêmes doses (diminutions du nombre des hématies de la même ampleur observées après appariement au sexe et à la durée d'exposition, cf. §3.2.4). Cependant, une incertitude demeure lorsque l'on considère les doses testées dans l'étude chronique par rapport à l'étude subchronique. Une étude subchronique ne permet pas d'évaluer plusieurs cycles de vie des hématies (un cycle dure environ 60 jours chez le rat), donc de prendre en compte des effets cumulatifs et/ou de compensation, ce qui justifie un FI_S supérieur à 1.
- un FI_D de 3 en considérant que la base de données du PFHxA contenait des lacunes et des incertitudes. Bien que peu nombreux, les éléments de preuve disponibles couvrent un certain nombre d'études de confiance moyenne et élevée sur des animaux de laboratoire, dont plusieurs études à court terme, deux études subchroniques et une étude chronique chez des rats SD, ainsi que des études sur le développement/la reproduction chez des rats SD et des souris Crl:CD1. Les limites de la base de données, telles que décrites dans l'US EPA (2002c cité dans US EPA 2023), ont été

utilisées comme base pour fixer un FI_D de 3. Ces limites comprenaient un manque d'études humaines informatives pour la plupart des effets, d'études de toxicité subchronique ou chronique sur plus d'une espèce, d'études sur les effets multigénérationnels potentiels, d'études de neurotoxicité développementale et d'études de toxicité thyroïdienne après exposition au PFHxA pendant le développement ou après une exposition à long terme.

Tableau 23 : Valeurs candidates chroniques en mg.kg pc^{-1}.j^{-1} pour le PFHxA (US EPA 2023)

Effet critique Etude Confiance dans l'étude	Espèce, souche (sexe)	PoD_{HED}o PFBA (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})	FI_A	FI_H	FI_S	FI_L	FI_D	FI_C	Valeur candidate PFHxA	Valeur candidate du Na^+ PFHxA	Valeur candidate du $NH4^+$ PFHxA
HEPATIQUE											
↑ hypertrophie hépatocellulaire, 90 j Loveless et al. (2009) Confiance élevée	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	0,11	3	10	3	1	3	300	4.10^{-4}	4.10^{-4}	4.10^{-4}
↑ nécrose hépatocellulaire, 2 ans Klaunig et al. (2015) Confiance élevée	Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	0,144	3	10	1	1	3	300	5.10^{-4}	5.10^{-4}	5.10^{-4}
SYSTEME HEMATOPOIETIQUE											
↓ nombre hématies, 51 semaines Klaunig et al. (2015) Confiance élevée	Rat, Crl:CD(SD) (femelle)	0,52	3	10	1	1	3	100	5.10^{-3}	6.10^{-3}	5.10^{-3}
↓ nombre hématies, 90 jours (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009) Confiance élevée	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	0,078	3	10	3	1	3	300	3.10^{-4}	3.10^{-4}	3.10^{-4}
DEVELOPPEMENT											
↓ poids corporel F1, PND 0 Loveless et al. (2009) Confiance élevée	Rat, Sprague-Dawley, F1 (combiné)	0,048	3	10	1	1	3	100	5.10^{-4}	5.10^{-4}	5.10^{-4}
↑ mortalité périnatale (F1) (y compris morti-naissances), PND 0–21 ; Iwai et Hoberman (2014) Confiance élevée	Mouse, CD-1, F1 (combiné)	0,21	3	10	1	1	3	100	2.10^{-3}	2.10^{-3}	2.10^{-3}

[a] Calculs HED basés sur le FAD, le rapport des valeurs de clairance humaine et animale. Les valeurs de FAD pour les rats femelles et les souris femelles ont été utilisées pour les effets développementaux respectifs sur les mâles et femelles combinés de chaque espèce. [b] Pour calculer les valeurs candidates pour les sels de PFHxA, l'US EPA a multiplié la valeur candidate d'intérêt par le rapport des poids moléculaires de l'acide libre et du sel. Par exemple, pour le sel de sodium de PFHxA, la valeur candidate a été calculée en multipliant la valeur candidate de l'acide libre par 1,070 (PM acide libre/PM sel de sodium = 336/314 = 1,070). Cette même conversion peut être appliquée à d'autres sels de PFHxA, tels que le sel d'ammonium.

L'US EPA a ensuite sélectionné pour chaque organe la valeur candidate la plus robuste (Tableau 24) (US EPA 2023). Pour ce faire, l'US EPA a attribué des niveaux de confiance à chacune des valeurs candidates en considérant la confiance dans l'étude clé, la base de données et la dérivation du PoD puis a sélectionné une RfD chronique et une RfD subchronique. La valeur de 5.10^{-4} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ fondée sur les effets sur le développement a été finalement retenue comme RfD chronique avec une confiance moyenne. Ce choix a été réalisé en considérant l'ensemble de osRfDs dérivées, la confiance globale et de l'incertitude composite de celles-ci. La confiance dans la RfD sélectionnée est équivalente à celle des RfD pour les effets hépatiques et hématopoïétiques. La RfD pour les effets sur le développement est basée sur le PoD_{HED} le plus bas et le FI_C le plus bas en utilisant une étude avec une confiance élevée.

Tableau 24 : Établissement de RfD par organe (RfD par organe ou osRfD) (US EPA 2023)

Organe/systéme	Effets	POD_{HED} (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	FI_C	osRfD pour PFHxA (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	osRfD pour PFHxA-Na* (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	osRfD pour PFHxA-NH4* (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	Niveau de confiance
Hépatique	↗ hypertrophie hépatocellulaire chez les rats mâles adultes Crl:CD(SD)	0,11 basé sur $BMDL_{10ER}$ et la normalisation du sel libre (Loveless et al., 2009)	300	4.10^{-4}	4.10^{-4}	4.10^{-4}	*Medium*
Hématopoïétique	↘nombre des hématies chez les rats femelles adultes Crl:CD(SD)	0,52 basé sur $BMDL_{1SD}$ (Klaunig et al., 2015)	100	5.10^{-3}	6.10^{-3}	5.10^{-3}	*Medium*
Développement	↘ poids corporel postnatal (PND 0) chez les rats mâles et femelles SD F1, exposés tout au long de la gestation et de la lactation	0,048 basé sur $BMDL_{5RD}$ et la normalisation du sel libre (Loveless et al., 2009)	100	5.10^{-4}	5.10^{-4}	5.10^{-4}	*Medium*

osRfD = RfD spécifique d'un organe ; * valeurs de RfD arrondies, FIc = facteur d'incertitude composite

L'US EPA a également proposé des RfD subchroniques en se basant sur la même méthode que pour les RfD chroniques.

Tableau 25 : Valeurs candidates pour la toxicité subchronique du PFHxA.

Effet critique (étude) Confiance	Espèces, souche (sexe)	PoD_{HED} PFHxA (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	FI_A	FI_H	FI_S	FI_L	FI_D	FIc	Valeur candidate PFHxA (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	Valeur candidate du $NH4^+$ PFHxA (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)
HEPATIQUE										
↑ hypertrophie hépatocellulaire, 90 jours Loveless et al. (2009) Confiance élevée	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	0,11	3	10	1	1	3	100	1.10^{-3}	1.10^{-3}
SYSTEME HEMATOPOETIQUE										
↓ nombre hématies, 90 jours (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009) Confiance élevée	Rat, Crl:CD(SD) (mâle)	0,078	3	10	1	1	3	100	8.10^{-4}	8.10^{-4}
DEVELOPPEMENT										
↓ poids corporel F1, PND 0 Loveless et al. (2009) Confiance élevée	Rat, SD, F1 (combiné)	0,048	3	10	1	1	3	100	5.10^{-4}	5.10^{-4}
↑ mortalité périnatale (F1) (y compris les mortinaissances), PND 0–21 Iwai et Hoberman (2014) Confiance élevée	Mouse, CD-1, F1 (combiné)	0,21	3	10	1	1	3	100	2.10^{-3}	2.10^{-3}
SYSTEME ENDOCRINE										
↓ concentration sérique TT4 28 jours, NTP (2018) Confiance élevée	Rat, Harlan SD (mâle)	0,29	3	10	3	1	3	300	10^{-3}	10^{-3}

Tableau 26 : Dérivation de RfD subchroniques par organe (RfD par organe ou osRfD) (US EPA, 2023)

Organes	Effets	PoD_{HED} (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	FI_C	osRfD (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)			Niveau de confiance
				PFHxA	PFHxA-Na[a]	PFHxA-NH4[a]	
Foie	↑ hypertrophie hépatocellulaire chez rats Crl:CD(SD) ♂ adultes	0,11 basé sur une $BMDL_{10\%}$ et normalisation sur les sels libres (Loveveless et al., 2009)	100	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	*Medium*
Hématopoïétique	↘ nombre hématies chez les rats Crl:CD (SD) ♀ adultes	0,078 basé sur une $BMDL_{1SD}$ (Chengelis et al., 2009b)	100	8.10^{-4}	8.10^{-4}	8.10^{-4}	*Medium-Low*
Développement	↘ poids corporel postnatal (PND 0) chez les rats SD ♂ et ♀ F1, exposés tout au long de la lactation et de la gestation	0,048 basé sur une $BMDL_{5\%RD}$ et normalisation sur les sels libres (Loveless et al., 2009)	100	5.10^{-4}	5.10^{-4}	5.10^{-4}	*Medium*
Endocrine	↘concentration sérique TT4 chez les rats Harlan SD ♂ adultes	0,29 basé sur $BMDL_{1SD}$ (NTP, 2018)	300	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	*Medium*

[a] Pour calculer les valeurs candidates pour les sels de PFHxA, l'US EPA a multiplié la valeur candidate d'intérêt par le rapport des poids moléculaires de l'acide libre et du sel. Par exemple, pour le sel de sodium de PFHxA, la valeur candidate a été calculée en multipliant la valeur candidate de l'acide libre par 1,070 (poids moléculaire de l'acide libre/poids moléculaire du sel de sodium = 336/314 = 1,070). Cette même conversion peut être appliquée à d'autres sels de PFHxA, tels que le sel d'ammonium.

Parmi les cibles identifiées de toxicité du PFHxA et les osRfD subchroniques qui en découlent, une RfD subchronique de 5.10^{-4} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ basée sur une diminution du poids corporel postnatal a été sélectionnée pour une exposition subchronique. La confiance dans la RfD subchronique est moyenne, car celle-ci est équivalente à la RfD subchronique établie pour les effets hépatiques et supérieure à celle établie pour les effets hématopoïétiques. La RfD subchronique sur le développement devrait être protectrice à tous les stades de la vie. Le FI_C est en effet inférieur ou équivalent aux FIC des autres RfD subchroniques avec un PoD_{HED} le plus bas (0,048 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Le choix de sélectionner la RfD subchronique fondé sur un effet développemental a été réalisé en considérant toutes les osRfD subchroniques établies, la confiance globale et de l'incertitude composite pour ces osRfD subchroniques.

En **2024,** l'**OEHHA** a évalué les effets sur la santé observés dans les études de toxicité animale disponibles dans la littérature et a retenu plusieurs effets critiques candidats pour lesquelles des valeurs guides candidates ont été dérivées dans l'objectif de dériver des valeurs sanitaires dans l'eau de boisson (OEHHA 2024). Les effets critiques candidats incluaient les effets hépatiques, sur la reproduction et le développement, sur les voies respiratoires et sur la thyroïde après une exposition orale au PFHxA. L'OEHHA a identifié le PoD à partir des différentes études de toxicité en élaborant des BMD lorsque les données le permettaient.

Parmi les effets critiques candidats présentés dans le tableau ci-dessous, la BMDL la plus faible de 9,46 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a été modélisée avec le logiciel BMDS 3.2 de l'US EPA pour

l'augmentation des ALAT chez les rats mâles observés dans l'étude de Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. (2009). Des BMDL comparables de 10,6 et 11,0 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ont été modélisées pour la réduction du poids corporel des petits à PND0 et la dégénérescence/atrophie de l'épithélium de la cavité nasale chez les rats mâles et femelles observés dans l'étude de Loveless et al. (2009) respectivement. Une BMDL comparable de 13,4 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a également été modélisée pour l'hyperplasie de l'épithélium olfactif nasal chez les rats femelles (NTP 2022). La diminution de la concentration sérique de la TT4 chez les rats mâles a produit une BMDL de 25,8 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$. Bien que le PoD pour cet effet soit plus élevé que pour certains autres effets, il a été pris en compte pour la dérivation de la VTR car l'homéostasie des hormones thyroïdiennes est essentielle au développement et une perturbation pendant les fenêtres critiques, telles que la grossesse et la petite enfance, peut entraîner de graves effets indésirables. Une BMDL de 16,6 $mg.kg^{-1}.j^{-}1$ a été modélisée pour l'hypertrophie hépatocellulaire chez les rats mâles, observée dans l'étude de Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. (2009). L'hypertrophie hépatocellulaire chez les rongeurs a été observée dans d'autres études (NTP 2022 ; Loveless et al. 2009 ; Weatherly et al. 2023), mais n'a pas été observée dans l'étude chronique de deux ans menée par Klaunig et al. (Klaunig et al. 2015). Selon l'OEHHA, les différences de souche n'expliquent pas l'absence d'observation de l'hypertrophie hépatocellulaire dans l'étude chronique, car des rats SD ont été utilisés dans les études de Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. (2009) et du NTP (2022) ainsi que dans l'étude de Klaunig et al. (Klaunig et al. 2015). La dose la plus élevée dans cette dernière était de 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, correspondant au niveau des doses moyennes ou faibles dans les autres études (NTP 2022; Loveless et al. 2009). Il est donc possible que la plus forte dose testée dans l'étude de toxicité chronique ait été trop faible pour induire ces effets. Néanmoins, il existe des preuves substantielles issues d'autres études qui indiquent que le foie est une cible de PFHxA.

Tableau 27 : Doses journalières admissibles pour chaque effet critique candidat (OEHHA 2024)

Effets critiques	PoD (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	FI_A	FI_H	FI_S	FI_D	FAD	PM ajusté	ADD (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)
↗ ALAT chez les rats mâles (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009)	$BMDL_{1SD}$ 9,46	√10	10	√10	√10 0	0,010	NA	0,0003
Hypertrophie hépatocellulaire chez les rats mâles (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009)	$BMDL_{5ER}$ 16,6	√10	10	√10	√10	0,010	NA	0,0006
↘ poids des petits à PND0 (F1) chez les deux sexes (Loveless et al., 2009)	$BMDL_{5RD}$ 10,6	√10	10	1	√10	0,006	0,935	0,0006
Atrophie/dégénérescence de l'épithélium olfactif de la cavité nasale chez les rats (Loveless et al., 2009)	$BMDL_{5ER}$ 11,0	√10	10	√10	√10	0,006	0,935	0,0002
Hypertrophie hépatocellulaire chez les rats mâles (Loveless et al., 2009)	$BMDL_{5ER}$ 23,3	√10	10	√10	√10	0,010	0,935	0,0007
Atrophie/dégénérescence de l'épithélium olfactif de la cavité nasale chez les rats femelles (NTP 2022)	$BMDL_{5ER}$ 19,5	√10	10	√10	√10	0,006	NA	0,0004
↘concentration sérique de la TT4 chez les rats mâles (NTP 2022)	$BMDL_{1SD}$ 25,8	√10	10	√10	√10	0,010	NA	0,0009

PoD identique pour les rats mâles et femelles ; ADD : dose journalière acceptable ; ALAT : alanine aminotransférase ; FAD : facteur d'ajustement dosimétrique ; PM : poids moléculaire ; NA : sans objet ; PoD : point de départ ; FI_A : facteur d'incertitude d'extrapolation interspécifique ; FI_D : facteur d'incertitude relatif au manque de données ; FI_H : facteur d'incertitude de variabilité intraspécifique ; FI_S : facteur d'incertitude d'extrapolation subchronique à chronique.

Pour le calcul de la dose journalière acceptable (ADD), un ajustement allométrique a été fondé sur le calcul un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF) correspondant au rapport des clairances (CL_{humain}/CL_{animal}). La clairance chez l'Homme du PFHxA a été évaluée à 23,6 mL.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($9,83.10^{-4}$ L.kg $pc^{-1}.h^{-1}$) par Zhou et al. (2014). Chez le rat femelle, pour un poids corporel réduit des petits à PND0, une valeur de clairance de 0,164 $L.kg^{-1}.h^{-1}$ a été sélectionnée. Pour les autres critères d'évaluation, une valeur de clairance chez le rat mâle de 0,103 $L.kg^{-1}.h^{-1}$ a été sélectionnée. Ces valeurs sont issues d'une étude après administration d'une dose orale unique de 40 mg.kg $pc^{-1}.h^{-1}$ (Dzierlenga et al. 2020) et ont été choisies parce que la voie d'administration était la même que dans les études clés candidates et que la dose administrée de 40 mg.kg $pc^{-1}.h^{-1}$ était la plus proche des valeurs BMDL calculées. Un DAF de 0,006 a été calculé pour les effets observés chez les femelles et de 0,010 pour les effets observés chez les mâles.

Un FI global, appelé le facteur d'incertitude composite (FIc) par l'OEHHA, a été appliqué au PoD de chacun des effets retenus comprenant :

- la variabilité inter-espèces (FI_A) et la variabilité intra-espèce (FI_H), incluant les populations sensibles. Pour les effets non cancérogènes basés sur des études de toxicité animale, l'OEHHA applique généralement un FI composite de 300, composé de 10 pour l'extrapolation inter-espèces (√10 pour la toxicocinétique et √10 pour la toxicodynamique) et 30 pour la variabilité intra-espèce (10 pour la toxicocinétique et √10 pour la toxicodynamique). Lors du calcul de l'ADD pour PFHxA, l'OEHHA a appliqué un FI_A de √10 seulement, pour tenir compte des différences toxicodynamiques animal/Homme. Le PFHxA n'étant pas connu pour être métabolisé chez les animaux ou l'Homme (Gannon et al. 2011) et un ajustement toxicocinétique ayant été appliqué aux données animales pour dériver une dose équivalente humaine, la composante toxicocinétique du FI_A est réduite de √10 à 1 et la composante toxicocinétique du FI_H a été réduite de 10 à √10, aboutissant à un facteur de 30 pour tenir compte des différences toxicodynamiques potentielles entre l'animal et l'Homme,
- un FIs de √10 a été appliqué aux PoD fondés sur les effets nasaux, hépatiques et thyroïdiens, car il n'est pas certain que des durées plus longues aggravent la toxicité. Un FIs de 1 a été appliqué au PoD fondé sur la diminution du poids corporel des petits à PND0, car l'exposition a eu lieu pendant la gestation, fenêtre critique de sensibilité, et car une durée d'exposition plus longue n'augmenterait pas la gravité de la toxicité.
- un FI_D de √10 a été appliqué en raison du manque d'études d'immunotoxicité fonctionnelle et de l'absence d'une étude de toxicité sur 2 générations.

La ADD a été calculée à l'aide de l'équation suivante : ADD = (PoD*DAF)/FIc où PoD est le point de départ, DAF est le facteur d'ajustement dosimétrique et FIc est le facteur d'incertitude composite. Loveless et al ont administré du PFHxA sous forme de sel de sodium (NaPFHxA) (Loveless et al. 2009), de sorte que les ADD dérivées à partir de cette étude doivent être ajustées pour tenir compte des différences de poids moléculaire entre le sel et l'acide libre. Pour ce faire, l'OEHHA a utilisé le rapport de leurs poids moléculaires PM_{libre}/PM_{sodium} = 314/336 = 0,935, où PM_{libre} est le poids moléculaire de l'acide libre et PM_{sodium} est le poids moléculaire du sel de sodium. A pH physiologique, l'acide libre PFHxA et son sel de sodium devraient tous deux exister sous une forme ionisée similaire, aucune différence de toxicité ne devrait être attendue entre les deux.

Tableau 28 : Synthèse des VTR existantes pour le PFHxA

Référence		Anses (2017)	Michigan (2019)	MDH (2021)	US EPA (2023)	TCEQ (2023)	OEHHA (2024)
VTR	**Type**	VTR long terme à seuil		VTR moyen terme	VTR moyen et long terme	VTR long terme à seuil	VTR long terme à seuil
	Nom	VTR	Chronic RfD	subchronic RfD	Subchronic et chronic RfD	RfD	ADD
	Valeur	320 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	83 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	0,15 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	0,5 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$		0,2 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
Effet critique		↗ incidence de la dégénérescence tubulaire rénale et de la nécrose papillaire rénale		Dégénérescence de l'épithélium nasal	↘ poids corporel de la progéniture F1 (PND0)	reprise de la VTR de l'US EPA (draft 2022)	Atrophie/dégénérescence de l'épithélium nasal
Etude clé	**Référence**	Klaunig et al. 2015		Loveless et al. 2009			Loveless et al. 2009
	Population ou espèce	Rats Crl:CD (n=60-70/groupe)		Rats femelles SD (20/groupe)			Rats SD (20/groupe)
	Exposition (durée, voie)	2 ans par gavage		90 jours par gavage	126 jours par gavage		90 jours par gavage
Point de départ		NOAEL = 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	$BMDL_{10\%}$ = 90,4 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Luz et al. 2019)	$BMDL_{10\%}$ = 22,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	$BMDL_{5\%RD}$ = 10,62 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$		$BMDL_{5\%RD}$ = 11 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
Ajustement allométrique		$NOAEL_{HED}$ = 7,91 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (ajustement en tenant compte des masses corporelles)	$BMDL_{10\ HED}$= $90,4X(0,45kg/80)^{0,25}$ =24,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	$BMDL_{10\ HED}$ = 0,045 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (ajustement en tenant compte des demi-vies)	$BMDL_{5\%RD\ HED}$ = = 0,048 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (ajustement en tenant compte des clairances)		$BMDL_{5\%RD\ HED}$= 0,066 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (ajustement en tenant compte des clairances)
Facteurs d'incertitude		25 (FI_{A-TD} = 2,5 ; FI_H = 10)	300 (FI_{A-TD} = 3 ; FI_H = 10 ; FI_D= 10)	300 (FI_A = 3; FI_H = 10; FI_D=10)	100 (FI_{A-TD} = 3 ; FI_H = 10 ; FI_D= 3)		300 (FI_{A-TD} =√10 ; FI_H = 10 ; FI_S = √10 ; FI_D = √10)
Niveau de confiance		Moyen	/	/	/	Moyen	

5.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFHxA et ses sels

5.4.1. Choix de l'effet critique

Les études disponibles sur le PFHxA mettent en évidence des effets sur le foie, les reins, le développement, l'appareil respiratoire, la thyroïde, le système hématologique et sur le poids corporel (des adultes et de la progéniture). Parmi ceux-ci, les trois effets qui apparaissent aux doses les plus faibles sont des effets au niveau des voies respiratoires supérieures, du foie (hypertrophie hépatique) et sur le poids corporel. Pour chacun d'entre eux, des interrogations se posent.

L'effet sur la cavité nasale est observé dans deux études par gavage chez le rat : 1) une étude subchronique (90 jours) avec une atrophie et une dégénérescence de l'épithélium olfactif et une métaplasie de l'épithélium respiratoire chez les mâles et femelles (Loveless et al. 2009) et 2) une étude aiguë (28 jours) avec une hyperplasie et une dégénérescence de l'épithélium olfactif, associées à des lésions inflammatoires chez les mâles et femelles (NTP 2022). Le NOAEL identifié est de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ à partir de l'étude de Loveless et al. (2009). Ces études mettent également en évidence des atteintes sur deux types d'épithélium (olfactif et respiratoire) pouvant suggérer un effet local. Bien qu'il existe des arguments laissant penser que les effets nasaux sont des effets irritants locaux, ce que conforte l'augmentation de l'incidence de l'inflammation suppurée de l'épithlium olfactif observée dans l'étude sur 28 jours du NTP, le GT considère qu'un effet systémique ne peut être exclu.

Des effets hépatiques ont été observés chez le rat dans 2 études 90 jours et une étude 2 ans (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009 ; Loveless et al. 2009 ; Klaunig et al. 2015). Loveless et al. ont mis en évidence une augmentation des poids absolu et relatif du foie à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les 2 sexes, une hypertrophie hépatocellulaire dose-dépendante dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles et une augmentation des ASAT (dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), des ALAT (dès 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) et de la PAL (dés 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) uniquement chez les mâles. Ces augmentations des ASAT et ALAT sont réversibles 3 mois après l'arrêt de l'exposition. Les mêmes effets ont été observés dans l'étude de Chengelis et al., uniquement chez les rats mâles à 200 mg.kg $pc^{-1}.^{j-1}$ (augmentation du poids relatif du foie, des ALAT et hypertrophie hépato-cellulaire), ainsi qu'une augmentation de la PAL, une diminution du cholestérol et des protéines totales (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. 2009). L'augmentation des ALAT et de la PAL est réversible 28 jours après l'arrêt de l'exposition. Loveless et al. suggèrent que les rats mâles étaient plus sensibles que les femelles avec un NOAEL à 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un LOAEL à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Ceci peut s'expliquer par une élimination plus rapide chez la femelle que chez le mâle, réduisant le temps de résidence dans l'organe cible. Ces deux études ont également mis en évidence une augmentation de l'activité de la β oxydation peroxysomale : dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles dans les études de Loveless et al. (2009) et à 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles dans celle de Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al. (2009). Bien que certains des effets hépatiques soient bénins, réversibles et qu'ils n'aient pas conduit à une cytolyse, une stéatose, ou une nécrose pour la durée d'exposition retenue, le GT considère que leur association à d'autres effets systémiques aux mêmes doses justifie qu'on

les considère comme des effets néfastes. Le NOAEL serait de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez le mâle et le LOAEL de 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Enfin, une diminution du poids corporel a été observée dans une étude de reproduction sur une génération chez les parents dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les mâles et à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les femelles (Loveless et al. 2009). Ainsi, le NOAEL pour cet effet est de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et un LOAEL de 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Chacun des 3 effets (hépatiques, respiratoires et sur le poids corporel) ne pourraient, isolément, être considérés comme un effet néfaste critique. Cependant, considérant que ces 3 types d'effets apparaissent au même niveau de dose, le GT retient leur association comme effet critique.

5.4.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, il est considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **le GT considère que les effets sur la cavité nasale, le foie et le poids corporel chez le rat adulte résultent d'un mécanisme à seuil de dose.**

5.4.3. Analyse critique des VTR disponibles

Six VTR moyen ou long terme à seuil ont été élaborées pour la voie orale : Anses (2017), Michigan (2019), MDH (2021), US EPA (2023), TCEQ (2023) et OEHHA (2024).

La VTR établie par l'Anses en 2017 est fondée sur des effets rénaux observés dans l'étude chronique de Klaunig et al. (2015). Plusieurs biais méthodologiques ont été identifiés dans cette étude dont une surmortalité non liée au traitement observée à toutes les doses, y compris pour les témoins mâles et femelles (lésions dues au gavage, à des blessures mécaniques ou à un reflux).

Les VTR de l'US EPA et du TCEQ sont fondées sur une diminution du poids des ratons observée à PND0 dans l'étude des effets sur la reproduction sur une génération de Loveless et al. (2009). La description de l'analyse statistique des données dans l'étude clé ne permet de savoir quel est l'effet pris en compte (diminution du poids individuel ou du poids moyen des portées).

Le MDH et l'OEHHA ont élaboré leurs VTR à partir des effets respiratoires, à partir de la même étude (Loveless et al. 2009). Bien qu'il existe des arguments laissant penser que les effets nasaux sont des effets irritants locaux, ce que conforte l'augmentation de l'incidence de l'inflammation suppurée de l'épithlium olfactif observée dans l'étude sur 28 jours du NTP, les experts considerent qu'un effet systémique ne peut être exclu (cf. §5.2.3.3.2).

Ainsi, ne retenant pas les VTR long terme existantes, le GT propose de construire une VTR long terme par voie orale pour le PFHxA et ses sels.

5.4.4. Construction de la VTR

5.4.4.1. Choix de l'étude clé et du point de départ

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses à paraître), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal quand elles sont disponibles, ce qui n'est pas le cas ici.

Parmi les données expérimentales disponibles, l'étude de Loveless et al. de 2009 est jugée de bonne qualité (Klimisch 1) (Loveless et al. 2009). Elle met en évidence :

- des effets sur l'épithélium olfactif de la cavité nasale chez les rats mâles et femelles, avec une augmentation de l'incidence des lésions de l'épithélium olfactif de la cavité nasale (atrophie et dégénérescence) à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les deux sexes,
- une augmentation de l'incidence d'une métaplasie de l'épithélium respiratoire nasal à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, présente après 30 ou 90 jours d'arrêt de l'exposition,
- des effets hépatiques chez les rats mâles uniquement avec une augmentation des ALAT dès 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et une augmentation des ASAT dès 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$,
- des effets sur le poids corporel des parents mâles (P1) à 100 et 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Le GT retient l'étude de Loveless et al. (2009) comme étude clét. Un NOAEL de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est retenu comme PoD sur la base de l'ensemble des effets respiratoires, hépatiques et sur le poids corporel chez le rat adulte.

5.4.4.2. Ajustement temporel

Aucun ajustement temporel n'est justifié.

5.4.4.3. Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Conformément au guide méthodologique de l'Anses, l'ajustement allométrique est réalisé à partir de modèles PBPK validés ou, si non disponibles, en appliquant la formule par défaut de l'US EPA fondée sur le rapport du poids corporel ou des données de cinétique (Anses à paraître).

Pour le PFHxA, il n'existe pas de modèle PBPK suffisamment robuste ou prédictif mais, contrairement aux autres PFAS étudiés dans ce rapport, des données de cinétique, en particulier des données de clairance, sont disponibles, et permettent d'utiliser une seconde approche pour réaliser cet ajustement allométrique. L'US EPA a retenu, en fonction du type d'effet critique, des données de clairance soit chez le rat, soit chez la souris et en fonction du sexe ($Cl_{rat\ femelle}$ = 0,383 et $Cl_{rat\ mâle}$ = 0,163) (Tableau 12). Pour estimer la clairance chez l'Homme, l'US EPA a utilisé deux approches :

- clairance calculée à partir de la constante d'élimination moyenne chez l'Homme issue de l'étude de Nilsson et al. (2013) et le volume de distribution (Vd) moyen chez le singe, soit $1{,}84.10^{-3}$ $L.hr^{-1}.kg\ pc^{-1}$,
- clairance estimée par allométrie à partir de l'ensemble des valeurs de $t_{1/2}$ chez les différentes espèces (*allometric scaling approach*).

L'US EPA a retenu la clairance calculée à partir de l'étude humaine de Nilsson et al. (2013).

Cependant, la cinétique d'élimination caractérisée par Nilsson et al. n'est pas utilisable pour réaliser un ajustement allométrique car basée sur une clairance apparente issue d'une étude dont l'exposition n'est pas contrôlée chez l'Homme. Ainsi, les experts ne retiennent pas l'approche fondée sur les données cinétiques et utilisent la formule par défaut recommandée dans le guide méthodologique (Anses à paraitre) avec un poids moyen de 0,250 kg pour le rat et de 70 kg pour l'Homme, conduisant à un $NOAEL_{HED}$ de 4,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Le $NOAEL_{HED}$ de 4,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est retenu.

5.4.4.4. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir d'une $NOAEL_{HED}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses à paraître) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 2,5. L'ajustement allométrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : $\sqrt{10}$, l'étude clé étant une étude subchronique (90 jours) ;
- utilisation d'un point de départ ($FI_{L/B}$) : 1 du fait de l'utilisation d'un NOAEL ;
- insuffisance des données (FI_D) : $\sqrt{10}$ au regard de la faible quantité de données disponibles (absence d'étude en immunotoxicité fonctionnelle et d'étude sur deux générations).

Un facteur d'incertitude global de 250 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

5.4.5. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance

Une VTR long terme a été proposée en faisant le rapport entre le $NOAEL_{HED}$ et le facteur d'incertitude total :

$$VTR = NOAEL_{HED} / FI = \mathbf{4{,}8\ mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}/250 = 0{,}020\ mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}\ (20\ \mu g.kg\ pc^{-1}.j^{-1})}$$

Cette VTR est applicable au sel sodique de PFHxA (substance utilisée dans l'étude clé) mais également à l'acide et ses sels de potassium et d'ammonium[54].

[54] Pour convertir la VTR établie à partir d'une étude réalisée avec du sel de sodium du PFHxA à l'acide et aux autres sels : VTR x masse molaire $_{\text{acide libre ou autre sel}}$ / masse molaire $_{\text{sel de sodium}}$. Cela donnerait pour :

- VTR sel de sodium = 20µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
- sel d'ammonium = VTR x masse molaire $_{\text{sel d'ammonium}}$ / masse molaire $_{\text{sel de sodium}}$ = 20 x 331/336 = 19,7 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
- sel de potassium = VTR x masse molaire $_{\text{sel de potassium}}$ / masse molaire $_{\text{sel de sodium}}$ = 20 x 352/336 = 21 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
- acide = VTR x masse molaire $_{\text{acide}}$/ masse molaire $_{\text{sel de sodium}}$ = 20 x 314/336 = 23,5 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

Le niveau de confiance global de cette VTR a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Annexe 4) :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité du corpus de données (note de 3/5) : il existe différentes études de toxicité pour le PFHxA (28 et 90 jours, études sur la reproduction et le développement). Néanmoins, le GT souligne l'absence d'étude spécifique d'immunotoxicité et d'étude sur deux générations ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 3,3/5) : l'effet critique retenu est l'ensemble des effets respiratoires, hépatiques et sur le poids corporel. A défaut d'éléments permettant de l'exclure, la transposition de l'animal à l'Homme est plausible ;
- niveau de confiance de l'étude clé (note de 4,7/5) : l'étude clé est une étude de bonne qualité (Klimisch 1) réalisée sur une durée subchronique (90 jours) par voie orale ;
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 2/5) : un NOAEL a été utilisé comme PoD ;
- niveau de confiance sur la réalisation de l'ajustement allométrique (note de 1/5) : un ajustement allométrique a été réalisé en utilisant la formule par défaut ;
- niveau de confiance dans le choix des facteurs d'incertitude (note de 1/5) : un FI_H par défaut a été attribué en absence de données.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 2,4/5, soit un niveau de confiance **moyen-faible** (Figure 7).

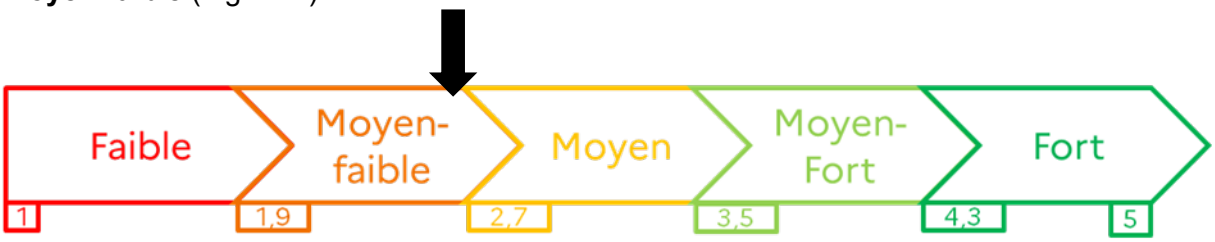


Figure 6 : Niveau de confiance de la VTR long terme du PFHxA (Anses à paraître)

5.5. Proposition de VTi long terme par voie respiratoire pour le PFHxA et ses sels

Au regard de la variabilité des données sur la pression de vapeur saturante, le caractère volatil de la substance est incertain. Aucune étude de toxicocinétique et de toxicité n'a été identifiée pour la voie respiratoire.

En l'absence de données de toxicité par voie respiratoire, une extrapolation voie à voie est proposée pour construire une valeur de référence long terme par voie respiratoire à partir du PoD de la VTR long terme par voie orale décrite ci-dessus. Une telle extrapolation voie à voie est possible lorsque l'effet critique est un effet systémique. **Le GT propose de construire une VTi pour la voie respiratoire. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste qu'une VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.** La VTi pourra être utilisée pour écarter un risque, dans une approche conservatrice.

En absence de modèle cinétique, l'extrapolation voie à voie a été réalisée à partir du PoD ajusté issu de l'étude de Loveless et al. (2009), soit le $NOAEL_{HED}$ de 4,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. En l'absence de données sur l'absorption respiratoire du PFHxA chez l'Homme et chez l'animal, ainsi que sur son absorption digestive chez l'Homme et bien que les études conduites chez des rongeurs indiquent une absorption digestive proche de 100 %, des valeurs par défaut ont été retenues conformément au guide méthodologique de l'Anses (Anses à paraître), à savoir 50 % pour la voie orale et 100 % pour la voie respiratoire :

$$NOAEC_{HEC} = (NOAEL_{HED} \times Absorption_{orale} \times PC)/(Volume\ respiratoire \times Absorption_{resp.})$$

Avec $NOAEL_{HED}$ = 4,9 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, poids corporel (PC) = 70 kg et volume respiratoire = 20 m^3/j, , absorption orale = 50 % et absorption respiratoire = 100 %.

Soit $NOAEC_{HEC}$ = 8,6 $mg.m^{-3}$

Le GT retient une $NOAEC_{HEC}$ de 8,6 $mg.m^{-3}$ comme PoD après extrapolation de la voie orale vers la voie respiratoire.

Le calcul de la VTR à partir d'une $NOAEC_{HEC}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses à paraître) :

- Variabilité inter-espèces (FI_A) : 2,5. L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 ;
- Variabilité interindividuelle (FI_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée ;
- Transposition subchronique à chronique (FI_S) : √10, l'étude clé étant une étude subchronique (90 jours) ;
- Utilisation d'un point de départ ($FI_{L/B}$) : 1 du fait de l'utilisation d'une NOAEC ;
- Insuffisance des données (FI_D) : 10 au regard de la faible quantité de données disponibles, y compris par voie respiratoire.

Un facteur d'incertitude global de 790 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

La VTi long terme par voie respiratoire proposée est de 11 $\mu g.m^{-3}$. Afin de proposer une valeur par voie respiratoire plus robuste, le GT recommande la réalisation d'études de toxicité par voie respiratoire.

5.6. Proposition de VTR long terme pour le PFHxA et ses sels

Le GT propose une VTR long terme par voie orale et une VTi long terme par voie respiratoire (Tableau 29). Afin de proposer une valeur par voie respiratoire plus robuste, le GT recommande la réalisation d'études de toxicité par cette voie.

Tableau 29 : Synthèse des valeurs toxicologiques élaborées pour le PFHxA et ses sels de sodium, potassium et ammonium

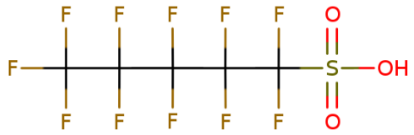
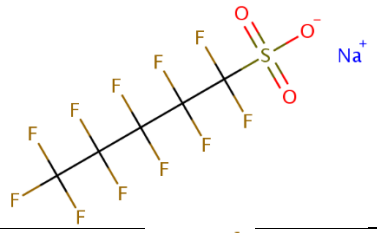
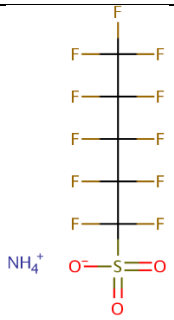
VR	**Voie**	Orale	Respiratoire
	Valeur	**VTR = 20 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}**	**VTi = 11 µg.m^{-3}**
Effet critique		Ensemble des effets respiratoires, hépatiques et sur le poids corporel chez l'adulte	
Étude clé	**Référence**	Loveless et al. (2009)	
	Espèce	Rats Crl:CD(SD)	
	Exposition	Gavage, 90 jours	
Point de départ		NOAEL = 20 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} LOAEL = 100 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	Extrapolation voie à voie $NOAEC_{HEC}$ = $NOAEL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} = 8,6 mg.m^{-3}
Ajustement temporel		/	
Ajustement allométrique		$NOAEL_{HED}$ = NOAEL x $(poids_A/poids_H)^{1/4}$ = 4,8 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	
Facteurs d'incertitude (FI)		250 (FI_{A-TD} = 2,5; FI_H = 10; $FI_{L/B}$ = 1; FIs = √10; FI_D = √10)	790 (FI_{A-TD} = 2,5; FI_H = 10; $FI_{L/B}$ = 1; FIs = √10; FI_D = 10)
Niveau de confiance		Moyen-faible	Faible par définition

6. PFPeS et ses sels

6.1. Généralités

6.1.1. Identification du PFPeS et de ses sels

Tableau 30 : Identification du PFPeS et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFPeS	Acide perfluoropentane sulfonique	2706-91-4	220-301-2	350,1 $g.mol^{-1}$	$C_5HF_{11}O_3S$ 
Na-PFPeS	Perfluoropentane sulfonate de sodium	630402-22-1	ND	372,08 $g.mol^{-1}$	$C_5F_{11}NaO_3S$ 
K-PFPeS	Perfluoropentane sulfonate de potassium	3872-25-1	223-394-8	388,19 $g.mol^{-1}$	$C_5F_{11}KO_3S$
NH_4-PFPeS	Perfluoropentane sulfonate d'ammonium	68259-09-6	269-512-1	367,13 $g.mol^{-1}$	 $C_5H_4F_{11}NO_3S$

ND : non disponible ; * A noter que le n°CAS de l'anion PFPeS est 175905-36-9.

6.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFPeS et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles (Comptox US EPA[55]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

6.1.3. Classifications

Le PFPeS et ses sels de potassium et d'ammonium ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh. Ils ne possèdent pas d'une classification harmonisée au titre du règlement CLP (ECHA, 2024[56]). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Concernant les effets cancérogènes, le PFPeS et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets PE, le PFPeS et ses sels ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh ou l'initiative DEDuCT, la liste TEDX et la Sin list.

6.2. Profil toxicologique du PFPeS et ses sels

6.2.1. Toxicocinétique

Aucune donnée concernant l'absorption, la distribution ou le métabolisme du PFPeS n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal.

- Élimination

Dans une étude observationnelle dans une population exposée aux PFAS *via* la contamination de l'eau potable jusqu'à la fin de l'année 2013 en Suède, la demi-vie sérique moyenne du PFPeS a été estimée à 0,94 année ($IC_{95\%}$ = 0,86 - 1,02) à partir d'échantillons sanguins prélevés chez 114 individus âgés de 4 à 84 ans (Li et al. 2022). Ces individus ont été suivis sur une période de 4 ans post exposition pour la détermination de la demi-vie.

6.2.2. Toxicité court terme

Aucune donnée de toxicité aiguë n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal concernant le PFPeS.

6.2.3. Toxicité subaiguë, subchronique et chronique

Aucune donnée de toxicité subaiguë, subchronique et chronique n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal concernant le PFPeS.

[55] https://comptox.epa.gov/dashboard/ (consulté le 28/10/2024)
[56] [56] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024

6.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

6.2.4.1. Fertilité

6.2.4.1.1. Données chez l'Homme

Une étude cas-témoins hospitalière (n = 366 cas, 577 témoins) a investigué l'association entre l'exposition à 23 PFAS, dont le PFPeS, et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (Zhan et al. 2023). Les cas étaient des femmes de 20 à 40 ans atteintes d'infertilité liée au SOPK (selon les critères du NIH). Les témoins étaient des femmes du même âge, en bonne santé et sans trouble endocrinien, prévoyant une insémination artificielle avec du sperme de donneur. Aucun critère d'appariement spécifique n'a été défini. Toutes les femmes incluses étaient indemnes de maladie grave (cancer, maladie cérébro-vasculaire, traumatisme, maladies hépatiques, rénales, cardiaques ou respiratoires graves, ou anomalies chromosomiques).

Les co-variables suivantes ont été considérées dans l'analyse : l'âge, l'âge à la ménarche, l'IMC, le volume des pertes menstruelles, le niveau d'étude, le revenu, et le lieu d'habitation des patientes. Les variables continues ont été exprimées en médianes et intervalles interquartiles et les variables catégorielles en nombres et pourcentages. Une transformation logarithmique des concentrations de PFAS a été réalisée pour l'analyse. L'association entre les concentrations plasmatiques de PFAS et le SOPK a été évaluée en utilisant une régression logistique ajustée sur les co-variables et après vérification de la multicolinéarité. Un modèle spline cubique restreint (RCS) a été utilisé pour les relations dose-réponse non linéaires. Une régression bayésienne à noyau (BKMR) a été appliquée pour évaluer les effets combinés et individuels des PFAS.

L'OR brut ainsi que l'OR ajusté sur les co-variables citées correspondant à une augmentation d'un écart-type du logarithme de la concentration sérique de PFPeS montrent une association positive significative entre les concentrations plasmatiques de PFPeS et le risque d'infertilité liée au SOPK dans le modèle de régression logistique (Tableau 31).

Tableau 31 : Résumé des *odds ratio* (OR) calculés

OR brut ($IC_{95\%}$)	*p*	OR ajusté ($IC_{95\%}$)	*p*
1,17 (1,02 - 1,31)	0,03	1,19 (1,04 - 1,37)	0,04

6.2.4.1.2. Données chez l'animal

Aucune donnée n'a été trouvée concernant les effets du PFPeS sur la fertilité chez l'animal.

6.2.4.2. Toxicité sur le développement

Aucune donnée sur le développement n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal.

6.2.5. Génotoxicité

Aucune donnée sur la génotoxicité n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal.

6.2.6. Cancérogénicité

Aucune donnée sur la cancérogénicité n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal.

6.2.7. Populations sensibles

Aucune donnée n'a été trouvée afin d'identifier des populations sensibles.

6.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFPeS et ses sels

Aucune VTR long terme par voie orale n'a été identifiée pour le PFPeS. En 2023, l'UBA n'a pas identifié de PoD pour dériver une valeur de référence (UBA 2023).

En 2024, l'US EPA a réalisé un regroupement des PFAS en fonction des nombres de carbones, et de carbones fluorés, ainsi que de la longueur de la chaîne (US EPA 2024a). Le PFPeS a été inclus dans le groupe des PFSA à courte chaîne avec le PFPS et le PFBS (Tableau 32).

Tableau 32 : Caractérisation des acides perfluoroalkyles à chaîne courte et à chaîne longue (US EPA 2024a)

Nombre total de carbones	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Nombre de carbone fluorés	2	3	4	5	6	7	8	9
Acides perfluorocarboxyliques (PFCA)	**PFCA à chaîne courte**					**PFCA à chaîne longue**		
	PFPrA	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA
Nombre de carbones fluorés	3	4	5	6	7	8	9	10
Acides perfluorosulfoniques (PFSA)	PFPS	PFBS	**PFPeS**	PFHxS	PFHpS	PFOS	PFNS	PFDS
	PFSA à chaîne courte			**PFSA à chaîne longue**				

En l'absence de VTR, l'US EPA recommande l'utilisation des VTR les plus basses disponibles pour les PFAS du même groupe, à savoir celle du PFBS, établie à 10^{-4} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA 2021 dans US EPA 2024a).

6.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFPeS et ses sels

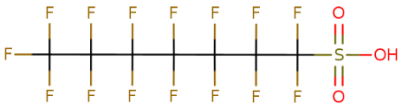
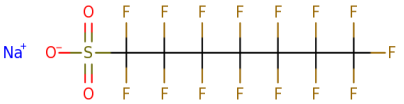
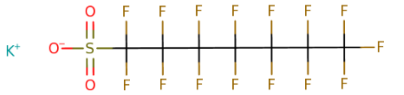
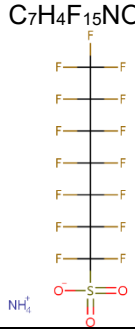
Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, **il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFPeS et ses sels. A ce stade, le GT ne s'est pas positionné sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.**

7. PFHpS et ses sels

7.1. Généralités

7.1.1. Identification du PFHpS et de ses sels

Tableau 33 : Identification du PFHpS et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFHpS	Acide pentadécafluoroheptane sulfonique	375-92-8	206-800-8	450,12 g.mol^{-1}	$C_7HF_{15}O_3S$ 
Na-PFHpS	Pentadécafluoroheptanesulfonate de sodium	21934-50-9	/	472,11 g.mol^{-1}	$C_7F_{15}NaO_3S$ 
K-PFHpS	Pentadécafluoroheptanesulfonate de potassium	60270-55-5	262-135-3	488,21 g.mol^{-1}	$C_7F_{15}KO_3S$ 
NH_4-PFHpS	Pentadécafluoroheptanesulfonate d'ammonium	68259-07-4	269-510-0	467,15 g.mol^{-1}	$C_7H_4F_{15}NO_3S$ 

* A noter que le n°CAS de l'ion O^- du PFHpS est 146689-46-5.

7.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFHpS et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles (Comptox US EPA[57]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

7.1.3. Classifications

Le PFHpS et ses sels de potassium et d'ammonium ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh. Ils ne possèdent pas d'une classification harmonisée au titre du règlement CLP (ECHA, 2024[58]). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Concernant les effets cancérogènes, le PFHpS et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets PE, le PFHpS est présent dans la liste TEDX. Le PFHpS et ses sels ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh et l'initiative DEDuCT.

7.2. Profil toxicologique du PFHpS et ses sels

7.2.1. Toxicocinétique

7.2.1.1. Absorption

Aucune étude n'a été identifiée chez l'Homme ou l'animal.

7.2.1.2. Distribution

Le PFHpS a été détecté dans le sérum de 44 femmes enceintes à Séoul (Corée du sud) avec une médiane de 0,09 ng.mL^{-1} et dans le sérum du sang de cordon ombilical avec une médiane de 0,06 ng.mL^{-1} (n = 42) (S. Kim et al. 2011). Le rapport des concentrations mesurées dans le sérum de la mère et celui du cordon était de 1,08. Il est à noter que le PFHpS a été détecté dans respectivement 66 % et 33 % des échantillons de sérum maternel et de cordon (LOD = 0,04 ng.mL^{-1}).

L'étude d'Eryasa *et al*. rapporte le transfert transplacentaire du PFHpS chez 151 paires de mères-nouveaux-nés de deux cohortes de naissance successives aux îles Féroé (Eryasa et al. 2019). Les moyennes géométriques (± SD) étaient de 0,19 ± 0,01 ng.mL^{-1} et de 0,11 ± 0,01 ng.mL^{-1} dans le sérum maternel et le cordon ombilical respectivement. Le rapport du sang de la mère sur le sang du cordon était de 2,64 (IQR : 2,31-3,42).

Dans l'étude de Bangma et al., 271 femmes ont été recrutées (Bangma et al. 2020). Sur 256 placentas viables, 122 ont été analysés. Le PFHpS a été détecté dans environ 55 % des

[57] https://comptox.epa.gov/dashboard/ (consulté le 28/10/2024)
[58] [58] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024

échantillons (LOD = 0,008 - 0,014). La concentration de PFHpS mesurée dans le sérum avait une médiane de 0,009 $ng.g^{-1}$ et un maximum de 0,063 $ng.g^{-1}$.

7.2.1.3. Métabolisme

Aucune étude n'a été identifiée chez l'Homme ou l'animal.

7.2.1.4. Excrétion

- Données humaines

Dans une étude observationnelle d'une population exposée aux PFAS *via* la contamination de l'eau potable jusqu'à la fin de l'année 2013 en Suède, la demi-vie sérique moyenne du PFHpS a été estimée à 4,55 années ($IC_{95\%}$ = 4,14 - 5,06) à partir d'échantillons sanguins prélevés chez 114 individus âgés de 4 à 84 ans (Li et al. 2022). Ces individus ont été suivis sur une période de 4 ans post exposition pour la détermination de la demi-vie.

Une population a été exposée à de l'eau contaminée par de la mousse anti-incendie dans un aéroport municipal du nord de la Suède (Xu et al. 2020). Après l'arrêt de l'exposition, des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés chaque mois pendant 5 mois chez 17 participants. Les auteurs ont calculé une demi-vie moyenne apparente de 1,46 an pour le PFHpS.

L'étude de Nilsson et al. s'est intéressée à l'exposition des pompiers australiens aux PFAS (Nilsson et al. 2022a). L'utilisation intensive de PFAS dans les mousses filmogènes aqueuses pour éteindre des feux de 1980 à 2010 a entraîné une exposition professionnelle aux PFAS et des expositions importantes des pompiers australiens comparés à la population générale. Les auteurs ont comparé les expositions avant et après le retrait de PFAS en 2010 afin d'estimer les $T_{1/2}$ d'élimination sérique chez cette sous-population. Au total, 799 participants (âgés de 21 à 82 ans ; 97,5 % étaient des hommes, dont 544 étaient des pompiers retraités et 244 pompiers en fonction) ont fourni des échantillons de sang en 2018-2019. Parmi eux, 130 avaient déjà fourni du sang en 2013-2014. Le taux de détection sérique du PFHpS était de 90 %. Pour la période 2018-2019, la moyenne arithmétique des concentrations sériques de PFHpS était de 1,7 $ng.mL^{-1}$ versus 0.24 $ng.mL^{-1}$ dans la population générale. Les auteurs ont aussi comparé la concentration selon les périodes de service. Ainsi la concentration moyenne en PFHpS des pompiers ayant débuté avant 2005 était de 17,5 $ng.mL^{-1}$, pour la période 2005-2010 de 1,38 $ng.mL^{-1}$ et de 0,9 $ng.mL^{-1}$ pour les pompiers ayant débuté après 2010. Ces concentrations étaient supérieures aux niveaux observés dans la population générale australienne pour ceux ayant commencé avant 2010, mais similaires à celles de la population pour ceux ayant commencé après 2010. La demi-vie d'élimination sérique apparente selon la moyenne arithmétique a été estimée à 7,4 ans ($IC_{95\%}$ = 6,8 – 8,0) pour le PFHpS (n = 117). Le GT note que seulement deux points de mesure sont utilisés pour la détermination de la $t_{1/2}$, mais cela constitue une estimation valable car cette population était surexposée et son exposition a été réduite significativement à partir de 2010.

7.2.2. Toxicité aiguë et subaiguë

Il n'a pas été identifié de donnée chez l'animal et chez l'Homme.

7.2.3. Toxicité subchronique et chronique

7.2.3.1. Données chez l'Homme

- **Fonction thyroïdienne**

Une étude transversale menée chez 10583 adultes participants à la China National Human Biomonitoring study (Xing et al. 2024) a examiné les relations entre l'imprégnation à 8 PFAS, dont la concentration sérique de PFHpS (moyenne géométrique = 0,13 ng.mL^{-1}), et les concentrations circulantes de T3 et T4 totales et le ratio T4/T3. Des régressions linéaires multivariées ont montré des associations entre l'exposition au PFHpS et les concentrations en T4 (β = -0,08 ; $IC_{95\%}$ = -0,09, -0,06 nmol.L^{-1}) et T3 (β = -0,06 ; $IC_{95\%}$ = -0,07, -0,04 nmol.L^{-1}) chez les sujets les plus exposés (4ème quartile d'exposition) comparés aux sujets les moins exposés (1er quartile d'exposition) ainsi qu'avec l'augmentation du ratio T4/T3 totale. Les associations étaient plus prononcées chez les femmes et les jeunes adultes (âgés de 18 ans à 79 ans). Dans cette étude, 8 PFAS et 3 marqueurs de la fonction thyroïdienne ont été examinés. Aucune correction sur la multiplicité des tests n'a été réalisée.

Aux USA, une corrélation positive (r = 0,13, n = 39) entre la concentration de PFHpS (médiane = 0,14 ng.mL^{-1}) parmi 12 PFAS et celle de la T4 dans le sang de cordon a été observée chez 39 nouveau-nés (Zhang et al. 2022).

Deux études transversales ont utilisé les concentrations en T4 libre (fT4), T3 libre (fT3) et TSH comme indicateurs de la fonction thyroïdienne. La première étude a été menée chez 1366 femmes enceintes d'une cohorte nationale danoise qui présentait une concentration sérique moyenne de 0,37 ng.mL^{-1} de PFHpS (parmi 6 PFAS mesurés) (Inoue et al. 2019). La seconde étude a été réalisée chez 783 pompiers australiens, exposés aux PFAS dans le cadre de leur activité professionnelle. Quatre PFAS ont été mesurés dans le sérum dont le PFHpS (médiane : 0,6 ng.mL^{-1}) (S. Nilsson et al. 2022b). Des modèles de régression logistiques et linéaires ajustés sur les principaux facteurs de confusion[59] n'ont pas montré de relations entre la concentration sérique de PFHpS et les concentrations circulantes de fT4, fT3 et TSH, dans les 2 études.

Les quelques études épidémiologiques portant sur les relations entre l'exposition au PFHpS et les hormones thyroïdiennes montrent des résultats hétérogènes. Par ailleurs, ce sont des études transversales ou de simples corrélations qui ont un faible niveau de preuve pour montrer l'existence d'un lien causal entre exposition au PFHpS et atteinte de la fonction thyroïdienne.

- **Fonction hépatique**

Dans l'étude transversale menée chez 783 pompiers australiens exposés aux PFAS décrite dans la section fonction thyroïdienne (Nilsson et al. 2022b), une association positive a été observée entre la concentration sérique de PFHpS (médiane : 0,6 ng.mL^{-1}) et celle d'ALAT (augmentation de 0,033 UI.L^{-1} de l'activité de l'ALAT pour un doublement de la concentration

[59] Ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, le tabagisme et l'activité physique.

en PFHpS après ajustement sur des facteurs de confusion[60]). Aucune correction sur la multiplicité des tests n'a été réalisée.

Cette relation avec l'ALAT n'a pas été mise en évidence dans une étude transversale chinoise réalisée chez 278 hommes adultes de la population générale dont la médiane de la concentration sérique de PFHpS (parmi 9 PFAS mesurés) était de 0,43 $ng.mL^{-1}$ (Chen, Wu, et al. 2024). En revanche, sur la base d'une analyse de régression linéaire, la concentration sérique de PFHpS était positivement associée avec la concentration circulante d'apolipoprotéine B, après ajustement sur des facteurs de confusion[61]. Ici encore, aucune correction sur la multiplicité des tests n'a été réalisée.

Dans une population de 277 sujets atteints d'une pathologie hépatique sévère (carcinome hépatocellulaire, cirrhose ou hépatite), la concentration sérique de PFHpS (médiane : 0,1 $ng.mL^{-1}$ parmi 24 PFAS mesurés) était associée positivement à la concentration en α-fœtoprotéine (modèles de régression linéaire après ajustement sur des facteurs de confusion[62]) (Dai et al. 2024). Aucune correction sur la multiplicité des tests n'a été réalisée.

Les études épidémiologiques sont toutes transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHpS et les marqueurs de la fonction hépatique.

- **Fonction rénale**

Une étude transversale réalisée en 2020-2021 en Chine s'est intéressée aux relations entre l'exposition à 10 PFAS, dont le PFHpS (médiane : 0,32 $ng.mL^{-1}$), estimée par la mesure de leurs concentrations sériques et le débit de filtration glomérulaire chez 1312 adultes de la population générale (Su et al. 2022). Les analyses multivariées montrent que les sujets les plus exposés (4ème quartile) présentaient un débit de filtration glomérulaire, exprimé en $mL.min^{-1}$. 1,73 m^{-2}, plus faible que les sujets les moins exposés (1er quartile) (β = -7,60, $IC_{95\%}$ = -9,90, -5,31). Aucune correction sur la multiplicité des tests n'a été réalisée.

Cette étude transversale ne permet pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHpS et l'atteinte de la fonction rénale.

- **Appareil respiratoire et système immunitaire**

Une étude menée dans la cohorte mère-enfant MoBA en Norvège a cherché à déterminer si l'exposition prénatale au PFHpS (parmi 6 PFAS analysés) était associée aux allergies, aux infections respiratoires et à l'asthme chez les enfants de moins de 8 ans (Impinen et al. 2019). La concentration sérique médiane des mères mesurée (n = 1270) pendant leur grossesse était 0,15 $ng.mL^{-1}$. Parmi de nombreuses manifestations cliniques liées à la santé respiratoire et aux allergies qui étaient rapportées par les parents, des relations significatives ont été observées entre l'exposition prénatale et le risque de présenter pendant l'enfance des symptômes de bronchite/pneumopathie ($OR_{ajusté}$ = 1,15 ; $IC_{95\%}$ = 1,05 - 2,25, pour une augmentation de 0,11 $ng.mL^{-1}$ de la concentration sérique de PFHpS) et des épisodes d'urticaire ($OR_{ajusté}$ = 1,60 ; $IC_{95\%}$ = 1,13 - 2,28). Seule la relation entre l'exposition prénatale et

[60] Ajustement sur l'âge, le sexe, l'exercice, le tabagisme, des protéines totales (c'est-à-dire construit comme modèle principal, mais sans ajustement sur l'IMC).
[61] Ajustement sur l'IMC, l'âge, le statut de consommation d'alcool, le statut de fumeur et le niveau d'éducation.
[62] Ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC.

les symptômes de bronchite/pneumopathie restait significative après correction des résultats sur la multiplicité des tests.

Une autre étude norvégienne réalisée au sein de la cohorte Environment and Childhood Asthma s'est intéressée aux conséquences de l'exposition à 8 PFAS dont le PFHpS sur la santé respiratoire et les allergies pendant l'enfance, telles que rapportées par les parents (Kvalem et al. 2020). L'exposition a été estimée chez 378 enfants âgés de 10 ans (médiane de la concentration sérique = 0,32 $ng.mL^{-1}$). Les évènements de santé ont été évalués aux âges de 10 et 16 ans des enfants. Une augmentation de 0,20 $ng.mL^{-1}$ de la concentration sérique de PFHpS multipliait : (i) par 1,36 le risque ajusté d'avoir présenté une rhinite dans les 12 derniers mois chez les filles à 16 ans (RR = 1,36 ; $IC_{95\%}$ = 1,28 - 1,45) ; ii) par 1,12 le risque ajusté d'avoir présenté un épisode de bronchite ou de pneumopathie dans les 12 derniers mois chez les enfants âgés de 10 ans (RR = 1,12 ; $IC_{95\%}$ = 1,09 - 1,16) ; (iii) par 1,06 le risque ajusté d'avoir un prick test positif pour au moins un pneumallergène courant (tests réalisés à l'âge de 10 ans) (RR = 1,06 ; $IC_{95\%}$ = 1,04 - 1,07). Les associations ont été corrigées pour tenir compte des comparaisons multiples.

Aux USA, une étude pilote transversale menée chez 72 femmes enceintes qui avaient été infectées par le virus SARS-CoV-2 (statut confirmé par sérologie) a observé que l'augmentation de la concentration sérique de PFHpS (parmi 9 PFAS mesurés, médiane = 0,10 $ng.mL^{-1}$) était associée à une diminution du titre d'anticorps (IgG) anti-Spike de SARS-Cov-2 (Kaur et al. 2023).

Les seuls résultats significatifs issus de données longitudinales concernent des évènements de santé rapportés par les parents (Kvalem et al. 2020; Impinen et al. 2019). Le risque de biais de classement est trop important pour retenir ces études dans le but d'identifier un effet critique.

- **Troubles métaboliques et cardiovasculaires et ostéoporose**
  - ***Hypertension***

Dans une étude transversale, les concentrations sériques de 7 PFAS dont le PFHpS ont été mesurées chez 940 adolescents en population générale en Norvège (Averina et al. 2021). Les concentrations sériques médianes de PFHpS étaient de 0,14 et 0,16 $ng.mL^{-1}$ chez les garçons et les filles respectivement. Le 4ème quartile était associé positivement à de l'hypertension avec un OR de 1,74 ($IC_{95\%}$: 0,97-3,11, p = 0,063) par comparaison avec le 1er quartile. Cette association était à la limite de la significativité statistique. **Cette étude épidémiologique est transversale et ne permet donc pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHpS et l'hypertension**

  - ***Maladies cardiovasculaires***

Dans une étude transversale menée chez 783 pompiers australiens exposés au PFHpS (médiane de la concentration sérique = 0,6 $ng.mL^{-1}$) parmi au moins 3 autres PFAS, aucune association n'a été observée entre l'exposition au PFHpS et la présence de maladies cardiovasculaires autodéclarées par les participants (Nilsson et al. 2022b).

Deux études ont examiné transversalement les relations entre l'exposition au PFHpS et la concentration sérique en marqueurs des maladies cardio-métaboliques. La première étude (Goodrich et al. 2023) a été menée aux USA dans 2 cohortes indépendantes comprenant respectivement 312 adolescents en surpoids ou obèses (Etude SOLAR, médiane = 0,42

ng.mL^{-1}) et 137 jeunes adultes en surpoids ou obèses (Etude méta-AIR, médiane = 0,17 ng.mL^{-1}). Sur les 369 signatures métabolomiques non ciblées explorées (Olink Explore 384 Cardiometabolic Panel), seules les concentrations de 3 d'entre elles étaient positivement associées aux concentrations sériques de PFHpS (parmi 6 PFAS mesurés) dans un modèle de régression linéaire ajusté et après correction sur la multiplicité des tests. La deuxième étude, également conduite aux USA, s'est intéressée aux relations entre les concentrations de 12 PFAS dont le PFHpS mesurés dans le sérum du sang de cordon (médiane = 0,14 ng.mL^{-1}) chez 39 nourrissons (Zhang et al. 2022) et des composés issus du métabolisme endogène. Des corrélations positives ont été observées entre les concentrations sériques du PFHpS d'une part, de l'inosine et l'hypoxanthine, d'autre part ; ces deux substances sont des métabolites issus du catabolisme des purines qui conduit à la production d'acide urique, un facteur de risque indépendant des maladies cardiométaboliques chez l'Homme. Les concentrations de PFHpS étaient également positivement corrélées à la concentration sérique de 8-OHdG (8-hydroxy-déoxyguanosine), un biomarqueur établi du stress oxydatif associé aux maladies cardiovasculaires.

Les études épidémiologiques sont transversales et ne permettent donc pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHpS et la survenue de maladies cardiovasculaires.

- ***Obésité***

Dai et al. ont mesuré la concentration sérique du PFHpS (parmi 10 PFAS) dans le sang de cordon de 887 nourrissons chinois (médiane : 47 ng.mL^{-1}) qui ont été ensuite suivis pendant 10 ans, période pendant laquelle l'IMC était évalué tous les ans (Dai et al. 2023). Deux trajectoires ont été identifiées chez les enfants : une trajectoire « haute » dans laquelle les enfants montraient des IMC élevés qui augmentaient entre 7 et 10 ans, et une trajectoire « basse » dans laquelle les enfants avaient des IMC plus faibles et qui restaient constants pendant toute la période de suivi. Les résultats des modèles de régression logistique ont montré que, pour toute augmentation d'une unité log de la concentration de PFHpS dans le sérum du sang de cordon, le risque de présenter une trajectoire « haute » était multiplié par 1,66 (OR = 1,66 ; $IC_{95\%}$ = 1,23 - 2,24). Les modèles étaient ajustés sur des facteurs maternels et sur des facteurs liés à l'enfant[63]. Cependant, la relation entre le PFHpS et l'évolution de l'IMC n'était pas significative lorsque cette variable était traitée de manière continue dans des modèles de régression linéaire mixte. Aucune correction pour comparaisons multiples n'a été réalisée.

Averina *et al*. ont réalisé une étude transversale chez 940 adolescents en Norvège entre 2010 et 2011. La moyenne géométrique de la concentration sérique de PFHpS (parmi 7 PFAS) était de 0,14 ng.mL^{-1} et de 0,16 ng.mL^{-1} chez les filles et les garçons, respectivement (Averina et al. 2021). Après ajustement sur des facteurs de confusion[64], les auteurs ont rapporté que les adolescents dont le niveau d'exposition était situé dans les 2ème et 3ème quartile avaient un risque multiplié respectivement par 2,73 ($IC_{95\%}$ = 1,05 - 7,05) et 2,84 ($IC_{95\%}$ = 1,10 - 7,37) d'être obèse en comparaison des adolescents dans le premier quartile d'exposition. L'OR n'était pas significatif pour le 4ème quartile d'exposition.

[63] Les modèles ont été ajustés en fonction de l'âge maternel, de l'éducation maternelle, de la carrière maternelle, du revenu annuel familial, du tabagisme passif pendant la grossesse, de l'exercice pendant la grossesse, de la parité, du lieu de résidence, de l'IMC avant la grossesse, du gain de poids gestationnel, de l'âge gestationnel et du sexe du nourrisson (inclus uniquement dans l'analyse globale, pas pour une stratification sur le sexe).
[64] Ajustement sur l'âge, le sexe et l'activité physique en dehors de l'école.

Chez 437 adolescents issus d'études alignées participant à l'Human Biomonitoring for EU, aucune association n'a été observée transversalement et dans des modèles ajustés entre la concentration sérique de PFHpS (médianes entre 0,03 et 0,05 ng.mL^{-1} dans les différentes études) et l'IMC (Schillemans et al. 2023).

Parmi les études épidémiologiques sur les relations entre l'exposition au PFHpS et le développement staturo-pondéral, seule l'étude de Dai et al. 2023 présente un design longitudinal. Cependant, les résultats divergent selon la catégorisation de la variable dépendante (discrète ou continue) et aucune correction pour comparaisons multiples n'a été réalisée (Dai et al. 2023).

- ***Dyslipidémie***

Dans une étude transversale menée chez 783 pompiers australiens exposés au PFHpS parmi au moins 3 autres PFAS (médiane de la concentration sérique = 1,6 ng.mL^{-1}), des analyses statistiques ajustées sur des facteurs potentiels de confusion[65] ont montré qu'un doublement des concentrations sériques de PFHpS était associé à une augmentation du cholestérol total (β = 0,055 mmol.L^{-1} ; $IC_{95\%}$: 0,01, 0,1) et du cholestérol LDL (β = 0,053 mmol.L^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,013 - 0,092). La concentration sérique médiane de cholestérol total était égale à 5,3 mmol.L^{-1} (norme : < 5,5 mmol.L^{-1}), et celle du cholestérol LDL à 3,1 mmol.L^{-1} (norme : > 4mmol.L^{-1}) (Nilsson et al. 2022b). Cette association entre le PFHpS et les lipides sériques n'a été retrouvée ni dans l'étude d'Averina *et al*. (2021) (cf. paragraphe précédent), ni dans une autre étude transversale menée en Chine chez 575 adultes dont le niveau médian d'exposition au PFHpS était de 0,23 ng.mL^{-1} (Liu et al. 2024).

Les études épidémiologiques sont des transversales, et ne permettent pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHpS et le risque de dyslipidémie.

- ***Troubles de la régulation glycémique***

Les relations entre l'exposition au PFHpS (parmi 8 PFAS) et la glycémie ont été examinées dans une étude transversale menée chez 10 851 adultes en Chine (Qu et al. 2024). Les concentrations médianes de PFHpS dans le sérum étaient de 0,09 et 0,18 ng.mL^{-1} pour les femmes et les hommes, respectivement. La présence d'un prédiabète était définie par une glycémie comprise entre 6,1 et 7 mmol.L^{-1}. Le diabète était autodéclaré ou défini par une glycémie > 7 mmol.L^{-1} ou la prise de traitement antidiabétique. Les résultats des régressions logistiques multivariées ont montré que les fréquences de prédiabète et de diabète étaient plus importantes chez les sujets les plus exposés. En considérant le 1er tertile d'exposition comme classe de référence, les OR pour le prédiabète étaient de 1,43 ($IC_{95\%}$ = 1,13 - 1,81) et 1,73 ($IC_{95\%}$ = 1,24 – 2,43), pour le 2ème et le 3ème tertile, respectivement. Pour le diabète, les OR étaient de 1,47 ($IC_{95\%}$ = 1,12 - 1,95) et 1,66 ($IC_{95\%}$ = 1,25 - 2,20) pour le 2ème et 3ème tertile respectivement. **Cette étude est transversale et ne permet donc pas d'établir une inférence causale entre exposition au PFHpS et le risque de diabète.**

- ***Ostéoporose***

Fan *et al*. ont étudié le lien entre la concentration sérique de PFHpS (parmi 12 PFAS) et la densité osseuse ainsi que la prévalence de l'ostéoporose chez 1260 adultes en Chine. Une

[65] Ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, l'activité physique, le tabagisme, les protéines totales et la prise de médicaments hypocholestérolémiants.

association inverse a été trouvée entre la concentration sérique de PFHpS (médiane = 0,33 ng.mL^{-1}) et les scores estimant la densité osseuse (β = −0,19 ; $IC_{95\%}$ = −0,28, −0,09 pour une augmentation d'une unité log de la concentration de PFHpS). Dans une analyse stratifiée par sexe et par âge, cette association inverse n'était observée que chez les femmes (β = −0,17 ; $IC_{95\%}$ = −0,31, −0,03) et chez les sujets âgés de moins de 60 ans (β = −0,23 ; $IC_{95\%}$ = −0,33, −0,13). La concentration sérique de PFHpS n'était pas associée avec la prévalence de l'ostéoporose (Fan et al. 2023). **Cette étude épidémiologique est transversale et ne permet donc pas d'établir une inférence causale entre l'exposition au PFHpS et l'ostéoporose.**

7.2.3.2. Données chez l'animal

Aucune étude de toxicité (sub)chronique chez l'animal n'a été identifiée.

7.2.4. Toxicité pour la reproduction et le développement

7.2.4.1. Fertilité

7.2.4.1.1. Données chez l'Homme

Bach et al. ont étudié un sous-ensemble de 1 251 femmes de la cohorte longitudinale nationale danoise, recrutées entre 1996 et 2002 (Bach et al. 2018). La médiane de la concentration plasmatique du PFHpS, mesurée parmi 5 PFAS, était de 0,4 ng.mL^{-1} chez les femmes nullipares et de 0,3 ng.mL^{-1} chez les femmes ayant eu au moins une grossesse. Après ajustement sur des facteurs de confusion[66], les auteurs n'ont signalé aucune association entre les quartiles de PFHpS plasmatique et le rapport de fécondabilité chez les femmes nullipares ou pares.

Chez 124 femmes en Chine (Pékin) (Hong et al. 2022) ayant reçu pour la première fois un traitement de fécondation *in vitro* et un transfert d'embryon (FIV-TE), 45 PFAS ont été analysés dans le liquide folliculaire et dans le sérum. Aucune association n'a été observée entre les concentrations des divers PFAS, dont le PFHpS, dans le sérum ou dans le liquide folliculaire, et les paramètres de réussite de la FIV-TE (taux de fertilisation, grossesse chimique, grossesse clinique, avortement spontané…).

Dans une étude transversale nichée au sein d'une cohorte prospective chinoise de 1179 couples consultant au stade pré-conceptionnel, 22 PFAS dont le PFHpS ont été mesurés dans le plasma d'hommes sans antécédents d'infertilité (Luo et al. 2022). Un prélèvement de sperme obtenu chez 740 hommes a permis l'analyse du volume séminal, de la concentration, de la numération (nombre total), de la mobilité progressive et de la mobilité totale des spermatozoïdes. Une transformation de Box-Cox a été employée pour normaliser les distributions de la concentration et de la numération des spermatozoïdes (puissance 0,25 de la variable). En utilisant un modèle ajusté[67] et après correction pour comparaisons multiples, les concentrations de PFHpS étaient positivement associées avec le nombre et la concentration de spermatozoïdes (β = 0,19 ; $IC_{95\%}$ = 0,09 - 0,30 et β = 0,13 ; $IC_{95\%}$ = 0,07 -

[66] Ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation de la mère et son métier, l'IMC avant grossesse.
[67] Ajustement sur l'âge (continu), l'IMC (continu), le niveau d'éducation (catégoriel), le revenu familial annuel (catégoriel), le temps d'abstinence (catégoriel), le statut tabagique, le statut d'alcoolique, le fait d'avoir déjà engendré une grossesse (catégoriel).

0,19, respectivement) sans modification du volume séminal et de la mobilité progressive et totale des spermatozoïdes.

Dans l'étude de Singer et al. en 2018, les concentrations plasmatiques de 7 PFAS, dont le PFHpS (médiane : 0,17 ng.mL^{-1}), ont été mesurées chez 1977 femmes enceintes de la Norwegian Mother and Child Cohort, au cours de leur 17ème ou 18ème semaine de grossesse. Les femmes ont été interrogées sur leur caractéristiques menstruelles au cours de l'année précédant la grossesse. L'échantillon total comprenait 1977 sujets dont 41 ont été exclus pour manque d'information sur l'irrégularité de cycle et 97 pour manque d'information sur la longueur du cycle. Les femmes ont été classées en trois catégories de durée de cycle : cycles courts (17–24 jours), cycles normaux (25–31 jours) et cycles longs (>32 jours). Dans un modèle ajusté sur des facteurs potentiels de confusion[68] et uniquement parmi les femmes ayant eu précédemment au moins une grossesse, des cycles courts ont été retrouvés associés à des concentrations réduites de PFHpS (−34 %, $IC_{95\%}$ = −49 %, −14 %). Aucune correction pour comparaisons multiples n'a été réalisée (Singer et al. 2018).

- **Puberté**

Ernst et al. ont examiné l'association entre les concentrations plasmatiques de 6 PFAS, dont le PFHpS (médiane = 0,4 ng.mL^{-1}), mesurée entre la 5ème et la 25ème semaine de grossesse et le développement pubertaire chez 445 enfants danois nés entre 2000 et 2003, issus de la cohorte nationale danoise des naissances (Ernst et al. 2019). A partir de 11 ans et demi, les enfants ont été invités à remplir des questionnaires tous les 6 mois sur un site web dédié jusqu'à leur maturité sexuelle et portant chez les garçons sur les stades G2 à G5 (développement testiculaire), P2 à P5 (pilosité), pilosité axillaire, acné, mue de la voix et première éjaculation et chez les filles sur les stades B2 à B5 (développement des seins), P2 à P5 (pilosité), pilosité axillaire, acné et ménarche. Après ajustement sur des facteurs potentiels de confusion, les auteurs n'ont signalé aucune association entre l'exposition prénatale au PFHpS et l'âge de la puberté chez les garçons ou chez les filles en utilisant un indicateur global de développement pubertaire. Lorsque les signes pubertaires étaient étudiés individuellement, les résultats montraient qu'uniquement les stades B2 et B3 du développement mammaire se produisaient en moyenne plus tôt (-9,05 mois, $IC_{95\%}$ = -16,41 ; -1,69) chez les filles avec des concentrations plasmatiques de PFHpS situées dans le deuxième tertile comparées à celles du premier tertile. Chez les garçons, aucune association n'a été constatée dans des analyses par tertiles. S'agissant des analyses statistiques en continu, des associations ont été retrouvées chez les garçons entre les concentrations croissantes en PFHpS (exprimées en Log en base 2) et l'apparition précoce du stade G3 (−5,24 mois, $IC_{95\%}$ = −9,55, −0,92), du stade P4 (−3,55 mois, $IC_{95\%}$ = −6,62, −0,49) et de la mue de la voix (−6,22 mois, $IC_{95\%}$ = −11,90, −0,54).

Dans une étude transversale menée chez 921 adolescents âgés entre 15 et 19 ans en Norvège, 18 PFAS dont le PFHpS ont été dosés dans le sang (Averina et al. 2024). Des modèles ajustés de régression linéaire ont montré une association chez les garçons entre la concentration plasmatique de PFHpS (médiane = 0,16 ng.mL^{-1}) et la concentration sérique de

[68] Parmi les femmes pares, les modèles de régression multiple ont été ajustés en fonction de l'âge à la naissance de l'enfant, de l'IMC avant la grossesse, du tabagisme à environ 17 semaines de grossesse, du niveau d'éducation le plus élevé, du revenu brut, de l'utilisation de contraceptifs oraux au cours des 12 derniers mois, des mois entre la grossesse précédente et la grossesse actuelle, des mois d'allaitement après la naissance vivante la plus récente et du statut du groupe d'échantillonnage.

11-déoxycorticostérone (β = 0,51 ; $IC_{95\%}$ = 0,14 - 0,88 nmol.L^{-1}, pour une augmentation d'une unité log-10 de PFHpS). Parmi les études épidémiologiques s'étant intéressées aux relations entre l'exposition au PFHpS et la puberté, seule l'étude de Ernst *et al*. présente un design longitudinal (Ernst et al. 2019). Cependant, les évènements ont été auto-rapportés et les associations observées sont isolées et manquent de cohérence. De plus, aucune correction par comparaisons multiples n'a été entreprise.

7.2.4.1.2. Données chez l'animal

Aucune étude de fertilité n'a été identifiée chez l'animal.

7.2.4.2. Toxicité sur le développement

7.2.4.2.1. Données chez l'Homme

- **Issues de grossesse (poids de naissance, index pondéral, âge gestationnel, prématurité)**

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte danoise a étudié le lien entre la survenue de fausses couches et les concentrations plasmatiques maternelles de 7 PFAS, dont le PFHpS, mesurées au cours de la première visite anténatale (autour de la 8ème semaine de grossesse). Les médianes de la concentration plasmatique de PFHpS étaient de 0,39 ng.mL^{-1} chez les 220 femmes ayant fait une fausse couche et de 0,36 ng.mL^{-1} chez les 218 femmes ayant mené leur grossesse à terme (Liew et al. 2020). Dans un modèle continu, aucune association n'a été observée quel que soit le modèle d'ajustement. Dans une analyse catégorielle, un excès de risque a été observé pour le 4ème quartile comparé au 1er (référence) quel que soit le modèle d'ajustement (OR = 1,8 ; $IC_{95\,\%}$ = 1,0 - 3,2 ou 3,3 selon le modèle). La tendance analysée, basée sur la valeur médiane de chaque quartile est apparue significative (*p* = 0,03 ou 0,04 selon le modèle d'ajustement). Aucune correction pour comparaisons multiples n'a été réalisée.

Au sein de la cohorte de naissance nationale danoise, Meng et al. ont examiné, parmi 6 PFAS dont le PFHpS, la relation entre les concentrations plasmatiques maternelles de PFHpS et des issues de grossesse en utilisant les données de 2120 paires de femmes et nourrissons provenant de deux sous-échantillons, en 2011 et 2014 (médiane des concentrations plasmatiques de PFHpS de 0,3 et 0,4 ng.ml^{-1} respectivement) (Meng et al. 2018). Dans les analyses ajustées sur des facteurs de confusion[69], une diminution du poids à la naissance a été observée dans les deux quartiles d'exposition les plus élevés par rapport au 1er quartile (β = -110,8 g, $IC_{95\%}$ = -177,7, -43,8 et β = -102,6 g, $IC_{95\%}$ = -169,0, -36,2, respectivement). Une diminution de l'âge gestationnel a également été observée dans les trois quartiles d'exposition les plus élevés par rapport au 1er quartile :(β = -1,7 jour, $IC_{95\%}$ = -3,0, -0,4, ; β = -2,6 jours, $IC_{95\%}$ = -4,0, -1,3, et β = -2,0 jours, $IC_{95\%}$ = -3,3, -0,7). Seule la diminution de l'âge gestationnel restait significative après co-ajustement aux 5 autres PFAS mesurés (β = -1,78 jours, $IC_{95\%}$ = -3,36, -0,19). En analyse catégorielle, le PFHpS n'était pas associé à un faible poids à la naissance (< 2500 g) ou à un accouchement prématuré (< 37 semaines d'aménorrhée).

Une étude s'est intéressée à la relation entre exposition maternelle à 27 PFAS, dont le PFHpS (médiane plasmatique de 0,94 ng.mL^{-1}), et les caractéristiques anthropométriques à la

[69] Ajustement sur le sexe du nourrisson, l'année de naissance du nourrisson, la semaine de gestation du prélèvement sanguin, l'âge maternel, la parité, le statut socioprofessionnel, l'IMC avant la grossesse, le tabagisme et la consommation d'alcool pendant la grossesse.

naissance (Zheng et al. 2024). Des modèles de régression ajustés ont montré que des concentrations en PFHpS supérieures à la médiane chez les mères étaient associées à un poids plus faible de naissance de 0,239 ng.mL^{-1} comparées à celles ayant des concentrations supérieures à la médiane. Cependant, des analyses en continu n'ont pas confirmé cette association.

Shen et al. ont étudié les associations entre 14 PFAS mesurés dans le sang maternel et plusieurs caractéristiques des enfants à la naissance (n = 506) (Shen et al. 2022). Aucune association n'a été constatée entre la concentration plasmatique de PFHpS (médiane = 0,075 ng.mL^{-1}) et le poids à la naissance.

Une étude transversale a examiné les relations entre l'exposition à 10 PFAS dont le PFHpS mesurés dans le sérum du sang du cordon (médiane = 0,10 ng.mL^{-1}) et les concentrations en leptine et adiponectine dans le sang du cordon, considérés par les auteurs comme des marqueurs du développement fœtal, chez 1111 nourrissons en Chine (Ding et al. 2023). Des analyses ajustées ont montré une diminution de 20 % de la concentration de leptine et une augmentation de 10 % de la concentration d'adiponectine pour tout doublement de la concentration en PFHpS.

En conclusion, les études ayant examiné les liens entre l'exposition au PFHpS et les issues de grossesse sont soit des études transversales, soit des études sans correction pour comparaisons multiples. L'étude de Meng et al. a montré que l'association entre l'exposition maternelle au PFHpS et la diminution de la durée de gestation (âge gestationnel) était toujours présente après ajustement sur les concentrations plasmatiques des 5 autres PFAS mesurés sans risque accru de prématurité (accouchement avant 37 semaine d'aménorrhées) (Meng et al. 2018). Ainsi, il n'est pas possible de considérer ces effets comme néfastes.

- **Neurodéveloppement**

Deux études menées au sein de la cohorte mère-enfant MoBA (Norvège) se sont intéressées à la relation entre l'exposition prénatale à 7 PFAS, dont le PFHpS, mesurés dans le sang maternel à la 18ème semaine de grossesse, et la survenue de troubles du neurodéveloppement. La première consistait en une étude cas-témoins nichée dans la cohorte qui comptait 821 enfants avec un trouble et un déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH), 400 enfants avec un trouble du spectre autistique (TSA) et 981 enfants témoins présentant un développement neurotypique (Skogheim et al. 2021). La médiane de la concentration plasmatique de PFHpS était de 0,12 ng.mL^{-1} chez les témoins. Les cas de troubles du neurodéveloppement étaient identifiés dans les bases de données médico-administratives norvégiennes (surveillance passive). Aucune association n'a été observée entre l'exposition prénatale au PFHpS et le risque de survenue de TDAH ou de TSA. La deuxième étude concernait un sous-échantillon de 944 enfants de 3 ans et demi présentant une symptomatologie TDAH (Skogheim et al. 2020). Le langage, le quotient intellectuel et les capacités en mémoire de travail verbale et non verbale étaient évalués chez ces enfants. Les modèles de régression linéaire multivariés ont montré une association entre l'exposition prénatale au PFHpS et la diminution de la mémoire de travail non verbale mesurée par un test neuropsychologique (Stanford Binet Intelligence scales 5th edition) dont le résultat était exprimé en Z-score (β = -0,37 ; $IC_{95\%}$ = -0,58, -0,15) pour une exposition prénatale dans le dernier quintile lorsque comparée à une exposition prénatale dans le 1er quintile.

L'association significative entre l'exposition prénatale au PFHpS et la diminution des performances de la mémoire de travail n'est pas observée dans la population générale, mais

chez des enfants avec une symptomatologie TDAH avec une taille de l'effet faible (Skogheim et al. 2020).

7.2.4.2.2. Données chez l'animal

Aucune étude expérimentale sur le développement n'a été identifiée.

7.2.5. Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été identifiée.

7.2.6. Cancérogénicité

7.2.6.1. Données chez l'Homme

Itoh et al. ont mené une étude cas-témoins hospitalière sur l'exposition à 20 PFAS dont le PFHpS et le risque de survenue du cancer du sein. La population étudiée comprenait 401 cas et 401 témoins au Japon, entre 2001 et 2005. Les témoins ont été appariés aux cas par l'âge (± 3 ans). Aucune comparaison multiple n'a été faite. Treize PFAS ont été mesurés dans le sérum dont le PFHpS. L'exposition au PFHpS a été considérée comme faible (pour des médianes plasmatiques < 0,09 $ng.mL^{-1}$), de moyenne (pour des médianes de concentrations plasmatiques comprises entre 0,09 et 0,14 $ng.mL^{-1}$) et de forte (pour des médianes de concentrations plasmatiques comprises entre 0,15 et 2,62 $ng.mL^{-1}$). Après ajustement sur des facteurs de confusion[70], une association inverse a été constatée pour le 3ème tertile d'exposition comparé au 1er tertile (référence) (OR = 0,36 ; $IC_{95\%}$ = 0,16 - 0,84). Dans une analyse en continu, les concentrations plasmatiques de PFHpS (exprimées en log) étaient également associées à une diminution du risque de survenue de cancer du sein (OR = 0,27 ; $IC_{95\%}$ = 0,10 - 0,77) dans un modèle ajusté sur des facteurs de confusion (Itoh et al. 2021).

7.2.6.2. Données chez l'animal

Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée chez l'animal.

7.2.7. Populations sensibles

Aucune donnée n'a été trouvée afin d'identifier des populations sensibles.

7.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFHpS et ses sels

Aucune VTR long terme par voie orale n'a été identifiée pour le PFHpS. En 2023, l'UBA n'a pas identifié de PoD pour dériver une VGS EDCH (UBA 2023).

En 2024, l'US EPA a réalisé un regroupement des PFAS en fonction du nombre de carbones, de carbones fluorés et de la longueur de la chaîne (US EPA 2024a). Le PFHpS a été inclus

[70] Ajustement sur les concentrations sériques totales de biphényles polychlorés (quartiles, ajustées en fonction des lipides) et la consommation de poisson et de crustacés (continue, ajustée en fonction de l'énergie), la consommation de légumes (continue, ajustée en fonction de l'énergie) et l'année civile du prélèvement sanguin (2001, 2002, 2003, 2004 ou 2005).

dans le groupe des acides perfluorosulfoniques à longue chaîne avec le PFDS, PFHxS, PFOS et PFNS (Tableau 34).

Tableau 34 : Caractérisation des acides perfluoroalkyles à chaîne courte et à chaîne longue (US EPA 2024a)

Nombre total de carbones	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Nombre de carbone fluorés	2	3	4	5	6	7	8	9
Acides perfluorocarboxyliques (PFCA)	**PFCA à chaîne courte**					**PFCA à chaîne longue**		
	PFPrA	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA
Nombre de carbones fluorés	3	4	5	6	7	8	9	10
Acides perfluorosulfoniques (PFSA)	PFPS	PFBS	PFPeS	PFHxS	**PFHpS**	PFOS	PFNS	PFDS
	PFSA à chaîne courte			**PFSA à chaîne longue**				

En l'absence de VTR, l'US EPA recommande l'utilisation des VTR les plus basses disponibles pour les PFAS du même groupe, à savoir celles du PFHxS de 4.10^{-10} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA 2025) ou du PFOS de 10^{-7} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA – OW cité dans US EPA 2024a).

7.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFHpS et ses sels

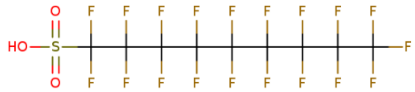
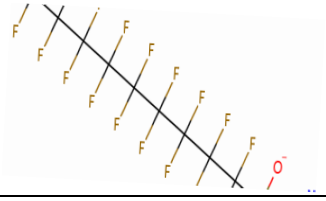
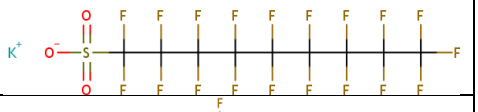
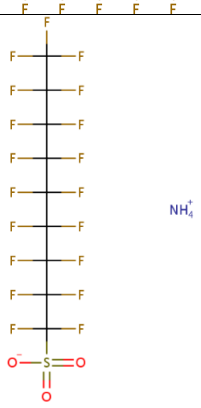
Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animale, **il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFHpS et ses sels. A ce stade, le GT ne s'est pas positionné sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.**

8. PFNS et ses sels

8.1. Généralités

8.1.1. Identification du PFNS et de ses sels

Tableau 35 : Identification du PFNS et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFNS*	Acide perfluorononane sulfonique	68259-12-1	ND	550,14 g.mol^{-1}	$C_9HF_{19}O_3S$ 
Na-PFNS	Perfluorononanesulfonate de sodium	98789-57-2	ND	572,12 g.mol^{-1}	$C_9F_{19}NaO_3S$ 
K-PFNS	Perfluorononanesulfonate de potassium	29359-39-5	ND	588,22 g.mol^{-1}	$C_9F_{19}KO_3S$ 
NH_4-PFNS	Perfluorononane sulfonate d'ammonium	17202-41-4	241-247-6	567,16 g.mol^{-1}	 $C_9H_4F_{19}NO_3S$

ND : non disponible ; * A noter que le n°CAS de l'anion PFNS est le 474511-07-4.

8.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFNS et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles pour les sels du PFNS (Comptox US EPA[71]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

8.1.3. Classifications

Le PFNS et ses sels ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh. Ils ne possèdent pas d'une classification harmonisée au titre du règlement CLP

[71] https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/properties/ (consulté le 30/09/2024)

(ECHA, 2024[72]). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Concernant les effets cancérogènes, le PFNS et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC ou l'US EPA.

Concernant les effets PE, le PFNS et ses sels ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh, l'initiative DEDuCT, les listes TEDX et Sin List.

8.2. Profil toxicologique du PFNS et ses sels

8.2.1. Toxicocinétique

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal.

8.2.2. Toxicité aiguë et subaiguë

Aucune donnée de toxicité (sub)aiguë suite à une administration unique ou répétée n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal.

8.2.3. Toxicité subchronique et chronique

Aucune donnée de toxicité (sub)chronique n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal.

8.2.4. Toxicité pour la reproduction et le développement

8.2.4.1. Toxicité sur la fertilité

Aucune donnée sur la reproduction n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal.

8.2.4.2. Toxicité sur le développement

8.2.4.2.1. Données chez l'Homme

Shen et al. ont étudié l'impact de l'exposition maternelle à 14 PFAS, dont le PFNS, estimée par leurs concentrations sériques maternelles respectives (sans précision sur la temporalité du prélèvement), sur le risque de prématurité (naissance avant 37 semaines de grossesse), ainsi que sur diverses issues de grossesses (scores Apgar - i.e. test des grandes fonctions cardiaques, respiratoire, tonus musculaire, coloration cutanée et réactivité aux stimulus - à 1 et 5 minutes, poids de naissance) chez 506 paires mères-enfant (Shen et al. 2022). Le traitement statistique des données issues de la mesure de chaque PFAS a été réalisé à l'aide de modèles de régression linaires (score Apgar, poids de naissance) et logistique (prématurité) ajustés sur des facteurs de confusion. Le calcul du quantile a été employé pour l'analyse en mélanges. Le PFNS a été détecté chez 87,4 % des mères avec une concentration sérique

[72] [72] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024

médiane de 0,05 ng.mL^{-1}. Aucune association n'a été constatée concernant les scores Apgar à 1 et 5 minutes, ainsi qu'avec le poids de naissance. S'agissant du risque de prématurité, une association significative a été retrouvée (OR = 1 ,59 ; $IC_{95\%}$ = 1,01 – 2,50 ; p = 0,043) pour un modèle où la variable indépendante a été exprimée en log mg.mL^{-1}. Il faut noter qu'aucune correction pour comparaisons multiples n'a été apportée. Par ailleurs, l'analyse statistique portant sur le mélange des 14 PFAS montre une réduction significative de risque de prématurité. **Cette étude transversale ne permet pas d'établir une inférence causale et a été réalisée sans correction pour comparaisons multiples.**

8.2.4.2.2. Données chez l'animal

Aucune donnée sur le développement n'a été identifiée chez l'animal.

8.2.5. Génotoxicité

Aucune donnée de génotoxicité n'a été identifiée.

8.2.6. Cancérogénicité

Aucune donnée de cancérogénicité n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal.

8.2.7. Populations sensibles

Aucune donnée n'a été identifiée.

8.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFNS et ses sels

Aucune VTR long terme par voie orale n'a été identifiée pour le PFNS.

En 2024, l'US EPA a réalisé un regroupement des PFAS en fonction du nombre de carbones, de carbones fluorés et de la longueur de la chaîne (US EPA 2024a). Le PFNS a été inclus dans le groupe des acides perfluorosulfoniques à longue chaîne avec le PFDS, PFHxS, PFOS et PFHpS.

Tableau 36 : Caractérisation des acides perfluoroalkyles à chaîne courte et à chaîne longue (US EPA 2024a)

Nombre total de carbones	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Nombre de carbone fluorés	2	3	4	5	6	7	8	9
Acides perfluorocarboxyliques (PFCA)	**PFCA à chaîne courte**					**PFCA à chaîne longue**		
	PFPrA	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA
Nombre de carbones fluorés	3	4	5	6	7	8	9	10
Acides perfluorosulfoniques (PFSA)	PFPS	PFBS	PFPeS	PFHxS	PFHpS	PFOS	**PFNS**	PFDS
	PFSA à chaîne courte			**PFSA à chaîne longue**				

En l'absence de VTR, l'US EPA recommande l'utilisation des VTR les plus basses disponibles pour les PFAS du même groupe, à savoir celles du PFHxS de 4.10^{-10} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA 2025) ou du PFOS de 10^{-7} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA – OW cité dans US EPA 2024a).

8.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFNS et ses sels

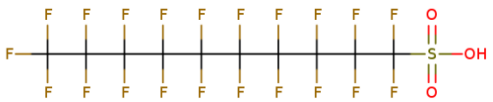
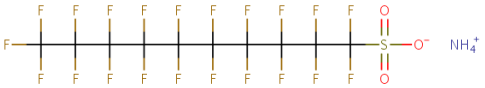
Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, **il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFNS et ses sels. A ce stade, le GT ne s'est pas positionné sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.**

9. PFDS et ses sels

9.1. Généralités

9.1.1. Identification du PFDS et de ses sels

Tableau 37 : Identification du PFDS et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFDS*	Acide perfluorodécane sulfonique	335-77-3	206-401-9	600,15 g.mol^{-1}	$C_{10}HF_{21}O_3S$ 
Na- PFDS	Perfluorodécanesulfonate de sodium	2806-15-7	ND	622,12 g.mol^{-1}	$C_{10}F_{21}NaO_3S$
K- PFDS	Perfluorodécanesulfonate de potassium	2806-16-8	220-544-4	638,23 g.mol^{-1}	$C_{10}F_{21}KO_3$
NH_4-PFDS	Perfluorodécanesulfonate d'ammonium	67906-42-7	267-709-7	617,17 g.mol^{-1}	$C_{10}H_4F_{21}NO_3S$ 

ND : non disponible ; * A noter que le n°CAS de l'anion PFDS est le 126105-34-8.

9.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFDS et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles (Comptox US EPA[1]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

9.1.3. Classifications

Le PFDS et ses sels de potassium et d'ammonium ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh. Ils ne possèdent pas d'une classification harmonisée au titre du règlement CLP (ECHA, 2024[73]). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Concernant les effets cancérogènes, le PFDS et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

[73] [73] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024

Concernant les effets PE, le PFDS et ses sels d'ammonium sont présents dans la Sin list. Le PFDS et ses sels ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh, l'initiative DEDuCT et la liste TEDX.

9.2. Profil toxicologique du PFDS et ses sels

9.2.1. Toxicocinétique

Aucune donnée concernant l'absorption, le métabolisme ou l'élimination du PFDS n'a été identifiée chez l'Homme et chez l'animal.

Une étude menée chez des femmes enceintes a montré que le PFDS était mesurable dans le sang de cordon (Spratlen et al. 2020).

9.2.2. Toxicité court terme

Aucune donnée de toxicité aiguë n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal.

9.2.3. Toxicité subaiguë, subchronique et chronique

9.2.3.1. Effets cardiovasculaires

L'étude transversale de Bao *et al*. a examiné l'association entre l'exposition au PFDS et le risque d'hypertension artérielle (HTA) en analysant des échantillons de sang de 1 612 individus (hommes et femmes), avec des concentrations sériques de PFDS mesurées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Bao et al. 2017). Une régression logistique multivariée ajustée a été utilisée pour évaluer l'association entre la concentration de PFDS et la survenue d'HTA[74], en tenant compte de co-variables telles que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), le niveau d'éducation, le tabagisme, et les antécédents familiaux d'HTA.

Les résultats globaux montrent une absence d'association significative entre une augmentation de la concentration sérique de PFDS de 1 ln et le risque d'HTA (OR = 1,01 ; $IC_{95\%}$ = 0,92 - 1,10). Une analyse complémentaire révèle une augmentation modeste mais significative de la pression artérielle systolique chez les femmes pour une variation de 1 ln-PFDS ($ng.mL^{-1}$), avec une augmentation absolue de 1,92 mmHg ($IC_{95\%}$ = 0,08 - 3,75 ; p = 0,037). Cette différence entre hommes et femmes, bien que modérée, suggère une sensibilité accrue des femmes aux effets du PFDS sur la pression artérielle.

Cette étude est une étude transversale qui ne permet donc pas d'établir une inférence causale et sans correction pour comparaisons multiples.

[74] Dans cette étude, l'HTA est définie comme une pression artérielle systolique moyenne ≥ 160 mmHg ou une pression artérielle diastolique moyenne ≥ 95 mmHg ou un traitement antihypertenseur auto-déclaré. Après cinq minutes de repos, trois paires successives de mesures ont été réalisées, avec deux minutes d'intervalle.

9.2.3.2. Effets métaboliques

L'étude transversale de Spratlen *et al*. a exploré l'association entre 12 PFAS dont le PFDS et le profil lipidique de 222 femmes enceintes ayant été exposées à ces PFAS après les attentats du 11 septembre 2001 ayant visé le World Trade Center (Spratlen et al. 2020). Les concentrations de PFDS dans le sang du cordon ont été quantifiées chez 97 % (215 femmes) des participantes, avec une concentration médiane de 0,11 $ng.mL^{-1}$. L'analyse de régression multivariée, ajustée sur l'âge, la race, la parité, le statut matrimonial, le niveau d'étude, l'exposition au tabagisme, l'IMC et le sexe de l'enfant, a évalué l'association entre l'exposition au PFDS et divers paramètres lipidiques du sang de cordon (lipides totaux, cholestérol total, triglycérides).

Les résultats indiquent une association positive entre l'exposition au PFDS et la concentration sérique de cholestérol total (0,091 ; $IC_{95\%}$ = 0,006 - 0,177), mais cette association n'est pas retrouvée lors de l'analyse de tendance par quartiles. Concernant les triglycérides, une tendance négative significative a été observée dans l'analyse par quartiles avec les niveaux de triglycérides ($p = 0,04$), suggérant que l'exposition au PFDS pourrait être liée à une légère diminution des triglycérides dans certains contextes d'exposition prénatale.

Cette étude est transversale et ne permet donc pas d'établir une inférence causale et sans correction pour comparaisons multiples.

9.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

Aucune donnée n'a été trouvée concernant la reprotoxicité et la toxicité sur le développement du PFDS chez l'Homme ou chez l'animal.

9.2.5. Génotoxicité

Aucune donnée sur la génotoxicité du PFDS n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal.

9.2.6. Cancérogénicité

Aucune donnée sur la cancérogénicité du PFDS n'a été identifiée chez l'Homme ou chez l'animal.

9.2.7. Populations sensibles

Aucune donnée n'a été identifiée.

9.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFDS et ses sels

Seule une VTR long terme par voie orale, établie par le TCEQ (TCEQ 2023), est disponible pour le PFDS. Cette VTR a été déterminée en appliquant au PFDS la VTR du PFDoDA.

En 2024, l'US EPA a réalisé un regroupement des PFAS en fonction du nombre de carbones, de carbones fluorés et de la longueur de la chaîne (US EPA 2024a). Le PFDS a été inclus

dans le groupe des PFSA à longue chaîne avec le PFHpS, PFHxS, PFOS et PFNS (Tableau 38).

Tableau 38 : Caractérisation des acides perfluoroalkyles à chaîne courte et à chaîne longue (US EPA 2024a)

Nombre total de carbones	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Nombre de carbone fluorés	2	3	4	5	6	7	8	9
Acides perfluorocarboxyliques (PFCA)	**PFCA à chaîne courte**					**PFCA à chaîne longue**		
	PFPrA	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA
Nombre de carbones fluorés	3	4	5	6	7	8	9	10
Acides perfluorosulfoniques (PFSA)	PFPS	PFBS	PFPeS	PFHxS	PFHpS	PFOS	PFNS	**PFDS**
	PFSA à chaîne courte			**PFSA à chaîne longue**				

En l'absence de VTR, l'US EPA recommande l'utilisation des VTR les plus basses disponibles pour les PFAS du même groupe, à savoir celles du PFHxS de 4.10^{-10} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA 2025) ou du PFOS de 10^{-7} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (US EPA - OW cité dans US EPA 2024a).

9.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFDS et ses sels

Les limites méthodologiques des études épidémiologiques ne permettent pas de dériver une VTR long terme par voie orale. De plus, en l'absence de données animales, **il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFDS et ses sels. A ce stade, le GT ne s'est pas positionné sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.**

10. PFUnDS et ses sels

10.1. Généralités

10.1.1. Identification du PFUnDS et de ses sels

Tableau 39 : Identification du PFUnDS et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFUnDS	Acide perfluoroundécane sulfonique	749786-16-1	ND	650,15 g.mol^{-1}	$C_{11}HF_{23}O_3S$
Na-PFUnDS	Perfluoroundécanesulfonate d'ammonium	ND	ND	572,1 g.mol^{-1} [a,b]	/
K-PFUnDS	Perfluoroundécanesulfonate de potassium	ND	ND	538 g.mol^{-1} [c]	/
NH_4-PFUnDS	Perfluoroundécanesulfonate de sodium	ND	ND	564,09 g.mol^{-1} [d]	/

ND : non disponible ; [a] www.caymanchem.com/product/38908 ; [b] www.achemtek.com/products/1st14774na_c ; [c] synquestprodstorage.blob.core.windows.net/msds/6100/6164-2-19.pdf Verdion 1.1 date de révision 12/18/2023 ; [d] www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB8262642_EN.html

10.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFUnDS et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles (Comptox US EPA[75]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

10.1.3. Classifications

Le PFUnDS ne fait pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh. Il ne possède pas d'une classification harmonisée au titre du règlement CLP (ECHA, 2024[76]). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Concernant les effets cancérogènes, le PFUnDS n'a pas été évalué par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets PE, le PFUnDS n'est pas présent dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh, l'initiative DEDuCT et les listes TEDX et Sin List.

[75] https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/properties/DTXSID40904573 (consulté le 30/09/2024)
[76] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024

10.2. Profil toxicologique du PFUnDS et ses sels

Aucune étude n'a été identifiée lors de la recherche bibliographique pour le PFUnDS et ses sels.

10.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFUnDS et ses sels

Aucune VTR n'a été identifiée pour le PFUnDS et ses sels.

10.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFUnDS et ses sels

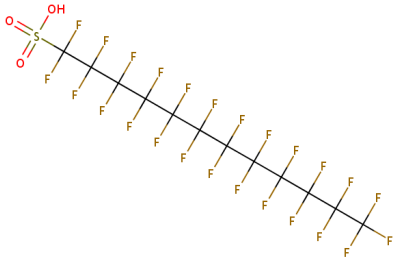
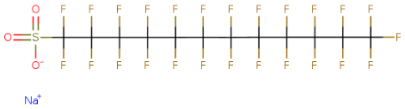
Au regard de l'absence de données, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFUnDS et ses sels. A ce stade, le GT ne s'est pas positionné sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

11. PFDoDS et ses sels

11.1. Généralités

11.1.1. Identification du PFDoDS et de ses sels

Tableau 40 : Identification du PFDoDS et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFDoDS*	Acide perfluorododécane sulfonique	79780-39-5	279-259-9	700,16 g.mol^{-1}	$C_{12}HF_{25}O_3S$ 
Na-PFDoDS	Perfluorododécanesulfonate d'ammonium	98789-57-2	ND	572,1 g.mol^{-1} [a,b]	/
K-PFDoDS	Perfluorododécanesulfonate de potassium	85187-17-3	286-104-9	738,24 g.mol^{-1} [c]	$C_{12}F_{25}KO_3S$
NH_4-PFDoDS	Perfluorododécanesulfonate de sodium	1260224-54-1	ND	722,14 g.mol^{-1} [d,e]	$C_{12}F_{25}NaO_3S$ 

ND : non disponible ; * A noter que le n°CAS de l'ion O^- du PFDoDS est le 343629-43-6 ; [a] cdn.caymanchem.com/cdn/seawolf/msds/38908m.pdf 05/05/2023 ; [b] LGC SDS version /1.0 20/02/2023 ; [c] www.alfa-chemistry.com/cas_85187-17-3.htm ; [d] cymitquimica.com/products/TR-S665203/1260224-54-1/sodium-perfluoro-1-dodecanesulfonate/8 ; [e] clearsynth.com/product/sodium-perfluoro-1-dodecanesulfonate

11.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFDoDS et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles (Comptox US EPA[77]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

[77] https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/properties/DTXSID20873011 (consulté le 30/09/2024)

11.1.3. Classifications

Le PFDoDS et ses sels ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh. Ils ne possèdent pas d'une classification harmonisée au titre du règlement CLP (ECHA, 2024[78]). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Concernant les effets cancérogènes, le PFDoDS et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets PE, le PFDoDS et ses sels identifiés ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh, l'initiative DEDuCT et les listes TEDX et Sin List.

11.2. Profil toxicologique du PFDoDS et ses sels

Aucune étude n'a été identifiée lors de la recherche bibliographique pour le PFDoDS ou ses sels.

11.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFDoDS et ses sels

Aucune VTR n'a été identifiée pour le PFDoDS.

11.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFDoDS et ses sels

Au regard de l'absence de données, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFDoDS et ses sels. A ce stade, le GT ne s'est pas positionné sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.

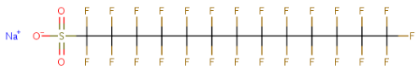
[78] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024

12. PFTrDS et ses sels

12.1. Généralités

12.1.1. Identification du PFTrDS et de ses sels

Tableau 41 : Identification du PFTrDS et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
PFTrDS	Acide perfluorotridécane sulfonique	791563-89-8	ND	750,17 g.mol^{-1}	$C_{13}HF_{27}O_3S$
Na-PFTrDS	Perfluorotridécanesulfonate de sodium	174675-49-1	983-705-4	772,15 g.mol^{-1}	$C_{13}F_{27}NaO_3S$ 
K-PFTrDS	Perfluorotridécanesulfonate de potassium	2795-39-3	ND	538,22 g.mol^{-1} [a,b]	$C_{13}F_{27}KO_3S$
NH4-PFTrDS	Perfluorotridécanesulfonate d'ammonium	29081-56-9	249-415-0	517 g.mol^{-1} [c ,d]	$C_{13}F_{27}NH_4O_3S$

ND : non disponible ; [a] www.sigmaaldrich.com/CA/en/product/aldrich/77282, [b] synquestprodstorage.blob.core.windows.net/msds/6100/6164-2-19.pdf version 1.1 12/182023, [c] www.carlroth.com/medias/SDB-20NL-IE-EN.pdf version 4 en 09/10/2024, [d] zycz.cato-chem.com/media/msds_exports/CCHM702922_29081-56-9_en.pdf version 1.1 15/07/2024

12.1.2. Propriétés physico-chimiques du PFTrDS et de ses sels

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles (Comptox US EPA[79]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

12.1.3. Classifications

Le PFTrDS et ses sels ne font pas l'objet d'un dossier d'enregistrement selon le règlement REACh. Ils ne possèdent pas d'une classification harmonisée au titre du règlement CLP (ECHA, 2024[80]). Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Concernant les effets cancérogènes, le PFTrDS et son sel de sodium n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets PE, le PFTrDS et son sel de sodium ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh, l'initiative DEDuCT et les listes TEDX et Sin List.

12.2. Profil toxicologique du PFTrDS et ses sels

Aucune étude n'a été identifiée lors de la recherche bibliographique pour le PFTrDS ou ses sels d'ammonium, potassium et sodium.

12.3. Recensement des VTR par voie orale pour le PFTrDS et ses sels

Aucune VTR n'a été identifiée pour le PFTrDS.

12.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le PFTrDS et ses sels

Au regard de l'absence de données, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques du PFTrDS et ses sels. **A ce stade, le GT ne s'est pas positionné sur une VTR fondée sur une lecture croisée avec d'autres PFAS.**

[79] https://comptox.epa.gov/dashboard/ (consulté le 30/09/2024)
[80] [80] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024v

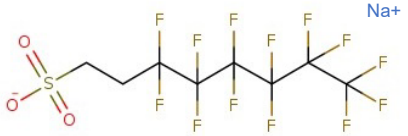
13. 6:2 FTSA et ses sels

13.1. Généralités

13.1.1. Identification du 6:2 FTSA et de ses sels

Le 6:2 FTSA et ses sels sont des fluorotélomères. Il s'agit d'un dérivé du PFOS dont 4 atomes de fluor sont remplacés par des atomes d'hydrogène. Il est donc également appelé H4PFOS.

Tableau 42 : Identification du 6:2 FTSA et de ses sels

Acronyme	Nom	Numéro CAS	Numéro EINECS	Masse molaire	Formule
6:2 FTSA*	6:2 fluorotélomère de l'acide octane sulfonique ; acide tridécafluorooctane sulfonique	27619-97-2	248-580-6	428,2 g.mol^{-1}	$C_8H_5F_{13}O_3S$
Na-6:2 FTS	sulfonate de sodium du 6:2 fluorotélomère de l'acide octane sulfonique ;	27619-94-9	ND	452,16 g.mol^{-1}	$C_8H_4F_{13}NaO_3S$ 
K-6:2 FTS	sulfonate de potassium du 6:2 fluorotélomère de l'acide octane sulfonique ;	59587-38-1	261-818-3	466,25 g.mol^{-1}	$C_8H_4F_{13}KO_3S$
NH_4-6:2 FTS	sulfonate d'ammonium du 6:2 fluorotélomère de l'acide octane sulfonique	59587-39-2	682-841-9	445,2 g.mol^{-1}	$C_8H_8F_{13}NO_3S$

ND : non disponible ; * souvent indiqué comme 6:2 FTS dans les publications. A noter que le n° CAS de l'anion 6:2 FTSA est 425670-75-3.

13.1.2. Propriétés physico-chimiques du 6:2 FTSA et de ses sels

Le 6:2 FTSA est un solide brun clair à 20°C et 760 mmHg (Michigan department of environment, great lakes, and energy 2020).

Seules des données modélisées pour les propriétés physico-chimiques sont disponibles (Comptox US EPA[81]). Compte-tenu de leur variabilité et de leur manque de cohérence entre elles, elles ne sont pas présentées.

[81] https://comptox.epa.gov/dashboard/ (consulté le 28/10/2024)

13.1.3. Classifications

Seuls le 6:2 FTSA et son sel de potassium sont enregistrés sous le règlement REACh. Une proposition de restriction de la famille des perfluorés est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Au titre du règlement CLP, le 6:2 FTSA et ses sels ne disposent pas d'une classification harmonisée (ECHA, 2024[82]).

Concernant les effets cancérogènes, le 6:2 FTSA et ses sels n'ont pas été évalués par le CIRC et l'US EPA.

Concernant les effets PE, le 6:2 FTSA et ses sels ne sont pas présents dans les ED lists, les évaluations SVHC réalisées dans le cadre de REACh, l'initiative DEDuCT et les listes TEDX et Sin List.

A noter que le 6:2 FTSA et ses sels de sodium, potassium et ammonium ont été intégrés en janvier 2025 au programme *« Toxics Release Inventory »* de l'US EPA[83].

13.2. Profil toxicologique du 6:2 FTSA et de ses sels

En plus des études publiées dans des revues à comité de lecture, plusieurs études décrites ci-dessous sont issues du dossier d'enregistrement REACh du 6:2 FTSA. Il convient de noter que les informations disponibles dans le dossier sont des informations secondaires fournies par les déclarants de l'agent. Par conséquent, les données de l'étude originale ne sont pas directement accessibles et ne peuvent pas être vérifiées.

13.2.1. Toxicocinétique

Trois études toxicocinétiques (1 étude *in vitro* et 2 études *in vivo* chez le rat), peu détaillées, sont disponibles dans le dossier d'enregistrement REACh du 6:2 FTSA (score Klimisch de 4 non assignable). La fiabilité de ces informations ne peut être vérifiée par rapport aux données de l'étude originale et la validité de ces données n'est pas assurée. Est également disponible une étude chez la souris reprenant les résultats d'un rapport de l'US Army Public Health Center (Narizzano et al. 2021; Narizzano, Bohannon, et Quinn 2021).

13.2.1.1. Absorption

Aucune information sur l'absorption du 6:2 FTSA par voie orale n'a été identifiée.

13.2.1.2. Distribution

- Données chez l'Homme

Chez l'Homme, le 6:2 FTSA a été détecté dans le liquide céphalo-rachidien de patients d'un service de neurologie d'un hôpital en Chine (prélèvements effectués entre 2021 et 2022) : <LOD (0,002 $ng.mL^{-1}$) à 0,153 $ng.mL^{-1}$ (Hong et al. 2024), mais également dans le sang

[82] Site disséminé de l'ECHA, consulté en septembre 2024
[83] https://www.epa.gov/system/files/documents/2023-01/tri_non-cbi_pfas_list_1_06_2023_final.pdf, consulté le 20/02/2025

(Yeung et al. 2008; Lee et Mabury 2011; Loi et al. 2013; Eriksson et al. 2017). Le 6:2 FTSA peut traverser la barrière placentaire (Yang et al. 2016).

- Données chez l'animal

Dans une étude *in vivo* sur des rats Crl:CD (SD) (n = 3/sexe/dose), l'administration unique par gavage de 6:2 FTSA à des doses de 10 et 30 mg.kg pc^{-1} (pureté : 35,6 % en poids ; véhicule = eau) a conduit à des rapports tissu/plasma dans le tissu adipeux ≤ 0,1 à la dose de 10 mg.kg pc^{-1} et de 0,1 à la dose de 30 mg.kg pc^{-1} chez les mâles, et tous inférieurs à la LOQ chez les femelles (rapport d'étude, 2007 citée dans le dossier d'enregistrement REACh 2019). Le temps écoulé entre l'exposition et le sacrifice n'a pas été indiqué. Le rapport tissu hépatique/plasma était respectivement de 3,0 et 3,1 aux doses de 10 et 30 mg.kg pc^{-1} chez les mâles et inférieur à la LOQ chez les femelles.

Narizzano et al. ont étudié la toxicocinétique de plusieurs PFAS chez des souris dites 'à pattes blanches' (*Peromyscus leucopus*) (Narizzano et al. 2021; Narizzano, Bohannon, et Quinn 2021). Le 6:2 FTSA a été administré à des doses de 0 - 2,5 - 6 et 12,5 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} par gavage pendant 28 jours (pureté 98 %). Les concentrations sériques de 6:2 FTSA ont été mesurées les 21 et 28ème jours. Les concentrations sériques ont diminué entre les jours 21 et 28. À la fin de la période d'exposition (J28), les niveaux sériques de 6:2 FTSA étaient de 6 ± 3, 8 ± 1 et 18 ± 4 ng.mL^{-1} chez les deux sexes traités avec 2,5 ; 6 et 12,5 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}. Cependant, le faible nombre de dosages dans le temps pour le suivi des niveaux sériques n'a pas permis de conclure de manière fiable sur les paramètres toxicocinétiques et ceux-ci n'ont pas été rapportés dans l'étude (UBA 2023).

13.2.1.3. Métabolisme

Selon l'ATSDR (2018), « il n'existe actuellement aucune preuve que les perfluoroalkyles subissent une transformation métabolique » (Michigan department of environment, great lakes, and energy 2020).

Dans une étude *in vitro* avec des préparations S9 de foies de rats mâles (rapport d'étude, non nommé, 2008 citée dans le dossier d'enregistrement REACh 2019), 2,5 µM de 6:2 FTSA ont été incubés pendant 2 heures pour évaluer leur métabolisme potentiel. D'après les résultats rapportés, aucun métabolite n'a été observé.

Aucun métabolite du 6:2 FTSA n'a pu être identifié dans le sérum par une analyse non ciblée des souris dits 'à pattes blanches' exposés à 12,5 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} par gavage pendant 28 jours (Narizzano, Bohannon, et Quinn 2021).

13.2.1.4. Excrétion

Dans une étude issue du dossier d'enregistrement REACh (2019), 3 rats mâles Crl:CD (SD) ont reçu une dose unique de 73 µM.kg pc^{-1} par gavage. Entre 65-68 % de 6:2 FTSA (pureté : 35,6 % en poids) ont été retrouvés dans l'urine dans les 96 heures après l'administration. Les temps de demi-vie d'excrétion urinaire étaient de 20,9 et 23,75 h *via* une analyse par RMN et LC/MS, respectivement (rapport d'étude, 2008 citée dans le dossier d'enregistrement REACh 2019).

Sur la base de la similitude structurelle du 6:2 FTSA avec le PFOS, le Michigan department of environnement, great lakes and energy considère probable que le 6:2 FTSA soit lentement

excrété (sans autre précision), principalement dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans les fèces (Michigan department of environment, great lakes, and energy 2020).

13.2.2. Toxicité aiguë et subaiguë

13.2.2.1. Administration unique

13.2.2.1.1. Données chez l'Homme

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

13.2.2.1.2. Données chez l'animal

Une DL_{50}, par voie orale (gavage) chez des rats (femelles Wistar RccHan®:WIST), comprise entre 300 et 2000 mg.kg pc^{-1} a été rapportée dans le dossier d'enregistrement REACh du 6:2 FTSA (read-across à partir de son sel de potassium) (rapport d'étude de 2017 cité dans le dossier d'enregistrement REACh 2019).

13.2.2.2. Administration répétée

13.2.2.2.1. Données chez l'Homme

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

13.2.2.2.2. Données chez l'animal

Dans une étude réalisée par Sheng et al., 20 souris CD-1 mâles adultes (âgées de 6 à 8 semaines) ont été exposées par gavage pendant 28 jours à une dose unique de 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ du sel d'ammonium du 6:2 FTSA (pureté >99 %) ou au véhicule seul (eau Milli-Q contenant 2 % de tween-20) (Sheng et al. 2017). Cette étude a ciblé en particulier l'hépatotoxicité et a mesuré les poids absolu et relatif du foie, les concentrations sériques et hépatiques de 6:2 FTSA, de lipides, de cytokines, d'enzymes et d'ARNm. Aucune mortalité, ni modification du poids corporel n'a été observée. Cependant, les poids absolu et relatif du foie étaient augmentés au 28ème jour de 19 et 22 %, respectivement. Les concentrations de 6:2 FTSA dans le sérum et le foie à J28 étaient respectivement de 18,52 $\mu g.mL^{-1}$ et 194,44 $\mu g.g^{-1}$. Ces résultats ont été corrélés avec des augmentations des concentrations sériques de l'ASAT (167,8 ± 16,73 vs 128 ± 6,44 $UI.L^{-1}$ pour les témoins) et de l'albumine (ALB) (28,7 ± 0,36 vs 26,16 ± 0,39 $UI.L^{-1}$ chez témoins). L'examen histopathologique a permis d'identifier une hypertrophie hépatocytaire et une nécrose hépatocytaire. Les auteurs ont également observé une augmentation des marqueurs inflammatoires hépatiques (telles que les cytokines Tumor Necrosis Factor Alpha (TNFα) dans le sérum et le foie et l'Interleukin (IL)-10, IL-1β dans le sérum et IL-6 dans le foie). Les concentrations sériques de cholestérol total, triglycérides, ALAT et HDL, LDL et PAL étaient normales.

Les auteurs ont signalé que les expressions de l'ARN de PPARα et des gènes qu'il régule (tels que les *CYP4A10*, *FABP1*, *Acox1* et *Cpt1a*) n'ont pas changé. Ce constat suggère une non-activation de la voie PPARα, ce qui diffère des résultats rapportés pour d'autres PFAS telles que le PFOA et le PFOS (Sheng et al. 2017). Contrairement au PPARα, l'expression génique du récepteur γ activé par la prolifération des peroxysomes (PPARγ) était significativement augmentée dans les foies du groupe exposé au 6:2 FTSA par rapport au témoin. L'expression

de protéines inflammatoires au niveau hépatique (IκBα, NF-κB/p65, Nrf-2, TLR-4 et TNFR-2) est aussi significativement augmentée.

Selon les auteurs, l'ensemble des résultats sur le foie indique des signes de lésions hépatiques après une exposition au 6:2 FTSA à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Ainsi, la dose de 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ peut être considérée comme un LOAEL. Cependant, selon l'UBA, la présentation des résultats de cette étude est insuffisante par rapport aux études conformes aux BPL et aux lignes directrices (UBA 2023). Par exemple, l'incidence et la gravité de la nécrose hépatocytaire n'ont pas été décrites et le rapport de ces résultats repose uniquement sur une image microscopique individuelle obtenue après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine. En outre, la sélection d'un seul niveau de dose à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est une lacune importante dans la conception de cette étude, puisque la relation dose-réponse des observations hépatiques n'a pas pu être évaluée.

Issu du dossier d'enregistrement REACh, une étude de toxicité à doses répétées a été rapportée, dans laquelle le 6:2 FTSA (pureté >99 %) a été administré à des souris mâles Crl:CD-1(ICR)BR (n = 5/dose) dans l'alimentation à des niveaux de 0, 3, 30, 300 et 3000 ppm[84] pendant 14 jours (rapport d'étude, 1995 cité dans le dossier d'enregistrement REACh 2019). Le poids corporel et le gain de poids (sans mesure de la consommation alimentaire), les signes cliniques et le poids du foie ont été étudiés. Des diminutions significatives du poids corporel moyen et du gain de poids ont été notées à 3000 ppm. Des augmentations des poids moyens relatif et absolu du foie ont été observées à 300 et 3000 ppm, ainsi qu'une décoloration du foie chez 1/5 des animaux à 300 ppm et 4/5 des souris à 3000 ppm. Sur la base de ces résultats, le déclarant a identifié un NOAEL de 30 ppm.

Une étude de détermination des doses a été réalisée chez des rats Wistar Han IGS rats (Crl:WI(Han)) exposés par gavage pendant 14 jours à 0, 10, 50 et 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (n = 5/sexe/dose) (rapport d'étude, 2018 cité dans le dossier d'enregistrement REACh 2019). Aucun décès ou signe clinique lié au traitement n'a été rapporté. Une diminution du gain de poids et de la consommation alimentaire, des modifications de la créatinine et de l'urée (sans autre précision) et une augmentation du poids des reins (sans modification macroscopique) ont été observées chez les mâles aux deux plus fortes doses et chez les femelles à la plus forte dose.

13.2.3. Toxicité subchronique et chronique

13.2.3.1. Données chez l'Homme

Une seule étude transversale a été menée en Suède chez 100 sujets de la population générale âgés de 19 à 75 ans. Elle n'a pas mis en évidence de corrélation entre les concentrations sanguines de 6:2 FTSA et des composés endogènes chez l'Homme[85] (Carlsson et al. 2023).

13.2.3.2. Données chez l'animal

Dans une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) dont le résumé est issu du dossier d'enregistrement REACh, des rats Wistar (Crl:WI(Han)) (n = 12/sexe/dose) ont reçu par

[84] Il n'a pas été possible de convertir les doses de ppm en mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ en absence d'information sur la consommation alimentaire.

[85] L'évènement de santé étudié n'a pas été défini *a priori* ; les auteurs de l'étude ont utilisé une approche non ciblée pour détecter des composés endogènes présents dans le sang qui peuvent être associés à des problèmes de santé chez l'Homme.

gavage 0, 5, 15 ou 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ du sel de potassium du 6:2 FTSA (pureté : 97,1 %) pendant 90 jours (rapport d'étude, 2018 cité dans le dossier d'enregistrement REACh 2019) (côté Klimisch 1 par l'ECHA). Les mâles ont été traités pendant 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au sacrifice après un total de 90 jours d'exposition, tandis que les femelles ont été traitées pendant 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement, la gestation et la lactation (environ 14ème jour de lactation).

En plus d'un examen clinique général des animaux, les auteurs ont mesuré le poids corporel, la consommation alimentaire, des paramètres hématologiques[86] et biochimiques[87], la concentration sérique de thyroxine (T4) (uniquement chez les mâles) et le poids des organes. Les auteurs ont aussi évalué le neuro-comportement (examen clinique et batterie fonctionnelle d'observation (FOB) et activité motrice spontanée). Les paramètres de reproduction et de développement ont été évalués (cf. chapitre 1.2.4). Un examen microscopique a été réalisé sur les organes de tous les rats des groupes témoin et recevant 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. En raison des changements rénaux liés au traitement à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, l'évaluation de cet organe a été étendue aux groupes exposés à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Aucune mortalité, aucun signe clinique lié au traitement, aucun effet neurocomportemental, aucun effet sur la consommation alimentaire n'ont été observés. Chez les mâles, une augmentation de la CCMH était observée à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et une diminution du pourcentage moyen de monocytes à la plus faible dose (5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$).

A 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, une diminution du poids corporel a été observée chez les mâles entre le 49ème et le 70ème jour de traitement et chez les femelles entre le 0 et le 7ème jour, entre le 21ème et le 28ème jour et entre le 56ème et le 70ème jour. Les auteurs de l'étude ont conclu que ces résultats étaient liés au traitement. Cependant, aucune valeur de poids corporel, ni aucun changement en % n'ont été rapportés.

Les niveaux moyens des concentrations plasmatiques des protéines totales et de l'albumine étaient diminués chez les mâles à 5 et 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Cependant, en l'absence d'une relation dose-réponse et compte tenu de l'effet limité, cet effet n'est pas considéré comme néfaste par les auteurs, bien que lié au traitement. La concentration sérique moyenne de l'urée étaient plus élevée chez les mâles à la plus forte dose. Aucune modification de la concentration sérique de T4 n'a été observée chez les mâles (femelles non testées).

Chez les mâles uniquement, une augmentation du poids relatif des reins a été observée à 5 et 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et de leur poids absolu uniquement à la plus faible dose, associée uniquement à la plus forte dose à une dilatation tubulaire (multi)focale légère à modérée (5/12 mâles et 1/12 femelles).

Chez les femelles, le poids moyen relatif du cœur était diminué dès 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, sans modification du poids absolu et sans que des modifications histopathologiques aient été rapportées. En l'absence d'informations sur l'histopathologie ou d'indications sur l'ampleur de la réduction du poids du cœur, il est difficile d'évaluer le caractère néfaste des effets sur le cœur.

[86] Hémoglobine, hématocrite, numération des hématies, des globules blancs, des thrombocytes, réticulocytes, numération différentielle des globules blancs, temps de prothrombine, volume corpusculaire moyen (VCM), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

[87] Glucose (à jeun), PAL, ALAT, ASAT, γ-GT, protéines totales, albumine, rapport albumine/globuline, urée, créatinine, bilirubine totale, cholestérol total, triglycérides, phospholipides, phosphate inorganique, calcium, sodium, potassium, chlorure, phosphate inorganique et acides biliaires.

Le résumé disponible sur le site de l'ECHA ne mentionne pas spécifiquement d'autres modifications du poids des organes, y compris les rapports entre le poids des organes et celui du corps chez les rats mâles et femelles.

Considérant les effets rénaux observés à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, les auteurs ont identifié un NOAEL de 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour l'étude de 90 jours. Bien que des réductions du poids relatif des reins aient été signalées même à la plus faible dose, il ne semble pas y avoir de corrélation histopathologique avec ce résultat.

Dans une étude de toxicité répétée combinée avec une étude sur la reproduction et le développement, Bohannon *et al*. ont exposé par gavage des souris à pattes blanches (*Peromyscus leucopus*) à 0 ; 0,2 ; 1 ; 5 ou 25 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ durant 112 jours (n = 19-23/dose mâles âgés de 0,4 à 0,7 ans et 17-22/dose femelles âgées de 0,5 à 0,8 ans) (Bohannon et al. 2023). La génération F1 a uniquement été exposée *in utero* et *via* l'allaitement puis euthanasiée à PND10. Les auteurs ont calculé les indices de grossesse et de fertilité. La production de portée, la taille totale des portées, la taille des portées vivantes, le nombre de mort-nés, les pertes de portée, le poids moyen des petits et le développement du pavillon de l'oreille ont été évalués. Les concentrations sériques de stéroïdes sexuels (œstradiol, progestérone, testostérone) et d'hormones thyroïdiennes (T3, T4) ont été évaluées dans la génération parentale (sans précision sur le moment où le prélèvement a été effectué). Le poids corporel chez les parents et la génération F1, l'histopathologie chez les parents et la fonction immunitaire chez les parents ont également été étudiés.

En comparaison avec les contrôles, aucun effet n'a été mis en évidence pour la génération parentale vis-à-vis du poids corporel, des effets sur la reproduction et la fertilité, les niveaux sériques des hormones thyroïdiennes et sexuelles stéroïdiennes, au niveau du foie, de la rate et du thymus après étude histopathologique. Aucun effet n'a été rapporté dans la génération F1 (poids des portées, taille et survie des portées et observations cliniques).

Une augmentation du poids de la rate a été observée chez les mâles de la génération parentale exposés à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. L'évaluation de la fonction immune *via* l'essai du « *Plaque Forming Cells* » montre une réduction du nombre de PFC chez les mâles et femelles de la génération parentale après exposition à 5 et 25 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, l'effet étant plus marqué chez les mâles que chez les femelles.

Tableau 43 : Formation de "*Plaque-Forming Cells*" (PFC) chez la génération parentale (Bohannon et al. 2023)

Dose (mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	0	0,2	1,0	5,0	25,0
Mâle	1450 ± 197[a] n = 21	1040 ± 123[a] n = 21	1270 ± 183[a] n = 21	597 ± 76,1[b] n = 19	192 ± 20,8[c] n = 18
Femelle	908 ± 123[a] n = 22	1070 ± 197[a] n = 21	1120 ± 287[a] n = 20	392 ± 48,5[b] n = 21	258 ± 56,5[c] n = 19

Les données sont exprimées en nombre de PFC/million de splénocytes. Les moyennes qui ne partagent pas de lettres en exposant sont significativement différentes (Tukey HSD $p < 0,05$) ; ainsi les différences b/a, c/a et c/b sont significatives.

Sur la base de ces résultats, les auteurs ont dérivé des BMD pour les effets sur le poids de la rate chez les mâles, bien que la relation dose-réponse observée ne soit pas monotone et en

excluant la plus forte dose, et pour les effets immunitaires (Tableau 44) en utilisant le logiciel BMDS de l'US EPA (version 3.2). Les auteurs soulèvent par une analyse exploratoire que la BMDL déterminée pour l'augmentation du poids de la rate chez les mâles, après avoir exclu la plus forte dose (en raison d'une réponse non monotone en incluant cette dose), est du même ordre de grandeur que le NOAEL associé à la réponse PFC chez le mâle (0,2 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), ainsi qu'à la BMDL dérivée à partir de l'augmentation du poids de la rate incluant la plus forte dose. Selon les auteurs, cette observation corrobore l'hypothèse émise que la réponse immune est d'origine tissulaire.

Tableau 44 : NOAEL, LOAEL, BMD et BMDL (en mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) dérivées par Bohannon et al. en 2023 (Bohannon et al. 2023)

Effets		NOAEL	LOAEL	BMD	$BMDL_{10}$	BMR	Modèle
Diminution PFC	Mâles	1	5	4,06	2,63	1 St. Dev.	Bayesian Hill
	Femelles	1	5	3,72	2,26		

13.2.4. Toxicité pour la reproduction et le développement

13.2.4.1. Fertilité

13.2.4.1.1. Données chez l'Homme

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

13.2.4.1.2. Données chez l'animal

Dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) dont le résumé est issu du dossier d'enregistrement REACh, décrite dans le chapitre précédent, des rats Wistar (n = 12/sexe/dose) ont reçu par gavage 0, 5, 15 ou 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ du sel de potassium du 6:2 FTSA (rapport d'étude, 2018). Les femelles ont été placées avec des mâles jusqu'à l'accouplement. Tous les animaux, à l'exception d'une femelle dans le groupe témoin, ont été accouplés. Les mâles ont été traités pendant une période de 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au sacrifice après un total de 90 jours d'exposition, tandis que les femelles ont été traitées pendant une période de 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement, la gestation et la lactation (environ 14ème jour de lactation).

En plus des paramètres étudiés dans l'étude de toxicité à doses répétées, les auteurs ont étudié les effets sur la reproduction : effets sur le cycle œstral, paramètres spermatiques[88], taille totale des portées, nombre et sexe des ratons, mort-nés et petits vivants, des « ratons plus petits que les témoins » (*runts*), des ratons malformés, le poids des ratons vivants, le comportement des ratons, la distance anogénitale, la présence d'aréoles ou de mamelons à PND13, les indices de reproduction et de viabilité des petits, les effets thyroïdiens à PND13 (niveaux sériques de T4, poids de la thyroïde).

[88] Poids des épididymes, de la prostate (dorsolatérale et ventrale), des vésicules séminales, des testicules et des glandes para-urétrales. Les testicules, les épididymes, les vésicules séminales et la prostate des mâles non reproducteurs (non accouplés ou dont les femelles accouplées n'étaient pas gestantes) exposés à 5 et 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ont fait l'objet d'un examen microscopique.

Cette étude n'a pas mis en évidence d'effets sur la cyclicité œstrale ou sur les performances de reproduction. Les indices d'accouplement étaient de 91,7 % pour le groupe témoin et de 100 % pour le groupe exposé à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ [89]. Les indices de fertilité des mâles étaient de 91,7 % pour le groupe témoin et celui exposé à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ et 100 % pour les groupes exposés à 5 et 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Le nombre moyen de jours d'accouplement jusqu'à l'accouplement réussi était comparable dans tous les groupes. La durée moyenne de gestation était également comparable dans tous les groupes. La survie postnatale a été marginalement réduite (un petit manquant ou mort à 5 et 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, 2 petits manquants ou morts à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$).

Le déclarant a conclu que le 6:2 FTSA n'avait aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur les performances de reproduction.

Selon le déclarant, le NOAEL pour les effets sur la reproduction est supérieur à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Dans l'étude de Narizzano et al., le nombre total de spermatozoïdes n'a pas été affecté chez les souris à pattes blanches *Peromyscus leucopus* exposées par gavage pendant 28 jours à 2,5 ; 6 et 12,5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de 6:2 FTSA (Narizzano et al. 2021). Aucun effet indésirable n'a été observé dans cette étude.

Dans l'étude de Bohannon *et al*. où des souris à pattes blanches ont été exposées durant 112 jours au 6:2 FTSA (décrite dans le chapitre 13.2.3.2), aucun effet sur la reproduction n'a été mis en évidence, ni sur la génération parentale, ni sur la génération F1 (Bohannon et al. 2023).

13.2.4.2. Toxicité sur le développement

13.2.4.2.1. Données chez l'Homme

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

13.2.4.2.2. Données chez l'animal

Dans l'étude de Bohannon *et al*. (décrite dans le chapitre 13.2.3.2) où des souris à pattes blanches ont été exposées durant 112 jours au 6:2 FTSA, aucun effet sur le développement n'a été mis en évidence, ni sur la génération parentale, ni sur la génération F1 (Bohannon et al. 2023).

Dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) dont le résumé est issu du dossier d'enregistrement REACh (2019), décrite précédemment, une augmentation de la distance anogénitale moyenne a été rapportée chez les femelles F1 à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Aucun signe de rétention de mamelons n'a été observé.

Lors de l'autopsie (PND 14), les petits ont fait l'objet d'un examen macroscopique dont la thyroïde. Aucune modification macroscopique n'a été observée chez les petits âgés de 13 jours, hormis des poumons non distendus chez un petit à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ayant entraîné son décès.

[89] Une femelle du groupe contrôle n'a pas été accouplée, tandis qu'une femelle du groupe recevant la faible dose était gestante, bien qu'initialement jugée non accouplée.

Aucun effet n'a été observé sur les poids moyens absolu ou relatif de la thyroïde chez les F1 à PND13. Une augmentation significative des niveaux de T4 a été rapportée aux 2 plus faibles doses chez les mâles à PND13 (pas d'effet chez les femelles). Selon le déclarant, la pertinence de ce résultat a été mise en doute, en raison d'une grande variation entre les valeurs au sein des groupes (écart-type important par rapport aux données des témoins historiques) et d'une absence de significativité statistique à la plus forte dose. Sur la base de l'absence d'une réponse claire, le déclarant a estimé que ces résultats n'étaient pas liés au traitement. A noter cependant que seuls 2 ratons par portée ont été examinés pour les effets thyroïdiens. Sans accès au rapport original de l'étude, y compris les tableaux de données brutes pour les niveaux de T4 mesurés, l'UBA a considéré qu'il n'est pas possible de juger de manière adéquate la validité des conclusions faites par le déclarant (UBA 2023).

Selon le déclarant, le NOAEL pour les effets sur le développement est supérieur à 45 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Cependant, l'UBA et le Michigan department of environnement, great lakes and energy se sont interrogés sur la robustesse de ce NOAEL au regard de l'augmentation des niveaux de T4 chez les ratons F1 mâles. Cette augmentation pourrait indiquer un effet néfaste à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Michigan department of environment, great lakes, and energy 2020; UBA 2023).

13.2.5. Génotoxicité

Le dossier d'enregistrement REACh décrit plusieurs essais réalisés avec du 6:2 FTSA ayant pour la majorité des résultats négatifs :

- étude de mutation génétique *in vitro* chez les bactéries : test d'Ames négatif chez S. typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535, et TA1537) avec et sans S9 (OCDE 471) ;
- étude de cytogénicité/aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules de mammifères (OCDE 473) :
  - résultat positif pour l'induction d'aberrations chromosomiques structurelles dans les cellules d'ovaires d'hamsters chinois (CHO) traitées pendant 4h (± S9) et négatif après un traitement de 20 heures en l'absence d'activation métabolique.
  - résultat négatif pour l'induction de la modification du nombre de chromosomes dans les cellules CHO avec et sans S9 dans toutes les conditions d'exposition (augmentation mais dans l'écart des contrôles historiques) ;
- étude *in vivo* sur les cellules somatiques de mammifères :
  - résultat négatif pour les aberrations chromosomiques de la moelle osseuse chez des souris exposées par gavage à une dose unique de 0, 500, 1000 et 2000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (OCDE 475) ;
  - résultat négatif pour l'induction de micronoyaux dans la moelle osseuse chez des souris ICR exposées par gavage à une dose unique de 0, 500, 1000 et 2000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (OCDE 474) ;
  - résultat négatif pour la réparation de l'ADN (UDS, OCDE 486) dans le foie chez des rats SD mâles exposés par gavage à une dose unique de 0, 500, 1000 et 2000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$;
  - résultat négatif pour les dommages à l'ADN (Comet, OCDE 489) dans le foie et l'estomac chez des rats SD mâles exposés par gavage à une dose unique de 0, 500, 1000 et 2000 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

13.2.6. Cancérogénicité

Aucune étude n'a été identifiée chez l'Homme, ni chez l'animal.

13.2.7. Populations sensibles

Aucune donnée n'a été trouvée afin d'identifier des populations sensibles.

13.3. Recensement des VTR pour le 6:2 FTSA et ses sels

En 2020, le Michigan department of environnement, great lakes and energy a dérivé des VTR long terme par voie orale à partir de l'étude de 90 jours présente dans le dossier d'enregistrement et ayant permis d'identifier un NOAEL de 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez les rats femelles Wistar. La dose de 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a été considérée comme un LOAEL sur la base de la réduction du poids du cœur chez les femelles, qui est le paramètre le plus sensible identifié dans le cadre de cette étude, alors que considéré par le déclarant comme un NOAEL (cf. chapitre 13.2.3.2). En l'absence des données d'incidence dans le résumé de l'étude présenté dans le dossier d'enregistrement REACh (2019), le *Michigan department of environnement, great lakes and energy* n'a pas été en mesure de modéliser une BMDL. Un ajustement allométrique a été réalisé et a permis de calculer une dose équivalente humaine ($NOAEL_{HED}$) en utilisant un facteur d'ajustement dosimétrique (FAD) comme suit :

$$NOAEL_{HED} = NOAEL \times FAD = NOAEL \times (Poids_{Rat}/Poids_{Homme})^{0,25} = 1,18 \text{ mg.kg } pc^{-1}.j^{-1}$$

Avec $poids_{rat}$ = poids corporel post-parturition estimé des rats Wistar femelles (Hayakawa et al. 2013 cité dans Michigan department of environment, great lakes, and energy 2020) soit 0,25 kg, $poids_{Homme}$ = poids corporel adulte moyen aux États-Unis (US_EPA, 2011b cité dans Michigan department of environment, great lakes, and energy 2020), soit 70 kg.

Un facteur d'incertitude global de 3000, détaillé ci-dessous, a été appliqué à ce $NOAEL_{HED}$ aboutissant à une VTR long terme par voie orale de 0,00039 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$:

- FI_A de 3 pour tenir compte des différences entre les animaux et l'Homme après utilisation du FAD,
- FI_H de 10 par défaut,
- FIs de 10 l'étude clé étant une étude subchronique,
- FI_D de 10 pour prendre en compte le manque de données, en particulier concernant les effets immunotoxicologiques des PFAS (MSAP, 2018 et ATSDR, 2018 cité dans Michigan department of environment, great lakes, and energy 2020), la faiblesse des résultats sur le cœur (en particulier l'absence de détail histopathologique) et d'autres organes, l'absence de rapports sur les valeurs biologiques individuelles des rats et des groupes, et la petite taille de l'échantillon utilisé pour évaluer les effets sur le développement. Si une étude immunotoxicologique correctement réalisée et rapportée était disponible et négative, une réduction ou un retrait du FI_D devrait être envisagé.

Sur la base de cette VTR et en l'absence de données par voie respiratoire, le Michigan a dérivé une valeur par inhalation (ITSL ou *initial threshold screening level*) en réalisant une extrapolation voie à voie. La pertinence des études par voie orale pour obtenir un ITSL a été

évaluée. Sur la base de la solubilité dans l'eau et des propriétés tensioactives du 6:2 FTSA, il a été fait l'hypothèse protectrice que le 6:2 FTSA serait entièrement absorbé par inhalation et par voie digestive. À de faibles concentrations, le 6:2 FTSA ne devrait pas entraîner des effets au niveau pulmonaire. Cependant, à des concentrations plus élevées, il devrait être irritant pour la peau, les yeux et les voies respiratoires, en raison de la partie acide sulfonique de la molécule. Selon le Michigan department of environnement, great lakes and energy, l'effet de premier passage hépatique n'est pas attendu, le 6:2 FTSA n'étant probablement pas métabolisé. L'extrapolation voie à voie a été réalisée grâce à la formule suivante :

ITSL chronique = RfD × poids corporel/volume respiratoire × conversion d'unité = 1,37 $\mu g.m^{-3}$ arrondi à 1 $\mu g.m^{-3}$

Avec rapport poids corporel/volume respiratoire = 3,5 (70 kg/20m³)

Selon le Michigan department of environnement, great lakes and energy, la confiance attribuée à ces 2 valeurs est faible, celles-ci étant dérivées à partir d'un résumé d'étude présent sur le site de l'ECHA et au regard des différences de sensibilité entre les espèces. En effet, celles-ci sont dérivées à partir d'un NOAEL de 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ chez des rats exposés 90 jours alors que la même dose chez des souris exposées 28 jours a entraîné une nécrose hépatique. Les souris semblent donc plus sensibles aux effets de toxicité hépatique du 6:2 FTSA. Des études robustes sur les souris devraient donc être réalisées afin de déterminer un NOAEL.

Le Michigan department of environnement, great lakes and energy n'a pas retenu d'effets indésirables du 6:2 FTSA sur le foie des rats, mais a pris en compte des effets cardiaques à 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Des effets rénaux, fréquents chez les rats mâles, ont également été observés. Dans le résumé de l'étude, il est indiqué que d'autres changements histopathologiques étaient à peu près également répartis entre les différents groupes traités ou se produisaient chez un ou quelques animaux seulement. N'ayant accès qu'au résumé sans que les données individuelles ou de groupe soient indiquées, il n'a pas été possible de vérifier ces affirmations.

En 2023, l'UBA a identifié deux études qui pourraient être utilisées pour identifier un PoD pour la dérivation d'une VGS EDCH (UBA 2023) :

- une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) chez le rat dont le résumé est issu du dossier d'enregistrement REACh du 6:2 FTSA (rapport d'étude, 2018 cité dans le dossier d'enregistrement REACh 2019). L'UBA a identifié un LOAEL de 15 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ lié à une diminution du poids du cœur chez les femelles (sans confirmation par des examens histopathologiques) ; paramètre le plus sensible identifié dans le cadre de cette étude ; alors que le déclarant considère cette dose comme un NOAEL. Compte tenu de la nature des données secondaires, sans tableau de données supplémentaires ni accès au rapport d'étude original, il est difficile d'évaluer la validité et la pertinence des résultats décrits. Cette étude permet donc d'identifier un NOAEL de 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (approche jugée conservatrice par l'UBA) ;
- une étude de 28 jours (Sheng et al. 2017) : le 6:2 FTSA a été administré à des souris mâles à une dose unique de 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ par voie orale (gavage) pendant 28 jours. Des effets hépatiques ont été observés : augmentation des poids absolu et relatif du foie, taux élevés d'ASAT, d'ALB, d'ALAT et de la PAL, nécrose des hépatocytes,

augmentation des marqueurs inflammatoires hépatiques indiquant des signes de lésions hépatiques.

Sur la base de ces deux études, l'UBA a proposé des facteurs d'incertitudes à appliquer en suivant les recommandations de l'ECHA (ECHA 2012) :

- pour l'étude de toxicité répétée avec un test de screening de la toxicité pour la reproduction et le développement : FI global de 200 avec un FI_{A-TK} de 4 (correspondant un ajustement allométrique entre rat et Homme), FI_{A-TD} de 2,5 ; un FI_H de 10 ; un FIs de 2 (étude subchronique de 90 jours à une exposition chronique). Cela aboutirait à une VTR de 0,025 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$;
- pour l'étude de toxicité répétée de 28 jours : FI global de 3150 avec un FI_{A-TK} de 7 (correspondant un ajustement allométrique entre souris et Homme), FI_{A-TD} de 2,5 ; un FI_H de 10 ; un FIs de 6 (étude subaiguë à une exposition chronique) et un FI_L de 3 (LOAEL). Cela aboutirait à une VTR de 0,0016 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

13.4. Proposition de VTR long terme par voie orale pour le 6:2 FTSA et ses sels

13.4.1. Choix de l'effet critique

Seules quelques études expérimentales chez l'animal de laboratoire sont disponibles pour le 6:2 FTSA. Une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement a mis en évidence une diminution du poids moyen relatif du cœur sans modification du poids absolu. Cet effet a été observé uniquement chez les femelles et sans confirmation histopathologique. Ainsi, le GT n'a pas retenu cet effet comme effet critique, au regard de la difficulté à évaluer son caractère néfaste en absence de suivi histopathologique ou d'indication de l'ampleur de la diminution.

Une étude récente a observé des effets immunologiques chez la souris avec une augmentation du poids de la rate chez les mâles à une seule dose (5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) et une diminution du nombre de PFC (mâles et femelles) à 5 et 25 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. L'essai PFC est un test *ex vivo* simple et très sensible de la fonction immunitaire. L'essai PFC ou PFB en français (test de plaque hémolytique) est un test *ex vivo* mesurant la capacité d'un organisme à déclencher une réponse immunitaire avec production d'anticorps en réponse à l'administration d'un antigène. Des variations des plaques d'hémolyse traduisent des atteintes des cellules immunitaires d'organes lymphoïdes, le plus souvent la rate, altérant la production d'anticorps spécifiques. Chez la souris recevant une injection de globules rouges de mouton, ce test s'est révélé sensible, reproductible et de bonne prédictivité pour la mesure des effets immunotoxiques (Luster 1988 et 1992 cités dans Ladics 2016). A noter que ce test est recommandé par le NTP pour évaluer l'immunotoxicité. Ainsi, l'effet mesuré ici par ce test met en évidence une diminution du nombre de cellules produisant des anticorps, suggérant un effet immunosuppresseur mais le mécanisme d'action reste non identifié.

Ainsi, le GT retient les effets immunologiques (diminution de PFC) comme effet critique, ceux-ci étant jugés les plus robustes.

13.4.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, il est considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **le GT considère que les effets immunologiques résultent d'un mécanisme à seuil de dose.**

13.4.3. Analyse des VTR existantes

Sans aller jusqu'à une proposition de VTR, l'UBA a retenu 2 PoD (associés à des FI) en lien avec des effets hépatiques chez la souris, observés dans une étude 28 jours d'une part (Sheng et al. 2017), et la diminution du poids du cœur chez le rat, observée dans une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, d'autre part.

En 2020, le Michigan a proposé une VTR long terme par voie orale fondée sur la diminution du poids du cœur en appliquant un facteur d'incertitude de 3000 dont un FI_D pour prendre en compte entre autres le manque de données sur les effets immunotoxiques et la faiblesse des résultats sur le cœur.

Le GT ne retient pas la VTR du Michigan, ni les PoD retenus par l'UBA, ceux-ci n'étant pas élaborés à partir de l'effet critique retenu et considérant qu'une étude 28 jours avec une seule dose n'est pas pertinente pour dériver une VTR long terme et considérant comme non pertinent l'effet sur le poids du cœur (cf. chapitre 13.4.1).

Ainsi, compte tenu de ces limites, le GT ne retient pas les VTR existantes et propose de construire une VTR long terme par voie orale.

13.4.4. Construction de VTR

13.4.4.1. Choix de l'étude clé

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses à paraître), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal quand elles sont disponibles, ce qui n'est pas le cas ici. Parmi les données expérimentales disponibles, seule l'étude de Bohannon et al. de 2023 est jugée de bonne qualité (Klimisch 1) (Bohannon et al. 2023). Elle met en évidence des effets immunotoxiques chez des souris exposées pendant 112 jours. Une augmentation du poids de la rate était observée à 5 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ uniquement chez les mâles. Les auteurs ont également mis en évidence une diminution du nombre de PFC aux 2 plus fortes doses (5 et 25 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), aussi bien chez les mâles que chez les femelles, avec un effet plus marqué chez les mâles.

Le GT retient l'étude de Bohannon *et al*. de 2023 comme étude clé.

13.4.4.2. Choix du point de départ

Les données de l'étude de Bohannon et al. de 2023 mettent en évidence une relation dose-réponse entre la diminution de PFC et l'exposition au 6:2 FTSA (p = 0,001 ; Tableau 36). Celle-ci a été modélisée à l'aide de l'application web de l'Efsa utilisant le packages R BMABMDR (version 0.1.5) disponible sur le site de l'Efsa pour l'élaboration d'une Benchmark Dose (BMD).

Depuis 2017, l'Efsa recommande notamment l'utilisation de la "moyenne des modèles" (model averaging) comme méthode privilégiée pour calculer l'intervalle de confiance de la BMD (Efsa, 2017 cités dans Anses à paraître). Le guide de l'Efsa a récemment été revu afin de s'aligner sur les recommandations du document FAO/OMS IPCS-EHC240 (OMS, 2020, Efsa 2022 cités dans Anses à paraître). Le principal changement par rapport au guide de 2017 concerne le passage d'une approche fréquentiste à une approche Bayésienne pour estimer la BMD et calculer son intervalle de crédibilité[90], la "moyenne des modèles" restant recommandée comme méthode privilégiée.

S'agissant d'une variable continue (mesure d'une variable biologique), l'une des principales difficultés lors de la construction d'une BMDL concerne le choix de la BMR (*Benchmark Response*), c'est-à-dire le choix de la modification maximale du niveau de réponse considérée comme étant physiologique (ou non néfaste) pour l'effet étudié. Le GT a choisi de retenir l'approche par pallier recommandée par l'Efsa en 2022 pour caractériser la BMR (Anses à paraître). N'étant pas en mesure de définir quantitativement un niveau de réponse biologiquement pertinent pour éclairer la sélection d'une BMR pour l'effet considéré, des BMDL ont été modélisées avec différentes BMR (5 %, 8 % et 10 % correspondant à 1SD) et pour les mâles, les femelles et les 2 sexes (Tableau 45). Les BMDL modélisées à partir des données poolées mâles et femelles n'ont pas été retenues du fait d'un effet de la covariable sexe. Les experts ont fait le choix d'une valeur de BMR de 10 % par défaut, en considérant que le test PFC est un test sensible permettant d'identifier un effet immunosuppresseur. Parmi les $BMDL_{10}$, le GT a fait le choix protecteur de retenir la plus faible $BMDL_{10}$, soit 2,05 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$.

Le Tableau 45 indique de façon synthétique l'estimation centrale de la BMD et son intervalle de crédibilité à 90 % (BMDL-BMDU) en "model averaging" pour la diminution de PFC en utilisant la méthode d'échantillonnage par approximation de Laplace.

Les critères de validations récemment proposés (BMD > au dixième de la plus faible dose d'exposition ; BMD/BMDL < 20 ; BMDU/BMDL < 50) sont tous respectés.

[90] En statistique bayésienne, on parle d'intervalle de crédibilité et non d'incertitude.

Tableau 45 : Benchmark dose modélisées (mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) et leur intervalle de crédibilité à 90 %, dont la BMDL retenue par le GT (en gras), à partir des données de l'étude de Bohannon et al. (Bohannon et al. 2023), indiquant une diminution de PFC chez des souris exposées au 6:2 FTSA pendant 112 jours

BMR		BMDL	BMD	BMDU
5 %	Mâles*	2,28	3,87	5 ,43
	Femelles*	0,86	1,73	4,37
	Mâles + femelles (données poolées)	1,32	2,67	4,32
8 %	Mâles*	3,74	4,91	6,19
	Femelles*	1,53	2,54	4,59
	Mâles + femelles (données poolées)	2,31	3,79	5,08
10 %	Mâles*	4,29	5,51	7,26
	Femelles*	**2,05**	**3,15**	**4,92**
	Mâles + femelles (données poolées)	3,14	4,64	6,71

* avec co-variable sexe

Le GT retient comme point de départ la BMDL de 2,05 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de crédibilité de la BMD$_{10}$ de 3,15 pour un BMR de 10 %

13.4.4.3. Ajustement temporel

Aucun ajustement temporel n'est justifié.

13.4.4.4. Ajustement allométrique

Pour réduire l'incertitude sur la variabilité inter-espèces, un ajustement allométrique a été réalisé. Conformément au guide méthodologique de l'Anses, l'ajustement allométrique est réalisé à partir de modèles PBPK prédictif ou, si non disponibles, à partir de données cinétiques ou encore en appliquant les formules par défaut de l'US EPA (Anses à paraître). Pour le 6:2 FTSA, il n'existe pas de modèle PBPK validé ou de données cinétiques. Ainsi, une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est calculée à l'aide de l'équation suivante[91] :

$$\text{Dose équivalente Homme} = \text{Dose animal} * \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids Homme}}\right)^{1/4}$$

Le poids moyen des souris femelles témoins en fin d'étude est de 19 g (0,019 kg), celui utilisé pour l'Homme pour le calcul est de 70 kg.

Soit **BMDL$_{HED}$ = 0,26 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}**

[91] Cette équation est issue des recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006).

13.4.4.5. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir d'une $BMDL_{HED}$ a été effectué à l'aide des FI suivants (Anses à paraître) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 2,5. L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : $\sqrt{10}$, l'étude clé étant une étude long terme (112 jours) ;
- utilisation d'un point de départ ($FI_{L/B}$) : 1 du fait de l'utilisation d'une BMDL ;
- insuffisance des données (FI_D) : 10 au regard de la faible quantité de données disponibles.

Un facteur d'incertitude global de 790 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

13.4.5. Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance

Une VTR long terme a été proposée en faisant le rapport entre la $BMDL_{HED}$ et le facteur d'incertitude total :

$$VTR = BMDL_{HED} / FI = \mathbf{3{,}3.10^{-4}\ mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1} = 0{,}33\ \mu g.kg\ pc^{-1}.j^{-1}}$$

Cette VTR est applicable au 6:2 FTSA (substance utilisée dans l'étude clé), mais également à ses sels de sodium, de potassium et d'ammonium[92].

Le niveau de confiance global de cette VTR a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Annexe 6) :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité du corpus de données (note de 1/5) : la majorité des études disponibles sont issues du dossier d'enregistrement dans REACh, dont seul un résumé d'étude est disponible ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 1/5) : l'effet critique retenu est un effet sur le système immunitaire observé dans une seule étude *in vivo*. Ces effets ont été mis en évidence *ex vivo via* le test PFC chez la souris avec des doutes sur la transposition de l'animal à l'Homme ;

[92] Pour convertir la VTR établie à partir d'une étude réalisée avec du 6:2 FTSA aux sels : VTR x masse molaire $_{sel}$ / masse molaire $_{acide\ libre}$. Cela donnerait pour :

- VTR acide = $3{,}3.10^{-4}$ mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
- sel d'ammonium = VTR x masse molaire $_{sel\ d'ammonium}$ / masse molaire $_{acide}$ = $3{,}3.10^{-4}$ x 445/428 = $3{,}43.10^{-4}$ mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
- sel de potassium = 0,02 x masse molaire $_{sel\ de\ potassium}$ / masse molaire $_{acide}$ = $3{,}3.10^{-4}$ x 466/428 = $3{,}59.10^{-4}$ mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
- sel de sodium = 0,02 x masse molaire $_{sel\ de\ sodium}$ / masse molaire $_{acide}$ = $3{,}3.10^{-4}$ x 445/428 = $3{,}47.10^{-4}$ mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

- niveau de confiance de l'étude clé (note de 4,7/5) : l'étude clé est une étude de bonne qualité (Klimisch 1) réalisée sur une durée chronique (112 jours) par voie orale ;
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 5/5) : une BMDL a été dérivée selon les dernières recommandations de l'Anses (approche averaging avec une approche bayésienne) ;
- niveau de confiance sur la réalisation de l'ajustement allométrique (note de 1/5) : un ajustement allométrique a été réalisé en utilisant les données par défaut ;
- niveau de confiance dans le choix des facteurs d'incertitude (note de 1/5) : un FI_H par défaut a été attribué en absence de données.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 2,1/5, soit un niveau de confiance **moyen-faible** (Figure 7).

Figure 7 : Niveau de confiance de la VTR long terme du 6:2 FTSA (Anses à paraître)

13.5. Proposition de VTi long terme par voie respiratoire pour le 6:2 FTSA et ses sels

En l'absence de données physico-chimiques mesurées, en particulier de donnée sur la pression de vapeur saturante, le GT considère qu'il n'est pas possible de savoir si la substance est volatile ou non. Aucune étude de toxicocinétique et de toxicité n'a été identifiée pour la voie respiratoire. En absence de données de toxicité par voie respiratoire, une extrapolation voie à voie est proposée pour construire une valeur de référence long terme par voie respiratoire à partir du PoD de la VTR long terme par voie orale décrite ci-dessus. Une telle extrapolation voie à voie est possible lorsque l'effet critique est un effet systémique. **Du fait du niveau de confiance moyen-faible de la VTR par voie orale, le GT propose de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour la voie respiratoire. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste qu'une VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.** La VTi pourra être utilisée pour écarter un risque, dans une approche conservatrice.

En absence de modèle cinétique, l'extrapolation voie à voie a été réalisée à partir du PoD ajusté issu de l'étude de Bohannon et al. (2023), soit la $BMDL_{10\ HED}$ de 0,26 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. En l'absence de données d'absorption spécifique au 6:2 FTSA, des valeurs par défaut ont été retenues conformément au guide méthodologique de l'Anses (Anses à paraître), à savoir 50 % pour la voie orale et 100 % pour la voie respiratoire :

$$BMCL_{HEC} = (BMDL_{HED} \times Absorption_{orale} \times PC)/(Volume\ respiratoire \times Absorption_{resp.})$$

Avec $BMDL_{HED}$ = 0,26 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, poids corporel (PC) = 70 kg, volume respiratoire = 20 m^3/j absorption orale = 50% et absorption respiratoire = 100%.

Soit $BMCL_{HEC}$ = 0,46 $mg.m^{-3}$

Le GT retient une $BMCL_{HEC}$ de 0,46 mg.m^{-3} comme PoD après extrapolation de la voie orale vers la voie respiratoire.

Le calcul de la VTR à partir d'une BMC_{HEC} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses à paraître) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 2,5. L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes toxicocinétiques résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : √10, l'étude clé étant une étude long terme (112 jours) ;
- utilisation d'un point de départ ($FI_{L/B}$) : 1 du fait de l'utilisation d'une BMDL ;
- insuffisance des données (FI_D) : 10 au regard de la faible quantité de données disponibles, y compris par voie respiratoire.

Un facteur d'incertitude global de 790 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

La VTi long terme par voie respiratoire proposée est de 0,6 µg.m^{-3}. Le GT recommande la réalisation d'études de toxicité par voie respiratoire.

13.6. Proposition de VTR long terme pour le 6:2 FTSA et ses sels

Le GT propose une VTR long terme par voie orale et une VTi long terme par voie respiratoire pour le 6:2 FTSA (Tableau 46). Afin de proposer une valeur de référence par voie respiratoire plus robuste, le GT recommande la réalisation d'études de toxicité par cette voie.

Tableau 46 : Synthèse des valeurs toxicologiques élaborées pour le 6:2 FTSA et ses sels

VR	**Voie**	Orale	Respiratoire
	Valeur	**VTR = 0,33 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}**	**VTi = 0,6 µg.m^{-3}**
Effet critique		Effets immunitaires (diminution PFC)	
Étude clé	**Référence**	Bohannon et al. (2023)	
	Espèce	Souris à pattes blanches	
	Exposition	Gavage, 112 jours	
Point de départ		LOAEL = 5 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} NOAEL = 1 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} $BMDL_{10\%}$ = 2,05 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	Extrapolation voie à voie $BMCL_{HEC}$ = $BMDL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} = 0,46 mg.m^{-3}
Ajustement temporel		/	
Ajustement allométrique		$BMDL_{HED}$ = 0,26 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	
Facteurs d'incertitude (FI)		790 (FI_{A-TD} = 2,5; FI_H = 10; $FI_{L/B}$ = 1; FIs = √10; FI_D = 10)	
Niveau de confiance		Moyen-faible	Faible par définition

14. Etat des lieux des approches existantes permettant de déterminer des VTR pour des PFAS en l'absence de données disponibles spécifiques à un PFAS donné

Pour les PFAS ne disposant pas de données suffisantes pour construire une VTR, certains organismes ont retenu la VTR d'un autre composé sur la base d'une similarité de structure et/ou d'effet. Des approches comme la lecture croisée (read across) ou des regroupements par longueurs de chaîne peuvent permettre de déterminer des VTR pragmatiques (Anderson et al. 2022; TCEQ 2023; US EPA 2024a; Patlewicz et al. 2024). D'autre part, des organismes ont proposé d'utiliser des NAMs (*New Approach Methods*) pour déterminer des PoD (RIVM 2018 et 2021; US EPA 2024b).

14.1. Lecture croisée ou regroupement par longueurs de chaîne

- **Propositions du TCEQ**

En 2023, le TCEQ a proposé des VTR long terme par voie orale (Reference Dose ou RfD) et respiratoire (Reference Concentration ou RfC) pour 16 perfluorés (TCEQ 2023) (Tableau 47). En l'absence de données pour certains composés, le TCEQ a retenu comme VTR la valeur d'un autre PFAS. Ainsi, la RfD du PFOA a été retenue comme RfD pour le PFOSA, les 2 composés présentant 8 carbones et leurs DL_{50} étant similaires (PFOSA : DL_{50} > 172 $mg.kg^{-1}$; PFOA : DL_{50} = 189 $mg.kg^{-1}$). Pour le PFPeA, le PFHpA, le FPDS, le PFUnDA, le PFTrDA et le PFTeDA, le TCEQ n'a pas identifié de niveau de danger. Sachant que la demi-vie des PFAS augmente généralement avec la longueur de la chaîne carbonée, la RfD du PFAS ayant une longueur de chaîne carbonée identique ou supérieure a été attribuée de manière conservatrice comme VTR de substitution pour ces PFAS, sauf pour PFTrDA et PFTeDA. Pour le PFTrDA (13 atomes de carbone) et le PFTeDA (14 atomes de carbone), en l'absence de PFAS ayant un nombre de carbones identique ou supérieur (équivalent au nombre de carbone fluorés ou non), et disposant d'une RfD, la RfD du PFDoDA (12 atomes de carbone) a été utilisée.

Pour la voie respiratoire, des données permettant de dériver des RfC ne sont disponibles que pour le PFOA et le PFNA. En l'absence de donnée par voie respiratoire, des VTR ont été élaborées par extrapolation voie à voie pour 6 PFAS (PFBA, PFBS, PFHxS, PFOS, PFDA, PFDoDA). Les effets observés n'étant pas dépendants de la voie d'exposition et en considérant que l'absorption par voie orale était identique à celle par voie respiratoire (hypothèse par défaut), un poids corporel de 70 kg et un débit respiratoire de 20 m^3 par jour ont été retenus. Comme pour la voie orale, la valeur de référence pour le PFOA a été utilisée pour le PFOSA. Enfin, pour les autres composés ne disposant pas de RfD propre, il n'a pas été dérivé de RfC ; en particulier, pour les PFAS suivants : PFPeA, PFHpA, PFDS, PFUnDA, PFTrDA, PFTeDA.

Tableau 47 : VTR long terme par voie orale (RfD) et respiratoire (RfC) proposées par le TCEQ (TCEQ 2023)

PFAS	RfD (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})	RfC (mg.m^{-3})
PFBA	10^{-3}	$3{,}5.10^{-3}$
PFBS	$1{,}4.10^{-3}$	$4{,}9.10^{-3}$
PFPeA	5.10^{-4}	NA
PFHxS	$3{,}8.10^{-6}$	$1{,}3.10^{-5}$
PFHxA	5.10^{-4}	NA
PFHpA	$2{,}3.10^{-5}$	NA
PFOS	$2{,}3.10^{-5}$	$8{,}1.10^{-5}$
PFOA	$1{,}2.10^{-5}$	$4{,}1.10^{-6}$
PFOSA	$1{,}2.10^{-5}$	$4{,}1.10^{-6}$
PFNA	$1{,}2.10^{-5}$	$2{,}8.10^{-5}$
PFDA	$1{,}5.10^{-5}$	$5{,}3.10^{-5}$
PFDS	1,2.10-5	NA
PFUnDA	1,2.10-5	NA
PFDoDA	1,2.10-5	$4{,}2.10^{-5}$
PFTrDA	1,2.10-5	NA
PFTeDA	1,2.10-5	NA

NA : non applicable, RfD : reference dose, RfC : reference concentration ; En gras, les PFAS qui disposent de données toxicologiques spécifiques (ex. PFOSA a une LD_{50}).

- **Propositions de l'US EPA**

Dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires non cancérogènes associés aux mélanges de PFAS, l'US EPA les a classés en quatre groupes en fonction de leur nature – acides carboxyliques (PFCA) ou sulfoniques (PFSA) – et de la longueur de la chaîne carbonée, qui est considérée comme courte ou longue (US EPA 2024a). Les PFAS ainsi classés sont présentés dans le Tableau 48.

Tableau 48 : Groupement des PFAS en fonction de leur nature et du nombre de carbones fluorés (d'après (US EPA 2024a)

Nombre total de carbones	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Nombre de carbone fluorés	2	3	4	5	6	7	8	9
Acides perfluorocarboxyliques (PFCA)	**PFCA à chaîne courte**					**PFCA à chaîne longue**		
	PFPrA	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA
Nombre de carbones fluorés	3	4	5	6	7	8	9	10
Acides perfluorosulfoniques (PFSA)	PFPS	PFBS	PFPeS	PFHxS	PFHpS	PFOS	PFNS	PFDS
	PFSA à chaîne courte			**PFSA à chaîne longue**				

Pour chaque groupe de PFAS, l'US EPA considère la valeur de référence la plus basse disponible parmi celles élaborées à partir des résultats d'études conduites sur un composé spécifique et l'applique aux substances pour lesquelles aucune dose de référence (RfD) ou niveau de danger minimal n'existe (Tableau 49).

Tableau 49 : VTR retenues pour les groupes de PFAS (US EPA 2024a)

Groupe	PFAS	Substance avec la valeur toxicologique humaine la plus basse (source)
PFCA à chaîne courte	PFBA, PFHxA, PFHpA, PFPeA	PFHxA : 5.10^{-4} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (RfD - IRIS)
PFCA à chaîne longue	PFDA, PFDoA, PFNA, PFOA, PFTeDa, PFTrDA, PFUndA	PFDA : 4.10^{-10} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (RfD provisoire - IRIS) PFOA : 3.10^{-8} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (RfD - OW)
PFSA à chaîne courte	PFBS	PFBS : 3.10^{-4} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (VTR - PPRTV)
PFSA à chaîne longue	PFDS, PFHpS, PFHxS, PFOS, PFOSA	PFHxS : 4.10^{-10} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (RfD provisoire - IRIS) PFOS : 10^{-7} mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (RfD - OW)

- **Proposition de Patlewicz et al. (2024)**

Patlewicz *et al*. ont proposé une catégorisation des PFAS dans le but d'évaluer leur toxicité (Patlewicz et al. 2024). Les auteurs les ont classés, ainsi que leurs produits de dégradation en utilisant une approche en plusieurs étapes (Figure 8). Tout d'abord, ils ont utilisé la base de données DSSTox pour identifier les PFAS et le modèle CATALOGIC[93] pour simuler leurs produits de dégradation. Ensuite, ils ont classé ces substances en catégories structurelles primaires basées sur le classement de l'OCDE[94], telles que les acides perfluoroalkylés (PFAA), les précurseurs de PFAA, les acides polyfluoroalkylés et autres PFAS. Les catégories secondaires ont été définies selon la longueur de la chaîne carbonée, avec un seuil de 7 atomes de carbone (≥ 7 ou < 7). Pour affiner davantage la classification, Patlewicz et al. ont utilisé des empreintes chimiques, qui sont les représentations numériques des structures moléculaires permettant de comparer la similarité entre les substances. Enfin, un clustering hiérarchique, c'est à dire une méthode de regroupement qui organise les substances en clusters basés sur leur similarité structurelle, a été appliqué pour créer des catégories structurelles terminales. Cette méthode a permis de regrouper 15 538 substances (13 054 PFAS et 2 484 produits de dégradation) en 36 catégories secondaires (Figure 9) et 128 catégories terminales, en identifiant des substances représentatives de chaque catégorie (centroïdes) et des substances additionnelles pour capturer la diversité structurelle. La méthode MaxMinPicker a été utilisée pour identifier ces substances supplémentaires.

[93] Modèle basé sur l'approche QSAR et développé par OASIS Laboratory of Mathematical Chemistry
[94] *Reconciling Terminology of the Universe of Per- and Polyfluoroalkyl Substances*, OCDE 2021

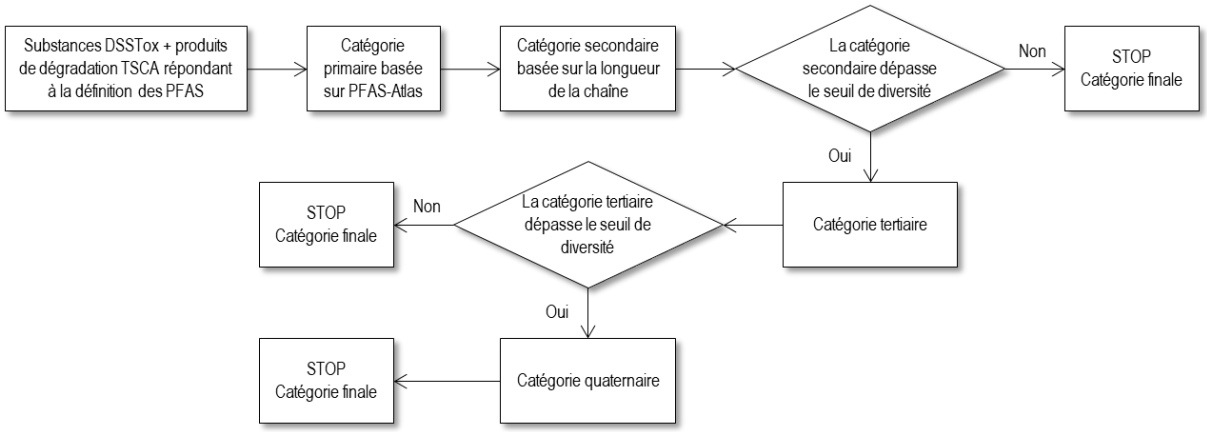


Figure 8 : Diagramme conceptuel de catégorisation structurelle des PFAS (Patlewicz et al. 2024)

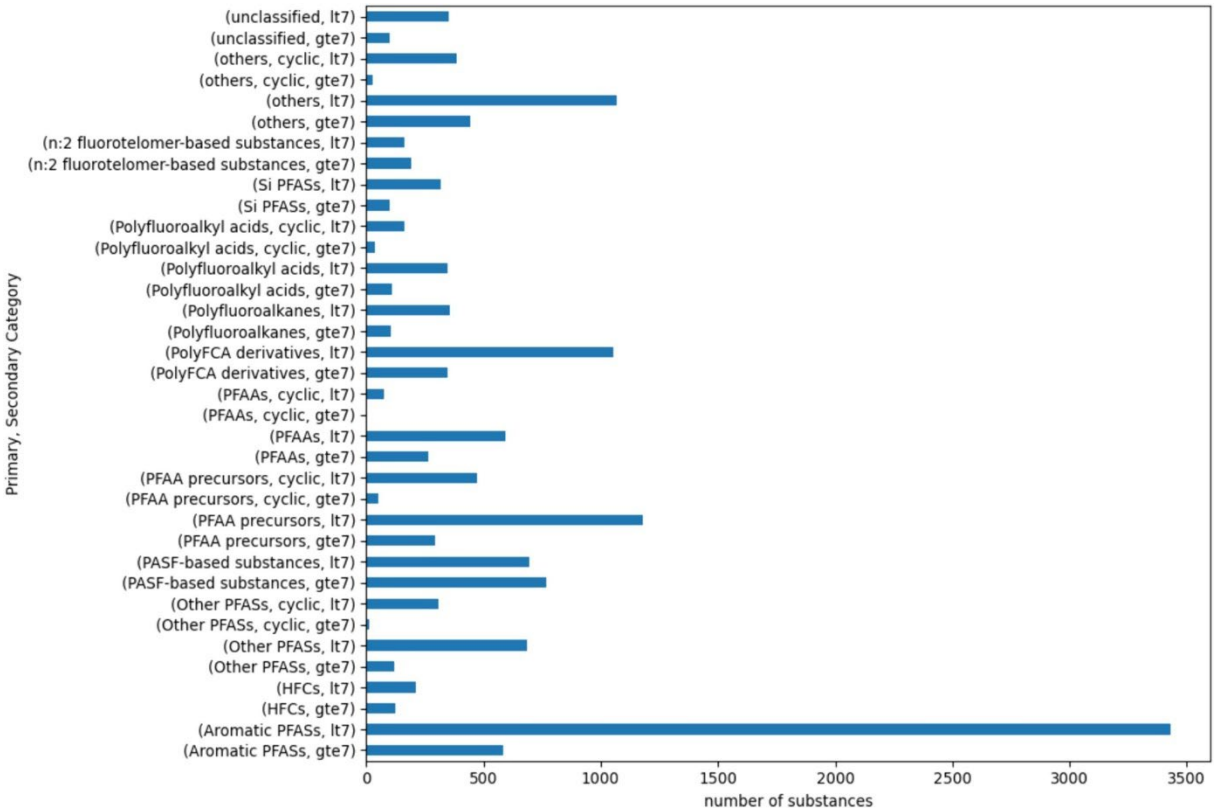
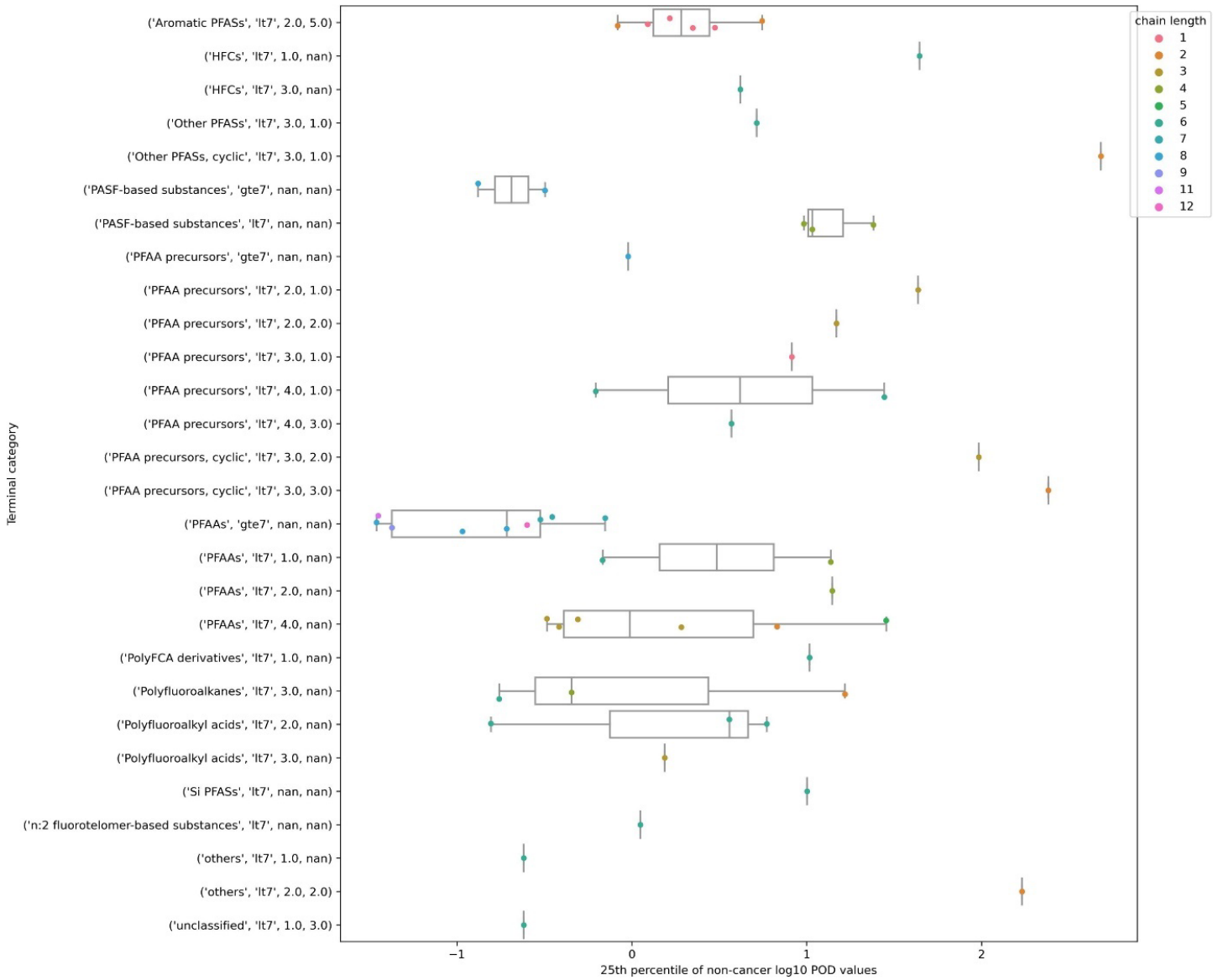


Figure 9 : Représentation du nombre de substances dans chaque catégorie secondaire. lt7 correspond à une longueur de chaîne inférieure à 7 et gte7 à une longueur supérieure ou égale à 7 (Patlewicz et al. 2024)

Afin d'évaluer la pertinence de ces catégories pour la lecture croisée, les données toxicologiques *in vivo* disponibles ont été recueillies et les différents PoD pour des effets non cancérogènes ont été comparés[95]. Des données étaient disponibles pour au moins une substance dans 28 des 128 catégories (Figure 10). Le faible nombre de données disponibles est un premier frein à l'évaluation de la robustesse des catégories terminales pour la lecture croisée. Par ailleurs, la dispersion des valeurs des PoD au sein d'une même catégorie est parfois importante, couvrant un à deux ordres de grandeur ; elle interroge sur la proximité des profils toxicologiques des substances appartenant à une même catégorie.

[95] Les doses testées dans les études devaient être en $mg.kg^{-1}$ ou $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$.



Chaque point correspond à la valeur du 25e percentile de la BMD calculée à partir d'études existantes. Pour certaines catégories terminales, plusieurs études ont été identifiées et plusieurs points sont présentés dans des boxplots. Pour d'autres catégories, une seule étude a été identifiée et un seul point est présenté

Figure 10 : Distribution des 25e percentiles des logarithmes des PoD non cancérogènes identifiés pour 28 catégories de PFAS (Patlewicz et al. 2024)

- **Proposition de l'American chemistry council**

Anderson *et al*. ont mis en place un panel d'experts[96] pour compiler des informations afin de déterminer comment les PFAS devraient être définis dans la cadre d'une évaluation des risques pour la santé humaine et de la prise de décision réglementaire, comment les PFAS devraient être regroupés pour informer sur les effets potentiels des mélanges et quelles informations sont les plus solides et les plus accessibles sur le plan technique pour informer sur les risques potentiels pour la santé humaine liés à l'exposition aux PFAS dans l'eau potable

[96] Les 12 experts sélectionnés pour ce projet proviennent de quatre pays différents (Australie, Canada, Suède et États-Unis), avec une expertise combinée de 12 diplômes supérieurs (12 doctorats), environ 316 ans d'expérience post-diplôme, et plus de 1750 publications. Le panel d'experts représente divers groupes de parties prenantes, notamment des universitaires, des organismes de réglementation et des consultants, avec une expertise en chimie des PFAS, en toxicologie des PFAS et en évaluation générale des risques des mélanges et toxicocinétique.

(Anderson et al. 2022). Onze membres du panel et un responsable expert du sujet ont été sélectionnés parmi les candidats disponibles sur la base d'une prise en compte de paramètres d'expertise objectifs (par exemple, nombre de publications, années d'expérience). Les travaux de ce groupe ont été initiés et financés par l'American chemical, un groupement de lobbying de l'industrie chimique américaine.

L'examen a été structuré selon l'approche par élicitation à l'aide de la méthode Delphi modifiée qui comprenait cinq cycles de participation, qui se sont déroulés entre le mois d'août et décembre 2021. Les 11 membres du panel ont participé à chaque cycle, l'expert responsable du sujet fournissant un examen technique, une supervision et des commentaires sur les questions et le format de chaque cycle.

Aucune stratégie de regroupement unique suffisante à toutes les évaluations des risques réglementaires ou de santé publique n'a été avancée. La plupart des intervenants ont convenu qu'il n'était pas approprié de supposer une toxicité/puissance égale pour les différentes classes de PFAS dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé humaine. Actuellement, une évaluation rigoureuse des risques potentiels pour la santé humaine d'un mélange représentatif de PFAS n'est pas réalisable. Les experts ont identifié les lacunes des données suivantes qui devraient être comblées pour mener une évaluation des risques des mélanges de PFAS efficace et efficiente pour l'exposition à l'eau potable. Les lacunes des données les plus critiques identifiées concernaient : (1) les études d'exposition, (2) la dose-réponse et (3) le mode d'action. Le comité a recommandé que les études futures se concentrent sur l'obtention de ces données pour chaque PFAS.

- **Approche de Bil et al. (2021) reprise par le RIVM (RIVM 2018 et 2021)**

Pour des composés ne disposant pas de donnée, des RPF ont été obtenus par lecture croisée en les encadrant par ceux des congénères possédant ± 1 carbone dans la chaine carbonée (RIVM 2018) (cf. chapitre 15.2.3). Pour simplifier la somme des calculs de RPF, le RIVM en 2021 a indiqué la limite supérieure de l'intervalle des RPF. Cette valeur maximale a été choisie par précaution et couvrirait l'incertitude des RPF pour les PFAS en question. Ils supposent également que le RPF d'un PFAS spécifique s'applique à la fois aux isomères linéaires et aux isomères ramifiés de ce PFAS 2021).

14.2. Utilisation des NAMs (*New Approach Methods*)

Pour remédier au manque de données, l'US EPA propose d'utiliser les NAMs (*New Approach Methods*), telles que des données d'activité biologique *in vitro* ou des données *in silico* (*i.e.* QSAR), pour identifier des PoD après transformation en dose équivalente humaine et dériver des VTR (UBA 2023; US EPA 2024b). En effet, pour un certain nombre de composés, ces nouvelles données pourraient être les seules disponibles. Cependant, des études de cas utilisant des tests et des données NAM validés sont nécessaires pour valider l'approche.

Seul un état des lieux des approches de détermination de VTR en absence de données a été réalisé. Une analyse critique de ces approches sera réalisée lors de l'actualisation de cette expertise.

15. Etat des lieux des approches permettant de prendre en compte des mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques

Le GT a réalisé un état des lieux des méthodes existantes permettant de prendre en compte les mélanges de PFAS dans le cadre d'évaluation des risques.

Afin d'évaluer les mélanges de PFAS, l'idéal serait de disposer d'études réalisées avec des mélanges de PFAS. Le GT a constaté l'existence d'études épidémiologiques s'intéressant à différents mélanges de PFAS. Cependant, le GT n'a pas réalisé de revue de ces études.

Certains organismes ont proposé de retenir des VTR pour une somme de PFAS (chapitre 15.1). Des approches fondées sur l'hypothèse d'additivité des doses (cf. chapitre 15.2) ont également été utilisées pour évaluer les risques cumulés pour des mélanges telles que le *Hazard index* (HI), le *Point of departure index (PoDI)* et les facteurs de puissance relative (*Relative potency factors, RPF*) ou facteurs équivalents toxiques (*toxic equivalency factors, TEF).*

Un bref résumé de chacune de ces approches est réalisé en introduction de chaque sous-chapitre suivi par un résumé des publications et des rapports disponibles traitant spécifiquement des PFAS.

15.1. VTR pour un mélange de PFAS

L'Efsa a proposé une VTR pour une somme de 4 PFAS. En 2020, l'Efsa a proposé une dose hebdomadaire tolérable (TWI *Tolerable Weekly Intake)* de 4,4 ng.kg pc^{-1} par semaine pour la somme de PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA (Schrenk et al. 2020).

L'Efsa base leur TWI sur deux études clés. Une étude menée auprès d'enfants des îles Féroé (Grandjean et al., 2012 cité dans Efsa 2020) a montré diverses associations entre les concentrations sériques de PFAS pris individuellement, mais aussi pour la somme de PFOA, PFNA, PFHxS et PFOS, et les titres d'anticorps contre la diphtérie et le tétanos. Sur la base des données de l'étude de Grandjean et al. (2012), les auteurs ont proposé une dose interne sérique considérée comme une NOAEC de 27,0 $ng.mL^{-1}$ pour la somme de ces quatre PFAS chez des enfants âgés de 5 ans et les titres d'anticorps contre la diphtérie mesurés chez les enfants à l'âge de 7 ans.

En outre, l'Efsa a identifié et retenu une nouvelle étude (Abraham et al. 2020 cité dans Efsa 2020) menée auprès d'enfants en Allemagne montrant une association inverse entre les concentrations sériques de PFOA et les titres d'anticorps contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), les bacilles de la diphtérie et du tétanos, mais aussi entre la somme de PFOA, PFNA, PFHxS et PFOS, et les titres d'anticorps contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) et le bacille du tétanos dans le sérum échantillonné chez des enfants à l'âge d'un an, principalement allaités.

Dans une étude transversale entre juin 1997 et mai 1999, Abrahams et al. (2020 cité dans Efsa 2020) ont recruté 101 enfants en bonne santé âgés d'un an (51 garçons, 50 filles examinés), 21 nourris au lait artificiel et 80 allaités par leur mère pendant au moins 4 mois. L'âge médian des enfants était de 351 jours (50,1 semaines, intervalle 48,7–52,7 semaines).

En 2019, une analyse complémentaire de 9 PFAS a été réalisée (Abrahams et al. 2020b cité dans Efsa 2020). Pour les 21 enfants nourris au lait artificiel et les 80 enfants allaités par leur mère, le PFOA et le PFOS étaient quantifiables chez les 101 enfants, alors que dans le cas du PFHxS et du PFNA, un et 28 échantillons étaient respectivement inférieurs à la LOQ. Les cinq autres PFAS (PFBS, PFHxA, PFDA, PFDoDA et ADONA) étaient exclusivement ou principalement inférieurs à la LOQ.

L'étude a rapporté des associations significatives entre les niveaux de PFOA, mais pas ceux de PFOS, et les niveaux ajustés d'anticorps contre *Haemophilus influenza* de type b (Hib, r = -0,32), le tétanos (r = -0,25) et la diphtérie (r = -0,23), avec des concentrations sans effet néfaste observé (NOAEC) déterminées en ajustant une fonction « à nœuds » de 12,2, 16,9 et 16,2 $\mu g.L^{-1}$, respectivement. La taille de l'effet (moyennes pour les quintiles de PFOA (Q1 contre Q5)) a été quantifiée à - 86, − 54 et − 53 %, respectivement. L'étude n'a rapporté aucune influence du PFOA et du PFOS sur les infections au cours de la première année de vie et sur la cholestérolémie. Les auteurs estiment avoir confirmé les associations négatives entre la concentration sérique de PFAS et les paramètres de la réponse immunitaire observés dans d'autres études épidémiologiques, avec une cohérence élevée, ainsi que des NOAEC et des tailles d'effet comparables pour les trois anticorps vaccinaux étudiés, mais pour le PFOA uniquement.

L'étude d'Abraham et al. (2020 cité dans Efsa 2020) a montré que seule la concentration de PFOA présentait une association significative avec les titres d'anticorps contre trois pathogènes différents. Pour le PFOS, le PFHxS et le PFNA, cette association n'a pas été observée. L'association était également significative pour la somme des quatre PFAS, sur la base d'informations supplémentaires fournies par les auteurs à l'Efsa. Dans l'étude de Grandjean et al. (2012 cité dans Efsa 2020), qui n'est pas utilisée dans le calcul de la DHT par l'Efsa, des associations significatives ont été mises en évidence pour le PFOS, le PFOA et la somme du PFOS, du PFOA et du PFHxS. Granum et al. ont rapporté une association inverse entre les concentrations sériques de chaque PFAS et les titres des anticorps contre la rubéole à l'âge de 3 ans. Des conclusions similaires ont été obtenues à partir de modèles ajustés aux autres PFAS (Granum *et al*. 2013 cité dans Efsa 2020).

Dans une approche pragmatique, l'Efsa a décidé de limiter son approche mélange à quatre PFAS, parmi les plus abondants dans le sérum humain et, en l'absence d'informations plus spécifiques, de supposer des puissances égales par défaut pour ces quatre PFAS pour les effet immunitaires, bien qu'il existe des différences cinétiques, et que pour les effets critiques potentiels identifiés comme la réponse à la vaccination et le développement des glandes mammaires, aucune étude disponible ne compare les courbes dose-réponse des différents PFAS pour déduire des puissances pour ces PFAS. De plus, il existe des différences claires entre les espèces et parfois entre les sexes qui compliquent encore davantage la dérivation des facteurs de puissance. L'Efsa a proposé des puissances égales pour les quatre PFAS qui, chez l'Homme, partagent des demi-vies longues similaires. Selon l'Efsa, les PFAS à chaîne courte ont des demi-vies apparentes chez l'Homme allant de quelques jours (PFBA) à environ 1 mois (PFBS, PFHxA). Les demi-vies estimées pour le PFOA et le PFOS (exprimées sous forme de moyennes arithmétiques) varient de 2,3 à 8,5 ans et de 3,1 à 7,4 ans, respectivement (Efsa 2020). Les valeurs pour le PFHxS étaient comprises entre 4,7 et 8,5 ans environ.

Le point de départ proposé est une $BMDL_{10}$ de 17,5 $ng.mL^{-1}$ calculée pour la somme des PFOA, PFNA, PFHxS et PFOS, sur la base de l'association inverse entre les niveaux sériques de la somme de ces quatre PFAS et les titres d'anticorps contre la diphtérie chez l'enfant à l'âge d'un an.

L'Efsa souligne que cette $BMDL_{10}$ de 17,5 ng.mL^{-1} est plus conservatrice, en comparaison de l'apport alimentaire correspondant à la NOAEC de 27 ng.mL^{-1} issue de l'étude menée auprès d'enfants plus âgés des îles Féroé (Grandjean et al., 2012 cité dans Efsa 2020). L'Efsa a également considéré que les niveaux sériques de PFAS chez les enfants allaités sont en général plus élevés à 1 an qu'à 5 ans. Par conséquent, cette $BMDL_{10}$ a été utilisée pour estimer l'apport quotidien issu de la mère qui entraînerait cette concentration sérique à l'âge de 1 an chez des enfants allaités.

Des modèles PBPK humains pour le PFOA et le PFOS ont été utilisés pour estimer l'exposition au PFOA/PFNA et au PFOS/PFHxS pour des femmes âgées de 35 ans (en âge de procréer) conduisant à un niveau sérique chez les mères, et pour simuler les concentrations de PFAS chez le nourrisson à 1 an après 12 mois d'allaitement. Cela a été fait pour calculer l'apport alimentaire par les mères qui aboutirait à des niveaux sériques chez le nourrisson d'un an correspondant à la BMDL10 de 17,5 ng.mL^{-1}. A l'aide d'un modèle PBPK pour le PFOS et le PFOA (Loccisano et al. 2012 cité dans Efsa 2018) et en supposant une durée d'allaitement de 12 mois, l'Efsa a estimé que la $BMDL_{10}$ chez les nourrissons correspondait à un apport par la mère de 0,63 ng.kg pc^{-1}.j^{-1} pour la somme des quatre PFAS. Cet apport se traduit par un taux sérique chez la mère à l'âge de 35 ans de 6,9 ng.mL^{-1}.

L'Efsa a ensuite multiplié par 7 cet apport quotidien de 0,63 ng.kg pc^{-1}.j^{-1} pour dériver une valeur tolérable hebdomadaire de 4,4 ng.kg pc^{-1} pour la somme de PFOA, PFNA, PFHxS et PFOS.

L'Efsa n'a pas assorti cette valeur de FI supplémentaires jugeant que le PoD ($BMDL_{10}$) est basé sur les nourrissons correspondant à une population sensible, notamment pour les substances agissant sur le système immunitaire et qu'une réponse vaccinale réduite est considérée comme un facteur de risque de maladie plutôt que comme une maladie.

Tableau 50 : VTR de l'Efsa pour la somme de PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA (Schrenk et al. 2020)

VTR	**Organisme**	Efsa
	Année	2020
	Nom	TWI
	Valeur	4,4 ng.kg pc^{-1}.sem^{-1}
Population cible		Population générale
Effet critique		Diminution de la réponse vaccinale (diminution de la concentration en anticorps contre la diphtérie)
Étude clé	**Référence**	Abraham et al. (2020)
	Population	Enfants de 1 an
	Exposition (durée, voie)	Exposition *in utero* et *via* le lait maternel
Point de départ (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})		$BMDL_{10}$ = 17,5 ng.mL^{-1} (concentration sérique chez la mère)
Ajustement temporel		/
Ajustement allométrique (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})		$BMDL_{10\ HED}$ = 0,048 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} (ajustement par un modèle PBPK) Apport journalier chez la mère : 0,63 ng.kg pc^{-1}.j^{-1}
Facteurs d'incertitude (FI)		1

15.2. Approches fondées sur l'hypothèse d'additivité des doses

15.2.1. Hazard index (HI)

L'approche Hazard index consiste à sommer les quotients de danger (QD) de chaque constituant du mélange (

Équation **1**). Son intérêt repose sur sa simplicité d'utilisation et sa capacité à être utilisable dans toutes les situations, dès lors que des VTR sont disponibles. L'inconvénient principal est que la VTR de chaque constituant est fondée sur un effet critique, qui peut être différent d'un constituant à l'autre, et conduire à une surestimation du risque. C'est pourquoi cette approche constitue la 1ère étape dans les approches par paliers (si le HI est inférieur à 1, il n'est pas utile d'aller plus loin). Cette approche peut néanmoins être améliorée en considérant les données pour un organe cible ou effet spécifique commun. Elle est recommandée dans les guides méthodologiques pour la gestion des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE), des sites et sols pollués et dans le cadre des réglementations sur les produits phytopharmaceutiques et biocides.

$$HI = \sum_{i=1}^{n} \mathrm{QD_i} = \sum_{i=1}^{n} \frac{\mathrm{DJE_i}}{\mathrm{VTR_i}}$$

Avec HI : *Hazard index* (indice de risque), QD_i : quotient de danger du constituant i, DJE_i : dose journalière d'exposition au constituant i, VTR_i : VTR du constituant i.

Équation 1

L'approche HI peut être subdivisée en deux approches : l'approche générale, décrite ci-dessus, et l'approche ciblant des effets spécifiques sur un organe, appelée par l'US EPA approche « TOSHI » (*target-organ specific HI*) (US EPA 2024b). Selon l'US EPA, l'approche TOSHI permet, contrairement au HI, d'évaluer les mélanges dont les composants entrainent des effets néfastes communs, mais dont les VTR ont été construites sur des effets critiques différents.

Dans le cadre de son rapport relatif à l'évaluation des risques non cancérogènes des PFAS pris en mélange, l'US EPA souligne qu'exclure les PFAS ne disposant pas de VTR, entrainerait une sous-estimation des risques potentiels de mélanges (US EPA 2024b). Pour y remédier, l'US EPA conclut que les NAMs pourrait potentiellement être utilisées pour identifier des PoD après transformation en dose équivalente humaine et pour dériver des VTR après application de FI (cf. chapitre 14). L'US EPA a réalisé un exemple d'application à un mélange fictif de 5 PFAS, dont 3 possédants des VTR, un avec uniquement des données chez l'animal et un avec uniquement des données d'activité biologique *in vitro*.

L'approche HI a été appliquée aux PFAS en 2013 par Borg *et al*. afin de réaliser une évaluation de risques sanitaires pour un mélange de 17 PFAS retrouvés dans le sang/sérum de la population suédoise (Borg et al. 2013). Les auteurs ont considéré les effets hépatiques (hypertrophie hépatocellulaire, vacuolisation hépatocellulaire, augmentation du poids du foie absolu et relatif) et sur la reproduction (viabilité fœtale/périnatale/ néonatale réduite, diminution du poids ou du gain de poids corporel, diminution du nombre de petits par portée), ainsi que

d'autres effets apparaissant à des doses plus faibles. Sur la base des évaluations de danger et des risques existants (n = 17) et des données disponibles dans la littérature, postérieures aux ERS (n = 29), Borg et al. ont retenu des PoD correspondant à des concentrations sériques ou plasmatiques de PFAS (correspondant à un LOAEL, NOAEL, BMDL) et des études clés (Tableau 51). Pour les PFAS ne disposant pas de donnée de toxicité hépatique (n = 7/17), sur la reproduction (n = 9/17) et/ou mesures correspondantes de la dose interne (n = 12), des read-across ont été réalisés en considérant le PFAS le plus proche (longueur de chaine carbonée) et le plus toxique pour l'effet considéré.

Tableau 51 : PoD retenus pour l'hépatotoxicité et la reprotoxicité (Borg et al. 2013)

	Hépatotoxicité		Reprotoxicité	
	Dose externe (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})	Dose interne (µg.mL^{-1} sérum)	Dose externe (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})	Dose interne (µg.mL^{-1} sérum)
PFBS	**100**	67[a]	**300**	>45
PFHxS	**1,0**	**89**	**>10,0**	**>60**
PFOS	**0,025**	**4,04**	**0,1**	**4,9**
PFOSA	0,024[b]	4,03[b]	0,1[b]	4,9[b]
PFDS	0,029[b]	4,85[b]	0,1[b]	5,9[b]
PFBA	**6,0**	**14**	**175**	**4,4**
PFPeA	0,04[c]	4,5[c]	0,55[c]	10,0[c]
PFHxA	**20**	5,4[c]	**100**	11,9[c]
PFHpA	**20**	6,2[c]	0,76[c]	13,8[c]
PFOA	**0,06**	**7,1**	**0,86[d]**	**15,7[d]**
PFNA	**0,83[e]**	**28,5**	**0,83**	**8,9**
PFDA	**1,2**	31,6[f]	**3,0**	9,9[f]
PFUnDA	1,01[f]	34,6[f]	1,01[f]	10,8[f]
PFDoDA	**0,02[c]**	37,7[f]	1,10[f]	11,8[f]
PFTriDA	1,19[f]	40,8[f]	1,19[f]	12,7[f]
PFTeDA	1,28[f]	43,9[f]	1,28[f]	13,7[f]
6:2 FTS	0,02[b]	3,45[b]	0,085[b]	4,2[b]

[a] read-across à partir du PFHxS, [b] read-across à partir du PFOS, [c] read-across à partir du PFOA, [d] BMDL/BMCL, [e] LOAEL, [f] read-across à partir du PFNA. Les valeurs en gras correspondent aux données spécifiques aux composés.

Les doses indiquées sont des NOAEL, sauf indication contraire. Pour les congénères pour lesquels il n'existe pas de donnée, un read-across à partir du congénère le plus proche et le plus toxique a été réalisé. Les données originales spécifiques aux congénères sont indiquées en gras.

Tableau 52 : PoD retenus pour les PFAS présentant des effets apparaissant à des doses plus basses que l'hépatotoxicité et la reprotoxicité (Borg et al. 2013)

PFAS	Effet	Dose externe (mg.kg pc^{-1}.j^{-1}, µg.L^{-1})	Dose interne (µg.mL^{-1} sérum)
PFBS	Hématologie (↘ hémoglobine et hématocrite)	60[a]	ND[b]
PFHxS	Hématologie (↘ hémoglobine)	0,3[a,c]	44[c]
PFOS	Immunotoxicité (↘ réponse IgM)	0,000166[a]	0,0178
PFBA	↘ cholestérol sérique	3,0[a]	ND[b]
PFOA	Développement de la glande mammaire	0,005[c,d]	0,021
	↗ poids corporel adulte, leptine sérique et insuline	0,01[a,c]	ND[b]
6:2 FTS[e]	Néphrotoxicité	15[a]	ND[b]

ND : non disponible ; Les valeurs en gras correspondent aux données spécifiques aux composés ; [a] mg. kg pc^{-1}.j^{-1}, [b] ne sera pas utilisé dans la caractérisation du risque en raison de l'absence de concentration sérique, [c] LOAEL, [d] µg.L^{-1} eau, [e] dose sans effet pour l'hépatotoxicité et la reprotoxicité.

Des VTR ont ensuite été dérivées en faisant le rapport du PoD par les facteurs d'incertitude en suivant les recommandations de l'ECHA (2010 cité dans Borg et al. 2013).

Tableau 53 : VTR fondées sur des effets hépatiques ou sur la reproduction (Borg et al. 2013)

	Hépatotoxicité			Reprotoxicité		
	PoD (ng.mL^{-1} sérum)	FI	RfD (ng.mL^{-1} sérum)	PoD (ng.mL^{-1} sérum)	FI	RfD (ng.mL^{-1} sérum)
PFBS	66754	50	1355	>45000	25	>1800
PFHxS	**89000**	50	**1780**	**>60000**	25	**>2400**
PFOS	**4040**	25	**162**	**4900**	25	**196**
PFOSA	4032	25	161	4890	25	196
PFDS	4848	75	65	5880	75	78
PFBA	**14000**	NI	NI	**4400**	NI	NI
PFPeA	4528	NI	NI	10012	NI	NI
PFHxA	5385	50	108	11908	25	476
PFHpA	6242	50	125	13804	25	552
PFOA	**7100**	50	**142**	**15700**	25	**628**
PFNA	**28500**	150	**190**	**8900**	25	**356**
PFDA	31571	450	70	9859	75	263
PFUnDA	34642	450	77	10818	75	144
PFDoDA	37713	450	84	11777	75	157
PFTrDA	40784	450	91	12736	75	170
PFTeDA	43855	450	97	13695	75	183
6:2 FTS	3451	25	138	4185	25	167

Les valeurs en gras correspondent aux données spécifiques aux composés ; NI : non inclus du fait du manque de données

Tableau 54 : VTR fondées sur des effets apparaissant à des doses plus basses que l'hépatotoxicité et la reprotoxicité (Borg et al. 2013)

	Effet	PoD (ng.mL^{-1} sérum)	FI	RfD (ng.mL^{-1} sérum)
PFHxS	Hématologie	44000	450	98
PFOS	Immunotoxicité	17,8	150	0,12
PFOA	Développement de la glande mammaire	21,3	75	0,28

Cette approche a été appliquée aux PFAS, en 2023, par Bil *et al*. dans le cadre d'une évaluation de risque pour les mélanges (Bil et al. 2023). Pour ce faire, Bil *et al*. ont utilisé les travaux de l'Efsa de 2020 pour sélectionner les effets critiques. L'Efsa a considéré les effets immunotoxiques comme le facteur de risque le plus critique à l'exposition aux PFAS. Bil *et al*. ont considéré comme effets critiques pour appliquer l'approche HI :

- les effets immunotoxiques considérés par l'Efsa comme l'effet critique, en particulier l'altération de la réponse vaccinale,
- la diminution du poids à la naissance, considérée par l'Efsa comme un effet critique potentiel.

Les études épidémiologiques mentionnées par l'Efsa sur l'immunotoxicité et les effets sur le poids à la naissance ont été examinées[97]. Les études dans lesquelles aucun PFAS ou

[97] à l'exception de l'étude d'Abraham *et al*. (2020 cité dans Bil et al. 2023).

seulement quelques PFAS ont montré des associations statistiquement significatives (inverses) avec les effets immunitaires ou le poids à la naissance ont été exclues. Au total, quatre études ont été sélectionnées. Dans celles-ci, une analyse de régression linéaire simple ou multiple a été utilisée pour montrer des associations entre l'exposition à un seul PFAS et les effets sur le développement ou le système immunitaire. Bil *et al*. ont retenu la moyenne géométrique ou la médiane de l'exposition aux PFAS comme PoD lorsque les coefficients de régression (β et $IC_{95\%}$) montraient une association statistiquement significative avec l'exposition. Le β et son $IC_{95\%}$ reflètent l'ampleur de l'effet associé à un doublement de l'exposition aux PFAS. Certaines études ont également complété la régression linéaire par des méthodes basées sur les quartiles, mais en raison de l'absence de signification statistique dans la comparaison par paire entre les quartiles de bon nombre de ces associations et parce que toutes les études n'ont pas utilisé les méthodes basées sur les quartiles, ces résultats n'ont pas été utilisés en tant que niveau d'effet. Le résumé des études et les PoD sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Concernant le choix de la médiane/moyenne en tant que PoD, les auteurs soulignent que la valeur du PoD dépend de la population étudiée et de l'exposition aux PFAS dans ces populations. De plus, la concentration sérique d'un PFAS peut être fortement corrélée à la concentration sérique d'un autre PFAS. Il est ainsi impossible de déterminer quel(s) PFAS(s) est(sont) à l'origine de l'association. Si l'un des PFAS était entièrement responsable de l'effet néfaste observé dans l'étude, les autres ne devraient pas avoir d'impact. Ainsi, selon les auteurs, les PFAS ayant de faibles concentrations (ex. PFNA ou PFHxS) peuvent être statistiquement corrélés à l'effet dans l'étude utilisant un modèle à polluant unique, mais cela peut être dû (au moins en partie) aux PFAS présents à la plus forte concentration (ex PFOS) avec lesquels il est corrélé. Dans ce cas, le PoD des PFAS en faible concentration serait surprotecteur.

Tableau 55 : Associations entre l'exposition aux PFAS et les effets immunotoxiques ou la réduction du poids de naissance chez les nouveau-nés (Wieneke Bil et al. 2023)

Etude	Population	N	Echantillon		Me/moy géométrique et écart ($mg.mL^{-1}$)[a]		Association entre PFAS et effets sur la santé (β ± $IC_{95\%}$)[b], par doublement de l'exposition*		
			Matrice	Période					
Meng et al. (2018)	Paires mères-enfants	3535 (PFOS et PFOA)	Plasma des mères	1er trimestre, 1996-2002	PFOS	**30,1** (22,9 ; 39,0	Poids à la naissance (garçons + filles) (g)	PFOS	**-45,2** (-76,8 ; -13,6)
					PFOA	**4,6** (3,3 ; 6,0)		PFOA	**-35,6** (-66,3 ; -5)
		2120 (autres PFAS)			PFHxS	1,0 (0,7 ; 1,3)		PFHxS	1,2 (-28,3 ; 30,7)
					PFNA	**0,5** (0,4 ; 0,6)		PFNA	**- 36,3** (−70,6 ; −2,0)
					PFHpS	**0,4** (0,3 ; 0,5)		PFHpS	**-38,9** (−72,6 ; −5,1)
					PFDA	0,2 (0,1 ; 0,2)		PFDA	−9,0 (-43,2 ; 25,2)
Wang et al. (2016)	Paires mères-enfants	106[c]	Sérum des mères	3ème trimestre, 2000-2001	PFOA	1,98 (1,69 ; 2,32)	Poids à la naissance (filles) (g)	PFOA	80 (-180 ; 10)
					PFNA	**1,44** (1,19 ; 1,74)		PFNA	80 (-160 ; 0)
					PFDA	**0,37** (0,32 ; 0,42)		PFDA	-140 (-260 ; -0)
					PFUnDA	**2,89** (2,12 ; 3,94)		PFUnDA	-60 (-110 ; -10)
					PFDoDA	**0,3** (0,25 ; 0,35)		PFDoDA	-120 (-210 ; -20)
Grandjean et al. (2012)	Enfants suivis de la naissance à 7 ans	440	Sérum des mères et enfants	A âge de 5 ans (enfants) 2002-2005	PFOS	16,7 (13,5 ; 21,1)	% de variation de la réponse en Ac spécifiques au vaccin antitétanique à l'âge de 7 ans, 2 ans après la vaccination	PFOS	-23,8 (-44,3 ; 4,2)
					PFOA	**4,06** (3,33 ; 4,96)		PFOA	**35,8** (-51,9 ; -14,2)
					PFHxS	**0,63** (0,45 ; 0,88)		PFHxS	-19,7 (-31,6 ; -5,7)
					PFNA	1 (0,76 ; 1,24)		PFNA	-17,4 (-34,1 ; 3,6)
					PFDA	**0,28** (0,21 ; 0,38)		PFDA	**-22,3** (-35,8 ; -5,8)
Kielsen et al. (2016)	Adultes	12	Sérum	Adultes (moy âge 37 ans) ND	PFHxS	0,37 (0,27 ; 0,7)	% de variation de la réponse en Ac spécifiques au vaccin antidiphtérique 4-10 jours après la vaccination	PFHxS	-13,31 (-25,07 ; 0,29)
					PFHpA	0,12 (0,094 ; 0,14)		PFHpA	6,52 (-28,04 ; 57,7)
					PFOS	**9,52** (5,38 ; 14,3)		PFOS	-11,9 (-21,92 ; -0,33)
					PFOA	1,69 (1,3 ; 2,279)		PFOA	-8,22 (-20,85 ;6,44)
					PFNA	**0,66** (0,46 ; 0,8)		PFNA	-17,9 (-27,99 ; -6,39)
					PFDA	**0,3** (0,2 ; 0,32)		PFDA	-18,18 (-29,52 ; -5,0)
					PFUnDA	0,21 (0,18 ; 0,27)		PFUnDA	-12,11 (-22,06 ; 0,9)
					PFDoDA	0,039 (0,035 ; 0,048)		PFDoDA	-15,64 (-28,14 ; -0,98)

ND : non disponible, Ac : anticorps ; *La valeur de β représente l'ampleur de l'effet causé par un doublement de l'exposition aux PFAS. Les associations statistiquement significatives, dont la médiane ou la moyenne géométrique ont été utilisées comme PoD pour les calculs du QD, sont indiquées dans le tableau en gras.

[a] Pour Meng et al. (2018), l'exposition médiane et l'intervalle interquartile (Q1-Q3) sont présentés. Pour Wang et al. (2016), la moyenne géométrique et l'$IC_{95\%}$ sont présentés. Pour Grandjean et al. (2012), la moyenne géométrique et l'intervalle interquartile (Q1-Q3) sont présentés. Pour Kielsen et al. (2016), la médiane et l'intervalle interquartile (Q1-Q3) sont présentés. [b] Pour Meng et al. (2018), le poids de naissance a été ajusté sur le sexe de l'enfant, son année de naissance, la semaine gestationnelle de la prise de sang, l'âge maternel, la parité, le statut socioprofessionnel, l'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, le tabagisme et la consommation d'alcool pendant la grossesse. Pour Wang et al. (2016), le poids de naissance des filles a été ajusté en fonction du revenu annuel de la famille, de l'âge maternel à l'accouchement, de l'éducation maternelle, des enfants vivants précédents de la mère et de l'IMC maternel avant la grossesse. Pour Grandjean et al. (2012), la réponse des anticorps à la vaccination antitétanique a été ajustée en fonction de l'âge, du sexe et du type de rappel. Pour Kielsen et al. (2016), la réponse des anticorps a été ajustée en fonction du sexe et de l'âge. La valeur p dans toutes les études était de 0,05. [c] 223 couples mères-enfants ont été inclus dans l'étude, mais seuls des effets significatifs ont été observés chez les filles.

En 2021, Mumtaz *et al*. ont également testé l'approche HI pour le mélange PFOS – PFOA en retenant comme VTR les MRL intermédiaires dérivés par l'ATSDR en 2018, fondés sur des effets sur le développement (Mumtaz, Buser, et Pohl 2021). Les MRL intermédiaires ont été retenus pour évaluer les risques chroniques, les demi-vies d'élimination de ces PFAS étant longues (3,5 ans pour le PFOA, 4,8 ans pour le PFOS). Les PoD de ces MRL sont des concentrations sériques en raison des grandes différences inter-espèces de la toxicocinétique des PFAS, dont les mécanismes ne sont pas complètement élucidés. L'hypothèse pour l'utilisation des niveaux sériques de PFAS comme PoD est que les animaux et les Hommes peuvent produire des réponses relatives similaires si les niveaux sériques sont similaires après exposition.

Tableau 56 : MRL intermédiaires dérivés par l'ASTDR pour le PFOA et le PFOS (Mumtaz, Buser, et Pohl 2021)

	Effet	PoD (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})	FI/MF	MRL (mg.kg pc^{-1}.j^{-1})	Références
PFOA	Effet sur le développement (effets squelettiques chez la souris)	$LOAEL_{HED}$ = 0,000821	300	3.10^{-6} [a]	Koskela et al. 2016 ; ATSDR 2018
PFOS	Effet sur le développement (retard d'ouverture des yeux et diminution du poids des petits chez le rat)	$NOAEL_{HED}$ = 0,000515	30/10	2.10^{-6} [b]	Luebker et al. 2005 ; ATSDR 2018

[a] FI_L = 10 pour utilisation d'un LOAEL, FI_{A-TD} = 3, FI_H = 10 ; [b] FI_{A-TD} = 3, FI_H = 10 et MF (*modifying factor*) de 10 car l'immunotoxicité pourrait être un effet plus sensible que la toxicité sur le développement.

Enfin, Mumtaz *et al*. ont appliqué une approche, proche de l'approche TOSHI décrite précédemment, qui consiste à construire des VTR par type d'effet, appelée « *Target organ toxicity dose* » (TTD), afin de calculer des HI par type d'effet, au mélange PFOS-PFOA (Mumtaz, Buser, et Pohl 2021). Les TTD sont construites selon la même méthode que les VTR. Celles établies pour des effets autres que l'effet critique ont des valeurs plus hautes que les VTR. Les études utilisées pour la dérivation des TTD sont issues des profils toxicologiques réalisés par l'ATSDR et sont celles présentant le plus faibles LOAEL pour les différents effets. Dans cette étude, 5 types d'effets ont été considérés : effets sur le développement, effets sur la reproduction, effets hépatiques, effets immunologiques et effets endocriniens (*i.e.* thyroïde).

Tableau 57 : TTD calculées pour le PFOA et le PFOS (Mumtaz, Buser, et Pohl 2021)

Système / organe	Effet	PoD (mg. kg pc^{-1}.j^{-1})	FI/MF	MRL (mg. kg pc^{-1}.j^{-1})	Références
PFOA					
Endocrinien	↗ T4 totale sérique (37-35 %) et fT4 (30-38 %)	$NOAEL_{HED}$= 0,006789	30[a]	2.10^{-4}	Butenhoff et al. 2002
Foie	↗ sévérité de l'inflammation chronique du foie	$NOAEL_{HED}$= 0,00124	30[a]	4.10^{-5}	Filgo et al. 2015
Repro	Retard apparition glandes mammaires chez les femelles	$LOAEL_{HED}$= 0,00033	90[b]	4.10^{-6}	White et al. 2011
Immunitaire	↗ réponse des anticorps	$NOAEL_{HED}$= 0,00211	30[a]	7.10^{-5}	De Witt et al. 2016
PFOS					
Endocrinien	↗ TSH et ↗ T3 totale	$NOAEL_{HED}$= 0,00262	300[c]	9.10^{-6}	Seacat et al. 2002
Foie	↗ poids du foie, ↗cholestérol, hypertrophie hépatocellulaire, vacuolisation lipidique	$NOAEL_{HED}$= 0,00262	300[c]	9.10^{-6}	Seacat et al. 2002
Repro	↗ significative d'œstradiol sérique à J62 (48 %), 91 (42 %) et 182 (96 %) : pas d'altération histologique	$NOAEL_{HED}$= 0,00262	300[c]	9.10^{-6}	Seacat et al. 2002
Immunitaire	Modification de la réponse sRBC[d] chez des souris exposées 60 jours	$NOAEL_{HED}$= 0,000083	30[a]	3.10^{-6}	Dong et al. 2011

[a] FI_{A-TD} = 3, FI_H = 10 ; [b] FI_{A-TD} = 3, FI_H = 10 et FI_L = 3 (utilisation LOAEL) ; [c] FI_{A-TD} = 3, FI_H = 10, MF (facteur modificateur) de 10 car l'immunotoxicité pourrait être un effet plus sensible que la toxicité sur le développement. [d] sRBC = Primary Immune Response to Sheep Red Blood Cells.

15.2.2. Point of departure index (PoDI)

Ce modèle a été proposé pour éviter les inconvénients du HI, liés au fait qu'il puisse reposer sur des effets critiques différents. Ce modèle consiste à comparer l'exposition aux agents chimiques directement aux indicateurs de toxicité animale recueillis dans la littérature pour l'effet commun (

Équation **2**). Ces indicateurs sont les NOAEL/C, LOAEL/C ou des BMDL/BMCL (PoD). Dans l'idéal, il est souhaitable que les PoD soient de même nature. Le facteur d'incertitude n'étant pas pris en compte dans cette approche, le résultat est présenté avec une marge de sécurité équivalente à ce facteur global (généralement 100). Ce modèle est globalement peu appliqué par rapport aux autres.

$$\mathrm{PoDI} = \sum_{i=1}^{n} \frac{\mathrm{DJE_i}}{\mathrm{PoD_i}}$$

Avec PoDI : *Point of Departure Index* (indice de point de départ), DJE_i : dose journalière d'exposition du constituant i, PoD_i : point de départ du constituant i.

Équation 2

Aucune publication spécifique aux PFAS n'a été identifiée utilisant cette approche.

15.2.3. Facteurs de puissance relative (RPF)

Il s'agit de l'application du modèle d'additivité des doses où chaque constituant peut être considéré comme une dilution du constituant le plus toxique du mélange ou celui pour lequel

les données toxicologiques comportent le moins d'incertitudes (chef de file ou substance de référence). Dans ce cadre, on exprime la dose du mélange (D_{mix} ou TEQ) comme la somme des doses pondérées par les facteurs de toxicité relative des constituants, appelé facteur d'équivalence toxique (FET ou TEF en anglais) ou facteur de puissance relative en français (FPR, ou RPF en anglais) (Équation 3). Chaque facteur est construit en comparant le PoD du constituant à celui du composé de référence du mélange (Équation 4).

$$\mathrm{D_{mix}} = \sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{n}} \mathrm{DJE_i} \cdot \mathrm{RPF_i}\ (M)\ \mathrm{OU}\ TEQ\ = \sum_{i=1}^{n} TEF_i\ \cdot\ \mathrm{DJE_i}$$

Avec D_{mix} : dose du mélange ou TEQ (*toxicity equivalency quantity)* équivalent toxique du mélange*,* DJE_i : dose journalière d'exposition de chaque constituant i pondérée par son facteur de puissance relative (RPF_i) ou son facteur d'équivalence toxique (TEFi).

Équation 3

$$RPFi = \frac{\mathrm{PoDci}}{\mathrm{PoD_i}}$$

Avec PoD : indicateur toxicologique (NOAEL/C, LOAEL/C, BMDL/BMDC*, etc.)* utilisé pour comparer la toxicité des agents chimiques, l'indice « *ci »* correspondant au composé index ou composé de référence et l'indice « i » se rapportant à l'un des composés du mélange.

Équation 4

Il existe deux principaux types d'approche RPF : (1) l'approche RPF générale qui a été appliquée aux pesticides, aux sous-produits de désinfection (Simmons et al. 2004 cité dans US EPA 2024b) et à quelques autres groupes chimiques et (2) l'approche TEF qui a été développée à l'origine pour les mélanges de dioxines et de composés dioxin-like (comme décrite ci-dessus). L'approche TEF est considérée comme un cas particulier de l'approche RPF dans laquelle les composants du mélange sont connus pour agir *via* un mode d'action identique (par exemple, dioxines et composés dioxin-like et activation AhR).

L'approche générale RPF a été proposée pour les PFAS dans différentes publications, ainsi que par le RIVM avec pour composé de référence le PFOA (Tableau 58).

Tableau 58 : Synthèse des RPF disponibles (adapté de UBA 2023)

Références	**RIVM (2018) Bil et al. (2021)**		**RIVM (2021)**	**Bil et al. (2022a)**		**Bil et al. (2022b)**	**Bil et al. (2023)**	**Mass EDP ORS (2019)**		**Behnisch et al. (2021)**	**Bil et al. (2023)**			
Organe	**Foie (↗ poids foie)**								**Thyroïde**		**Immunitaire**			
Effet critique	poids relatif	poids absolu	poids relatif	poids relatif	poids absolu	poids relatif	poids relatif	poids relatif	fT4	Perturbation thyroïdienne	poids relatif thymus	poids absolu thymus	poids absolu rate	concentration en globuline
Etude	*in vivo,* subchronique									*In vitro*	*in vivo,* subchronique			
Calcul RPF	Modélisation de la dose-réponse (PROAST). Les BMD correspondent à des BMR de 5 % d'augmentation du poids relatif du foie Pour les PFAS sans donnée, lecture croisée*					Conversion en dose interne (modèles cinétiques) puis modélisation de dose-réponse (PROAST) ➔ Dérivation de RPF internes		BMD Bayésienne. BMR = 5 %	BMR = 20 %	RPF basée sur PC80 : perturbation de la liaison T4 à TTR	Conversion en dose interne (modèles cinétiques) puis modélisation de la dose-réponse (PROAST) à Dérivation de RPF internes			
PFPeS	0,001 ≤ RPF ≤ 0,6*	/	0,6	/	/	/	/	/	/	/				
PFHxS	0,59	0,41	0,6	0,91	2,8	0,6	0,6	0,2	0,5	1,6	0,5	0,7	0,3	0,03
PFHpS	0,6 ≤ RPF ≤ 2*	/	2	/	/	/	/	/	/	1				
PFOS	2	1,8	2	2,6	6,7	3	5	1	3	2	4	4	2	0,2
PFDS	2*	/	2	/	/	/	/	/	/	/				
PFBS	0,0013	0,0021	0,001	0,023	0,06	0,2	2	/	/	0,052	2	2	0,7	0,1
PFBA	0,052	0,033	0,05	/	/	2	1	/	/	0,0018				
PFPeA	0,01 ≤ RPF ≤ 0,05*		0,05	/	/	/	/	/	/	0,080				
PFHxA	0,011	0,0063	0,01	0,011	0,019	10	6	/	/	0,19	6	7	/	09
PFHpA	0,01 ≤ RPF ≤ 1*	/	1	/	/	/	/	/	/	1,4				
PFOA	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	1	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**
PFNA	10 [a]	3,1	10	7,2	8,7	5	4	1	2	0,32	6	7	6	1
PFDA	4 ≤ RPF ≤ 10*	/	10	5,9	11	/	7	2	1	0,12	6	/	12	2
PFUnDA	4 [a]	2,3	4	/	/	/	/	/	/	0,052				
PFDoDA	3 [a]	0,046	3	/	/	10	/	/	/	0,010				
PFTrDA	0,3 ≤ RPF ≤ 3*		3	/	/	/	/	/	/	0,075				
PFTeDA	0,3 [a]	0,18	0,3	/		/	/	/	/	0,019				
PFHxDA	0,024	0,011	0,02	/		/	/	/	/	/				
PFODA	0,017	0,014	0,02	/		/	/	/	/	/				
HFPO-DA	0,06**	0,082	0,06	/		9	25	/	/	/	/	/	/	1
6:2 FTOH	0,02** [a]	0,035	0,02	/		/	/	/	/	/				
8:2 FTOH	0,04** [a]	0,0095	0,04	/		/	/							
ADONA	0,03** [a]	0,042	0,03	/		/	/	/	/	/				/
6:2 FTS	/		/	/		/	/	/	/	0,019				
PFOSA	/		/	/		/	/	/	/	0,72				/

/ : non proposés ; * intervalle RPF sur une base de lecture croisée pour ces PFAS (décrit dans (Wieneke Bil et al. 2021); ** RPF décrits uniquement dans (Wieneke Bil et al. 2021);
[a] valeurs présentes dans (RIVM 2018) et non (Wieneke Bil et al. 2021)

- **Approche du RIVM (2018, 2021), Bil et al. (2021 et 2022)**
  - **RPF fondés sur des effets hépatiques**

En 2018, le RIVM a proposé des RPF pour 19 PFAS, comportant des chaines carbonées de 4 à 18 carbones, potentiellement présents dans l'eau de boisson et dans les sols (RIVM 2018).

Le RIVM a retenu le PFOA comme composé de référence, celui-ci disposant d'un grand nombre de données (toxicité, données d'occurrence et d'exposition et VTR existantes) et disposant d'une VTR long terme par voie orale de 12,5 $ng.kg^{-1}.j^{-1}$ construite par l'Efsa en 2008.

La VTR du PFOA a été construite sur la base d'une étude de toxicité de 90 jours chez le rat exposé par voie orale au PFOA à 0, 1, 10, 30 et 100 ppm (soit 0,06 – 0,64 – 1,94 et 6,5 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$) (Perkins et al. 2004). Cette étude a mis en évidence une hypertrophie hépatique, retenue comme effet critique, à 0,64 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ permettant d'identifier un NOAEL de 0,06 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$, correspondant à une concentration sérique de 7,1 $\mu g.mL^{-1}$. Un ajustement allométrique a été réalisé pour calculer une dose équivalente humaine ($NOAEL_{HED}$) de 1,0 $\mu g.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ en considérant, chez l'Homme, une demi-vie de 839,5 jours et un volume de distribution de 0,17 $L.kg^{-1}$. La VTR a été obtenue en appliquant un FI global de 80 au $NOAEL_{HED}$ (FI_{A-TD} = 1 ; FI_H = 10 ; FI_S = 8).

Afin de proposer des RPF, le RIVM a réalisé une revue de la littérature, pour chacun des 19 PFAS, en considérant uniquement les études in vivo réalisées chez les mammifères[98] mettant en évidence une toxicité hépatique, effet critique du PFOA. Seuls 12 composés disposaient d'études subchroniques chez le rat mâle mettant en évidence une augmentation du poids relatif du foie.

A partir de ces études, des BMD ont été calculées sur la base d'une augmentation de 5 % du poids absolu ou relatif du foie ou d'une augmentation de 10 % de l'hypertrophie hépatique par rapport au témoin (Benchmark réponse ou BMR) (Proast 64.16 modèle exponentiel) (RIVM 2018). Le RIVM a donc calculé des RPF pour ces 12 composés en faisant le rapport de la BMDL du PFOA avec celle dérivée pour le composé. Les RPF fondés sur le poids relatif et absolu du foie étaient similaires tandis que ceux fondés sur l'hypertrophie étaient plus bas. Il n'a pas été possible de dériver de RPF pour le PFDoDA sur la base du poids absolu du foie et pour le PFOS sur la base de l'hypertrophie. Le RIVM a retenu les RPF établis sur l'augmentation du poids relatif du foie, compte tenu du plus grand jeu de données disponible pour cet effet. Pour les 7 composés ne disposant pas de données, le RPF a été obtenu par lecture croisée en faisant un encadrement du RPF par les RPF des congénères avec ± 1 carbone dans la chaine carbonée et, en 2021, a été retenue la limite supérieure de l'intervalle des RPF pour ces 7 PFAS ne disposant pas de donnée (RIVM 2021). En 2021, Bil et *al*. a publié selon la même approche des RPF pour 4 composés supplémentaires (HFPO-DA, ADONA, 6:2 FTOH, 8:2 FTOH) (Bil et al. 2021).

En 2021, le RIVM a mis à jour sa méthode pour retenir comme PoD, la BMDL élaborée par l'Efsa en 2020 pour construire sa TWI de 4,4 $ng.kg^{-1}.sem^{-1}$ sur la base d'effets immunotoxiques (cf. chapitre 15.1) sans modification des RPF proposés en 2018 (RIVM 2021). Une des limites de l'utilisation des RPF, identifiée par le RIVM, repose sur le fait que ceux-ci ont été établis pour des effets hépatiques chez le rat, alors que la TWI de l'Efsa est fondée sur des effets sur le système immunitaire chez l'Homme. En 2020, l'Efsa a estimé que les RPF disponibles ne peuvent pas être utilisés pour les effets immunitaires étant donné l'incertitude quant à l'existence d'un mécanisme d'action commun des effets immunitaires et hépatiques. Malgré cela, le RIVM considère qu'il est plus approprié de prendre les RPF que l'hypothèse

[98] Ont été exclues les études *in vitro* et les études *in vivo* réalisées sur d'autres organismes comme par exemple les poisson zèbres.

d'équivalence formulée par l'Efsa pour dériver sa TWI pour un mélange de 4 PFAS (RIVM 2021). Rietjens et al. ont estimé qu'il était nécessaire de réviser ces RPF afin de renforcer leur robustesse (Rietjens et al. 2022) et ont proposé des pistes d'amélioration auxquelles Bil et al. ont répondu en 2022 (Bil et al. 2022).

Selon Rietjens et al., les RPF définis par Bil et al. (2021) sont fondés sur des données de toxicité issues d'études différentes réalisées dans différents laboratoires et sur différentes souches de rats par gavage ou *via* l'alimentation. Cette dernière voie entrainerait une plus faible biodisponibilité que le gavage et donc une sous-estimation des RPF. Selon Bil et al., les différences interlaboratoires n'impacteraient pas les RPF. De plus, les données expérimentales concernant le PFOA indiquent que la biodisponibilité après gavage ou exposition alimentaire est de 95 % ou plus (Dzierlenga et al. 2020 ; Lupton et Hakk 2021; Bil et al. 2022a). Par conséquent, les différentes voies d'administration orale n'auraient pas d'influence sur les RPF.

Selon Rietjens et al., des différences dans le comportement des différentes formes (cationique, anionique, neutre) des PFAS après administration (bolus ou continu), sont à considérer. Selon Bil et al., il existe des différences en termes de cinétique, de sorption ou de bioamplification des PFAS. Par conséquent, comme indiqué dans Bil et al. (2021), les RPF fondés sur l'exposition orale ne sont pas extrapolables aux autres voies d'exposition (inhalation ou exposition cutanée) ou aux scénarios d'exposition indirecte perturbés par la présence de PFAS dans la chaîne alimentaire.

Selon Rietjens et al., pour modifier les valeurs RPF, il est nécessaire d'utiliser les études de toxicité du NTP en 2019, toutes réalisées par gavage, bien qu'elles n'aient été réalisées que pour un petit nombre de PFAS (Rietjens et al. 2022). Rietjens et al. ont modélisé les relations dose-réponse en utilisant des ajustements linéaires au lieu du modèle PROAST pour l'analyse statistique des données utilisé par Bil et al. (Bil et al. 2021). Pour certains PFAS, les courbes doses- réponses étaient linéaires pour toute la gamme de doses testées, et uniquement pour les doses les plus faibles pour d'autres PFAS. Selon Bil et al., l'analyse de relation dose-réponse réalisée par Rietjens et al. en 2022 n'est pas conforme aux lignes directrices des organismes de référence (Efsa 2017 ; US EPA 2012 ; OMS 2021 cités dans Bil et al. 2021) pour les données continues[99].

En réponse à Rietjens et al., Bil *et al*. ont proposé des RPF pour les augmentations absolue et relative du poids du foie chez les rats mâles sur la base des études 28 jours réalisées par le NTP (2019 cité dans Bil et al. 2022) en excluant les groupes de dose ayant une perte de poids corporel moyen de plus de 20 %. En effet, les observations liées à la mortalité et à une

[99] Rietjens et al. ont effectué une analyse des valeurs moyennes sans prendre en compte l'erreur expérimentale et sans tenir compte d'éventuelles valeurs aberrantes. Selon Bil *et al*., il s'agit d'un défaut dans l'évaluation de la relation dose-réponse, car la variation des données n'est pas prise en compte. (2) Rietjens et al. ont exclu certaines données sur le poids du foie chez les rats mâles issues du NTP (2019) pour certains groupes de dose en raison d'un écart par rapport à la linéarité. Cette procédure n'est pas correcte selon Bil et al. car il est généralement recommandé dans l'évaluation de la relation dose-réponse de tracer l'axe des abscisses sur une échelle logarithmique, car les doses sont des valeurs multiplicatives. De plus, les doses élevées constituent des informations importantes pour modéliser la courbe dose-réponse. (3) Rietjens et al. n'ont pas respecté le parallélisme des courbes dose-réponse sur une échelle logarithmique, une des trois conditions préalables à l'élaboration des RPF. Dans le cas de courbes parallèles, les RPF sont indépendants de la réponse (effet) et le rapport entre les BMD de deux substances est alors le même, quelle que soit la valeur du BMR. Rietjens et al. n'ont pas effectué d'analyse de co-variables alors que cela est recommandé dans le cadre de la dérivation de RPF. 4) Rietjens *et al.* suggèrent que le RPF de 10 pour le PFNA n'est pas une valeur robuste considérant que la diminution du poids corporel de 24 % chez les mâles à la plus forte dose dans l'étude utilisée (0,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; (Mertens et al. 2010) est associée à d'autres effets (chez 2 rats : atonie cutanée, corps minces, défécation diminuée, selles plus petites que la normale ; chez 1 rat : hypoactivité, extrémités pâles, yeux partiellement fermés). L'exclusion de la plus forte dose n'a pas entraîné de changement significatif du RPF du PFNA ou de l'un des autres PFAS (données non présentées) (Bil et al. 2022)

perte de poids corporel importante (plus de 20 %) dans les études de non-carcinogénicité sont considérées comme un dépassement de la dose maximale tolérable (OCDE 2000 cité dans Bil et al. 2022a). Cette perte de poids corporel a coïncidé avec une stagnation (voire une diminution) du poids absolu du foie, ce qui a été considéré comme un signe de toxicité entraînant des effets secondaires sur le foie. En conclusion, les intervalles de confiance de RPF basés sur le poids relatif du foie établi en 2021 et ceux établis en 2022 se chevauchent, à l'exception de ceux du PFBS (0,00081–0,0020 vs 0,020–0,028, respectivement) et du PFNA (8,9–21 vs 5,8–8,7, respectivement). Il en est de même pour les IC des RPF basés sur le poids absolu du foie, à l'exception de ceux pour le PFBS (0,0012–0,0038 *vs* 0,037–0,12, respectivement) et le PFHxS (0,22–0,76 vs 1,7–5,0, respectivement). Le RPF nouvellement dérivé pour le PFDA (RPF = 6) se situe dans la plage d'interpolation du RPF (4 ≤ RPF ≤ 10) fournie dans Bil et al. (2021). Compte tenu de la similarité des valeurs de RPF entre 2021 et 2022, les potentielles différences interlaboratoires entre les études utilisées par Bil et al. (2021) et les différences d'administration (gavage *vs* alimentation) ne devraient pas influencer les valeurs de RPF. Au final, les RPF des 23 PFAS n'ont pas été modifiés suite aux questions/réponses entre Rietjens et al. et Bil et al.

En 2022, Bil et al. ont dérivé des RPF internes pour 9 PFAS fondés sur des effets hépatiques (augmentation du poids relatif du foie) observés dans des études 28 jours chez des rats mâles(Wieneke Bil, Zeilmaker, et Bokkers 2022). Les doses externes ont été converties en concentrations sériques grâce à des modèles cinétiques. En appliquant une modélisation dose-réponse (PROAST), ces expositions internes ont permis de dériver des RPF internes.

- **RPF fondés sur des effets immunotoxiques**

En 2023, Bil et al. ont dérivé des RPF internes pour 9 PFAS basés sur des effets immunitaires observés dans les études 28 jours chez le rat mâle (poids absolu et relatif du thymus, poids absolu de la rate, concentration en globuline) (Butenhoff et al. 2012 ; Haas et al. 2008; NTP 2019a et b cités dans Bil et al. 2023). Les doses externes ont été converties en concentrations sériques grâce à des modèles cinétiques. En appliquant une modélisation dose-réponse (PROAST), ces expositions internes ont permis de dériver des RPF internes. Les auteurs soulignent que les RPF internes fondés sur les effets sur les organes lymphoïdes sont globalement similaires à ceux dérivés sur les poids du foie dans une précédente publication (Wieneke Bil, Zeilmaker, et Bokkers 2022). D'autre part, Bil et al. ont dérivé des RPF à partir de concentrations sériques chez l'Homme en lien avec des concentrations en anticorps dirigés contre les oreillons et la rubéole pour 4 PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS et PFOS) (Bil et al. 2023). Ces valeurs sont supérieures à 10^2 pour les oreillons, 10^4 pour la rubéole avec un intervalle de confiance allant de 0 à l'infini. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 5 % du RPF interne du PFOS fondé sur les données de la rubéole est de 0,5. Celles du RPF interne du PFOS et du PFNA fondé les données des oreillons sont de 0,08 et 1,2.

- **Gomis et al. (2018) : RPF fondés sur des effets hépatiques**

Les RPF du PFBS, du PFBA, du PFHxA et du GenX 2,3,3,3-tétrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate d'ammonium) sont bien plus faibles que ceux du PFOA. Cette différence peut s'expliquer par des différences de toxicocinétique, avec une cinétique d'élimination rapide conduisant à une équipotence avec le PFOA au niveau du sérum, c'est-à-dire que des niveaux sériques égaux de ces composés induisent le même niveau de toxicité hépatique que le PFOA. Gomis et al. ont suggéré que le PFBS, le PFBA, le PFHxA, le GenX

et le PFOS induisent une toxicité hépatique *via* un mécanisme commun. Le PFBS, le PFBA et le PFHxA étant éliminés beaucoup plus rapidement et de la même façon que le PFOA chez le rat et chez l'Homme, il a été conclu que les RPF dérivés de ces composés sont également valables chez l'Homme (Gomis et al. 2018).

- **Behnisch et al. (2021) : RPF fondés sur des effets thyroïdiens**

Des RPF ont été établis pour 17 PFAS par Behnisch et al. sur la base des données de toxicité *in vitro* établies pour le potentiel de perturbation du transport des hormones thyroïdiennes . Ce potentiel a été établi à l'aide du test biologique TTR-TRβ CALUX®. Les PFAS affectaient la liaison de la T4 à la protéine plasmatique de transport des hormones thyroïdiennes (TTR). Les RPF sont fondés sur la PC80, concentration entrainant une diminution de 20 % de l'activation de TRβ, par rapport au PFOA (Behnisch et al. 2021).

- **Luz et al. (2019 cité dans UBA 2023)**

En 2019, Luz et al. ont proposé des RPF, pour 5 PFAS (PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS, PFDA) parmi les 7 PFAS étudiés dans les études 28 jours chez le rat du NTP (2019) (Luz et al. 2019 cité dans MassDEP 2019). Ils ont calculé des RPF pour l'hypertrophie hépatocellulaire, le poids des reins, le poids du foie, le cholestérol, le poids corporel et le nombre de réticulocytes en comparant les BMDL de ces PFAS à celui du PFOA. Seules les valeurs de RPF pour le poids relatif du foie sont rapportées par l'UBA et le MassDEP : le RPF était de 4 pour le PFOS, 2 pour le PFNA et le PFDA par rapport au PFOA. Cependant, les estimations du RPF rapportées ne montrent pas de différence permettant de conclure que les puissances sont significativement différentes selon les composés.

- **MassDEP ORS (2019)**

Pour réaliser une évaluation comparative de la puissance, le Massachusetts Department of Environmental Protection, Office of Research and Standards en 2019 ont proposé des RPF pour 5 PFAS (PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS, PFDA) (MassDEP 2019). Ces RPF sont fondés sur les effets sur la concentration sérique de fT4 et le poids relatif du foie (effets les plus sensibles) observés chez le rat mâle dans les études 28 jours du NTP (2019). Des BMD ont été calculées selon une approche averaging bayésienne (BBMD) en utilisant une BMR de 5 % du poids relatif du foie ou de 20 % de la fT4 et en transformant les doses externes en doses internes et en doses équivalentes humaines (HED) en ajustant par rapport à la clairance.

15.2.4. Analyse critique des différentes approches par le SCHEER, l'US EPA et l'UBA

En **2022,** le **SCHEER** (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks) a considéré l'approche RPF comme une solution pragmatique face au manque de données et a utilisé cette approche pour dériver des normes de qualité pour les PFAS (SCHEER 2022). Le SCHEER a utilisé les RPF de Bil et al. (2021) pour dériver ces normes de qualité bien qu'il manque encore des preuves pour conclure que l'approche RPF peut être appliquée aux effets immunitaires. Le fait que des différences de puissance aient été observées pour les PFAS pour d'autres effets tels que la toxicité hépatique, le poids des organes, les niveaux d'hormones, les paramètres biochimiques, les comptes de globules blancs et d'autres effets (RIVM 2021), corrobore le fait que cette approche peut également être utilisée pour les effets

immunitaires. Rietjens et al. (2021) ont indiqué que les RPF proposés par Bil et al. (2021) ne sont pas suffisamment robustes pour être appliqués directement à l'évaluation des risques. En réponse à cette critique, Bil et al. (2022) ont répondu qu'il est important de prendre en compte l'exposition combinée aux PFAS autant que possible à l'heure actuelle, ce qui est également le point de vue du SCHEER.

Face au manque de données pour un certain nombre de PFAS, le SCHEER recommande la réalisation d'études supplémentaires. Des études visant explicitement à définir les modes/mécanismes d'action des principaux PFAS sont nécessaires pour éclairer les stratégies de regroupement avec l'hypothèse d'additivité. Une fois que des données supplémentaires sur les effets toxicologiques et le mode d'action seront disponibles pour un plus grand nombre de PFAS, le concept devra être affiné et pourra servir de base à l'élaboration de nouveaux RPF.

En **2023**, l'**UBA** conclut que sur la base de l'état actuel de connaissances des données toxicologiques sur les PFAS, dans le cadre du projet d'élaboration de normes sur l'eau potable de PFAS, un nouveau regroupement des PFAS ne semble pas réalisable (UBA 2023). Ainsi, il recommande d'utiliser les RPF établis par Bil et al. (2021) jusqu'à ce que de nouveaux ensembles de données RPF soient disponibles.

En **2024**, l'**US EPA** a réalisé un rapport méthodologique sur les différentes approches pour évaluer les mélanges de PFAS (US EPA 2024b). À ce jour, l'US EPA n'a élaboré des RPF que pour quelques groupes chimiques présentant un mode d'action commun regroupés en une même famille de molécules (ex. les différentes familles de pesticides composées de molécules partageant un mode d'action primaire propre à chaque famille : organophosphorés, triazines, N-méthylcarbamates, chloroacétanilides ou pyréthrines/pyréthroïdes). Cependant, les données du mode d'action sont limitées ou ne sont pas disponibles pour de nombreux PFAS, ainsi l'US EPA conseille d'utiliser l'additivité potentielle des mélanges pour les PFAS basée sur la similitude d'effet toxique. De plus, comme l'ont démontré, Conley et al. (2022b, 2023 cité US EPA 2024b), en raison de la variabilité potentielle de la puissance des effets sur la santé entre les PFAS, les RPF peuvent varier de plus d'un ordre de grandeur. Par conséquent, il est préférable d'avoir des données sur plusieurs types d'effet ou de paramètres communs, afin de déterminer le paramètre le plus sensible pour l'évaluation du risque. L'inclusion de plusieurs effets parmi les nombreux effets des PFAS permet d'évaluer l'impact potentiel des différences dans les RPF entre les PFAS dans le mélange pour ces effets (Mumtaz, Buser, et Pohl 2021).

L'US EPA a réalisé un exemple d'application de calculs de RPF pour le foie, la thyroïde et le développement pour un mélange fictif de 5 PFAS, dont 3 possédants des VTR, un avec uniquement des données chez l'animal et un avec uniquement des données d'activité biologique *in vitro*.

L'US EPA montre que les PFAS peuvent avoir des puissances différentes pour différents effets en raison des différences entre les paramètres TD/TK. Certains PFAS peuvent être extrêmement puissants pour certains effets et pourtant pratiquement inactifs pour d'autres. Cependant, l'établissement de profils de paramètres de toxicité sera essentiel pour illustrer une telle diversité de puissances relatives. Ainsi, le calcul des RPF pour le plus grand nombre possible de paramètres et d'effets permet de s'assurer que les stratégies ultérieures de gestion des risques liés aux PFAS protègent la santé.

Bien qu'il soit idéal d'effectuer des comparaisons d'activité entre les composants du mélange pour un même effet observé dans le même type d'étude/durée, le calcul des RPF pour l'ensemble des PFAS peut, dans la pratique, nécessiter l'utilisation de données sur les effets issus de divers types d'étude et durées d'exposition. Par conséquent, dans certains cas, il conviendra de faire, de manière transparente, des ajustements au PoD de sorte que les comparaisons de puissance soient comparables.

Les RPF sont généralement destinés à être utilisés lorsqu'il est démontré que les composants du mélange ont un mode d'action similaire ou identique. Cela pose un problème sur l'application des RPF, dans la mesure où une majorité de substances chimiques environnementales, dont les PFAS, disposent de peu ou pas de données sur le mode d'action. A mesure que les données sur les PFAS évoluent, ces données pourraient permettre des évaluations fondées sur les modes d'action.

Dans le contexte de l'évaluation des mélanges de PFAS, les données NAM pourraient être la ou les seules sources disponibles pour proposer une approche RPF. Cependant, des études de cas utilisant des tests et des données NAM validés sont nécessaires pour permettre une évaluation des risques des mélanges.

Seul un état des lieux des approches concernant les mélanges de PFAS a été réalisé. Une analyse critique de ces approches sera réalisée lors de l'actualisation de cette expertise.

16. Conclusions du groupe de travail

Compte tenu du nombre important de nouvelles données, notamment épidémiologiques et du nombre important de VTR existantes pour certains PFAS, le GT a priorisé les substances pour lesquelles il n'existait pas ou peu de VTR et pour celles où il était possible de proposer des VTR dans le temps imparti. De ce fait, la présente expertise a traité les 11 PFAS suivants : PFBA, PFPeA, PFHxA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS, PFTrDS et 6:2 FTSA. Pour les substances possédant un nombre important de VTR (≥ 6) et/ou un nombre important de données récentes, le GT n'a pas pu réaliser de profil toxicologique et proposer de VTR dans le temps imparti (PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PDTrDA, PFBS, PFHxS et PFOS). Un travail complémentaire sera réalisé sur certains de ces composés afin de proposer des VTR lors d'une prochaine actualisation du rapport.

Le GT a élaboré des VTR long terme par voie orale pour le PFBA, le PFHxA et le 6:2 FTSA et leurs sels (Tableau 59). Pour ces composés, le GT a également élaboré des VTi long terme par voie respiratoire établies par extrapolation voie à voie.

Pour le PFBA et ses sels, la VTR long terme par voie orale proposée est basée sur le retard d'ouverture des yeux. Un niveau de confiance moyen-faible a été attribué à cette VTR.

Pour le PFHxA et ses sels, la VTR long terme par voie orale proposée est basée sur un ensemble d'effets (effets hépatiques, respiratoires et sur le poids corporel). Un niveau de confiance moyen-faible a été attribué à cette VTR.

Pour le 6:2 FTSA et ses sels, la VTR long terme par voie orale proposée est basée sur un effet sur le système immunitaire objectivé par une diminution des PFC. Un niveau de confiance moyen-faible a été attribué à cette VTR.

Pour les 8 autres PFAS et leurs sels, le GT n'a pas pu proposer de VTR par absence de données (PFUnDS, PFTrDS, PFDoDS) ou manque de données exploitables pour dériver des VTR fondées sur des données spécifiques de ces substances (PFPeA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS).

D'autre part, le GT a réalisé un état des lieux des approches de détermination de VTR en absence de données, ainsi que des approches concernant les mélanges de PFAS, sans se positionner sur celles-ci. Leur analyse critique sera réalisée lors d'une actualisation du rapport afin d'évaluer s'il est possible de proposer des VTR pour les composés ne disposant pas de données parmi les 21 inclus dans l'expertise et/ou d'avoir une approche pour la famille des PFAS.

Le GT recommande la réalisation d'études afin de disposer :

- d'informations sur la pureté des PFAS techniques utilisés et sur l'identité de leurs principales impuretés ;
- de données expérimentales mesurées (et non modélisées) pour les propriétés physicochimiques dont la volatilité et la solubilité des PFAS ;
- des données de toxicité, principalement des études subchroniques et chroniques, ainsi que des données de toxicocinétique pour les PFAS ne disposant pas ou très peu de données ;

- de données de toxicité par voie respiratoire, en particulier pour les composés pour lesquels le GT a élaboré des VTi (PFBA, PFHxA et 6:2 FTSA) afin d'avoir des valeurs de référence plus robustes, que ces composés soient volatils ou non.

Tableau 59 : VTR long terme à seuil par voie orale et VTi long terme à seuil par voie respiratoire pour différents PFAS et leurs sels

Composés		PFBA et sels		PFHxA		PFPeA	PFPeS	PFHpS	PFNS	PFDS	PFUnDS	PFDoDS	PFTrDS	6:2 FTSA et sels	
VTR	Type	VTR LT orale	VTi LT inhalation	VTR LT orale	VTi LT inhalation	Pas de VTR								VTR LT orale	VTi LT inhalation
	Valeur	20 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}	12,4 µg.m^{-3}	20 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}	11 µg.m^{-3}									0,33 µg.kg pc^{-1}.j^{-1}	0,6 µg.m^{-3}
Effet critique		Effets sur le développement (retard d'ouverture des yeux)		Ensemble des effets respiratoires, hépatiques et sur le poids corporel chez l'adulte		En l'absence de donnée ou par manque de données exploitables, il n'est pas possible de dériver une VTR à partir de données spécifiques pour ces composés et leurs sels								Effets sur le système immunitaire (↘ *plaque forming cells*)	
Étude clé	Référence	Das et al. 2008		Loveless et al. 2009										Bohannon et al. 2023	
	Espèce	Souris CD-1		Rats Crl:CD(SD)										Souris à pattes blanches	
	Exposition	Gavage, GD1-GD17		Gavage, 90 jours										Gavage, 112 jours	
Point de départ		LOAEL 35 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}		NOAEL 20 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} LOAEL 100 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}										LOAEL 5 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} NOAEL 1 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} $BMDL_{10}$ 2,05 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	
Ajustement allométrique		$LOAEL_{HED}$ 5,6 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}		$NOAEL_{HED}$ 4,8 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}										$BMDL_{HED}$ 0,26 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	
Extrapolation voie à voie		/	$LOAEC_{HEC}$ = $LOAEL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} = 9,8 mg.m^{-3}	/	$NOAEC_{HEC}$ = $NOAEL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} = 8,6 mg.m^{-3}									/	$BMCL_{HEC}$ = $BMDL_{HED}$ x PC/Vol respiratoire x Abs_{orale}/Abs_{respi} $BMCL_{HEC}$ 0,46 mg.m^{-3}
Facteurs d'incertitude (FI)		250 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; $FI_{L/B}$ √10; FIs √10; FI_D √10)	790 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; $FI_{L/B}$ √10; FIs √10; FI_D 10)	250 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; $FI_{L/B}$ 1; FIs √10; FI_D √10)	790 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; $FI_{L/B}$ 1; FIs √10; FI_D 10)									790 (FI_{A-TD} 2,5; FI_H 10; FI_L 1; FIs √10; FI_D 10)	
Niveau de confiance		Moyen-faible	Faible par définition	Moyen-faible	Faible par définition									Moyen-faible	Faible par définition

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 20 mai 2025

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : 22 mai 2025

17. Bibliographie

17.1. Publications

Allendorf, F., K.-U. Goss, et N. Ulrich. 2021. « Estimating the Equilibrium Distribution of Perfluoroalkyl Acids and 4 of Their Alternatives in Mammals ». *Environmental Toxicology and Chemistry* 40 (3) : 910-20. https://doi.org/10.1002/etc.4954.

Anderson, J.K., R.W. Brecher, I.T. Cousins, J. DeWitt, H. Fiedler, K. Kannan, C.R. Kirman, et al. 2022. « Grouping of PFAS for human health risk assessment: Findings from an independent panel of experts ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 134 (octobre) : 105226. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105226.

Anses. 2017. « Elaboration de VTR chronique par voie orale pour l'acide perfluorobutanoïque (PFBA) ». Maisons-Alfort. https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2015SA0129Ra.pdf.

———. 2023. « Note d'appui scientifique et technique de l'Anses relatif au recensement de valeurs de référence (VR) pour l'eau de boisson existantes pour les 20 PFAS listés dans la directive 2020/2184 ». Maisons-Alfort. https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2022SA0198.pdf.

———. à paraître. « Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence. Saisine n°2020-SA-0019. » Maisons-Alfort : Anses.

ATSDR. 2021. « Toxicological Profile for Perfluoroalkyls ». Agency for Toxic substances and Disease registry. https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp200-p.pdf#:~:text=The%20ATSDR%20toxicological%20profile%20succinctly%20characterizes%20the%20toxicologic,key%20literature%20that%20describes%20a%20substance%27s%20toxicologic%20properties.

Averina, J. Brox, S. Huber, et A.-S. Furberg. 2021. « Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and dyslipidemia, hypertension and obesity in adolescents. The Fit Futures study ». *Environmental Research* 195. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110740.

Averina, Maria, Sandra Huber, Bjørg Almås, Jan Brox, Bjarne K. Jacobsen, Anne-Sofie Furberg, et Guri Grimnes. 2024. « Early menarche and other endocrine disrupting effects of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in adolescents from Northern Norway. The Fit Futures study. » *Environmental Research* 242 (février) : 117703. https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117703.

Bach, C.C., N.B. Matthiesen, J. Olsen, et T.B. Henriksen. 2018. « Conditioning on parity in studies of perfluoroalkyl acids and time to pregnancy: An example from the Danish national birth cohort ». *Environmental Health Perspectives* 126 (11) : 117003. https://doi.org/10.1289/EHP1493.

Bangma, J., L.A. Eaves, K. Oldenburg, J.L. Reiner, T. Manuck, et R.C. Fry. 2020. « Identifying Risk Factors for Levels of Per- And Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in the Placenta in a High-Risk Pregnancy Cohort in North Carolina ». *Environmental Science and Technology* 54 (13) : 8158-66. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07102.

Banjabi, A.A., A.J. Li, T.A. Kumosani, J.M. Yousef, et K. Kannan. 2020. « Serum concentrations of perfluoroalkyl substances and their association with osteoporosis in a population in Jeddah, Saudi Arabia ». *Environmental Research* 187. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109676.

Bao, W.-W., Z. Qian, S.D. Geiger, E. Liu, Y. Liu, S.-Q. Wang, W.R. Lawrence, et al. 2017. « Gender-specific associations between serum isomers of perfluoroalkyl substances and blood pressure among Chinese: Isomers of C8 Health Project in China ». *Science*

of the Total Environment 607-608 : 1304-12. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.124.

Bartels, Jennifer L., Tolulope A. Aweda, Adam J. Rosenberg, David M. Lunderberg, Graham F. Peaslee, et Suzanne E. Lapi. 2017. « Radiosynthesis and Biological Distribution of[18] F-Labeled Perfluorinated Alkyl Substances ». *Environmental Science & Technology Letters* 4 (6) : 211-15. https://doi.org/10.1021/acs.estlett.7b00042.

Behnisch, Peter A., Harrie Besselink, Roland Weber, Wolfram Willand, Jun Huang, et Abraham Brouwer. 2021. « Developing potency factors for thyroid hormone disruption by PFASs using TTR-TRβ CALUX® bioassay and assessment of PFASs mixtures in technical products ». *Environment International* 157 (décembre) : 106791. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106791.

Bil, W., M. Zeilmaker, S. Fragki, J. Lijzen, E. Verbruggen, et B. Bokkers. 2022. « Response to Letter to the Editor on Bil et al. 2021 "Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach" ». *Environmental Toxicology and Chemistry* 41 (1) : 13-18. https://doi.org/10.1002/etc.5236.

Bil, Wieneke, E. Govarts, M.J. Zeilmaker, M. Woutersen, J. Bessems, Y. Ma, C. Thomsen, et al. 2023. « Approaches to mixture risk assessment of PFASs in the European population based on human hazard and biomonitoring data ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 247 (janvier) : 114071. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114071.

Bil, Wieneke, Marco Zeilmaker, Styliani Fragki, Johannes Lijzen, Eric Verbruggen, et Bas Bokkers. 2021. « Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach ». *Environmental Toxicology and Chemistry* 40 (3) : 859-70. https://doi.org/10.1002/etc.4835.

Bil, Wieneke, Marco J. Zeilmaker, et Bas G. H. Bokkers. 2022. « Internal Relative Potency Factors for the Risk Assessment of Mixtures of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Human Biomonitoring ». *Environmental Health Perspectives* 130 (7) : 077005. https://doi.org/10.1289/EHP10009.

Bischel, H.N., L.A. Macmanus-Spencer, C. Zhang, et R.G. Luthy. 2011. « Strong associations of short-chain perfluoroalkyl acids with serum albumin and investigation of binding mechanisms ». *Environmental Toxicology and Chemistry* 30 (11) : 2423-30. https://doi.org/10.1002/etc.647.

Björvang, R.D., J. Hassan, M. Stefopoulou, K. Gemzell-Danielsson, M. Pedrelli, H. Kiviranta, P. Rantakokko, et al. 2021. « Persistent organic pollutants and the size of ovarian reserve in reproductive-aged women ». *Environment International* 155. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106589.

Bohannon, M.E., A.M. Narizzano, B.A. Guigni, A.G. East, et M.J. Quinn. 2023. « Next-generation PFAS 6:2 fluorotelomer sulfonate reduces plaque formation in exposed white-footed mice ». *Toxicological Sciences* 192 (1) : 97-105. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad006.

Borg, D., B.-O. Lund, N.-G. Lindquist, et H. Håkansson. 2013. « Cumulative health risk assessment of 17 perfluoroalkylated and polyfluoroalkylated substances (PFASs) in the Swedish population ». *Environment International* 59 (septembre) : 112-23. https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.05.009.

Butenhoff, John L., James A. Bjork, Shu-Ching Chang, David J. Ehresman, George A. Parker, Kaberi Das, Christopher Lau, Paul H. Lieder, François M. Van Otterdijk, et Kendall B. Wallace. 2012. « Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: Twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies ». *Reproductive Toxicology* 33 (4) : 513-30. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.08.004.

Cao, H., Z. Zhou, Z. Hu, C. Wei, J. Li, L. Wang, G. Liu, et al. 2022. « Effect of Enterohepatic Circulation on the Accumulation of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Evidence from

Experimental and Computational Studies ». *Environmental Science and Technology* 56 (5) : 3214-24. https://doi.org/10.1021/acs.est.1c07176.

Carlsson, H., A.P. Sreenivasan, I. Erngren, A. Larsson, et K. Kultima. 2023. « Combining the targeted and untargeted screening of environmental contaminants reveals associations between PFAS exposure and vitamin D metabolism in human plasma ». *Environmental Science: Processes and Impacts* 25 (6) : 1116-30. https://doi.org/10.1039/d3em00060e.

Chang, C.-J., P.B. Ryan, M.M. Smarr, K. Kannan, P. Panuwet, A.L. Dunlop, E.J. Corwin, et D.B. Barr. 2021. « Serum per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) concentrations and predictors of exposure among pregnant African American women in the Atlanta area, Georgia ». *Environmental Research* 198. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110445.

Chang, Kaberi Das, David J. Ehresman, Mark E. Ellefson, Gregory S. Gorman, Jill A. Hart, Patricia E. Noker, et al. 2008. « Comparative Pharmacokinetics of Perfluorobutyrate in Rats, Mice, Monkeys, and Humans and Relevance to Human Exposure via Drinking Water ». *Toxicological Sciences* 104 (1) : 40-53. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn057.

Chen, S., M.-T. Tint, N. Michael, S.A. Sadananthan, Y.Y. Ong, W.L. Yuan, Z.-Y. Chen, et al. 2024. « Associations of cord plasma per- and polyfluoroakyl substances (PFAS) with neonatal and child body composition and adiposity: The GUSTO study. » *Environment International* 183 (janvier) : 108340. https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108340.

Chen, Y. Wu, J. Lv, S. Zhou, S. Lin, S. Huang, L. Zheng, et al. 2024. « Overall and individual associations between per- and polyfluoroalkyl substances and liver function indices and the metabolic mechanism. » *Environment International* 183 (janvier) : 108405. https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108405.

Chengelis, Christopher P., Jeannie B. Kirkpatrick, Nichole R. Myers, Motoki Shinohara, Philip L. Stetson, et Daniel W. Sved. 2009. « Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats ». *Reproductive Toxicology* 27 (3-4) : 400-406. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.01.013.

Chengelis, Christopher P., Jeannie B. Kirkpatrick, Ann Radovsky, et Motoki Shinohara. 2009. « A 90-day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations) ». *Reproductive Toxicology* 27 (3-4) : 342-51. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.01.006.

Crebelli, R., S. Caiola, L. Conti, E. Cordelli, G. De Luca, E. Dellatte, P. Eleuteri, et al. 2019. « Can sustained exposure to PFAS trigger a genotoxic response? A comprehensive genotoxicity assessment in mice after subacute oral administration of PFOA and PFBA ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 106 (août) : 169-77. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.005.

Dai, L. Peng, Y. Li, Z. Li, D. Chen, F. Wang, et N. Lin. 2024. « Distribution of per- and polyfluoroalkyl substances in blood, serum, and urine of patients with liver cancer and associations with liver function biomarkers. » *Journal of Environmental Sciences (China)* 139 (mai) : 418-27. https://doi.org/10.1016/j.jes.2023.05.026.

Dai, Y., J. Zhang, Z. Wang, J. Ding, S. Xu, B. Zhang, J. Guo, et al. 2023. « Per- and polyfluoroalkyl substances in umbilical cord serum and body mass index trajectories from birth to age 10 years: Findings from a longitudinal birth cohort (SMBCS) ». *Environment International* 180. https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108238.

Damsch, Siegrid, Gary Eichenbaum, Alfred Tonelli, Lieve Lammens, Kathleen Van den Bulck, Bianca Feyen, John Vandenberghe, Anton Megens, Elaine Knight, et Michael Kelley. 2011. « Gavage-related reflux in rats: identification, pathogenesis, and toxicological implications (review). » *Toxicologic pathology* 39 (2) : 348-60. https://doi.org/10.1177/0192623310388431.

Das, Kaberi P., Brian E. Grey, Robert D. Zehr, Carmen R. Wood, John L. Butenhoff, Shu-Ching Chang, David J. Ehresman, Yu-Mei Tan, et Christopher Lau. 2008. « Effects of Perfluorobutyrate Exposure during Pregnancy in the Mouse ». *Toxicological Sciences* 105 (1) : 173-81. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn099.

Daugherty, S., V. Mulabagal, J. Hayworth, et B.T. Akingbemi. 2023. « Legacy and Emerging Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances Regulate Steroidogenesis in the Male Gonad ». *Endocrinology (United States)* 164 (12). https://doi.org/2023112915244149000.

Davis, J. Allen, Michele M. Taylor, Andrew Kraft, Jason C. Lambert, Elizabeth Radke, Paul Schlosser, Michelle Angrish, et al. 2022. *IRIS Toxicological Review of Perfluorobutanoic Acid (PFBA, CASRN 375-22-4) and Related Salts*. EPA IRIS Assessments. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK600076/.

Ding, Jiayun, Yiming Dai, Jiming Zhang, Zheng Wang, Lei Zhang, Sinan Xu, Ruonan Tan, et al. 2023. « Associations of perfluoroalkyl substances with adipocytokines in umbilical cord serum: A mixtures approach ». *Environmental Research* 216 (Pt 3) : 114654. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114654.

Duan, Y., H. Sun, Y. Yao, Y. Li, Y. Meng, Y. Lu, L. Han, et L. Chen. 2021. « Serum concentrations of per-/polyfluoroalkyl substances and risk of type 2 diabetes: A case-control study ». *Science of the Total Environment* 787. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147476.

Dybing, E., dir. 1995. *Peroxisome proliferation and its role in carcinogenesis: views and expert opinions of an IARC Working Group, Lyon, 7-11 Dec. 1994*. International Agency of Research on Cancer IARC technical report 24. Lyon : International Agency of Research on Cancer.

Dzierlenga, A.L., V.G. Robinson, S. Waidyanatha, M.J. DeVito, M.A. Eifrid, S.T. Gibbs, C.A. Granville, et C.R. Blystone. 2020. « Toxicokinetics of perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorodecanoic acid (PFDA) in male and female Hsd:Sprague dawley SD rats following intravenous or gavage administration ». *Xenobiotica* 50 (6) : 722-32. https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1683776.

ECHA. 2012. « Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapert R.8: Characterisation of dose-[concentration]-response for human health ». Helskinki.

Efsa. 2008. « Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain ». *EFSA Journal* 6 (7). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.653.

Ericson, Ingrid, Mercedes Gómez, Martí Nadal, Bert Van Bavel, Gunilla Lindström, et José L. Domingo. 2007. « Perfluorinated chemicals in blood of residents in Catalonia (Spain) in relation to age and gender: A pilot study ». *Environment International* 33 (5) : 616-23. https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.01.003.

Eriksson, U., J.F. Mueller, L.-M.L. Toms, P. Hobson, et A. Kärrman. 2017. « Temporal trends of PFSAs, PFCAs and selected precursors in Australian serum from 2002 to 2013 ». *Environmental Pollution* 220 (janvier) : 168-77. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.09.036.

Ernst, Andreas, Nis Brix, Lea Lykke Braskhøj Lauridsen, Jørn Olsen, Erik Thorup Parner, Zeyan Liew, Lars Henning Olsen, et Cecilia Høst Ramlau-Hansen. 2019. « Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National Birth Cohort ». *Environmental Health Perspectives* 127 (1) : 17004. https://doi.org/10.1289/EHP3567.

Eryasa, B., P. Grandjean, F. Nielsen, D. Valvi, D. Zmirou-Navier, E. Sunderland, P. Weihe, et Y. Oulhote. 2019. « Physico-chemical properties and gestational diabetes predict transplacental transfer and partitioning of perfluoroalkyl substances ». *Environment*

International, 10.1016/j.envint.2019.05.068, 130 (septembre) : 104874. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.068.

Fàbrega, Francesc, Vikas Kumar, Emilio Benfenati, Marta Schuhmacher, José L. Domingo, et Martí Nadal. 2015. « Physiologically based pharmacokinetic modeling of perfluoroalkyl substances in the human body ». *Toxicological & Environmental Chemistry* 97 (6) : 814-27. https://doi.org/10.1080/02772248.2015.1060976.

Fan, S., Y. Wu, M.S. Bloom, J. Lv, L. Chen, W. Wang, Z. Li, et al. 2023. « Associations of per- and polyfluoroalkyl substances and their alternatives with bone mineral density levels and osteoporosis prevalence: A community-based population study in Guangzhou, Southern China ». *Science of the Total Environment* 862. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160617.

Foreman, Jennifer E., Shu-Ching Chang, David J. Ehresman, John L. Butenhoff, Cherie R. Anderson, Prajakta S. Palkar, Boo-Hyon Kang, Frank J. Gonzalez, et Jeffrey M. Peters. 2009. « Differential Hepatic Effects of Perfluorobutyrate Mediated by Mouse and Human PPAR-α ». *Toxicological Sciences* 110 (1) : 204-11. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp077.

Foreman, Jennifer E, Takayuki Koga, Oksana Kosyk, Boo-Hyon Kang, Xiaoyang Zhu, Samuel M Cohen, Laura J Billy, et al. 2021. « Species Differences between Mouse and Human PPARα in Modulating the Hepatocarcinogenic Effects of Perinatal Exposure to a High-Affinity Human PPARα Agonist in Mice ». *Toxicological Sciences* 183 (1) : 81-92. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab068.

Freire, C., F. Vela-Soria, F. Castiello, E. Salamanca-Fernández, R. Quesada-Jiménez, M.C. López-Alados, M. Fernández, et N. Olea. 2023. « Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and association with thyroid hormones in adolescent males ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 252. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114219.

Gannon, Shawn A., Terry Johnson, Diane L. Nabb, Tessa L. Serex, Robert C. Buck, et Scott E. Loveless. 2011. « Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [1-14C]-perfluorohexanoate ([14C]-PFHx) in rats and mice ». *Toxicology* 283 (1) : 55-62. https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.02.004.

Gao, K., T. Zhuang, X. Liu, J. Fu, J. Zhang, J. Fu, L. Wang, et al. 2019. « Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) and Association between the Placental Transfer Efficiencies and Dissociation Constant of Serum Proteins-PFAS Complexes ». *Environmental Science and Technology* 53 (11) : 6529-38. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b00715.

Gao, W. Ni, S. Zhu, Y. Wu, Y. Cui, J. Ma, Y. Liu, et al. 2021. « Per- and polyfluoroalkyl substances exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis ». *Environmental Research* 201. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111632.

Gomis, M.I., R. Vestergren, D. Borg, et I.T. Cousins. 2018. « Comparing the toxic potency in vivo of long-chain perfluoroalkyl acids and fluorinated alternatives ». *Environment International* 113 (avril) : 1-9. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.01.011.

Goodrich, J.A., D.I. Walker, J. He, X. Lin, B.O. Baumert, X. Hu, T.L. Alderete, et al. 2023. « Metabolic Signatures of Youth Exposure to Mixtures of Per-and Polyfluoroalkyl Substances: A Multi-Cohort Study ». *Environmental Health Perspectives* 131 (2). https://doi.org/10.1289/EHP11372.

Grandjean, P., C. a. G. Timmermann, M. Kruse, F. Nielsen, P. Just Vinholt, L. Boding, C. Heilmann, et K. Mølbak. 2020. « Severity of COVID-19 at elevated exposure to perfluorinated alkylates ». *medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*, octobre, 2020.10.22.20217562. https://doi.org/10.1101/2020.10.22.20217562.

Hall, S.M., S. Zhang, G.H. Tait, K. Hoffman, D.N. Collier, J.A. Hoppin, et H.M. Stapleton. 2023. « PFAS levels in paired drinking water and serum samples collected from an exposed

community in Central North Carolina ». *Science of the Total Environment* 895. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165091.

Han, Xing, Diane L. Nabb, Mark H. Russell, Gerald L. Kennedy, et Robert W. Rickard. 2012. « Renal Elimination of Perfluorocarboxylates (PFCAs) ». *Chemical Research in Toxicology* 25 (1) : 35-46. https://doi.org/10.1021/tx200363w.

Hong, L. Tao, L. Guo, L. Luo, J. Lv, R. Li, J. Hu, et al. 2024. « PFASs in Cerebrospinal Fluids and Blood-CSF Barrier Permeability in Patients with Cognitive Impairment ». *Environmental Science and Technology* 58 (11) : 5129-38. https://doi.org/10.1021/acs.est.3c10511.

Hong, Lili Zhuang, Wenxuan Cui, Qun Lu, Pan Yang, Shu Su, Bin Wang, Guohuan Zhang, et Da Chen. 2022. « Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure in women seeking in vitro fertilization-embryo transfer treatment (IVF-ET) in China: Blood-follicular transfer and associations with IVF-ET outcomes ». *The Science of the Total Environment* 838 (Pt 3) : 156323. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156323.

Huang, S.-N., Y.-H. Hu, T.-T. Xu, Y.-L. Luan, L.-X. Zeng, Z.-F. Zhang, et Y. Guo. 2024. « Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances in lung cancer patients and their associations with clinical health indicators. » *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 350 (juin) : 123995. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123995.

Ikeda, Toshihiko, Kimie Aiba, Kuniaki Fukuda, et Minoru Tanaka. 1985. « The Induction of Peroldsome Proliferation in Rat Liver by Perfluorinated Fatty Acids, Metabolically Inert ~erivativesof Fatty Acids » 98 (2).

Impinen, A., M. P. Longnecker, U. C. Nygaard, S. J. London, K. K. Ferguson, L. S. Haug, et B. Granum. 2019. « Maternal levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) during pregnancy and childhood allergy and asthma related outcomes and infections in the Norwegian Mother and Child (MoBa) cohort ». *Environment International* 124 (mars) : 462-72. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.041.

Inoue, K., B. Ritz, S.L. Andersen, C.H. Ramlau-Hansen, B.B. Høyer, B.H. Bech, T.B. Henriksen, E.C. Bonefeld-Jørgensen, J. Olsen, et Z. Liew. 2019. « Perfluoroalkyl substances and maternal thyroid hormones in early pregnancy; findings in the danish national birth cohort ». *Environmental Health Perspectives* 127 (11). https://doi.org/10.1289/EHP5482.

INSPQ. 2023. « Logigramme d'aide à la décision pour la présence des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) dans l'eau potable ». Québec. https://www.inspq.qc.ca/publications/3402.

Itoh, H., K.H. Harada, Y. Kasuga, S. Yokoyama, H. Onuma, H. Nishimura, R. Kusama, et al. 2021. « Serum perfluoroalkyl substances and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study ». *Science of the Total Environment* 800 (décembre) : 149316. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149316.

Iwabuchi, Katsumi, Norimasa Senzaki, Daichi Mazawa, Itaru Sato, Michihiro Hara, Fukiko Ueda, Wei Liu, et Shuji Tsuda. 2017. « Tissue toxicokinetics of perfluoro compounds with single and chronic low doses in male rats ». *The Journal of Toxicological Sciences* 42 (3) : 301-17. https://doi.org/10.2131/jts.42.301.

Iwai, Hiroyuki. 2011. « Toxicokinetics of ammonium perfluorohexanoate. » *Drug and chemical toxicology*, octobre 2011.

Iwai, Hiroyuki, et Alan M. Hoberman. 2014. « Oral (Gavage) Combined Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Ammonium Salt of Perfluorinated Hexanoic Acid in Mice ». *International Journal of Toxicology* 33 (3) : 219-37. https://doi.org/10.1177/1091581814529449.

Ji, J., L. Song, J. Wang, Z. Yang, H. Yan, T. Li, L. Yu, et al. 2021. « Association between urinary per- and poly-fluoroalkyl substances and COVID-19 susceptibility ». *Environment International* 153. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106524.

Jin, Hangbiao, Yifeng Zhang, Weiwei Jiang, Lingyan Zhu, et Jonathan W. Martin. 2016. « Isomer–Specific Distribution of Perfluoroalkyl Substances in Blood ». *Environmental Science & Technology* 50 (14) : 7808-15. https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01698.

Kaur, Kirtan, Corina Lesseur, Lixian Chen, Syam S. Andra, Srinivasan Narasimhan, Divya Pulivarthi, Vishal Midya, et al. 2023. « Cross-sectional associations of maternal PFAS exposure on SARS-CoV-2 IgG antibody levels during pregnancy ». *Environmental Research* 219 (février) : 115067. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115067.

Kim, D.-H., U.-J. Kim, H.-Y. Kim, S.-D. Choi, et J.-E. Oh. 2016. « Perfluoroalkyl substances in serum from South Korean infants with congenital hypothyroidism and healthy infants - Its relationship with thyroid hormones ». *Environmental Research* 147 (mai) : 399-404. https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.02.037.

Kim, S., K. Choi, K. Ji, J. Seo, Y. Kho, J. Park, S. Kim, et al. 2011. « Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones ». *Environmental Science and Technology* 45 (17) : 7465-72. https://doi.org/10.1021/es202408a.

Kirkpatrick. 2005. « A combined 28 day repeated dose oral toxiicty study with the reproduction/developmental toxiicty screening test of perfluorohexanoic acid and 1H, 1H, 2H, 2H-tridecafluoro-1-octanol in rats, with recovery ». WIL-534001. WIL Research laboratories, Ashland, OH.

Klaunig, James E., Motoki Shinohara, Hiroyuki Iwai, Christopher P. Chengelis, Jeannie B. Kirkpatrick, Zemin Wang, et Richard H. Bruner. 2015. « Evaluation of the Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Perfluorohexanoic Acid (PFHxA) in Sprague-Dawley Rats ». *Toxicologic Pathology* 43 (2) : 209-20. https://doi.org/10.1177/0192623314530532.

Kvalem, H.E., U.C. Nygaard, K.C. Lødrup Carlsen, K.H. Carlsen, L.S. Haug, et B. Granum. 2020. « Perfluoroalkyl substances, airways infections, allergy and asthma related health outcomes – implications of gender, exposure period and study design ». *Environment International* 134. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105259.

Ladics, Gregory. 2016. « Encyclopedia of Immunotoxicology. Second edition. Plaque-Forming Cell Assays. » Editors: Hans-Werner Vohr. https://link.springer.com/referencework/10.1007/978-3-642-54596-2.

Lee, Holly, et Scott A. Mabury. 2011. « A Pilot Survey of Legacy and Current Commercial Fluorinated Chemicals in Human Sera from United States Donors in 2009 ». *Environmental Science & Technology* 45 (19) : 8067-74. https://doi.org/10.1021/es200167q.

Li, A., J. Hou, J. Fu, Y. Wang, Y. Hu, T. Zhuang, M. Li, M. Song, et G. Jiang. 2023. « Association between serum levels of TSH and free T4 and per- and polyfluoroalkyl compounds concentrations in pregnant women ». *Journal of Environmental Sciences (China)* 124 (février) : 11-18. https://doi.org/10.1016/j.jes.2021.10.026.

Li, A. Andersson, Y. Xu, D. Pineda, C.A. Nilsson, C.H. Lindh, K. Jakobsson, et T. Fletcher. 2022. « Determinants of serum half-lives for linear and branched perfluoroalkyl substances after long-term high exposure—A study in Ronneby, Sweden ». *Environment International* 163. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107198.

Li, J. Huang, D. Cai, W.-C. Chou, M. Zeeshan, C. Chu, Y. Zhou, et al. 2023. « Prenatal Exposure to Legacy and Alternative Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Neuropsychological Development Trajectories over the First 3 Years of Life ». *Environmental Science and Technology* 57 (9) : 3746-57. https://doi.org/10.1021/acs.est.2c07807.

Li, J., D. Cai, C. Chu, Q. Li, Y. Zhou, L. Hu, B. Yang, G. Dong, X. Zeng, et D. Chen. 2020. « Transplacental Transfer of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs): Differences between Preterm and Full-Term Deliveries and Associations with Placental

Transporter mRNA Expression ». *Environmental Science and Technology* 54 (8) : 5062-70. https://doi.org/10.1021/acs.est.0c00829.

Li, Y., Y. Cheng, Z. Xie, et F. Zeng. 2017. « Perfluorinated alkyl substances in serum of the southern Chinese general population and potential impact on thyroid hormones ». *Scientific Reports* 7 (1) : 43380. https://doi.org/10.1038/srep43380.

Liang, H.-W., H. Koistinen, E.S. Barrett, X. Xun, Q. Yin, K. Kannan, N.K. Moog, et al. 2024. « Associations of Serum Perfluoroalkyl Substances and Placental Human Chorionic Gonadotropin in Early Pregnancy, Measured in the UPSIDE Study in Rochester, New York. » *Environmental health perspectives* 132 (4) : 47008. https://doi.org/10.1289/EHP12950.

Liew, Z., J. Luo, E.A. Nohr, B.H. Bech, R. Bossi, O.A. Arah, et J. Olsen. 2020. « Maternal plasma perfluoroalkyl substances and miscarriage: A nested case–control study in the danish national birth cohort ». *Environmental Health Perspectives* 128 (4). https://doi.org/10.1289/EHP6202.

Lin, N., Y. Zhang, S. Su, Y. Feng, B. Wang, et Z. Li. 2023. « Exposure characteristics of legacy and novel per- and polyfluoroalkyl substances in blood and association with hypertension among low-exposure population ». *Journal of Hazardous Materials* 459. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132185.

Liu, S., R. Yang, N. Yin, et F. Faiola. 2020. « The short-chain perfluorinated compounds PFBS, PFHxS, PFBA and PFHxA, disrupt human mesenchymal stem cell self-renewal and adipogenic differentiation ». *Journal of Environmental Sciences (China)* 88 (février) : 187-99. https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.08.016.

Liu, H. Zhang, F. Xu, X. Zhang, N. Zhao, et L. Ding. 2024. « Associations between serum per- and polyfluoroalkyl substances as mixtures and lipid levels: A cross-sectional study in Jinan. » *The Science of the total environment* 923 (mai) : 171305. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.171305.

Loi, Eva I. H., Leo W. Y. Yeung, Scott A. Mabury, et Paul K. S. Lam. 2013. « Detections of Commercial Fluorosurfactants in Hong Kong Marine Environment and Human Blood: A Pilot Study ». *Environmental Science & Technology* 47 (9) : 4677-85. https://doi.org/10.1021/es303805k.

Loveless, Scott E., Brian Slezak, Tessa Serex, Joseph Lewis, Pushkor Mukerji, John C. O'Connor, E. Maria Donner, Steven R. Frame, Stephen H. Korzeniowski, et Robert C. Buck. 2009. « Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate ». *Toxicology* 264 (1-2) : 32-44. https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.07.011.

Luo, W. Huang, Q. Zhang, X. Liu, M. Nian, M. Wei, Y. Wang, D. Chen, X. Chen, et J. Zhang. 2022. « Environmental exposure to legacy poly/perfluoroalkyl substances, emerging alternatives and isomers and semen quality in men: A mixture analysis ». *Science of the Total Environment* 833. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155158.

Luo, W. Wu, Y. Pan, B. Du, M. Shen, et L. Zeng. 2021. « Associations of Prenatal Exposure to Per- And Polyfluoroalkyl Substances with the Neonatal Birth Size and Hormones in the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Axis ». *Environmental Science and Technology* 55 (17) : 11859-73. https://doi.org/10.1021/acs.est.1c02670.

Lupton, S.J., et H. Hakk. 2021. « Perfluorooctanoic acid uptake by alfalfa (Medicago sativa) and bioavailability in sprague-dawley rats ». *Journal of Food Protection* 84 (4) : 688-94. https://doi.org/10.4315/JFP-20-389.

MassDEP, Martin. 2019. « Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS): An Updated Subgroup Approach to Groundwater and Drinking Water Values ». Boston.

MDH. 2018. « Fluorescence study on site-specific binding of perfluoroalkyl acids to human serum albumin ». *Archives of Toxicology* 83 (3) : 255-61. https://doi.org/10.1007/s00204-008-0359-x.

Meng, Q., K. Inoue, B. Ritz, J. Olsen, et Z. Liew. 2018. « Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes; An updated analysis from the Danish National Birth Cohort ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (9). https://doi.org/10.3390/ijerph15091832.

Mertens, Jozef J. W. M., Daniel W. Sved, Gary B. Marit, Nichole R. Myers, Phil L. Stetson, Sandra Reiss Murphy, Bruno Schmit, Motoki Shinohara, et Craig H. Farr. 2010. « Subchronic Toxicity of S-111-S-WB in Sprague Dawley Rats ». *International Journal of Toxicology* 29 (4) : 358-71. https://doi.org/10.1177/1091581810370372.

Michigan department of environment, great lakes, and energy. 2020. « Interoffice communication. Fle for 6:2 Fluorotelomer Sulfonic Acid (CAS No. 27619-97-2) ».

Mukherjee, R., L. Jow, D. Noonan, et D.P. McDonnell. 1994. « Human and rat peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) demonstrate similar tissue distribution but different responsiveness to PPAR activators ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 51 (3-4) : 157-66. https://doi.org/10.1016/0960-0760(94)90089-2.

Mumtaz, M.M., M.C. Buser, et H.R. Pohl. 2021. « Per- and polyfluoroalkyl mixtures toxicity assessment "Proof-of-Concept" illustration for the hazard index approach ». *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* 84 (13) : 553-67. https://doi.org/10.1080/15287394.2021.1901251.

Narizzano, Allison M., Meredit E. Bohannon, et Michael J. Jr Quinn. 2021. « Comparative Serum Pharmacokinetics of Per-and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in White-Footed Mice (Peromyscus leucopus), October 2017-July 2018 ». https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD1125732.pdf.

Narizzano, A.M., M.E. Bohannon, A.G. East, C. McDonough, S. Choyke, C.P. Higgins, et M.J. Quinn. 2021. « Patterns in Serum Toxicokinetics in Peromyscus Exposed to Per- and Polyfluoroalkyl Substances ». *Environmental Toxicology and Chemistry* 40 (10) : 2886-98. https://doi.org/10.1002/etc.5151.

Nilsson, Helena, Anna Kärrman, Anna Rotander, Bert Van Bavel, Gunilla Lindström, et Håkan Westberg. 2013. « Biotransformation of fluorotelomer compound to perfluorocarboxylates in humans ». *Environment International* 51 (janvier) : 8-12. https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.09.001.

Nilsson, S., K. Smurthwaite, L.L. Aylward, M. Kay, L.-M. Toms, L. King, S. Marrington, M.D. Kirk, J.F. Mueller, et J. Bräunig. 2022b. « Associations between serum perfluoroalkyl acid (PFAA) concentrations and health related biomarkers in firefighters ». *Environmental Research* 215. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114370.

Nilsson, K. Smurthwaite, L.L. Aylward, M. Kay, L.M. Toms, L. King, S. Marrington, et al. 2022a. « Serum concentration trends and apparent half-lives of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in Australian firefighters ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 246. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114040.

NTP. 2022. « NTP Technical Report on the Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Carboxylates (Perfluorohexanoic Acid, Perfluorooctanoic Acid, Perfluorononanoic Acid, and Perfluorodecanoic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats (Revised) ». United States National Toxicology Program. Scopus. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85148952675&doi=10.22427%2fNTP-TOX-97&partnerID=40&md5=e920798e34da1d1d900c048bda03cb84.

OEHHA. 2024. « Notification Level Recommendation for Perfluorohexanoic Acid (PFHxA) in Drinking Water ». https://oehha.ca.gov/water/public-health-goal/notification-level-recommendation-perfluorohexanoic-acid-pfhxa-drinking-water#:~:text=The%20Office%20of%20Environmental%20Health%20Hazard%20Assessment%20%28OEHHA%29,per%20billion%20%28equivalent%20to%201%20microgram%20per%20liter%29.

Patlewicz, G., R.S. Judson, A.J. Williams, T. Butler, S. Barone, K.E. Carstens, J. Cowden, et al. 2024. « Development of chemical categories for per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and the proof-of-concept approach to the identification of potential candidates for tiered toxicological testing and human health assessment ». *Computational Toxicology* 31 (septembre) : 100327. https://doi.org/10.1016/j.comtox.2024.100327.

Pérez, Francisca, Martí Nadal, Alícia Navarro-Ortega, Francesc Fàbrega, José L. Domingo, Damià Barceló, et Marinella Farré. 2013. « Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues ». *Environment International* 59 (septembre) : 354-62. https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.004.

Perkins, Roger G., John L. Butenhoff, Gerald L. Kennedy, et Matthew J. Palazzolo. 2004. « 13-Week Dietary Toxicity Study of Ammonium Perfluorooctanoate (APFO) in Male Rats ». *Drug and Chemical Toxicology* 27 (4) : 361-78. https://doi.org/10.1081/DCT-200039773.

Permadi, B. Lundgren, K. Andersson, C. Sundberg, et J. W. Depierre. 1993. « Effects of perfluoro fatty acids on peroxisome proliferation and mitochondrial size in mouse liver: dose and time factors and effect of chain length ». *Xenobiotica* 23 (7) : 761-70. https://doi.org/10.3109/00498259309166782.

Permadi, Bo Lundgren, Karin Andersson, et Joseph W Depierre. 1992. « EFFECTS OF PERFLUORO FATIY ACIDS ON XENO~IOT~C-METABOLIZING ENZYMES, ENZYMES WHICH DETOXIFY REACTIVE FORMS OF OXYGEN AND LIPID PEROXIDATION IN MOUSE LIVER ».

Poothong, Somrutai, Cathrine Thomsen, Juan Antonio Padilla-Sanchez, Eleni Papadopoulou, et Line Småstuen Haug. 2017. « Distribution of Novel and Well-Known Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Serum, Plasma, and Whole Blood ». *Environmental Science & Technology* 51 (22) : 13388-96. https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03299.

Qin, X.-D., Y. Zhou, M.S. Bloom, Z. Qian, S.D. Geiger, M.G. Vaughn, C. Chu, et al. 2023. « Prenatal Exposure to PFAS, Associations with Preterm Birth and Modification by Maternal Estrogen Levels: The Maoming Birth Study. » *Environmental Health Perspectives* 131 (11) : 117006. https://doi.org/10.1289/EHP11377.

Qu, Y., N. Sheng, S. Ji, Z. Li, J. Wang, Y. Pan, X. Hu, et al. 2024. « Dietary seafood as a potential modifier in the relationship between per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) burden and prediabetes/diabetes: Insights from a nationally representative cross-sectional study. » *Journal of Hazardous Materials* 473 (juillet) : 134645. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.134645.

Rietjens, I.M.C.M., M. Schriks, C.J. Houtman, M.M.L. Dingemans, et A.P. van Wezel. 2022. « Letter to the Editor on Bil et al. 2021 "Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach" ». *Environmental Toxicology and Chemistry* 41 (1) : 7-12. https://doi.org/10.1002/etc.5232.

RIVM. 2018. « Mixture exposure to PFAS: A Relative Potency Factor approach ». RIVM. Consulté le 20 février 2025. https://doi.org/10.21945/RIVM-2018-0070.

———. 2021. « Memorandum on the implementation of the EFSA sum TWI of PFASs ». https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-06/Memorandum%20on%20implementation%20of%20the%20EFSA%20sum%20TWI%20of%20PFASs.pdf.

Rodríguez-Carrillo, A., E. Salamanca-Fernández, E. den Hond, V.J. Verheyen, L. Fábelová, L.P. Murinova, S. Pedraza-Díaz, et al. 2023. « Association of exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and phthalates with thyroid hormones in adolescents from HBM4EU aligned studies ». *Environmental Research* 237. https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116897.

Rosenmai, A.K., L. Ahrens, T. le Godec, J. Lundqvist, et A. Oskarsson. 2018. « Relationship between peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity and cellular

concentration of 14 perfluoroalkyl substances in HepG2 cells ». *Journal of Applied Toxicology* 38 (2) : 219-26. https://doi.org/10.1002/jat.3515.

Russell, Mark H., Helena Nilsson, et Robert C. Buck. 2013. « Elimination kinetics of perfluorohexanoic acid in humans and comparison with mouse, rat and monkey ». *Chemosphere* 93 (10) : 2419-25. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.08.060.

Sabolić, Ivan, Abdul R. Asif, Wolfgang E. Budach, Christoph Wanke, Andrew Bahn, et Gerhard Burckhardt. 2007. « Gender differences in kidney function ». *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 455 (3) : 397-429. https://doi.org/10.1007/s00424-007-0308-1.

Sanchez Garcia, Diana, Marcus Sjödin, Magnus Hellstrandh, Ulf Norinder, Violetta Nikiforova, Johan Lindberg, Emma Wincent, Åke Bergman, Ian Cotgreave, et Vesna Munic Kos. 2018. « Cellular accumulation and lipid binding of perfluorinated alkylated substances (PFASs) – A comparison with lysosomotropic drugs ». *Chemico-Biological Interactions* 281 (février) : 1-10. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.021.

SCHEER. 2022. « Scientific Opinion on "Draft Environmental Quality Standards for Priority Substances under the Water Framework Directive" - PFAS ». Bruxelles. https://health.ec.europa.eu/document/download/c49f57e2-c880-4b47-852d-7bcb27aa3b4b_en?filename=scheer_o_037.pdf.

Schillemans, T., N. Iszatt, S. Remy, G. Schoeters, M.F. Fernández, S.C. D'Cruz, A. Desalegn, et al. 2023. « Cross-sectional associations between exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and body mass index among European teenagers in the HBM4EU aligned studies ». *Environmental Pollution* 316. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120566.

Schrenk, D., M. Bignami, L. Bodin, J.K. Chipman, J. del Mazo, B. Grasl-Kraupp, C. Hogstrand, et al. 2020. « Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food ». *EFSA Journal* 18 (9). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223.

Shah-Kulkarni, S., B.-M. Kim, Y.-C. Hong, H.S. Kim, E.J. Kwon, H. Park, Y.J. Kim, et E.-H. Ha. 2016. « Prenatal exposure to perfluorinated compounds affects thyroid hormone levels in newborn girls ». *Environment International* 94 : 607-13. https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.024.

Shen, Chensi, Jiaxin Ding, Chenye Xu, Long Zhang, Shuren Liu, et Yonghong Tian. 2022. « Perfluoroalkyl Mixture Exposure in Relation to Fetal Growth: Potential Roles of Maternal Characteristics and Associations with Birth Outcomes ». *Toxics* 10 (11) : 650. https://doi.org/10.3390/toxics10110650.

Sheng, N., X. Zhou, F. Zheng, Y. Pan, X. Guo, Y. Guo, Y. Sun, et J. Dai. 2017. « Comparative hepatotoxicity of 6:2 fluorotelomer carboxylic acid and 6:2 fluorotelomer sulfonic acid, two fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl acids, on adult male mice ». *Archives of Toxicology* 91 (8) : 2909-19. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1917-2.

Singer, Alison B., Kristina W. Whitworth, Line S. Haug, Azemira Sabaredzovic, Antti Impinen, Eleni Papadopoulou, et Matthew P. Longnecker. 2018. « Menstrual cycle characteristics as determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in the Norwegian Mother and Child Cohort (MoBa study) ». *Environmental Research* 166 (octobre) : 78-85. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.019.

Skogheim, Thea S., Gro D. Villanger, Kjell Vegard F. Weyde, Stephanie M. Engel, Pål Surén, Merete G. Øie, Annette H. Skogan, et al. 2020. « Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and associations with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and cognitive functions in preschool children ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 223 (1) : 80-92. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.10.003.

Skogheim, Thea S., Kjell Vegard F. Weyde, Heidi Aase, Stephanie M. Engel, Pål Surén, Merete G. Øie, Guido Biele, et al. 2021. « Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with attention-deficit/hyperactivity disorder and

autism spectrum disorder in children ». *Environmental Research* 202 (novembre) : 111692. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111692.

Song, X., S. Tang, H. Zhu, Z. Chen, Z. Zang, Y. Zhang, X. Niu, et al. 2018. « Biomonitoring PFAAs in blood and semen samples: Investigation of a potential link between PFAAs exposure and semen mobility in China ». *Environment International* 113 (avril) : 50-54. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.01.010.

Spratlen, M.J., F.P. Perera, S.A. Lederman, M. Robinson, K. Kannan, J. Herbstman, et L. Trasande. 2020. « The association between perfluoroalkyl substances and lipids in cord blood ». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 105 (1) : 43-54. https://doi.org/10.1210/clinem/dgz024.

Su, Fan, Mohammed Zeeshan, Li-Hua Xiong, Jia-Yun Lv, Yan Wu, Xiao-Jiang Tang, Yang Zhou, et al. 2022. « Co-exposure to perfluoroalkyl acids and heavy metals mixtures associated with impaired kidney function in adults: A community-based population study in China ». *The Science of the Total Environment* 839 (septembre) : 156299. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156299.

Tan, Q. Zhang, Y. Wang, C. Wang, C. Hu, L. Wang, H. Liu, et Z. Tian. 2024. « Associations between per- and polyfluoroalkyl substances exposure and thyroid hormone levels in the elderly. » *The Science of the total environment* 920 (avril) : 170761. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170761.

TCEQ. 2023. « Per- and Poly-fluoroalkyl Substances (PFAS) ». https://www.tceq.texas.gov/downloads/toxicology/pfc/pfcs.pdf.

Tian, T., Y. Hao, Y. Wang, X. Xu, X. Long, L. Yan, Y. Zhao, et J. Qiao. 2023. « Mixed and single effects of endocrine disrupting chemicals in follicular fluid on likelihood of diminished ovarian reserve: A case-control study ». *Chemosphere* 330. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138727.

« Toxicological Profile for Perfluoroalkyls ». s. d.

UBA. 2023. « Literature review and assessment of available toxicological data for PFAS ». Texte , 129/2023. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/11850/publikationen/129_2023_texte_literature_review_and_assessment_of_available_toxicological_data_for_pfas.pdf.

US EPA. 2016a. « Health Effects Support Document for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) ». EPA 822-R-16-002. Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/hesd_pfos_final-plain.pdf.

———. 2016b. « Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) ». EPA 822-R-16-003. Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/pfoa_hesd_final-plain.pdf.

———. 2022. « IRIS Toxicological Review of Perfluorobutanoic Acid (PFBA, CASRN 375-22-4) and Related Salts ». EPA/635/R-22/277Fa. Washington, DC. https://iris.epa.gov/static/pdfs/0701tr.pdf.

———. 2023. « IRIS Toxicological Review of Perfluorohexanoic Acid [PFHxA, CASRN 307-24-4] and Related Salts ». Washington DC. Consulté le 13 mai 2024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601570/.

———. 2024a. « Contaminants to Monitor in Fish and Shellfish Advisory Programs: Compilation of Peer Review-Related Information ». https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-06/contaminants-monitor-fish-peer-review-package.pdf.

———. 2024b. « Framework for Estimating Noncancer Health Risks Associated with Mixtures of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) ». EPA-815-R-24-003. Washington, DC. https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-04/final-pfas-mix-framework-3.25.24_final-508.pdf.

———. 2025. « IRIS Toxicological Review of Perfluorohexanesulfonic Acid (PFHxS, CASRN 335-46-4) and Related Salts ». EPA/635/R-25/012Fa. Washington, DC. https://iris.epa.gov/static/pdfs/0705tr.pdf.

Velarde, M.C., A.F.O. Chan, M.E.J.V. Sajo, I. Zakharevich, J. Melamed, G.L.B. Uy, J.M.Y. Teves, et al. 2022. « Elevated levels of perfluoroalkyl substances in breast cancer patients within the Greater Manila Area ». *Chemosphere* 286. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131545.

Wallis, D.J., N. Kotlarz, D.R.U. Knappe, D.N. Collier, C.S. Lea, D. Reif, J. McCord, M. Strynar, J.C. DeWitt, et J.A. Hoppin. 2023. « Estimation of the Half-Lives of Recently Detected Per- and Polyfluorinated Alkyl Ethers in an Exposed Community ». *Environmental Science and Technology* 57 (41) : 15348-55. https://doi.org/10.1021/acs.est.2c08241.

Wang, Xiaoyuan, Yinchuan Lv, Xin Qiang, Shumin Liang, Ruosi Li, Jing Zhan, et Jiaying Liu. 2024. « Perfluorooctanoic acid (PFOA) and its alternative perfluorobutanoic acid (PFBA) alter hepatic bile acid profiles via different pathways ». *Science of The Total Environment* 950 (novembre) : 175312. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175312.

Weatherly, L.M., H.L. Shane, E. Lukomska, R. Baur, et S.E. Anderson. 2021. « Systemic toxicity induced by topical application of heptafluorobutyric acid (PFBA) in a murine model ». *Food and Chemical Toxicology* 156. https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112528.

———. 2023. « Systemic toxicity induced by topical application of perfluoroheptanoic acid (PFHpA), perfluorohexanoic acid (PFHxA), and perfluoropentanoic acid (PFPeA) in a murine model ». *Food and Chemical Toxicology* 171. https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113515.

Wittkopp, S., F. Wu, J. Windheim, M. Robinson, K. Kannan, S.D. Katz, Y. Chen, et J.D. Newman. 2022. « Vascular endothelium as a target for perfluroalkyl substances (PFAs) ». *Environmental Research* 212. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113339.

Wu, M., Z. Zhu, R. Wan, et J. Xu. 2024. « Exposure to per- and polyfluoroalkyl substance and metabolic syndrome: A nationally representative cross-sectional study from NHANES, 2003-2018. » *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 346 (avril) : 123615. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123615.

Wu, Y., Z. Cheng, W. Zhang, C. Yin, J. Sun, H. Hua, X. Long, et al. 2024. « Association between per- and poly-fluoroalkyl substances and nonalcoholic fatty liver disease: A nested case-control study in northwest China. » *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 350 (juin) : 123937. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123937.

Xie, Lin-Na, Xiao-Chen Wang, Li-Qin Su, Sai-Sai Ji, Xiao-Jie Dong, Hui-Juan Zhu, Sha-Sha Hou, et al. 2022. « Serum concentrations of per-/polyfluoroalkyl substances and its association with renal function parameters among teenagers near a Chinese fluorochemical industrial plant: A cross-sectional study. » *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 302 (juin) : 119020. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119020.

Xing, Y., Z. Li, J. Wang, Y. Qu, Q. Hu, S. Ji, X. Chang, et al. 2024. « Associations between serum per- and polyfluoroalkyl substances and thyroid hormones in Chinese adults: A nationally representative cross-sectional study. » *Environment International* 184 (février) : 108459. https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108459.

Xu, Yiyi, Tony Fletcher, Daniela Pineda, Christian H. Lindh, Carina Nilsson, Anders Glynn, Carolina Vogs, et al. 2020. « Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam ». *Environmental Health Perspectives* 128 (7) : 077004. https://doi.org/10.1289/EHP6785.

Yang, L., Z. Wang, Y. Shi, J. Li, Y. Wang, Y. Zhao, Y. Wu, et Z. Cai. 2016. « Human placental transfer of perfluoroalkyl acid precursors: Levels and profiles in paired maternal and

cord serum ». *Chemosphere* 144 (février) : 1631-38. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.063.

Yang, M., J. Zhao, Z. An, H. Li, C. Ma, J. Lv, F. Xiao, et al. 2025. « Role of per- and polyfluoroalkyl substances in the cardiorenal system: Unraveling crosstalk from the network of pollutants and phenotypes ». *Journal of Environmental Sciences (China)* 150 : 116-33. https://doi.org/10.1016/j.jes.2024.03.022.

Yeung, Leo W. Y., Yuichi Miyake, Sachi Taniyasu, Yuan Wang, Hongxia Yu, M. K. So, Guibin Jiang, et al. 2008. « Perfluorinated Compounds and Total and Extractable Organic Fluorine in Human Blood Samples from China ». *Environmental Science & Technology* 42 (21) : 8140-45. https://doi.org/10.1021/es800631n.

Yu, Y., X.-D. Qin, M.S. Bloom, C. Chu, X. Dai, Q.-Q. Li, Z.-X. Chen, et al. 2022. « Associations of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with preterm birth: A family-based birth cohort study ». *Environmental Research* 214. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113803.

Zhan, W., W. Qiu, Y. Ao, W. Zhou, Y. Sun, H. Zhao, et J. Zhang. 2023. « Environmental Exposure to Emerging Alternatives of Per-and Polyfluoroalkyl Substances and Polycystic Ovarian Syndrome in Women Diagnosed with Infertility: A Mixture Analysis ». *Environmental Health Perspectives* 131 (5). https://doi.org/10.1289/EHP11814.

Zhang, R. Chen, Y. Gao, J. Qu, Z. Wang, M. Zhao, X. Bai, et H. Jin. 2023. « Human serum poly- and perfluoroalkyl substance concentrations and their associations with gestational diabetes mellitus ». *Environmental Pollution* 317. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120833.

Zhang, Tao, Hongwen Sun, Yan Lin, Xiaolei Qin, Yanfeng Zhang, Xia Geng, et Kurunthachalam Kannan. 2013. « Distribution of Poly- and Perfluoroalkyl Substances in Matched Samples from Pregnant Women and Carbon Chain Length Related Maternal Transfer ». *Environmental Science & Technology* 47 (14) : 7974-81. https://doi.org/10.1021/es400937y.

Zhang, Chang Ho Yu, Guoying Wang, Jessie P. Buckley, Xiumei Hong, Colleen Pearson, William G. Adams, Zhihua Tina Fan, et Xiaobin Wang. 2022. « Longitudinal trajectories and determinants of plasma per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) levels from birth to early childhood and metabolomic associations: A pilot study in the Boston Birth Cohort ». *Precision Nutrition* 1 (1) : e00004.

Zheng, T., K. Kelsey, C. Zhu, K.D. Pennell, Q. Yao, K.E. Manz, Y.F. Zheng, et al. 2024. « Adverse birth outcomes related to concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in maternal blood collected from pregnant women in 1960-1966. » *Environmental Research* 241 (janvier) : 117010. https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117010.

17.2. Normes

AFNOR. 2003. NF X 50-*110 Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise.* AFNOR (indice de classement X 50-110).

ISO (International Organization for Standardization). 1997. *Information and Documentation - Rules for the Abbreviation of Title Words and Titles of Publications*. ISO 4:1997. Paris: ISO.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

2022-SA-0198

GOUVERNEMENT
Liberté
Égalité
Fraternité

Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
Direction générale du travail
Direction générale de l'alimentation
Direction générale de la prévention des risques
Direction générale de la santé

Nos réf. : D-22-023498/84

Paris, le 08 NOV. 2022

La Directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

Le Directeur général du travail

La Directrice générale de l'alimentation

Le Directeur général de la prévention des risques

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général
Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons Alfort cedex

Objet : Saisine relative à l'évaluation des risques sanitaires et des expositions aux composés alkyles per et polyfluorés et à la priorisation des substances en vue de mesures de gestion des risques.

Les composés alkylés per et polyfluorés ou PFAS (per and polyfluoralkyl substances) sont une large famille de substances chimiques (plus de 4 000 composés) fabriquées depuis les années 50 et utilisées dans de nombreuses applications industrielles et produits de consommation courante. L'origine de la présence des PFAS dans l'environnement est donc anthropique et l'utilisation variée de ces composés chimiques, combinée à leur caractère très persistant entraîne une contamination de tous les milieux : l'eau, l'air, les sols ou encore les sédiments. Certains s'accumulent dans les organismes vivants et se retrouvent dans la chaîne alimentaire. D'autres, plus mobiles, sont transportés sur de très longues distances.

La population européenne est exposée à certaines de ces substances ubiquitaires et très persistantes dans l'environnement comme en attestent notamment les études de biosurveillance menées depuis plusieurs années (programme HBM4EU, volet périnatal de la cohorte Elfe, enquête Esteban,...)[1].

[1] 17 composés ont été dosés dans les études nationales (Elfe, Esteban) et européennes (HBM4EU, PARC).

En France, la problématique des PFAS est régulièrement médiatisée. Une pollution localisée par des PFAS a notamment été mise en évidence sur la plateforme industrielle de Pierre-Bénite constituée des industries chimiques Arkema et Daïkin qui produisent des polymères fluorés et manipulent des PFAS. 3 PFAS sont actuellement utilisés sur cette plateforme et d'autres PFAS ont été utilisés dans le passé.

Par courrier du 4 juin 2009, la DGS avait saisi votre Agence en vue de demander une expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché, dont le sulfonate de perfluorooctane (PFOS / CAS n° 1763-23-1, 29081-56-9, 2795-39-3) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA / CAS n° 335-67-1). En réponse à cette saisine, l'Anses a publié en mars 2015 :
- un rapport sur les « Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des Perfluorés (tome 2) » ;
- un rapport sur les « Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Perfluorés (tome 3) ».
L'objet de ces travaux était de recenser les données disponibles ou en cours d'acquisition concernant les dangers potentiels d'un certain nombre de composés de la famille des perfluorés ainsi que des données d'usage et de contamination de différents produits ou compartiments de l'environnement, incluant les eaux et l'alimentation. L'objectif final était de définir les principaux effets toxiques en lien avec une exposition à ces composés et de déterminer les sources principales d'exposition humaine, en vue de prioriser les perfluorés qui pourront faire l'objet, dans un second temps, d'une évaluation des risques sanitaires (ERS). Par la suite, votre agence s'est autosaisie le 9 juin 2015 afin d'élaborer des valeurs de référence chroniques par voie orale pour quatre composés perfluorés : l'acide perfluorohexanoïque (PFHxA, CAS n°307-24-4), l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS, CAS n°355-46-4), l'acide perfluorobutanoïque (PFBA, CAS n°375-22-4) et l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS, CAS n°375-73-5).

Depuis ces expertises, de nouvelles données ont été produites sur les PFAS, en matière de connaissances des contaminations environnementales (sol, eau, aliments) et de biosurveillance humaine. De plus, l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments (EFSA), sur la base de ses travaux menés depuis 2017, a établi en septembre 2020 un nouveau seuil de sécurité pour les principaux PFAS : il s'agit d'une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de de 4,4 ng/kg pc. L'EFSA a également publié un avis scientifique sur les risques pour la santé humaine résultant de la présence de PFAS dans les aliments.

En outre, les inquiétudes sont grandissantes dans la communauté scientifique internationale sur le sujet des PFAS du fait notamment de dépassements de la valeur sanitaire de référence mis en évidence chez des adolescents dans le cadre du programme européen HBM4EU. Ces travaux ont permis d'établir des niveaux de référence concernant l'exposition interne à 12 PFAS chez 1 957 adolescents européens âgés de 12 à 18 ans. Les données provenant de 17 études de biosurveillance humaine ont montré que 14,26 % des adolescents européens présentaient des concentrations sériques en PFAS supérieures à 6,9 µg/l, valeur indicative de l'EFSA pour la dose hebdomadaire tolérable de 4,4 ng/kg pc. Il est à noter que ces données européennes établissent une tendance à la baisse des concentrations en ce qui concerne le PFOA et le PFOS (pouvant s'expliquer par la mise en œuvre de mesures réglementaires pour ces substances), mais pas pour les autres composés perfluorés.

La règlementation de ces substances PFAS est toutefois encore limitée. La stratégie européenne pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques, publiée par la Commission européenne en octobre 2020, prévoit une interdiction très large de ces substances. A cet effet, 5 Etats-membres (Suède, Norvège, Danemark, Pays-Bas et Allemagne) travaillent, dans le cadre du règlement européen REACH, sur un dossier de restriction de la famille des substances PFAS dans de nombreux secteurs. Ce dossier doit normalement être remis à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) début 2023.

2

Pour ce qui concerne la réglementation spécifique relative aux eaux destinés à la consommation humaine (EDCH), il faut rappeler que la présence de PFAS dans des captages d'eau utilisés pour la production d'eau destinée à la consommation humaine peut résulter de :

- rejets de station d'épuration ;
- rejets industriels de type : électronique, semi-conducteur, toners/encres, mousses anti-feux, cosmétique, imperméabilisants des textiles-cuirs-tapis et emballages alimentaires, bains de placage électrolytique, nettoyants de surface métallique, de sols, vernis, cire, etc. ;
- contaminations par des mousses anti-feux (à proximité d'aéroports, de dépôts hydrocarbures, de sites d'exercices incendies, etc.).

A ce jour, les PFAS ne font pas partie des paramètres couverts par la réglementation nationale pour les EDCH et les PFAS ne sont généralement pas recherchés dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux mis en œuvre par les Agences régionales de santé (ARS) en application du code de la santé publique, à moins que l'ARS ait renforcé le contrôle sanitaire au titre de l'article R.1321-17 du CSP. Cependant, la directive 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des EDCH introduit à compter du 1er janvier 2026 une nouvelle limite de qualité fixée à 0,1 µg/L pour la somme de 20 PFAS.

Ainsi, la recherche des 20 PFAS dans le cadre du contrôle sanitaire mis en œuvre par les ARS et le respect de la limite de qualité dans l'eau potable devront être assurés au plus tard en janvier 2026.

La DGS avait confié au laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'Anses la réalisation d'une campagne nationale exploratoire en 2009 et 2010, sur les eaux brutes et les eaux traitées afin de caractériser la présence de ces substances au niveau national. Dix composés perfluorés ont été recherchés simultanément. Les composés perfluorés les plus fréquemment retrouvés étaient le PFOA, le PFOS, le PFHxS et le PFHxA. La plupart des concentrations en PFAS quantifiées dans les eaux traitées était inférieure à une dizaine de nanogrammes par litre mais des pollutions ponctuelles plus marquées ont pu être mises en évidence et confirmées par la suite[2].

La limite de qualité fixée dans la directive n'est pas basée sur des considérations sanitaires. La toxicité de certains PFAS pose question, certains d'entre eux étant notamment suspectés d'avoir des effets de perturbateurs endocriniens. L'Anses a déjà rendu un avis en date du 21 décembre 2017 sur l'évaluation des risques sanitaires d'alkyls per- et polyfluorés dans les EDCH. Depuis, de nouvelles connaissances scientifiques sont disponibles, notamment les conclusions des travaux menés par l'EFSA depuis 2017 et publiés en 2020 sur les risques pour la santé humaine résultant de la présence de PFAS dans les aliments, qui ont conduit à l'établissements de nouvelles valeurs pour les apports hebdomadaires maximum.

Face à ces différents constats, il apparait nécessaire d'évaluer la contribution des différentes voies d'exposition des populations et les risques associés, afin de mieux les maitriser en mettant en œuvre, le cas échéant, des mesures de gestion supplémentaires.

Nous sollicitons ainsi une expertise de l'Anses afin d'évaluer les risques sanitaires et les expositions aux PFAS au niveau national, sur la base d'une liste hiérarchisée de PFAS prioritaires que vos définirez afin de nous aider à définir des mesures de gestion adaptées pour réduire l'exposition des populations.

[2] Cf. rapport « Campagne nationale d'occurrence des composés alkyls perfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine » (Anses, mai 2011) : https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Perfluorates.pdf

Cette expertise se déroulerait donc en deux phases :
I. Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de PFAS dans les EDCH ;
II. Evaluation des risques et des expositions aux PFAS issues des différents compartiments de l'environnement.

I. Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de composés alkyles per et polyfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine

Au regard du contexte sur les PFAS dans les EDCH décrit ci-avant, nous vous demandons de bien vouloir réaliser une mise à jour de l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence des PFAS dans les EDCH (intégrant la détermination d'une ou plusieurs valeurs guides), en tenant compte des 20 PFAS listés dans la directive 2020/2184 :

Acide perfluorobutanoïque (PFBA)	Acide perfluorobutanesulfonique (PFBS)
Acide perfluoropentanoïque (PFPeA)	Acide perfluoropentanesulfonique (PFPeS)
Acide perfluorohexanoïque (PFHxA)	Acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS)
Acide perfluoroheptanoïque (PFHpA)	Acide perfluoroheptane sulfonique (PFHpS)
Acide perfluoroctanoïque (PFOA)	Acide perfluorooctane sulfonique (PFOS)
Acide perfluorononanoïque (PFNA)	Acide perfluorononane sulfonique (PFNS)
Acide perfluorodécanoïque (PFDA)	Acide perfluorodécane sulfonique (PFDS)
Acide perfluoroundécanoïque (PFUnDA)	Acide perfluoroundécane sulfonique (PFUnDS)
Acide perfluorododécanoïque (PFDoDA)	Acide perfluorododécane sulfonique (PFDoDS)
Acide perfluorotridécanoïque (PFTrDA)	Acide perfluorotridécane sulfonique (PFTrDS)

A toutes fins utiles, les éventuels résultats du suivi de la qualité de l'eau brute et de l'EDCH vis-à-vis des PFAS disponibles dans la base de données « SISE-Eaux d'alimentation » seront transmis par courriel à l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau.

Délai de rendu pour l'expertise de la phase I sur les EDCH : rendu final attendu pour le **31 décembre 2023**.

II. Evaluation des risques et des expositions aux PFAS issues des différents compartiments de l'environnement

Dans un premier temps, à partir de vos précédents travaux sur les PFAS et des nouvelles données disponibles depuis vos dernières expertises, vous établirez un **état des lieux des données sur les expositions actuelles aux PFAS** en identifiant les principales sources d'exposition de la population française à ces substances. Vous vous appuierez notamment sur les résultats de l'enquête Esteban publiés en 2019, ainsi que sur ceux produits au niveau européen dans le cadre du programme HBM4EU. Vous analyserez les données relatives aux contaminations environnementales mais aussi les données de production, d'importation et d'utilisation de ces substances chimiques, afin d'estimer les PFAS pour lesquels les expositions seraient les plus importantes dans la population à ce jour. Vous prendrez en compte l'ensemble des domaines concernés pouvant exposer la population : l'alimentation, l'eau potable, les matériaux en contact avec les aliments (MCDA), les produits cosmétiques, les produits phytopharmaceutiques, les autres usages (ex : usages industriels, mousse anti-incendie). Vous pourrez également prendre en compte le rapport de la mission de l'IGEDD (Inspection générale de l'environnement et du développement durable) sur l'état des lieux de la contamination des milieux par les PFAS qui devrait être publié d'ici la fin de l'année 2022.

Vous établirez, à partir de ces données et de critères de priorisation que vous définirez (imprégnation des populations, toxicité, tonnage, usage, présence dans les rejets industriels, présence dans les sols du fait d'activités industrielles anciennes,...), une **liste hiérarchisée des PFAS** qu'il faudrait surveiller en priorité dans l'environnement et dans la population française (matrices biologiques), et sur lesquels une attention particulière devrait être portée en matière de réduction des expositions.

Vous jugerez de l'opportunité de conduire une **évaluation des risques sanitaires** pour certaines de ces substances plus particulièrement préoccupantes. Dans ce contexte, il pourrait être utile de vous rapprocher des Etats membres qui travaillent sur la proposition de restriction qui prévoit d'élargir l'interdiction d'utilisation à toute la famille des PFAS dans l'Union européenne.

Dans un second temps, vous listerez les **mesures de gestion des risques** (surveillance, contrôle, interdiction, restriction...) et les normes réglementaires actuellement en vigueur en France dans les différents domaines en lien avec les PFAS (aliments, eau, sol, MCDA, ICPE, milieu professionnel...).

A partir des données sur les sources d'exposition et de la liste hiérarchisée, vous définirez si les mesures de gestion actuellement mise en œuvre sont suffisantes pour protéger les populations, si elles doivent être renforcées (ex : modification des normes réglementaires) et/ou si des mesures complémentaires sont à instaurer pour les PFAS en général et pour certaines substances jugées « prioritaires ».

Vos travaux devraient ainsi permettre d'estimer plus précisément la contribution des différentes sources d'exposition aux PFAS et les risques associés, afin de mieux cibler les actions prioritaires pour limiter les impacts de ces substances sur les populations, en particulier les plus sensibles et celles vivant dans certaines zones polluées du territoire.

Cette expertise pourrait également venir alimenter les prochaines discussions au niveau européen dans le cadre de la proposition de restriction qui sera soumise dès janvier 2023 auprès de l'ECHA par cinq Etats membres en vue d'interdire la famille des PFAS.

Enfin, votre expertise, et en particulier la liste hiérarchisée des PFAS, devrait être très utile pour définir les substances prioritaires à analyser dans le cadre du futur programme national de biosurveillance. Aussi, vous vous rapprocherez de Santé publique France à ce sujet.

Délais de rendu pour l'expertise de la phase II :

Nous souhaiterions un rendu des travaux de la phase II suivant deux étapes :

1. les **sources d'exposition et leurs contributions respectives** ainsi que la **liste hiérarchisée des PFAS prioritaires**, avec les règlementations applicables, sont attendues d'ici le **30 avril 2023** ;
Pour cette première étape, vous vous rapprocherez du consortium qui travaille actuellement sur la restriction de la famille des PFAS dans le cadre de REACH afin de capitaliser sur les données déjà rassemblées par ces experts.

2. **le rapport et l'avis final** incluant les recommandations de l'Agence pour la réduction des expositions aux PFAS et, le cas échéant, proposant des mesures complémentaires d'appui à la gestion des risques (surveillance, contrôle, réglementation, valeurs repères...), sont attendus d'ici **le 30 juin 2023,** notamment pour disposer des recommandations associées à la gestion des risques liés aux substances PFOA, PFOS et PFHxA.

5

Cette expertise de la phase II sera bien évidemment à articuler avec l'expertise de la phase I sur les EDCH, mais aussi avec les travaux en cours de l'Ineris (notamment l'état des lieux des valeurs de référence et des méthodes disponibles pour le traitement et l'analyse des PFAS) et du BRGM.

Nous souhaiterions que cette expertise soit **inscrite comme prioritaire dans le cadre du programme de travail 2023** de l'Agence.

Nous vous remercions par avance de bien vouloir nous adresser votre proposition de contrat d'expertise, comprenant notamment les modalités de traitement et de restitution des travaux.

La Directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

Signature numérique de BEAUMEUNIER Virginie
Date : 2022.11.07 10:37:03 +01'00'

Virginie BEAUMEUNIER

Le Directeur général du travail

Pierre RAMAIN

La Directrice générale de l'alimentation

Maud FAIPOUX ID

Signature numérique de Maud FAIPOUX ID

Maud FAIPOUX

Le Directeur général de la prévention des risques

Cédric BOURILLET cedric.bourillet

Signature numérique de Cédric BOURILLET cedric.bourillet
Date : 2022.11.04 15:20:25 +01'00'

Cédric BOURILLET

Le Directeur général de la santé

Jérôme SALOMON

Copies :
Santé publique France
Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris)
Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM)

6

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Page	Description de la modification
Avril 2025		Version initiale
Mai 2025	64	Précision apportée sur le choix du poids des souris pris en compte dans l'ajustement allométrique
	74	Ajout du chapitre 5 relatif au PFHxA et ses sels,
	199	Ajout des VTR/VTi proposées par le PFHxA dans la conclusion
	232	Ajout du diagramme PRISMA du PFHxA dans l'annexe 3
	236	Ajout de l'annexe 5 relative au niveau de confiance de la VTR du PFHxA

Annexe 3 : Recherche bibliographique pour l'approche individuelle

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données Pubmed et Scopus le 23 novembre 2023. L'année de début de la recherche bibliographique a été fixée en fonction de chaque composé étudié. Ainsi, le GT a décidé de :

- ne pas retenir d'année plancher pour les composés ne possédant pas de VTR ou possédant des VTR établies sur des données d'autres composés (ex read-across, lecture croisée) ;
- retenir comme année plancher la date de fin de la recherche bibliographie du rapport de synthèse le plus récent établi par un organismes reconnu (Tableau 60).

Ainsi, le GT a réalisé quatre requêtes bibliographiques pour chacun des 21 PFAS afin d'identifier :

1. les données de toxicocinétique,
2. les données toxicologiques *in vivo*,
3. les données épidémiologiques,
4. les données de génotoxicité et mutagénicité *in vitro* et *in vivo*.

Ces requêtes ont été associées à une requête liée à chaque substance (Tableau 60). L'ensemble de ces requêtes sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 60 : Requêtes bibliographiques « substance » par PFAS

Perfluorés	Année plancher	Justification de l'année plancher	Requête "substance"*
PFBA	2018	Fin de bibliographie de l'US EPA en février 2018 et de l'ATSDR en septembre 2018	PFBA OR "perfluorobutanoic acid" OR 375-22-4 OR "perfluorobutanoate" OR 45048-62-2 OR "ammonium perfluorobutanoate" OR 10495-86-0 OR "sodium perfluorobutanoate" OR 2218-54-4 OR "potassium perfluorobutanoate" OR 2966-54-3
PFPeA	Pas d'année plancher	/	PFPeA OR PFPA OR "perfluorovaleric acid" OR "perfluoropentanoic acid" OR 2706-90-3 OR "perfluorovalerate" OR "perfluoropentanoate" OR 45167-47-3 OR "ammonium perfluorovalerate" OR "ammonium perfluoropentanoate" OR 68259-11-0 OR "sodium perfluorovalerate" OR "sodium perfluoropentanoate" OR 2706-89-0 OR "potassium perfluorovalerate" OR "potassium perfluoropentanoate" OR 336-23-2
PFHxA	2021	Fin de bibliographie de l'US EPA en 2021	PFHxA OR "Undecafluorohexanoic acid" OR "Undecafluorocaproic acid" OR "perfluorohexanoic acid" OR 307-24-4 OR "Undecafluorohexanoate" OR "perfluorohexanoate" OR 92612-52-7 OR "ammonium perfluorohexanoate" OR 21615-47-4 OR "sodium perfluorohexanoate" OR 2923-26-4 OR "potassium perfluorohexanoate" OR 3109-94-2
PFHpA	2018	Fin de bibliographie de l'ATSDR en septembre 2018	PFHpA OR "perfluoroheptanoic acid" OR 375-85-9 OR "perfluoroheptanoate" OR 120885-29-2 OR "ammonium perfluoroheptanoate" OR "ammonium tridecafluoroheptanoate" OR 6130-43-4 OR "sodium perfluoroheptanoate" OR "sodium tridecafluoroheptanoate" OR 20109-59-5 OR "potassium perfluoroheptanoate" OR 21049-36-5
PFOA	2018	Fin de bibliographie de l'ATSDR en septembre 2018	PFOA OR "pentadecafluorooctanoic acid" OR "perfluorocaprylic acid" OR "perfluorooctanoic acid" OR 335-67-1 OR "perfluorooctanoate" OR 45285-51-6 OR "ammonium perfluorooctanoate" OR 3825-26-1 OR "potassium perfluorooctanoate" OR 2395-00-8 OR "sodium perfluorooctanoate" OR 335-95-5
PFNA	2018	Fin de bibliographie de l'ATSDR en septembre 2018 et de l'US EPA en 2017 puis régulièrement mis à jour sans précision de date (draft 2024)	PFNA OR "perfluorononanoic acid" OR 375-85-1 OR "perfluorononanoate" OR 72007-68-2 OR "ammonium perfluorononanoate" OR 4149-60-4 OR "sodium perfluorononanoate" OR 21049-39-8 OR "potassium perfluorononanoate" OR 21049-38-7
PFDA	2022	Fin de bibliographie de l'US EPA en avril 2022	PFDA OR PFDeA OR Ndfda OR "nonadecafluorodecanoic acid" OR 335-76-2 OR "perfluorodecanoate" OR 73829-36-4 OR "sodium perfluorodecanoate" OR 3830-45-3 OR "ammonium perfluorodecanoate" OR 3108-42-7 OR "potassium perfluorodecanoate" OR 51604-85-4
PFUnDA	2018	Fin de bibliographie de l'ATSDR en septembre 2018	PFUnDA OR PFUnA OR PFUdA OR "perfluoroundecanoic acid" OR "henicosafluoroundecanoic acid" OR 2058-94-8 OR "perfluoroundecanoate" OR 196859-54-8 OR "sodium perfluoroundecanoate" OR "Sodium henicosafluoroundecanoate" OR 60871-96-7 OR "ammonium perfluoroundecanoate" OR "ammonium henicosafluoroundecanoate" OR 4234-23-5 OR "potassium perfluoroundecanoate" OR "potassium henicosafluoroundecanoate" OR 30377-53-8
PFDoDA	2018	Fin de bibliographie de l'ATSDR en septembre 2018	PFDoDA OR PFDoA OR "perfluorododecanoic acid" OR 307-55-1 OR "perfluorododecanoate" OR 171978-95-3 OR "sodium perfluorododecanoate" OR "ammonium perfluorododecanoate" OR 3793-74-6 OR "potassium perfluorododecanoate"
PFTrDA	Pas d'année plancher	/	PFTrDA OR PFTriAA OR PFTrAA OR PFTriDAA OR "perfluorotridecanoic acid" OR 72629-94-8 OR "perfluorotridecanoate" OR 862374-87-6 OR "sodium perfluorotridecanoate" OR 60872-01-7 OR "ammonium perfluorotridecanoate" OR 4288-72-6 OR "potassium perfluorotridecanoate"
PFBS	2020	Fin de bibliographie de l'US EPA en mai 2020	PFBS OR "Perfluorobutane sulfonic acid" OR 375-73-5 OR "perfluorobutane sulfonate" OR "perfluorobutanesulfonate" OR 45187-15-3 OR "potassium perfluorobutane sulfonate" OR "potassium perfluorobutanesulfonate" OR 29420-49-3 OR "sodium perfluorobutane sulfonate" OR "sodium perfluorobutanesulfonate" OR 60453-92-1 OR "ammonium perfluorobutane sulfonate" OR "ammonium perfluorobutanesulfonate" OR 68259-10-9
PFPeS	Pas d'année plancher	/	PFPeS OR PFPS OR "Perfluoropentane sulfonic acid" OR 2706-91-4 OR "Perfluoropentane sulfonate" OR "Perfluoropentanesulfonate" OR 175905-36-9 OR "potassium perfluoropentane sulfonate" OR "potassium perfluoropentanesulfonate" OR 3872-25-1 OR "sodium perfluoropentane sulfonate" OR "sodium perfluoropentanesulfonate" OR 630402-22-1 OR "ammonium perfluoropentane sulfonate" OR "ammonium perfluoropentanesulfonate" OR 68259-09-6
PFHxS	2020	Fin de bibliographie de l'US EPA en avril 2020 (draft)	PFHxS OR "Perfluorohexanesulfonic acid" OR "Perfluorohexane sulfonate" OR "Perfluorohexanesulfonate" OR 355-46-4 OR "potassium perfluorohexanesulfonate" OR 108427-53-8 OR "potassium perfluorohexane sulfonate" OR 3871-99-6 OR "sodium perfluorohexanesulfonate" OR "sodium perfluorohexane sulfonate" OR 82382-12-5 OR "ammonium perfluorohexanesulfonate" OR "ammonium perfluorohexane sulfonate" OR 68259-08-5

PFHpS	Pas d'année plancher	/	PFHpS OR "pentadecafluoroheptanesulfonic acid" OR 375-92-8 OR "pentadecafluoroheptanesulfonate" OR "pentadecafluoroheptane sulfonate" OR "potassium pentadecafluoroheptanesulfonate" OR "potassium pentadecafluoroheptane sulfonate" OR "sodium pentadecafluoroheptanesulfonate" OR "sodium pentadecafluoroheptane sulfonate" OR "ammonium pentadecafluoroheptanesulfonate" OR "ammonium pentadecafluoroheptane sulfonate"
PFOS	2018	Fin de bibliographie de l'ATSDR en septembre 2018	PFOS OR "heptadecafluorooctane sulfonic acid" OR 1763-23-1 OR "perfluorooctane sulfonate" OR "perfluorooctanesulfonate" OR 45298-90-6 OR "potassium perfluorooctanesulfonate" OR "potassium perfluorooctane sulfonate" OR 2795-39-3 OR "ammonium perfluorooctanesulfonate" OR "ammonium perfluorooctane sulfonate" OR 29081-56-9 OR "sodium perfluorooctanesulfonate" OR "sodium perfluorooctane sulfonate" OR 4021-47-0
PFNS	Pas d'année plancher	/	PFNS OR "perfluorononane sulfonic acid" OR "perfluorononane sulfonate" OR 68259-12-1 OR "perfluorononanesulfonate" OR "perfluorononane sulfonate" OR 474511-07-4 OR "potassium perfluorononanesulfonate" OR "potassium perfluorononane sulfonate" OR "sodium perfluorononanesulfonate" OR "sodium perfluorononane sulfonate" OR 98789-57-2 OR "ammonium perfluorononanesulfonate" OR "ammonium perfluorononane sulfonate" OR 17202-41-4
PFDS	Pas d'année plancher	/	PFDS OR "perfluorodecane sulfonic acid" OR "perfluorodecane sulfonate" OR 335-77-3 OR "perfluorodecanesulfonate" OR "perfluorodecane sulfonate" OR 126105-34-8 OR "potassium perfluorodecanesulfonate" OR "potassium perfluorodecane sulfonate" OR 2806-16-8 OR "sodium perfluorodecanesulfonate" OR "sodium perfluorodecane sulfonate" OR 2806-15-7 OR "ammonium perfluorodecanesulfonate" OR "ammonium perfluorodecane sulfonate" OR 67906-42-7
PFUnDS	Pas d'année plancher	/	PFUnDS OR "perfluoroundecane sulphonic acid" OR "tricosafluoroundecane sulfonic acid" OR 749786-16-1 OR "perfluoroundecane sulfonate" OR "perfluoroundecanesulfonate" OR 441296-91-9 OR "potassium perfluoroundecanesulfonate" OR "potassium perfluoroundecane sulfonate" OR "sodium perfluoroundecanesulfonate" OR "sodium perfluoroundecane sulfonate" OR "ammonium perfluoroundecanesulfonate" OR "ammonium perfluoroundecane sulfonate"
PFDoDS	Pas d'année plancher	/	PFDoDS OR PFDoDS OR "pentacosafluorododecane sulphonic acid" OR "perfluorododecane sulphonic acid" OR 749786-16-1 OR "perfluorododecane sulfonate" OR "perfluorododecanesulfonate" OR 343629-43-6 OR "potassium perfluorododecanesulfonate" OR "potassium perfluorododecane sulfonate" OR 85187-17-3 OR "sodium perfluorododecanesulfonate" OR "sodium perfluorododecane sulfonate" OR 1260224-54-1 OR "ammonium perfluorododecanesulfonate" OR "ammonium perfluorododecane sulfonate"
PFTrDS	Pas d'année plancher	/	PFTrDS OR "heptacosafluorotridecane sulphonic acid" OR "perfluorotridecane sulphonic acid" OR 791563-89-8 OR "perfluorotridecane sulfonate" OR "perfluorotridecanesulfonate" OR "potassium perfluorotridecanesulfonate" OR "potassium perfluorotridecane sulfonate" OR "sodium perfluorotridecanesulfonate" OR "sodium perfluorotridecane sulfonate" OR 174675-49-1 OR "ammonium perfluorotridecanesulfonate" OR "ammonium perfluorotridecane sulfonate"
6:2 FTSA	Pas d'année plancher	/	6:2FTSA OR "octanesulfonic acid" OR "tridecafluorooctanesulfonic acid" OR "6:2 fluorotelomer sulfonic acid" OR 6:2FTS OR "6:2 fluorotelomer sulfonate" OR "6:2 fluorotelomer sulfonate sodium salt" OR 27619-94-9 OR "6:2 fluorotelomer sulfonate ammonium salt" OR 59587-39-2 OR "6:2 fluorotelomer sulfonate potassium salt" OR 59587-38-1

* Les requêtes sur Pubmed ont été réalisées en recherchant les mots clés dans les titres et résumés (Title/Abstract) et sur Scopus dans les titres, résumés et mots clés (TITLE-ABS-KEY).

Tableau 61 : Requêtes bibliographiques « substance » par PFAS

Requête « toxicocinétique »*	"Physiologically based pharmacokinetic" OR "PBPK" OR "PBTK" OR "PBPD" OR "PK" OR pharmacokinetic* OR toxicokinetic* OR kinetic* OR "half-life" OR "PK/PD" OR "PK/TD" OR "IVIVE" OR modeling OR modelling OR simulation OR predicting OR "AUC" OR "area under the curve" OR Vd OR "volume of distribution" OR clearance OR "prediction pharmacokinetic" OR absorption OR distribution OR metabolism OR elimination OR excretion OR ADME OR biotransformation OR "pharmacokinetic modeling" OR "pharmacokinetic modelling" OR "PK modelling" OR "PK modeling" OR bioavailability
Requête « toxicologie »*	"health effect*" OR endocrine OR "adverse effect*" OR neurologic* OR reprotox* OR toxic* OR neurotox* OR "in vivo" OR neurodev* OR developmental OR immun* OR reproduc* OR chronic OR "long term"
Requête « épidémiologie »**	"prospective studies" OR "prospective studies" OR "cohort studies" OR "cohort " OR "follow-up studies" OR "follow-up " OR "case-control studies" OR "case-control " OR "Retrospective studies" OR "Retrospective studies" OR "longitudinal studies" OR "longitudinal studies" OR "Cross-Sectional studies" OR "cross-sectional studies" OR "pilot projects" OR "pilot projects" OR "risk factors" OR "risk factors" OR "multicenter study" OR "Meta-Analysis"
Requête « génotoxicité »*	genotox* OR muta* OR Ames OR micronucl* OR comet OR "DNA damage" OR HPRT OR MLA/TK OR "gene mutation" OR "chromosomal aber*"

* Les requêtes ont été réalisées en recherchant les mots clés dans les titres et résumés (Title/Abstract) sur Pubmed et dans les titres, résumés et mots clés (TITLE-ABS-KEY) sur Scopus. ** La requête « épidémiologie » a été réalisée en recherchant les mots clés dans les titres et résumés sur Pubmed (MeSH Terms et All Fields, Publication type) et sur Scopus (All ; car cette base de données n'est pas dédiée aux données humaines).

Les publications d'intérêt ont été identifiées sur la base du titre et/ou du résumé et des critères PECOTS prédéfinis par le GT (Tableau 62). Les publications ont été sélectionnées pour inclusion dans les étapes suivantes après examen du texte intégral. Seules les références publiées en anglais ou en français ont été considérées.

Tableau 62 : Critères PECO(TS) définis par le GT pour sa recherche et sélection bibliographique

Critère		Inclusion si…	Exclusion si…
Population (ou sujets étudiés)	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles	Etude de cinétique Etude expérimentale *in vivo* chez des animaux de laboratoires (ex. rats, souris, lapins, singes, chiens) Etude épidémiologique en population générale ou professionnelles, dont méta-analyse (avec étude association entre Etude génotoxicité *in vivo* et *in vitro*	Etudes de toxicité *in vitro* Etude d'écotoxicologie Etudes chez les poissons Revue Etude d'exposition (interne ou externe), de physicochimie, sur les méthodes analytiques Etude sur le mode ou le mécanisme d'action
Exposition	Perfluorés d'intérêt	Etude par voie orale ou respiratoire avec une ou plusieurs doses Hétérogénéité Doses internes	Etude sur un composé autre que les 21 PFAS d'intérêt Etude par voie, cutanée, IV, IP*, etc. Etudes avec des co-expositions à d'autres PFAS que celui d'intérêt ou à d'autres substances Etude sans exposition au composé
Comparateur	Non exposés		
***O**utcome* (évènements de santé)	Tous les effets observés sur la santé de la population		
***T**imings* (durée d'exposition)	Court, moyen et/ou long terme	Etude à court, moyen et/ou long terme	/
***S**etting* (localisation d'intérêt)	Monde	Toutes localisations géographiques	/

* sauf pour les études de toxicocinétique

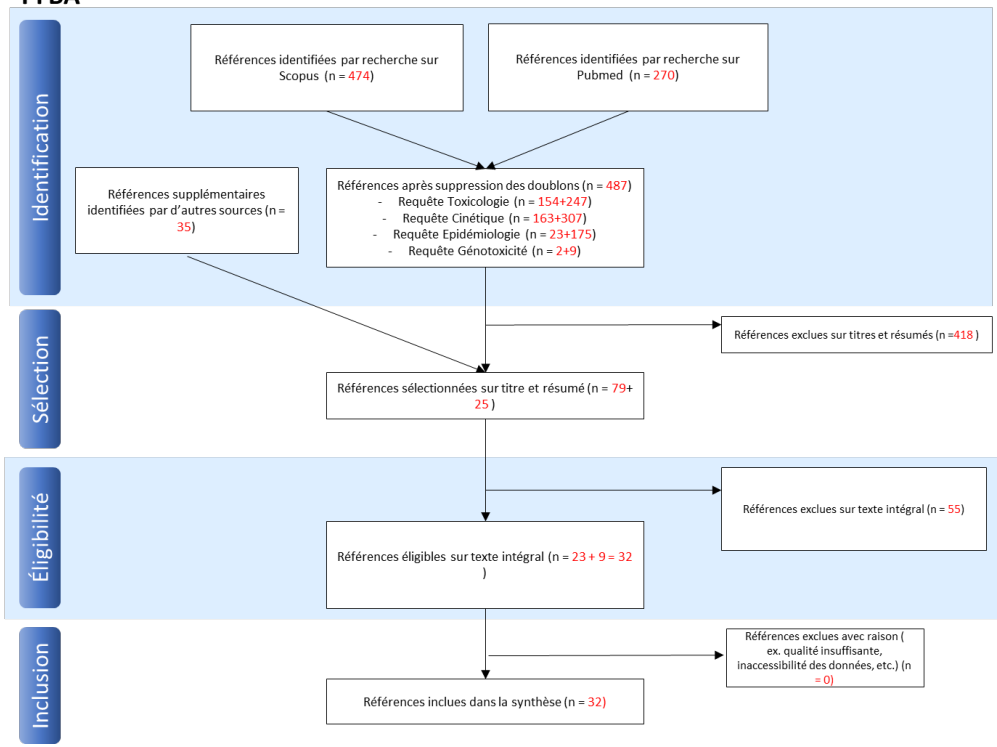
Pour chaque composé, les doublons ont été supprimés après mise en commun des résultats issus des recherches Pubmed et Scopus. Le nombre de références (sans doublon) a été indiqué, ainsi que le nombre de références complémentaires identifiées par les experts, les rapports de synthèse ou dans certaines publications. Le tri et la sélection des références obtenues à partir des requêtes ont été réalisés sur Zotero. La sélection sur le titre et/ou le résumé a été faite en simple lecture par les experts du GT ou les agents de l'Anses sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion décrits dans le Tableau 62. Le tableau ci-dessous fait la synthèse du nombre d'articles identifiés *via* la recherche bibliographique et retenus sur titre et abstract.

Tableau 63 : Synthèse du nombre d'articles identifiés et retenus sur titre et abstract

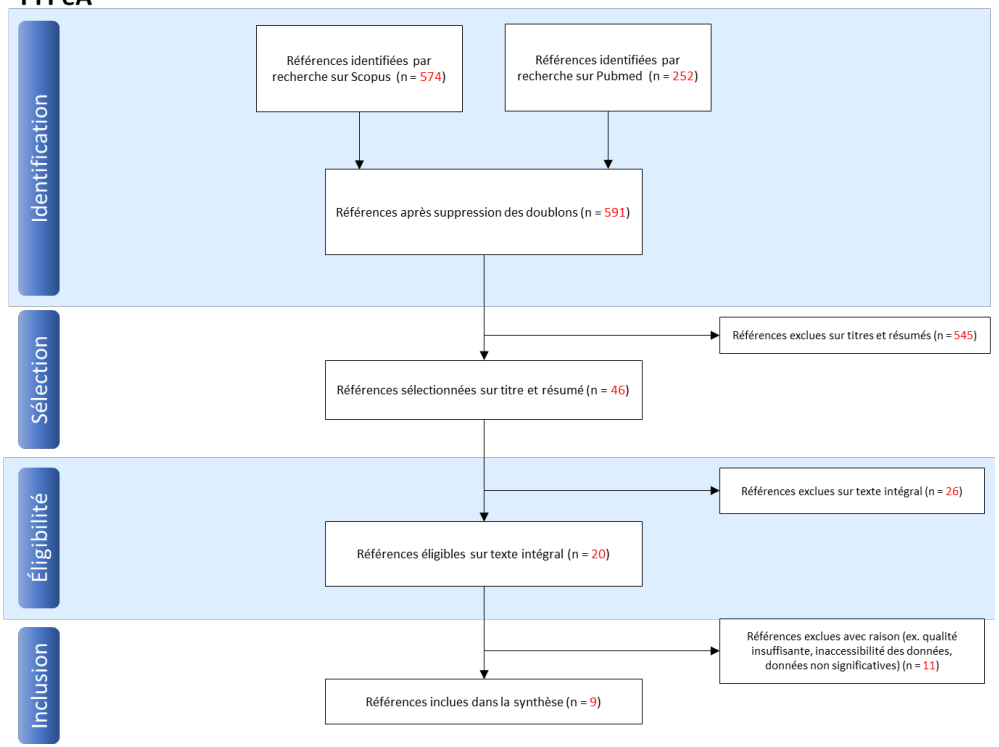
Perfluorés	Année plancher	Nombre de publications total après suppression des doublons	Retenues titre et abstract
PFBA	2018	486	71
PFPeA	Pas année plancher	590	58
PFHxA	2021	395	71
PFHpA	2018	600	253
PFOA	2018	4027	/
PFNA	2018	1546	/
PFDA	2022	442	231
PFUnDA	2018	514	253
PFDoDA	2018	322	131
PFTrDA	Pas année plancher	254	66
PFBS	2020	455	108
PFPeS	Pas année plancher	862	6
PFHxS	2020	1058	547
PFHpS	Pas année plancher	87	48
PFOS	2018	3141	/
PFNS	Pas année plancher	184	6
PFDS	Pas année plancher	597	18
PFUnDS	Pas année plancher	2	1
PFDoDS	Pas année plancher	5	1
PFTrDS	Pas année plancher	0	0
6:2 FTSA	Pas année plancher	199	11

Après lecture du texte intégral, les références retenues constituent le corpus d'études utilisé par la suite pour réaliser le profil toxicologique (Figure 11).

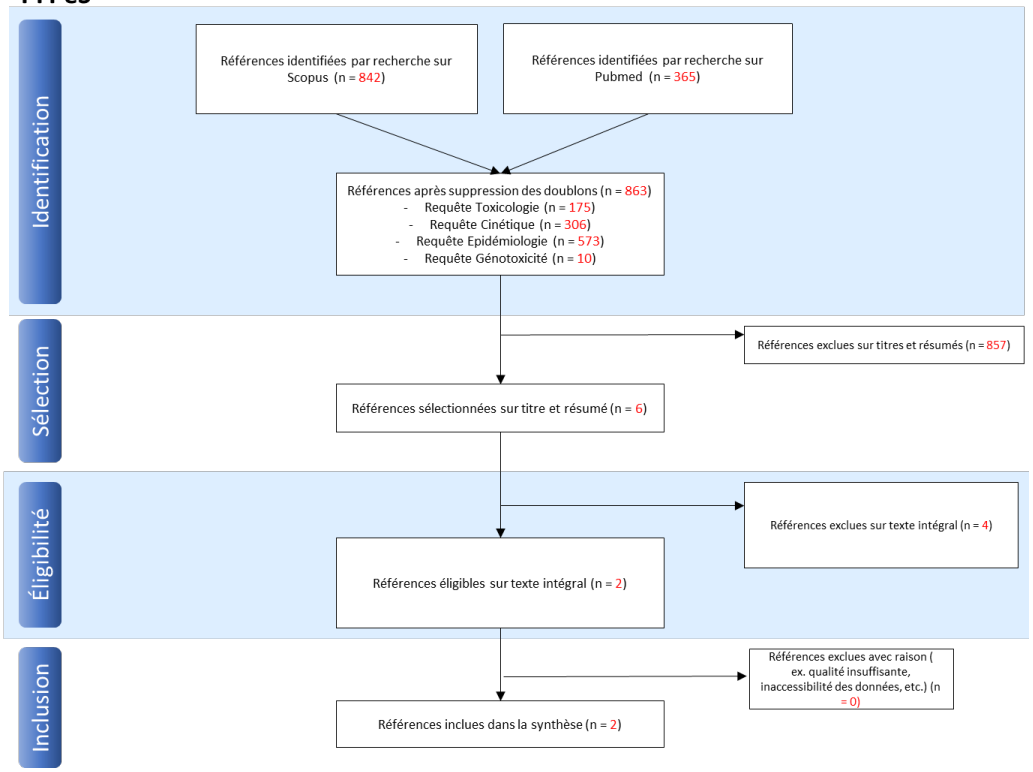
PFBA


Identification
Références identifiées par recherche sur Scopus (n = 474)
Références identifiées par recherche sur Pubmed (n = 270)
Références supplémentaires identifiées par d'autres sources (n = 35)
Références après suppression des doublons (n = 487)
- Requête Toxicologie (n = 154+247)
- Requête Cinétique (n = 163+307)
- Requête Epidémiologie (n = 23+175)
- Requête Génotoxicité (n = 2+9)
Sélection
Références exclues sur titres et résumés (n =418)
Références sélectionnées sur titre et résumé (n = 79+ 25)
Éligibilité
Références exclues sur texte intégral (n = 55)
Références éligibles sur texte intégral (n = 23 + 9 = 32)
Inclusion
Références exclues avec raison (ex. qualité insuffisante, inaccessibilité des données, etc.) (n = 0)
Références inclues dans la synthèse (n = 32)

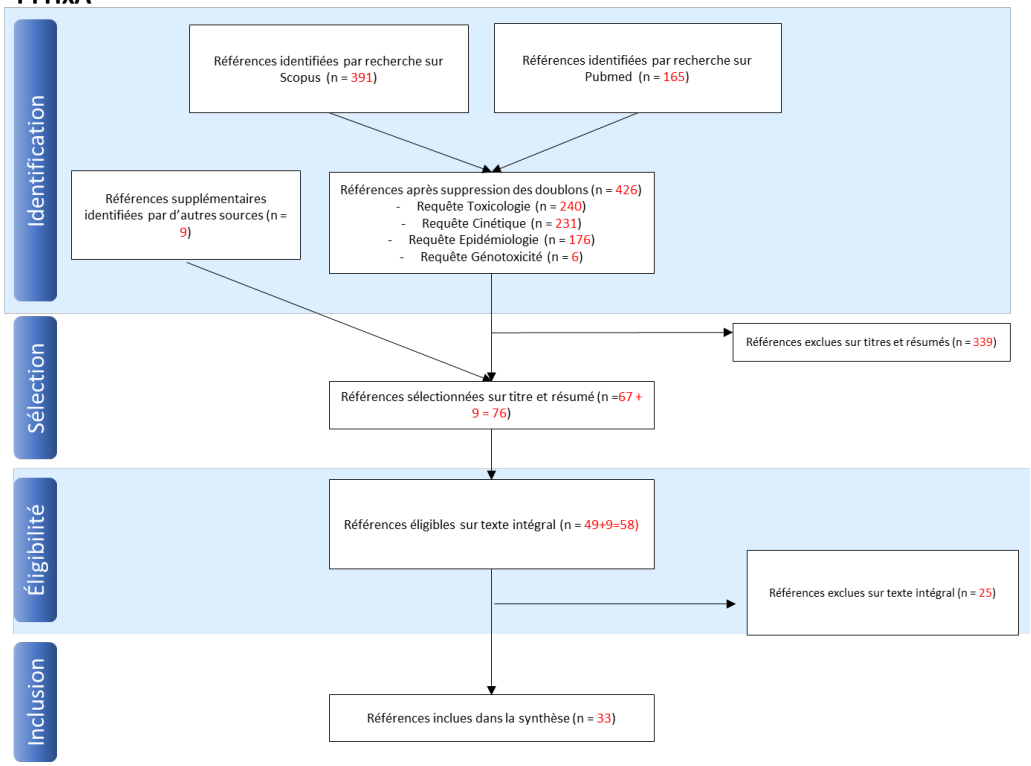
PFPeA


Identification
Références identifiées par recherche sur Scopus (n = 574)
Références identifiées par recherche sur Pubmed (n = 252)
Références après suppression des doublons (n = 591)
Sélection
Références exclues sur titres et résumés (n = 545)
Références sélectionnées sur titre et résumé (n = 46)
Éligibilité
Références exclues sur texte intégral (n = 26)
Références éligibles sur texte intégral (n = 20)
Inclusion
Références exclues avec raison (ex. qualité insuffisante, inaccessibilité des données, données non significatives) (n = 11)
Références inclues dans la synthèse (n = 9)

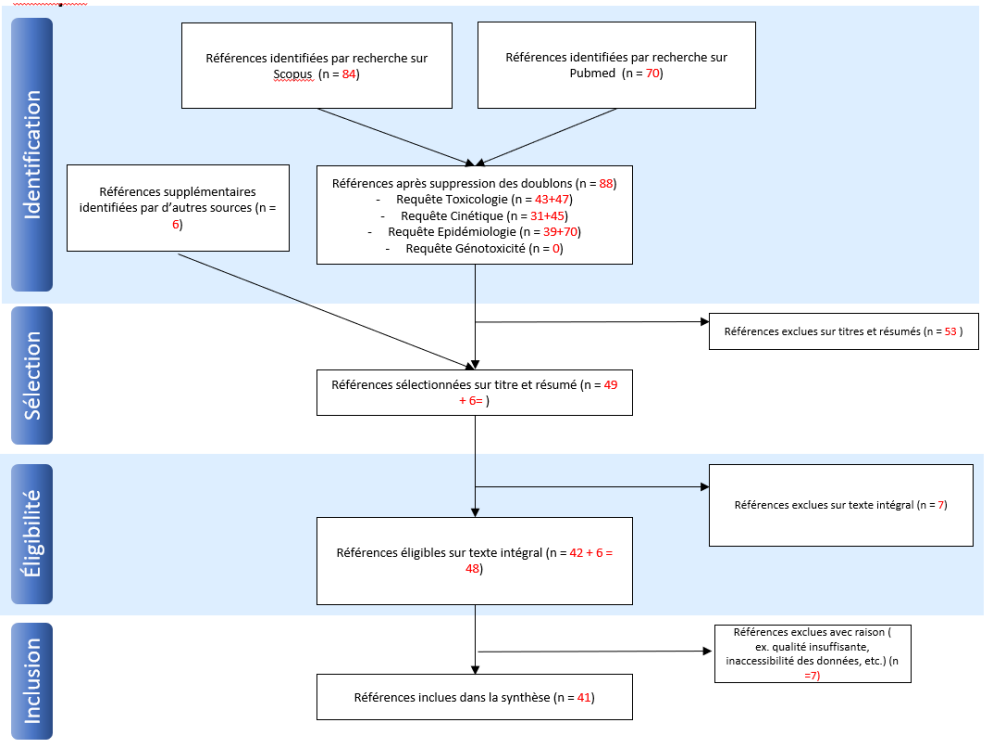
PFPeS


Identification
Références identifiées par recherche sur Scopus (n = 842)
Références identifiées par recherche sur Pubmed (n = 365)
Références après suppression des doublons (n = 863)
- Requête Toxicologie (n = 175)
- Requête Cinétique (n = 306)
- Requête Epidémiologie (n = 573)
- Requête Génotoxicité (n = 10)
Sélection
Références exclues sur titres et résumés (n = 857)
Références sélectionnées sur titre et résumé (n = 6)
Éligibilité
Références exclues sur texte intégral (n = 4)
Références éligibles sur texte intégral (n = 2)
Inclusion
Références exclues avec raison (ex. qualité insuffisante, inaccessibilité des données, etc.) (n = 0)
Références inclues dans la synthèse (n = 2)

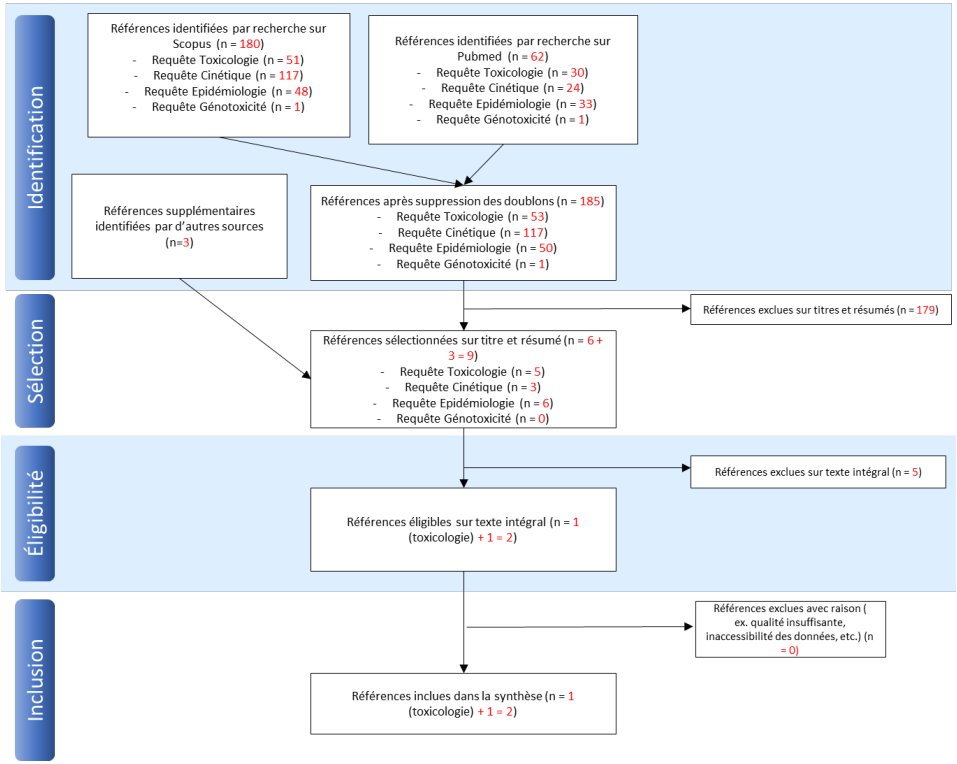
PFHxA


Identification
Références identifiées par recherche sur Scopus (n = 391)
Références identifiées par recherche sur Pubmed (n = 165)
Références supplémentaires identifiées par d'autres sources (n = 9)
Références après suppression des doublons (n = 426)
- Requête Toxicologie (n = 240)
- Requête Cinétique (n = 231)
- Requête Epidémiologie (n = 176)
- Requête Génotoxicité (n = 6)
Sélection
Références exclues sur titres et résumés (n = 339)
Références sélectionnées sur titre et résumé (n =67 + 9 = 76)
Éligibilité
Références éligibles sur texte intégral (n = 49+9=58)
Références exclues sur texte intégral (n = 25)
Inclusion
Références inclues dans la synthèse (n = 33)

PFHpS


Identification
Sélection
Éligibilité
Inclusion
Références identifiées par recherche sur Scopus (n = 84)
Références identifiées par recherche sur Pubmed (n = 70)
Références supplémentaires identifiées par d'autres sources (n = 6)
Références après suppression des doublons (n = 88)
- Requête Toxicologie (n = 43+47)
- Requête Cinétique (n = 31+45)
- Requête Epidémiologie (n = 39+70)
- Requête Génotoxicité (n = 0)
Références exclues sur titres et résumés (n = 53)
Références sélectionnées sur titre et résumé (n = 49 + 6=)
Références exclues sur texte intégral (n = 7)
Références éligibles sur texte intégral (n = 42 + 6 = 48)
Références exclues avec raison (ex. qualité insuffisante, inaccessibilité des données, etc.) (n =7)
Références inclues dans la synthèse (n = 41)

PFNS


Identification
Sélection
Éligibilité
Inclusion
Références identifiées par recherche sur Scopus (n = 180)
- Requête Toxicologie (n = 51)
- Requête Cinétique (n = 117)
- Requête Epidémiologie (n = 48)
- Requête Génotoxicité (n = 1)
Références identifiées par recherche sur Pubmed (n = 62)
- Requête Toxicologie (n = 30)
- Requête Cinétique (n = 24)
- Requête Epidémiologie (n = 33)
- Requête Génotoxicité (n = 1)
Références supplémentaires identifiées par d'autres sources (n=3)
Références après suppression des doublons (n = 185)
- Requête Toxicologie (n = 53)
- Requête Cinétique (n = 117)
- Requête Epidémiologie (n = 50)
- Requête Génotoxicité (n = 1)
Références exclues sur titres et résumés (n = 179)
Références sélectionnées sur titre et résumé (n = 6 + 3 = 9)
- Requête Toxicologie (n = 5)
- Requête Cinétique (n = 3)
- Requête Epidémiologie (n = 6)
- Requête Génotoxicité (n = 0)
Références exclues sur texte intégral (n = 5)
Références éligibles sur texte intégral (n = 1 (toxicologie) + 1 = 2)
Références exclues avec raison (ex. qualité insuffisante, inaccessibilité des données, etc.) (n = 0)
Références inclues dans la synthèse (n = 1 (toxicologie) + 1 = 2)

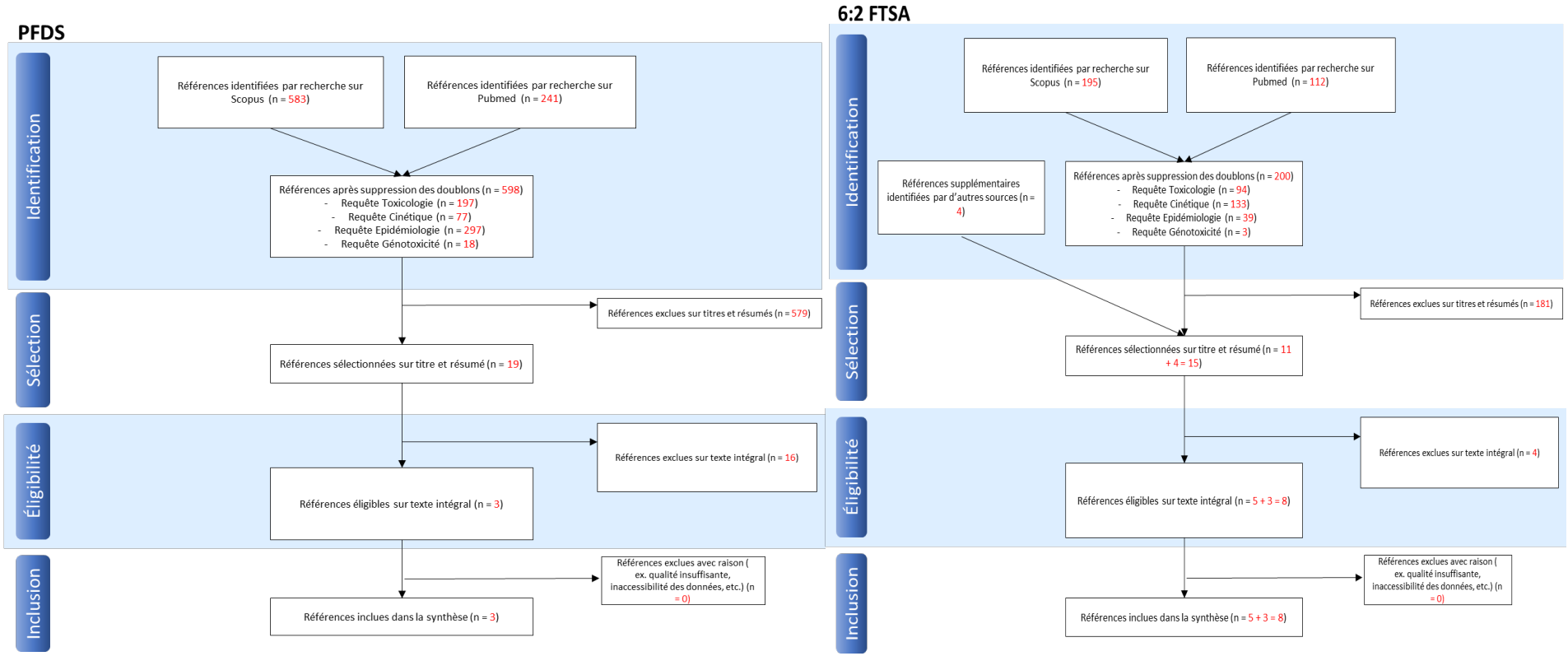


Figure 11 : Diagramme de flux pour le PFBA, le PFPeA, le PFPeS, le PFHxA, le PFHpS, le PFNS, le PFDS et le 6:2 FTSA

Annexe 4 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie orale du PFBA

Substance		PFBA
N° CAS		
Type de VTR		VTR long terme par voie orale
VTR	Organisme constructeur	Anses
	Année	2024
	Nom	VTR long terme par voie orale
	Valeur	
Effet critique		Effets sur le développement (ret
Etude clé	Référence	Das et al 2008
	Population de l'étude, espèce	Animal
	Exposition (durée, voie)	GD1 à GD17; oral
PoD		LOAEL = 35 mg/kg/j
Ajustement temporel		/
Ajustement allométrique		LOAECHED = 4,8 mg/kg/j
Facteurs d'incertitude (FI)		250
Read-across		non

		GT VTR PFAS		
				Date de l'évaluation : janvier 2025
		Niveau de confiance		Argumentation du CES
Corpus de données	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée	3		Etudes 5, 28 et 90 jours + étude toxicocinétique + étude sur la reproduction et le développement
Choix de l'effet critique	Caractère néfaste de l'effet	4		retard ouverture des yeux
	Convergence des études	1		une seul étude identifiée
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode d'action)	3		effet plausible chez l'Homme, connaissance incomplète du mode d'action
	Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"	2,7		
Hypothèse de construction	À seuil par défaut			
Choix de l'étude (ou des études) clé	Qualité de l'étude	5		Klmisch 1
	Voie exposition	5		voie orale
	Durée	5		GD1 à GD17
	Confiance pour le critère "choix	5,0		
Choix du PoD	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)	fonction E-R faible ou NOAEL ou LOAEL	1	LOAEL
Ajustements	Temporel			
	Allométrique	Ajustement avec valeurs des coefficients par défaut	1	
Choix FI	FI_A			
	FI_H	1		
	FI_L			
	FI_S			
	FI_D			
Niveaux de confiance	Niveau de confiance global	2,3		
		Moyen-faible		
	si read-across : possibilité de baisser éventuellement (jugement d'experts)			

Annexe 5 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie orale du PFHxA

Substance		PFHxA
N° CAS		
Type de VTR		VTR long terme par voie orale
VTR	Organisme constructeu	Anses
	Année	2024
	Nom	VTR long terme par voie orale
	Valeur	20 µg/kg pc/j
Effet critique		Ensemble des effets respiratoires, hépatique et sur le poids corporel chez les rats adultes
Etude clé	Référence	Loveless et al 2009
	Population de l'étude, espèce	Animal
	Exposition (durée, voie)	90 jours; oral
PoD		NOAEL = 20 mg/kg pc/j
Ajustement temporel		/
Ajustement allométrique		NOAEL HED = 4,8 mg/kg pc/j
Facteurs d'incertitude (FI)		250
Read-across		non

			GT	
				Date de l'évaluation : 20/05/2025
			Niveau de confiance	Argumentation du CES
Corpus de données	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée		3	de nombreuses études par voie orale (gavage)
Choix de l'effet critique	Caractère néfaste de l'effet		3	3 effets retenus (hépatiques, respiratoires et sur le poids corporel) ne pouvant pas être retenu isolément être considéré comme un effet néfaste critique
	Convergence des études		4	plusieurs études mettent en évidence certains de ces effets
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode d'action)		1	Pas de preuve de non transposabilité
	Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"		2,7	
Hypothèse de construction	À seuil par défaut			
Choix de l'étude (ou des études) clé	Qualité de l'étude		5	Klimisch 1
	Voie exposition		5	oral (gavage)
	Durée		4	90 jours
	Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"		4,7	
Choix du PoD	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)		couple LOAEL/NOAEL	2
Ajustements	Temporel			
	Allométrique		Ajustement avec valeurs des coefficients par défaut	1
Choix FI	FI_A			
	FI_H		1	Valeur par défaut
	FI_L			
	FI_S			
	FI_D			
Niveaux de confiance	Niveau de confiance global	valeur	2,4	
		Niveau	Moyen-faible	
	si read-across : possibilité de baisser éventuellement (jugement d'experts)	valeur		
		Niveau		

Annexe 6 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie orale du 6:2 FTSA

Substance		6:2 FTSA
N° CAS		
Type de VTR		VTR long terme par voie orale
VTR	Organisme constructeur	Anses
	Année	2024
	Nom	VTR long terme par voie orale
	Valeur	
Effet critique		Effets immunotoxiques (diminution PFC)
Etude clé	Référence	Bohannon et al 2023
	Population de l'étude, espèce	Animal
	Exposition (durée, voie)	112 jours; oral
PoD		BMDL = 2,05 mg/kg/j
Ajustement temporel		/
Ajustement allométrique		BMDLHED = 0,26 mg/kg/j
Facteurs d'incertitude (FI)		79
Read-across		non

GT

Date de l'évaluation : 13/12/2024

			Niveau de confiance		Argumentation du CES
Corpus de données	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée		1		peu de données disponibles et données disponibles issues du dossier d'enregistrement (résumés)
Choix de l'effet critique	Caractère néfaste de l'effet		1		diminution PFC - lien avec un effet néfaste sur le système immunitaire à discuter
	Convergence des études		1		une seule étude
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode d'action)		1		MOA inconnu mais pas de raison que pas transposable chez Homme
	Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"		1,0		
Hypothèse de construction	À seuil par défaut				
Choix de l'étude (ou des études) clé	Qualité de l'étude		5		ToxRTool 1
	Voie exposition		5		voie orale
	Durée		4		112 jours
	Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"		4,7		
Choix du PoD	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)		fonction E-R fort ou BMD/BMDL (forte confiance)	5	
Ajustements	Temporel				
	Allométrique		Ajustement avec valeurs des coefficients par défaut	1	
Choix FI	FI_A				
	FI_H		1		valeur par défaut
	FI_L				
	FI_S				
	FI_D				
Niveaux de confiance	**Niveau de confiance global**	**valeur**	**2,1**		
		Niveau	**Moyen-faible**		

Notes

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr

ISBN 979-10-286-0541-4 - Dépôt légal : juin 2025 - © Anses Éditions 2025