

Connaître, évaluer, protéger



Elaboration de VTR chronique par voie orale pour l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS)

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juin 2017

Édition scientifique

Connaître, évaluer, protéger

Elaboration de VTR chronique par voie orale pour l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS)

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juin 2017

Édition scientifique

Connaitre, évaluer, protéger

Le Directeur général

Les VTR du PFHxA et du PFBA ayant fait l'objet d'une actualisation en 2025 (Saisine n°2022-SA-0198), les valeurs de référence pour ces substances indiquées dans le présent avis sont obsolètes et ne doivent plus être utilisées. Les VTR du PFBA et du PFHxA présents dans l'expertise de l'Anses publiée en 2025, précitée, sont à utiliser. En revanche, les valeurs pour le PFHxS et le PFBS sont toujours utilisables.

Maisons-Alfort, le 23 juin 2017

AVIS

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

relatif à «l'élaboration de valeurs de référence chroniques par voie orale pour 4 composés perfluorés : l'acide perfluorohexanoïque (PFHxA), l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS), l'acide perfluorobutanoïque (PFBA), et l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS)»

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est auto-saisie le 9 juin 2015 pour la réalisation des expertises suivantes : élaboration de valeurs de référence chroniques par voie orale pour les composés perfluorés suivants : 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).

1. CONTEXTE ET OBJECTIF DE LA SAISINE

Le présent avis d'expertise fait suite aux travaux de l'Agence sur les composés perfluorés ayant donné lieu à un rapport publié en 2015 (Anses, 2015b), réalisé dans le cadre de la saisine de la Direction générale de la santé de juin 2009 relative aux substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) (Saisine «n° 2009-SA-0331»).

Ce rapport a mis en évidence 4 perfluorés prioritaires : l'acide perfluorobutanoïque (PFBA), l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS), l'acide perfluorohexanoïque (PFHxA) et l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS). Cette sélection a été faite selon plusieurs critères dont le statut réglementaire (REACH et réglementation sectorielle), le corpus de données disponibles pour chacun des composés, l'utilisation et l'évolution de l'utilisation des composés, les valeurs de référence déjà disponibles etc... Ces quatre composés perfluorés ont donc fait l'objet de travaux distincts dans l'objectif de leur attribuer des valeurs toxicologique de référence (VTR).

Une VTR est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. 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 seuil de dose (Anses, 2015a).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

Une valeur toxicologique indicative (VTi) est un repère toxicologique pouvant être utilisé pour l'évaluation d'un risque. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.

Une VTi pourra être proposée lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies et qu'une évaluation quantitative des risques (EQRS) est nécessaire dans un contexte d'exposition donné :

1. en cas d'**insuffisance des données** disponibles sur la substance pour caractériser le danger de la substance ou de **doute sur le caractère néfaste de l'effet**. Dans ce cas, une veille bibliographique sera menée par l'Anses sur ces substances en vue de remplacer les VTi par des VTR si de nouvelles données le permettent ;
2. en cas de **contraintes de temps et/ou de ressources**. Dans ce cas, la VTi serait élaborée au mieux dans le temps imparti afin de répondre aux impératifs d'action des décideurs, puis un travail complémentaire sera le cas échéant réalisé afin de proposer une VTR.

Sur la base de l'approche OMS/IPCS proposant une démarche par étapes pour l'évaluation des risques sanitaires dont la première étape consiste en une évaluation préliminaire (*screening*), la VTi pourra être utilisée pour écarter un risque dans une approche d'évaluation de risque de premier niveau, conservatrice (OMS-IPCS, 2010).

A la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifiques qui ont justifié sa construction. Les conditions d'application devront donc être clairement explicitées pour chacune des VTi proposées. Comme pour les VTR, l'utilisation et l'interprétation des VTi devront obligatoirement tenir compte de la voie d'exposition, de la durée d'exposition, de la période d'exposition, du type d'effet auquel elle est associée et de la population cible pour laquelle elle destinée. Le mode de construction des VTi dépend des données disponibles sur les mécanismes d'action biologique des substances et d'hypothèses communément admises. On distingue ainsi des VTi à seuil de dose et des VTi sans seuil de dose. Une VTi est élaborée en suivant les mêmes étapes de construction qu'une VTR.

Les VTi ne seront pas publiées sur le site internet de l'Anses indépendamment des évaluations du risque simplifiée qui auront justifié leur élaboration.

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (appelé ci-après CES « Substances »). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre juin 2015 et février 2017. Ils ont été adoptés par le CES « Substances » réuni le 23 février 2017.

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Acide perfluorobutanoïque (PFBA) - CAS n°375-22-4

- Toxicocinétique

Au regard des T_{max}^1 et des biodisponibilités calculées dans des expérimentations par voie orale chez le rat et la souris, l'absorption du PFBA semble à la fois rapide et relativement complète.

Suite à une exposition par voie orale, les faibles valeurs des volumes de distribution indiquent que le PFBA est très peu distribué dans les tissus. L'ensemble des données converge vers une élimination rapide du PFBA. Chez toutes les espèces étudiées (rat, souris, singe), l'urine est la voie d'excrétion principale. L'élimination *via* les fèces est quant à elle négligeable.

- Toxicité

A ce jour, trois études animales de toxicité par exposition répétée (28 jours, 90 jours, et toxicité sur le développement) sont disponibles pour évaluer ce composé. Elles ont notamment mis en évidence des effets sur la thyroïde, sur le développement, et sur le foie.

Concernant les effets sur la thyroïde, dans les études 28 jours et 90 jours de Butenhoff *et al.* (2012), est observée, en plus d'une augmentation du poids absolu de la thyroïde, une diminution des taux sériques de T4 totale et de T4 libre (sans modification des taux de TSH²).

Concernant les effets sur le développement, un retard d'ouverture des yeux statistiquement significatif mais modéré est observé, avec une relation dose réponse peu robuste.

Concernant les effets hépatiques, une augmentation du poids absolu (+ 45% dans l'étude 28 jours, et + 23% dans l'étude 90 jours, aux plus fortes doses) et relatif du foie est observée dans les deux études de Butenhoff *et al.* (2012), associée à des hypertrophies hépatocellulaires (uniquement minimales dans l'étude 28 jours, minimales à légères dans l'étude 90 jours). Dans l'étude 28 jours et l'étude sur le développement, une diminution statistiquement significative du cholestérol est

¹ Tmax : temps d'atteinte de la concentration maximale

² TSH : Thyréostimuline

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

également observée. À l'exception de cette diminution du cholestérol, toutes les valeurs des paramètres biochimiques mesurés sont dans la gamme de la normalité, c'est-à-dire usuellement observées chez les rats Sprague-Dawley. Elles ne présentent donc pas de pertinence toxicologique. Dans les deux études de toxicité répétée, les auteurs ont également mesuré les niveaux hépatiques de transcrits d'ARNm d'intérêt. Un certain nombre de ces transcrits (Acox, CYP4A1...), marqueurs d'une activation de PPAR α ³, augmente. Est également observée une augmentation des niveaux du CYP2B2, marqueur de l'activation de CAR⁴. Enfin, une diminution du niveau hépatique du CYP1A1 est également observée, suggérant une diminution de l'activité de l'AhR⁵.

- Construction
 - Choix de l'effet critique
 - **Effets thyroïdiens**

Le CES ne considère pas pertinent de construire une VTR basée sur les modifications de concentrations hormonales mentionnées plus haut, les auteurs eux-mêmes émettant un doute sur la fiabilité des résultats obtenus (problème dans la réalisation des mesures).

▪ **Effets sur le développement**

Les auteurs n'ont pas détaillé leur méthodologie pour évaluer le retard d'ouverture des yeux. De plus, celui-ci n'est pas corroboré par d'autres critères de retards de développement (comme par exemple un retard de sortie des incisives). Le CES ne considère pas pertinent de construire une VTR basée sur ces modifications.

▪ **Effets hépatiques**

Compte tenu des différences de mécanisme d'action et des conséquences de l'activation des PPAR α entre l'Homme et les rongeurs, établis sur la base de souris au PPAR α humanisé, cet effet n'est pas jugé transposable à l'Homme (Hall *et al.*, 2012). En conséquence, les modifications des transcrits relevant d'une activation des PPAR α ne peuvent donc pas soutenir l'élaboration d'une valeur de référence sur des effets hépatiques (Hall *et al.*, 2012). De même que pour PPAR α , il semble exister de fortes différences entre le CAR murin et humain, que ce soit au niveau de ses ligands ou des réponses médierées par ce récepteur, la société européenne de pathologie toxicologique (ESTP) considérant même leur activation comme un effet non-néfaste (Hall *et al.*, 2012). En particulier, la réponse concernant la lipogenèse semble différente entre l'Homme et les rongeurs. L'extrapolation à l'Homme de ces observations faites sur un modèle rongeur semble donc discutable dans l'objectif de les retenir comme effet critique (Lynch *et al.*, 2014 ; Yang *et al.*, 2013 ; Hall *et al.*, 2012).

Selon les documents de l'Agence américaine de protection de l'environnement (U.S. EPA) (2002) et de l'ESTP (Hall *et al.*, 2012), lors d'une hypertrophie hépatocytaire, en l'absence de modifications histologiques, des preuves de dommages hépatocytaires caractérisés par une modification dose dépendante, biologiquement significative et cohérente d'au moins deux paramètres hépatiques sont nécessaires pour caractériser un effet néfaste pour le foie. Ces

³ PPAR α : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha. Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes

⁴ CAR : Constitutive Androstane Receptor. Récepteur constitutif des androstanes

⁵ AhR : Aryl Hydrocarbon Receptor. Récepteur aux hydrocarbures aromatiques

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

conditions ne sont donc pas remplies dans le cas présent. Selon ces critères, les effets hépatiques ne devraient donc pas être considérés comme néfastes.

Néanmoins, bien que pris indépendamment les uns des autres, aucun ne soit suffisant pour construire une VTR (ampleur de la réponse) ou soit totalement transposable à l'Homme, de nombreux effets (hypertrophie et signes fonctionnels) liés aux métabolismes hépatique et lipidique sont observés suite à une exposition au PFBA. Par ailleurs, même s'il s'agit d'une étude mécanistique, des nécroses hépatiques minimales à légères ont été observées, en plus d'hypertrophies, chez les souris mâles de type sauvage exposées 28 jours au PFBA dans l'étude de Foreman *et al.* (2009). Enfin, il apparaît également nécessaire de prendre en compte dans cette analyse les connaissances existantes sur l'ensemble de la famille des perfluorés, et notamment les deux composés les plus étudiés de cette famille, à savoir le PFOS et le PFOA. Une toxicité hépatique clairement établie pour ces deux composés, allant jusqu'à l'apparition d'adénomes hépatocytaires chez l'animal, ne peut pas être exclue chez l'Homme (EFSA, 2008 ; U.S. EPA, 2016a, 2016b).

Au regard de tous ces éléments, le CES a décidé de retenir les effets hépatiques comme effet critique. Considérant les doutes existants sur le choix de l'effet critique et son caractère néfaste, le choix a été fait de construire une VTI pour le PFBA.

- Choix de l'étude clé

L'étude subchronique (90 jours), ayant la modalité d'exposition la plus longue parmi les études disponibles sur ce composé, a été retenue pour le choix du point de départ (Butenhoff *et al.* 2012).

- Choix de la dose critique

Au regard de l'ensemble des effets apparaissant à 30 mg/kg/j dans cette étude (augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif du foie, hypertrophie hépatocellulaire, diminution du transcript d'ARNm marqueur de l'AhR, ...), cette dose a été considérée comme le LOAEL⁶. Le NOAEL⁷, dose directement inférieure dans l'étude de 6 mg/kg/j est retenue comme dose critique.

- Ajustements

Dans le but de réduire le degré d'incertitude due à la variabilité inter-espèce lors de la détermination d'une dose équivalente humaine (HED), un ajustement allométrique a été réalisé, selon l'équation suivante :

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

$$\text{NOAEL}_{\text{HED}} = 6,0 \text{mg / kg / j} \times \left(\frac{0,523 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{1/4} = 1,764 \text{mg / kg / j}$$

- Choix des facteurs d'incertitude

⁶ LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

⁷ NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

Le calcul de la VTI à partir du NOAEL_{HED} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015a) :

- Variabilité inter-espèces (UF_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 résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5.

- Variabilité interindividuelle (UF_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 (UF_S) : 3

Il s'agit d'une étude subchronique, les animaux ayant été exposés 90 jours. Pour prendre en compte d'éventuels effets survenant à des doses plus faibles après des expositions plus longues, il a été considéré pertinent d'appliquer un UF_S de 3.

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL ou d'un NOAEL (UF_{B/L}) : 1

La construction de la VTI est basée ici sur un NOAEL, ce facteur ne s'applique pas.

- Insuffisance des données (UF_D) : 1

Les trois études animales de toxicité par exposition répétée (28 jours, 90 jours, et toxicité sur le développement) disponibles sur le PFBA sont suffisantes pour évaluer la toxicité du composé.

Un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTI du PFBA.

- Proposition de VTI chronique par ingestion

$$VTi = \frac{1,764 \text{ mg/kg/j}}{75} = 0,0235 \cong 0,024 \text{ mg/kg/j}$$

■ Acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS) - CAS n°355-46-4

- Toxicocinétique

Aucune donnée sur la toxicocinétique du PFHxS n'est disponible.

- Toxicité

De nombreuses études chez l'Homme sont disponibles pour évaluer la toxicité du PFHxS, mais ne permettent pas de dériver de VTR. De plus, à ce jour seule une étude de toxicité par doses répétées combinée avec un test de toxicité sur la reproduction et le développement (OCDE 422) permet d'évaluer ce composé (Butenhoff *et al.*, 2009). Elle a notamment mis en évidence des effets sur la thyroïde et le foie.

Concernant les effets sur la thyroïde, une augmentation des hypertrophies/hyperplasies thyroïdiennes est observée.

Concernant les effets hépatiques, une augmentation du poids absolu et relatif du foie aux deux plus fortes doses (+ 20% et 56% pour le poids absolu, pas de données pour les poids relatifs) associée à des hypertrophies hépatocellulaires (9/10 rats, 8 minimales, 1 légère à 3 mg/kg/j et 10/10 rats, 4 minimales, 5 légères et 1 moyenne à 10 mg/kg/j) est observée. Une augmentation statistiquement significative de la phosphatase alcaline (ALP) (+ 37%) est observée à 10 mg/kg/j.

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

Une augmentation statistiquement significative de l'albumine (5%) et du ratio albumine/globuline (19%), ainsi qu'une diminution du cholestérol (- 42%) et des triglycérides (- 68%) sont également observées à la plus forte dose, bien que la signification toxicologique de ces modifications soit discutable.

- Construction

- Choix de l'effet critique

- **Effets thyroïdiens**

Selon les auteurs, l'augmentation des hypertrophies/hyperplasies serait la conséquence de l'hypertrophie hépatique. L'absence de test statistique et de dosages hormonaux ne permet pas d'étayer cet argument mécanistique. Sans confirmation du mécanisme d'action, l'hypertrophie thyroïdienne apparaît trop peu robuste pour pouvoir construire une valeur de référence.

- **Effets hépatiques**

Selon les documents de l'U.S. EPA (2002) et de l'ESTP (Hall *et al.* 2012), lors d'une hypertrophie hépatocytaire, en l'absence de modifications histologiques, des preuves de dommages hépatocytaires caractérisés par une modification dose dépendante, biologiquement significative et cohérente d'au moins deux paramètres hépatiques sont nécessaires pour caractériser un effet néfaste sur le foie. Ces conditions ne sont donc pas remplies dans le cas présent. Selon ces critères, les effets hépatiques ne devraient donc pas être considérés comme néfastes.

Néanmoins, bien que pris indépendamment les uns des autres, aucun ne soit suffisant pour construire une VTR (ampleur de la réponse) ou soit totalement transposable à l'Homme, de nombreux effets (hypertrophie et signes fonctionnels) liés aux métabolismes hépatique et lipidique sont observés suite à une exposition au PFHxS. Par ailleurs, il apparaît également nécessaire de prendre en compte dans cette analyse les connaissances existantes sur l'ensemble de la famille des perfluorés, et notamment les deux composés les plus étudiés de cette famille, à savoir le PFOS et le PFOA. Une toxicité hépatique clairement établie pour ces deux composés, allant jusqu'à l'apparition d'adénomes hépatocytaires chez l'animal, ne peut pas être exclue chez l'Homme (EFSA, 2008 ; U.S. EPA, 2016a, 2016b).

Au regard de tous ces éléments, le CES a décidé de retenir les effets hépatiques comme effet critique. Considérant les doutes existant sur le choix de l'effet critique et son caractère néfaste, le choix a été fait de construire une VTi pour le PFHxS.

- Choix de l'étude clé

Une seule étude expérimentale est disponible pour la construction d'une VTi (Butenhoff *et al.*, 2009). Elle suit les lignes directrices OCDE 422 (Étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement), et a donc été retenue comme étude clé.

- Choix de la dose critique

Au regard de l'ensemble des effets apparaissant à 3 mg/kg/j dans cette étude (augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif du foie, hypertrophie hépatocellulaire chez 9 rats sur 10), cette dose a été considérée comme le LOAEL.

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

Le NOAEL, dose directement inférieure dans l'étude de 1 mg/kg/j est donc retenue comme dose critique.

- Ajustements

Dans le but de réduire la valeur de l'incertitude due à la variabilité inter-espèce lors de la détermination d'une dose équivalente humaine, un ajustement allométrique a été réalisé, selon l'équation suivante :

$$\text{Dose équivalente humaine} = \text{Dose animal} \times \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids Homme}} \right)^{1/4}$$
$$\text{NOAEL}_{\text{HED}} = 1,0 \text{ mg / kg / j} \times \left(\frac{0,490 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{1/4} = 0,289 \text{ mg / kg / j}$$

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTI à partir du NOAEL_{HED} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015a) :

- Variabilité inter-espèces (UF_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 résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5.

- Variabilité interindividuelle (UF_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 (UF_S) : 3

Dans l'étude de Butenhoff *et al.* (2009), les rats mâles ont été exposés au minimum 42 jours. En conséquence, il a été considéré pertinent d'appliquer un UF_S de 3.

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL ou d'un NOAEL (UF_{B/L}) : 1

La construction de la VTI est basée ici sur un NOAEL, donc un UF_{B/L} spécifique n'est pas nécessaire.

- Insuffisance des données (UF_D) : 1

Une seule étude expérimentale est disponible pour évaluer la toxicité du PFHxS, mais elle combine la toxicité par doses répétées et la reproduction/toxicité développementale. De plus, de nombreuses études chez l'Homme sont disponibles sur ce composé. En conséquence, le CES a considéré qu'un UF_D n'était pas nécessaire.

Un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTI du PFHxS.

- Proposition de VTI chronique par ingestion

$$VTI = \frac{0,289 \text{ mg/kg/j}}{75} = 0,0038 \cong 0,004 \text{ mg/kg/j}$$

- Acide perfluorobutane sulfonique (PFBS) - CAS n°375-73-5

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

- Toxicocinétique

Par voie orale, les valeurs de T_{max} suggèrent une absorption rapide du PFBS.

Le calcul des biodisponibilités chez les mâles et les femelles à partir des données disponibles ne permettent cependant pas de conclure quant à l'importance de l'absorption du PFBS par voie orale chez les rats.

Que ce soit chez les singes ou les rats, les demi-vies d'élimination séries rapportées dans les études disponibles indiquent que le métabolisme du PFBS chez les mâles semble plus faible que chez les femelles.

L'urine est la voie majeure d'élimination du composé, que ce soit par voie orale ou par voie intraveineuse. De plus, cette élimination est rapide.

- Toxicité

A ce jour, deux études animales de toxicité par exposition répétée (90 jours et 2-générations) permettent d'évaluer ce composé. Elles ont notamment mis en évidence des effets rénaux et hépatiques. Les effets rénaux sont les plus reproductibles dans les études disponibles : une hyperplasie tubulaire est en effet observée dans l'étude 90 jours disponible et dans l'étude deux générations, à la fois chez les parents et chez les petits de la génération F1 (Lieder *et al.*, 2009a, 2009b).

- Construction

- Choix de l'effet critique

Le CES a donc retenu les effets sur le rein comme effet critique. Le CES souligne que ce choix protégera des effets potentiels observés au niveau hépatique.

- Choix de l'étude clé

Bien que l'hyperplasie tubulaire soit également observée dans l'étude par exposition subchronique (Lieder *et al.*, 2009a), l'étude clé retenue est l'étude deux générations (pour les effets observés chez la génération F0) (Lieder *et al.*, 2009b). Les effets rénaux sont plus détaillés par les auteurs dans cette dernière.

- Choix de la dose critique

Les données expérimentales établies sur l'hyperplasie tubulaire ont pu être modélisées à l'aide du logiciel Proast afin d'établir une Benchmark dose (BMD). Il est à noter que seuls les résultats aux deux plus fortes doses étaient fournis par les auteurs de la publication, et ont donc pu être utilisés pour la modélisation.

L'objectif de la démarche est d'estimer la concentration correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin, appelé Benchmark Response (BMR). Ce BMR correspond à un excès de risque de 10%, recommandé par l'Anses et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) pour les données quantales (EFSA, 2017).

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

Dans le cas du PFBS, les données chez les femelles ont été choisies, celles-ci apparaissant plus sensibles pour cet effet.

Les valeurs retenues sont les suivantes :

$$BMD_{10\%} : 40,6 \text{ mg/kg/j}$$

$$BMD_{10\%L_{95\%}} : 24 \text{ mg/kg/j}$$

- Ajustements

Dans le but de réduire la valeur de l'incertitude due à la variabilité inter-espèce lors de la détermination d'une dose équivalente humaine, un ajustement allométrique a été réalisé, selon l'équation suivante :

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

$$BMD_{10\%L_{95\% HED}} = 24 \text{ mg/kg/j} \times \left(\frac{0,285 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{1/4} = 6,06 \text{ mg/kg/j}$$

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la $BMD_{10\%L_{95\% HED}}$ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015a) :

- Variabilité inter-espèces (UF_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 résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5.

- Variabilité interindividuelle (UF_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 (UF_S) : 3

L'étude clé retenu étant une étude 2-générations où les animaux ont été exposés 70 jours, et aucune étude par exposition chronique n'étant disponible, il a été décidé d'appliquer un UF_S de 3.

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL ou d'un NOAEL ($UF_{B/L}$) : 1

La construction de la VTR est basée ici sur une BMDL, ce facteur ne s'applique pas.

- Insuffisance des données (UF_D) : 1

Les données toxicologiques disponibles sur le PFBS sont jugées suffisantes pour évaluer la toxicité du composé.

Un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTR du PFBS.

- Proposition de VTR chronique par ingestion

$$VTR = \frac{6,06 \text{ mg/kg/j}}{75} = 0,081 \cong 0,08 \text{ mg/kg/j}$$

- Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR chronique par voie orale en se basant sur les critères suivants :

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

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

Moyen : les données toxicologiques sont globalement suffisantes pour évaluer ce composé. Cependant, la plupart des études disponibles, bien que de bonne qualité, ont été produites par le groupe de Butenhoff et collaborateurs (Bijland *et al.*, 2011, Lieder *et al.*, 2009a & b, Olsen *et al.*, 2009).

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

Moyen : l'hyperplasie tubulaire est un effet observé dans toutes les études ayant évalué la toxicité générale de ce composé. Néanmoins, cet effet est généralement peu discuté par les auteurs.

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

Fort : il s'agit d'une étude bien détaillée qui suit les lignes directrices OCDE et les bonnes pratiques de laboratoire.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique :

Moyen : une BMD a pu être construite, mais uniquement sur deux doses. Les résultats aux deux plus faibles doses n'ont en effet pas été présentés par les auteurs.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **moyen**.

■ Acide perfluorohexanoïque (PFHxA) - CAS n° 307-24-4

- Toxicocinétique

Suite à une exposition par voie orale, l'absorption du PFHxA semble rapide, avec un T_{max} d'environ 1 heure.

Concernant la distribution systémique du PFHxA, une étude par voie intraveineuse semble montrer des différences entre mâles et femelles, avec une demi-vie sérique plus importante chez les mâles. L'étude par voie orale, cependant, ne rapporte pas une telle différence entre mâles et femelles.

Que ce soit après administration par voie orale ou par voie intraveineuse, le PFHxA est excrété rapidement, et majoritairement dans l'urine.

- Toxicité

Les études disponibles sur le PFHxA ont mis en évidences différents effets, notamment aux niveaux hépatique et rénal.

Au niveau hépatique, une augmentation du poids absolu et relatif du foie associée à une hypertrophie hépatocellulaire et une augmentation statistiquement significative des aspartate aminotransférases (ASAT) et alanine aminotransférases (ALAT) sont observées dans les deux études par exposition subchronique disponibles.

Concernant les effets sur le rein, l'étude par exposition chronique montre une nécrose papillaire et une dégénérescence tubulaire chez les femelles à 200 mg/kg/j (Klaunig *et al.*, 2015). Ces lésions sont associées à une augmentation statistiquement significative du volume urinaire et une diminution statistiquement significative de la gravité spécifique à la même dose chez les femelles à 26 semaines de traitement.

- Construction

- Choix de l'effet critique

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

▪ Effets hépatiques

Selon l'U.S. EPA (2002), les ALAT et les ASAT doivent être augmentées au minimum d'un facteur 2 ou 3 pour être considérées pertinentes, ce qui n'est pas le cas dans ces deux études. De plus, l'étude par exposition chronique ne montre pas d'augmentation de ces deux paramètres.

▪ Effets rénaux

Au regard de la sévérité des lésions observées au niveau rénal (nécrose papillaire et dégénérescence tubulaire), le CES a décidé de les retenir comme effet critique. Le CES souligne que ce choix protégera des potentiels effets observés au niveau hépatique.

- Choix de l'étude clé

L'étude clé retenue est l'étude de Klaunig *et al.* (2015), la seule étude disponible pour une exposition chronique (2 ans). Il s'agit d'une étude d'assez bonne qualité, mais qui ne suit pas les lignes directrices de l'OCDE. Il est important de noter qu'un nombre important d'animaux sont également morts avant la fin de l'étude, indépendamment des effets toxiques de la substance.

- Choix de la dose critique

Du fait de l'absence de relation dose-réponse (effet apparaissant à la plus forte dose), une BMD n'a pas pu être construite. En conséquence, le NOAEL est la dose directement inférieure au LOAEL identifié, à savoir 200 mg/kg/j. Le NOAEL est donc de 30 mg/kg/j.

- Ajustements

Dans le but de réduire la valeur de l'incertitude due à la variabilité inter-espèce lors de la détermination d'une dose équivalente humaine, un ajustement allométrique a été réalisé, selon l'équation suivante :

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

$$\text{NOAEL}_{\text{HED}} = 30 \text{ mg/kg/j} \times \left(\frac{0,338 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{1/4} = 7,91 \text{ mg/kg/j}$$

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir du NOAEL_{HED} a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015a) :

- Variabilité inter-espèces (UF_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 résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5.

- Variabilité interindividuelle (UF_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 (UF_S) : 1

L'étude clé retenue étant une étude chronique, un UF_S n'est pas nécessaire.

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL ou d'un NOAEL (UF_{B/L}) : 1

La construction de la VTR est basée ici sur un NOAEL, ce facteur ne s'applique pas.

- Insuffisance des données (UF_D) : 1

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

Les données toxicologiques disponibles sur le PFHxA sont suffisantes pour évaluer la toxicité du composé. Un UF_D n'est donc pas nécessaire.

Un facteur d'incertitude global de 25 est donc utilisé pour la construction de la VTR du PFHxA.

- Proposition de VTR chronique par ingestion

$$VTR = \frac{7,91 \text{ mg/kg/j}}{25} = 0,316 \cong 0,32 \text{ mg/kg/j}$$

- Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR chronique par voie orale en se basant sur les critères suivants :

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

Fort : les données toxicologiques sont suffisantes pour évaluer ce composé. Les études disponibles sont de bonne qualité.

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

Moyen : c'est un effet suffisamment robuste pour construire une VTR. Il n'est cependant retrouvé que chez les femelles, à la plus forte dose, sans relation dose réponse identifiable.

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

Moyen : il s'agit d'une étude bien détaillée mais qui ne suit pas les lignes directrices et ne précise pas le respect des bonnes pratiques de laboratoire. Le nombre d'animaux par dose est important. Les écarts entre les doses de l'essai sont cependant assez élevés, et un nombre important d'animaux sont morts au cours de l'étude.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique :

Moyen : aucune relation dose réponse n'est identifiable. Une BMD n'a pas pu être construite, mais un NOAEL a pu être identifié.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **moyen**.

Les rapports ont été validés à l'unanimité par les experts présents (16 experts présents).

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 « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » qui portent sur l'élaboration de valeurs référence par voie orale pour les 4 perfluorés évalués.

Concernant le PFBA et le PFHxS, considérant les doutes existant sur le choix de l'effet critique et son caractère néfaste, le choix a été fait de construire une Valeur Toxicologique Indicative (VTi).

Une VTi est construite par l'Anses lorsque toutes les conditions nécessaires à la construction d'une VTR ne sont pas réunies (insuffisance des données, doute sur le caractère néfaste de l'effet et/ou contraintes de temps et/ou de ressources). Cette approche pragmatique vise à répondre de façon transitoire à l'objectif de l'évaluation des risques sanitaires dans l'attente de données

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

qualitatives et/ou quantitatives suffisantes, et peut donc contribuer à répondre aux attentes des gestionnaires de risque en présence de situations d'exposition documentées. Cette VTi ne peut être utilisée que pour répondre à une situation et un contexte spécifiques qui ont justifié sa construction.

PFBA :

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur de référence
Effets hépatiques Butenhoff <i>et al.</i> , 2012	NOAEL = 6 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED} = 1,764 mg/kg/j	75 UF _A : 2,5 UF _D : 1 UF _H : 10 UF _L : 1 UF _S : 3	VTi = 0,024 mg/kg/j

PFHxS :

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur de référence
Effets hépatiques Butenhoff <i>et al.</i> , 2009	NOAEL = 1 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED} = 0,289 mg/kg/j	75 UF _A : 2,5 UF _D : 1 UF _H : 10 UF _L : 1 UF _S : 3	VTi = 0,004 mg/kg/j

Pour le PFBS et le PFHxA, des VTR ont été construites :

PFBS :

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur de référence
Effets rénaux (Hyperplasie tubulaire) Lieder <i>et al.</i> , 2009b	BMD _{10%L_{95%}} = 24 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique</u> : BMD _{10%L_{95% HED}} = 6,06 mg/kg/j	75 UF _A : 2,5 UF _D : 1 UF _H : 10 UF _L : 1 UF _S : 3	VTR = 0,08 mg/kg/j Niveau de confiance Moyen

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

PFHxA :

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur de référence
Effets rénaux (Nécrose papillaire et dégénérescence tubulaire) Klaunig <i>et al.</i> , 2015	NOAEL = 30 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique :</u> NOAEL _{HED} = 7,91 mg/kg/j	25 UF _A : 2,5 UF _D : 1 UF _H : 10 UF _L : 1 UF _S : 1	VTR = 0,32 mg/kg/j Niveau de confiance Moyen

Dr Roger GENET

Avis de l'Anses

Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »

MOTS-CLÉS

Valeur toxicologique de référence, VTR, Voie orale, chronique, Valeur Toxicologique Indicative, VTi, Acide perfluorobutanoïque, PFBA, Acide perfluorobutane sulfonique, PFBS, Acide perfluorohexanoïque, PFHxA, Acide perfluorohexane sulfonique, PFHxS
Toxicological reference value, TRV, Perfluorobutyrate, Perfluorobutane sulfonate, Perfluorohexanoic acid, Perfluorohexane sulfonate, oral route, chronic

BIBLIOGRAPHIE

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), (2015a) Valeurs toxicologiques de référence (VTR), Guide d'élaboration de VTR.

Anses, (2015b). RAPPORT de l'Anses sur les perfluorés. TOME 1: Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des perfluorés ; TOME 2: Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des perfluorés ; TOME 3: Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des perfluorés.

Butenhoff J.L., Chang S.-C., Ehresman D. J., York R.G., (2009) Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Reproductive Toxicology* 27 pp 331–341

Butenhoff J L., Bjorkb J A., Chang S-C, Ehresman D J., Parker G A., Das K, Lau C, Lieder P H., van Otterdijke F M., Wallace K B. (2012) Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: Twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies. *Reproductive Toxicology* 33, 513–530

Chengelis C. P., Kirkpatrick J. B., Radovsky A., Shinohar M. (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* 27 342–351.

European Food Safety Authority (EFSA) (2008) Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain (Question No EFSA-Q-2004-163). The EFSA Journal 653, 1-131

EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen KH, More S, Mortensen A, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rychen G, Silano V, Solecki R, Turck D, Aerts M, Bodin L, Davis A, Edler L, Gundert-Remy U, Sand S, Slob W, Bottex B, Abrahantes JC, Marques DC, Kass G and Schlatter JR, 2017. Update: Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 2017;15(1):4658, 41 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4658

Foreman J E., Chang S-C, Ehresman D J., Butenhoff J L., Anderson C R., Palkar P S., Kang B-H, Gonzalez F J., Peters J M. (2009). Differential Hepatic Effects of Perfluorobutyrate Mediated by Mouse and Human PPAR- α . *Toxicological Sciences* 110(1), 204–211

Hall AP., Elcombe CR., Foster JR., Harada T., Kaufmann W., Knippel A., Kuttler K., Malarkey DE., Maronpot RR., Nishikawa A., Nolte T., Schulte A., Strauss V., York MJ. (2012) Liver Hypertrophy:

Avis de l'Anses

**Saisines n° « 2015-SA-0127; 2015-SA-0128 ;
2015-SA-0129 ; 2015-SA-0130 »**

A Review of Adaptive (Adverse and Non-adverse) Changes - Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. *Toxicologic Pathology*, 40: 971-994.

Klaunig J. E., Shinohara M., Iwai H., Chengelis C. P., Kirkpatrick J. B., Wang Z. And Bruner R. H. (2015). Evaluation of the Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Perfluorohexanoic Acid (PFHxA) in Sprague-Dawley Rats. *Toxicologic Pathology*, 43: 209-220.

Lieder P.H., Chang S-C., York R.G., Butenhoff J.L. (2009a) Toxicological evaluation of potassium perfluorobutanesulfonate in a 90-day oral gavage study with Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 255; pp 45–52

Lieder P.H., York R.G., Hakes D.C., Chang S-C., Butenhoff J.L. (2009b) A two-generation oral gavage reproduction study with potassium perfluorobutanesulfonate (K+PFBS) in Sprague Dawley rats. *Toxicology* 259; pp 33–45

Lynch C., Pan Y., Li L., Heyward S., Moeller T., Swaan PW., Wang H. (2014) Activation of the Constitutive Androstane Receptor Inhibits Gluconeogenesis without Affecting Lipogenesis or Fatty Acid Synthesis in Human Hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* ; 279(1): 33–42

Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2010) WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards. IPCS harmonization project document no. 8. (OMS, Genève) 87p.

United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) (2002) Hepatocellular hypertrophy. HED guidance document #G2002.01. Technical Report.

U.S. EPA (2016a) Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). EPA Document Number: 822-R-16-003

U.S. EPA (2016b) Health Effects Support Document for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS). EPA Document Number: 822-R-16-002

Yang H., Wang H. (2014) Signaling control of the constitutive androstane receptor (CAR). *Protein Cell*, 5(2):113–123

Connaitre, évaluer, protéger

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Elaboration de VTR chronique par voie orale pour l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS)
(CAS n°375-73-5)

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

Saisine « 2015-SA-0130 »
Saisine liée « 2009-SA-0331 »

RAPPORT

d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé

« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

Février 2017

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, acide perfluorobutane sulfonique, PFBS, chronique, voie orale

Toxicological reference value, TRV, Perfluorobutane sulfonate, oral route, chronic

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, 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.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » – 11 juin 2015, 14 janvier, 10 mars, 12 mai, 15 septembre, 20 octobre 2016, 9 décembre 2016, et 23 février 2017

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISASSI – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au CEA, Centre de Cadarache. Docteur es science – Toxicologie « *in vitro* », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Pharmacien toxicologue, ERT, retraité de l'INRS

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

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

RAPPORTEURS

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projets scientifiques – Anses

Mme Pauline GUILLOU – Chargée de projets scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Pauline GUILLOU – Chargée de projets scientifiques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures	9
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	10
1.1 Contexte.....	10
1.2 Objet de la saisine.....	10
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	11
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt	11
2 Informations générales.....	12
2.1 Identification de la substance	12
2.2 Propriétés physico-chimiques	12
3 Synthèse des données toxicologiques	13
3.1 Toxicocinétique.....	13
3.1.1 Absorption	13
3.1.2 Distribution	13
3.1.3 Métabolisme.....	14
3.1.4 Excrétion	14
3.2 Toxicité aigue	14
3.3 Irritation	14
3.4 Sensibilisation.....	15
3.5 Toxicité subchronique et chronique	15
3.5.1 Données chez l'Homme.....	15
3.5.2 Données chez l'animal.....	15
3.5.2.1 Effets rénaux	15
3.5.2.2 Effets hépatiques.....	16
3.5.2.3 Effets hématologiques et biochimiques	16
3.5.2.4 Autres effets	17
3.6 Effets sur la reproduction et le développement	17
3.6.1 Données chez l'Homme.....	17
3.6.2 Données chez l'animal.....	17

3.7 Génotoxicité	19
3.8 Cancérogénicité	19
3.9 Mécanismes d'action	19
3.10 Populations sensibles	19
4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence	20
5 Proposition de VTR chronique par inhalation.....	21
5.1 Choix de l'effet critique.....	21
5.2 Analyse des VTR existantes.....	21
5.3 Construction de VTR.....	21
5.3.1 Choix de l'étude clé.....	21
5.3.2 Choix de la dose critique.....	21
5.3.3 Ajustement allométrique	22
5.3.4 Choix des facteurs d'incertitude.....	23
5.3.5 Proposition de VTR chronique par ingestion	23
5.3.6 Niveau de confiance	23
6 Conclusions du CES.....	25
7 Bibliographie.....	26

Sigles et abréviations

Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMR	Benchmark Response
CES	Comité d'Experts Spécialisé
CETP	Cholesteryl ester transfer protein (protéine de transfert des esters de cholestérol)
DL ₅₀	Dose Létale 50
EFSA	European Food Safety Authority (= Autorité Européenne de Sécurité des Aliments)
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterol
HED	Human Equivalent Dose (= Dose équivalente humaine)
LD	Lactation Day (= Jour de lactation)
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
PFBA	Acide perfluorobutanoïque
PFBS	Acide perfluorobutane sulfonique
PFHxA	Acide perfluorohexanoïque
PFHxS	Acide perfluorohexane sulfonique
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Sulfonate de perfluorooctane
UF	Uncertainty Factor (= Facteur d'incertitude)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF _D	Facteur d'incertitude au manque de données
UF _H	Facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _L	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
UF _s	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
VLDL-TG	Very-Low-Density Lipoprotein-bound Triglycerides
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance	12
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques.....	12
Tableau 3 : Pourcentages de la dose (orale ou intraveineuse) de PFBS dans les urines et les fèces chez des rats Sprague-Dawley	14
Tableau 4 : incidence et sévérité des observations histologiques (à LD22 chez les femelles, à la fin de la cohabitation chez les mâles) du rein chez la génération P (30 rats/sexe)	15
Tableau 5 : incidence et sévérité des observations histologiques du foie chez la génération P	16
Tableau 6 : incidence et sévérité des observations histologiques chez la génération F1	17
Tableau 7 : Jours en diestrus chez les femelles de la génération F1	18
Tableau 8 : Age des mâles de la génération F1 à la séparation préputiale	18
Tableau 9 : VTR chronique par voie orale pour le PFBS	25

Liste des figures

Figure 1 : Modélisation benchmark dose.....	22
---	----

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). 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 l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. 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 seuil de dose (Anses, 2015a).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

1.2 Objet de la saisine

Ce travail fait suite aux travaux de l'Agence sur les perfluorés ayant donné lieu à un rapport publié en 2015 (Anses, 2015b), réalisé dans le cadre de la saisine de la Direction générale de la santé de juin 2009 relative aux substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) (Saisine «n° 2009-SA-0331»).

Parmi l'ensemble de ces molécules, ce rapport a permis de mettre en évidence 4 perfluorés prioritaires : l'acide perfluorobutanoïque (PFBA), l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS), l'acide perfluorohexanoïque (PFHxA) et le sulfonate de perfluorohexane (PFHxS). Cette sélection s'est faite selon plusieurs critères dont le statut réglementaire (REACH et réglementation sectorielle), le corpus de données disponibles pour chacun des composés, l'utilisation et l'évolution de l'utilisation

des composés, les valeurs de référence déjà disponibles etc... Ces 4 perfluorés ont donc fait l'objet de travaux distincts dans l'objectif de leur attribuer des VTR.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par les rapporteurs tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

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) »

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

Tableau 1 : Identification de la substance

Nom	Acide perfluorobutane sulfonique
Numéro CAS	375-73-5
Numéro EINECS	206-793-1
Synonymes	PFBS
Formule	$C_4HF_9O_3S$

2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques

Forme physique	/
Masse molaire	300,1
Facteur de conversion à 25°C / 101 kPa	$1 \text{ ppm} = 12,48 \text{ mg.m}^{-3}$ $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,08 \text{ ppm}$
T° ébullition	211°C

3 Synthèse des données toxicologiques

3.1 Toxicocinétique

3.1.1 Absorption

Une étude a exposé 3 rats Sprague Dawley par sexe à une dose unique de 30 mg/kg/j de PFBS par voie orale ou par voie intraveineuse (Olsen *et al.*, 2009).

Par voie orale, le T_{max} est relativement similaire entre les deux sexes : 0,33h pour les femelles et 0,42h pour les mâles. Ces valeurs suggèrent une absorption par voie orale rapide du PFBS.

Le calcul des biodisponibilités chez les mâles et les femelles à partir des données de l'étude (respectivement 55% et 130%) ne permettent pas de conclure quand l'importance de l'absorption du PFBS par voie orale chez les rats.

3.1.2 Distribution

Dans une publication de Chengelis *et al.* (2009), 3 singes/sexe ont été exposés à 10 mg/kg/j de PFBS par voie intraveineuse.

La demi-vie d'élimination sérique calculée est de 8,1 h chez les femelles et 15 h chez les mâles. Cette dernière valeur est cependant à prendre avec précaution puisqu'un mâle fait augmenter de façon significative la moyenne. Cette sensible différence entre les mâles et les femelles est confirmée par l'évolution des concentrations sériques, montrant une diminution plus rapide de celles-ci chez les femelles.

Dans cette même publication, 3 rats/sexe ont également été exposés à 10 mg/kg/j de PFBS par voie intraveineuse.

La demi-vie d'élimination sérique calculée est de 0,64 h chez les femelles et 2,1 h chez les mâles. Cette différence entre les mâles et les femelles est également confirmée par l'évolution des concentrations sériques, montrant une diminution plus rapide de celles-ci chez les femelles.

Dans l'étude d'Olsen *et al.* (2009), un profil similaire est observé avec une première phase d'élimination plus rapide chez les femelles, que ce soit par voie orale ou intraveineuse.

Les deux études indiquent donc que le métabolisme du PFBS chez les rats mâles semble plus faible que chez les femelles.

Il est à noter cependant que suite à une exposition de singes par voie intraveineuse dans l'étude d'Olsen *et al.* (2009) (10 mg/kg/j), les niveaux sériques de PFBS sont légèrement plus élevés chez les femelles que chez les mâles 2h, 24h et 168h après l'exposition, et le temps de demi-vie initial est légèrement plus important chez les femelles. Les auteurs n'expliquent cependant pas cette différence par rapport à l'étude sur les rats.

3.1.3 Métabolisme

Aucune donnée n'est disponible concernant le métabolisme du PFBS.

3.1.4 Excrétion

Dans la publication d'Oslen *et al.* (2009), les niveaux de PFBS chez les rats retrouvés dans les urines et les fèces indiquent que l'urine est la voie majeure d'élimination du composé, que ce soit par voie orale ou par voie intraveineuse. De plus, cette élimination est rapide, puisque 24 heures après l'administration, plus de 65% de la dose est retrouvée dans les urines (voir tableau ci-dessous).

Tableau 3 : Pourcentages de la dose (orale ou intraveineuse) de PFBS dans les urines et les fèces chez des rats Sprague-Dawley

		Voie orale	Voie intraveineuse
% de la dose dans les urines à 24h	Mâles	68,6 +/- 12,9	66,3 +/- 8,7
	Femelles	74,1 +/- 8,2	74,4 +/- 6,0
% de la dose dans les urines à 96h	Mâles	0,27 +/- 0,21	0,10 +/- 0,05
	Femelles	0,30 +/- 0,16	0,08 +/- 0,03
% de la dose dans les fèces à 24h	Mâles	0,50 +/- 0,17	0,36 +/- 0,09
	Femelles	0,14 +/- 0,07	0,13 +/- 0,03
% de la dose dans les fèces à 96h	Mâles	0,04 +/- 0,04	0,003
	Femelles	0,003	N/A

Dans la publication de Chengelis *et al.* (2009), les paramètres urinaires ont été regardés chez le rat.

La demi-vie d'élimination urinaire est de 2,4 h chez les femelles et 3,1 h chez les mâles. Le pourcentage de la dose administrée retrouvé dans les urines 24h après l'administration n'est cependant pas différent entre les mâles et les femelles : 69 et 71,6% respectivement.

Ces valeurs concordantes entre les deux études montrent que l'excrétion urinaire est la voie majeure d'élimination, et que cette élimination est rapide.

3.2 Toxicité aigüe

Le site internet ChemIDplus rapporte une DL₅₀ (Dose létale 50) pour le PFBS par voie orale de 430 mg/kg/j (Journal of the American College of Toxicology, 1990).

3.3 Irritation

Aucune donnée sur le potentiel irritant du PFBS n'est disponible.

3.4 Sensibilisation

Aucune donnée sur le potentiel sensibilisant du PFBS n'est disponible.

3.5 Toxicité subchronique et chronique

3.5.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée chez l'Homme concernant la toxicité subchronique et chronique n'est disponible pour le PFBS.

3.5.2 Données chez l'animal

3.5.2.1 Effets rénaux

Une première étude publiée de 90 jours conforme aux lignes directrices OCDE 408 est disponible (Lieder *et al.*, 2009a). Dix rats Sprague-Dawley par sexe ont été exposés au PFBS par gavage à des doses de 0, 60, 200, et 600 mg/kg/j.

Dans cette étude, une augmentation des hyperplasies de l'épithélium tubulaire du rein (8 mâles sur 10 et 6 femelles sur 10 traités), et des œdèmes papillaires focaux à 600 mg/kg/j chez les deux sexes sont observés.

Dans une étude 2 générations décrite dans la section concernée (Lieder *et al.*, 2009b, cf. 3.6), des hyperplasies de l'épithélium tubulaire et des œdèmes papillaires ont été observés à des degrés de sévérité variables (voir tableau ci-dessous).

Tableau 4 : Incidence et sévérité des observations histologiques du rein chez la génération P (30 rats/sexe) (au 22^{ème} jour de lactation chez les femelles, à la fin de la cohabitation chez les mâles)

	0 mg/kg/j	300 mg/kg/j	1000 mg/kg/j
Hyperplasie tubulaire			
Mâles	0	9 (7+, 2++)	19 (9+, 9++, 1+++)
Femelles	3 (1+, 2++)	16 (7+, 8++, 1+++)	21 (9+, 12++)
Œdème papillaire			
Mâles	1 (1+)	2 (2+)	6 (5+, 1++)
Femelles	1 (1+)	8 (7+, 1++)	7 (7+)

+ : sévérité minimale

++ : sévérité légère

+++ : sévérité modérée

A noter que le même type d'observations, à des doses comparables, est fait chez la génération F1.

3.5.2.2 Effets hépatiques

Dans l'étude 2 générations décrite dans la section concernée (Lieder *et al.*, 2009b, cf. 3.6), une augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les mâles à 300 et 1000 mg/kg/j, ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire chez les mâles (dose dépendante) ont été observées :

Tableau 5 : Incidence et sévérité des observations histologiques du foie chez la génération P

	0 mg/kg/j	300 mg/kg/j	1000 mg/kg/j
Hypertrophie hépatocellulaire			
Mâles	0	3 (3+)	26 (25+, 1 ++)
Femelles	0	0	0

+ : sévérité minimale

++ : sévérité légère

+++ : sévérité modérée

A noter que des observations histologiques similaires ont été faites chez la génération F1 (cf. 3.6).

Concernant les effets hépatiques du PFBS, une étude spécifique sur le métabolisme des lipoprotéines a été réalisée : des souris mâles APOE*3-Leiden CETP (cholesteryl ester transfer protein) présentant une hyperlipidémie ont été exposées par voie orale 4-6 semaines à une dose de 30 mg/kg/j (Bijland *et al.*, 2011).

Sont observées :

- Une diminution du niveau plasmatique de triglycéride (-37%) ;
- Une diminution de la demi-vie plasmatique du VLDL-TG (-51%). Aucun effet sur la production ;
- Une légère diminution de la lipase hépatique ;
- De légères diminutions du cholestérol libre et de l'ester de cholestérol ;
- Une diminution de la masse plasmatique de protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) (-20%) mais sans diminution du HDL-C.

3.5.2.3 Effets hématologiques et biochimiques

Dans l'étude subchronique décrite précédemment (cf. 3.5.2.1), il est retrouvé une augmentation du taux de chlorure chez les mâles à 600 mg/kg/j, et une diminution du taux de protéines totales et d'albumine chez les femelles à 600 mg/kg/j.

Concernant les paramètres sanguins, il est observé une diminution dose dépendante du taux d'hématies (statistiquement significatif à 600 mg/kg/j), de l'hémoglobine et de l'hématocrite (200 et 600 mg/kg/j) chez les mâles (Lieder *et al.*, 2009a).

3.5.2.4 Autres effets

Dans l'étude subchronique de Lieder *et al.* (2009a) décrite précédemment (cf. 3.5.2.1), il peut être également observé :

- Une diminution statistiquement significative du poids absolu de la rate à toutes les doses chez les mâles. Cependant, une relation dose réponse ne peut être identifiée.
- Une nécrose de cellules et hyperplasie/hyperkératose de la crête de l'estomac, chez les 2 sexes à 600 mg/kg/j.
- Enfin, quelques animaux présentent des changements au niveau nasal chez les 2 sexes à 200 et 600 mg/kg/j : nécrose de l'épithélium olfactif, hyperostose des cornets nasaux, et inflammation chronique.

3.6 Effets sur la reproduction et le développement

3.6.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée chez l'Homme concernant les effets sur la reproduction et le développement n'est disponible pour le PFBS.

3.6.2 Données chez l'animal

Une étude 2 générations réalisée selon les lignes directrice OCDE 416 est disponible pour le PFBS (Lieder *et al.*, 2009b).

Les rats Sprague-Dawley de la génération P et F1 ont été exposés 70 jours avant la cohabitation (à partir du sevrage pour la génération F1), jusqu'au 22^{ème} jour de lactation (LD22) pour les femelles et jusqu'à la fin de la cohabitation pour les mâles. Trente rats par sexe ont été exposés par gavage à des doses de 30, 100, 300 et 1000 mg/kg/j.

Quelques effets sur la reproduction sont observés chez la génération parent (P), notamment une diminution statistiquement significative du nombre de spermatozoïdes (-17,5%) à 1000 mg/kg/j. Une diminution des indices de fertilité à la plus forte dose est également observée.

Ces effets ne sont cependant pas retrouvés chez les animaux de la génération F1.

Des effets généraux similaires à ceux observés chez la génération P sont observés chez la génération F1, en particulier les observations histologiques sur le foie et le rein, présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Incidence et sévérité des observations histologiques chez la génération F1

	0 mg/kg/j	300 mg/kg/j	1000 mg/kg/j
Hypertrophie hépatocellulaire			
Mâles	0	3 (3+)	14 (13 +, 1 ++)
Femelles	0	0	0
Hyperplasie tubulaire			

Mâles	3 (3 +)	5 (4+, 1++)	21 (8+, 13++)
Femelles	2 (2+)	13 (7+, 5++, 1+++)	15 (7+, 7++, 1+++)
Œdème papillaire			
Mâles	1 (1+)	0	9 (9+)
Femelles	0	7 (6+, 1++)	4 (3+, 1++)

+ : sévérité minimale

++ : sévérité légère

+++ : sévérité modérée

Il est également observé une diminution statistiquement significative du poids corporel final chez les mâles à la plus forte dose, et une augmentation à toutes les doses chez les femelles.

Les effets observés sur le développement ou la reproduction de la génération F1 sont les suivants :

- Augmentation statistiquement significative du pourcentage de spermatozoïdes anormaux à 1000 mg/kg/j (+26,6%). Ce pourcentage de spermatozoïdes anormaux (1,9%) est cependant comparable à celui de la génération P (2%) à la même dose ;
- Perturbation du cycle céstral (Tableau 5).

Tableau 7 : Jours en diestrus chez les femelles de la génération F1

	0 mg/kg/j	30 mg/kg/j	100 mg/kg/j	300 mg/kg/j	1000 mg/kg/j
≥ 6 jours en diestrus	7	10	15**	7	0*

* Statistiquement significatif ($p<0,05$)

** Statistiquement significatif ($p<0,01$)

- Diminution statistiquement significative du poids absolu des vésicules séminales avec (-14%) ou sans fluide (-16%) à 1000 mg/kg/j ;
- Retard statistiquement significatif de la séparation préputiale à 30 et 1000 mg/kg/j (tableau 8). Aucun effet comparable n'est cependant observé chez les femelles.

Tableau 8 : Age des mâles de la génération F1 à la séparation préputiale

	0 mg/kg/j	30 mg/kg/j	100 mg/kg/j	300 mg/kg/j	1000 mg/kg/j
Séparation préputiale (jours)	47,7 +/- 3,4	48,3 +/- 1,8*	47,9 +/- 2,3	48,2 +/- 2,2	49,3 +/- 1,8**

*Statistiquement significatif ($p<0,05$)

** Statistiquement significatif ($p<0,01$)

Chez la génération F2, sont observées quelques modifications de poids d'organes, mais ces modifications ne sont pas dose-dépendantes.

3.7 Génotoxicité

Aucune donnée sur le potentiel génotoxique du PFBS n'est disponible.

3.8 Cancérogénicité

Aucune étude spécifique sur la cancérogénicité du PFBS n'est disponible.

Cependant, aucun effet cancérogène n'est suggéré dans les études disponibles ayant étudié la toxicité générale du PFBS (Lieder *et al.*, 2009a et b).

3.9 Mécanismes d'action

Aucune donnée existante à ce jour concernant le mécanisme d'action du PFBS.

3.10 Populations sensibles

Aucune donnée existante à ce jour concernant d'éventuelles populations sensibles au PFBS.

4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

Aucune VTR existante à ce jour pour le PFBS.

5 Proposition de VTR chronique par inhalation

5.1 Choix de l'effet critique

Les effets rénaux sont les plus reproductibles dans les études disponibles : une hyperplasie tubulaire est en effet observée dans l'étude 90 jours disponible et dans l'étude 2 générations, à la fois chez les parents et chez les petits de la génération F1 (Lieder *et al.*, 2009a, 2009b).

5.2 Analyse des VTR existantes

Aucune VTR existante à ce jour pour le PFBS.

5.3 Construction de VTR

5.3.1 Choix de l'étude clé

Bien que l'hyperplasie tubulaire soit également observée dans l'étude par exposition subchronique (Lieder *et al.*, 2009a), l'étude clé retenue est l'étude 2 générations (pour des effets observés chez la génération F0) (Lieder *et al.*, 2009b). Les effets rénaux sont plus détaillés par les auteurs dans cette dernière.

5.3.2 Choix de la dose critique

Les données expérimentales établies sur l'hyperplasie tubulaire ont pu être modélisées à l'aide des modèles mathématiques utilisés par le logiciel Proast (Proast software version 38) élaboré par le RIVM afin d'établir une Benchmark dose (BMD). Il est à noter que seuls les résultats des deux plus fortes doses étaient fournis par les auteurs de la publication, et ont donc pu être utilisés pour la modélisation.

L'objectif de la démarche est d'estimer la concentration correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR₁₀ pour "Benchmark Response" et correspond à un excès de risque de 10% (BMR recommandé par l'Anses et l'EFSA pour les données quantales).

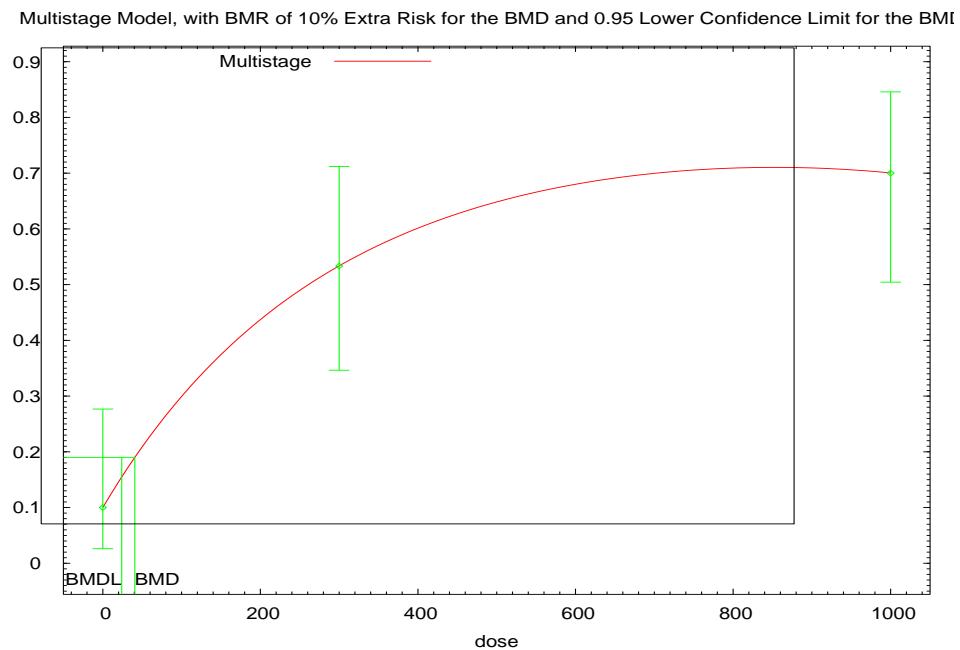


Figure 1 : Modélisation benchmark dose

Lors de la détermination de la BMDL (limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD), plusieurs modèles mathématiques ont été testés. La méthode d'ajustement du modèle aux données est le maximum de vraisemblance.

Dans le cas du PFBS, les données chez les femelles ont été choisies, celles-ci apparaissant plus sensibles pour cet effet. Sans restriction de données, le modèle s'ajustant le mieux aux données expérimentales est le modèle Multistage.

Les valeurs retenues sont les suivantes :

- **BMD_{10%} : 40,6 mg/kg/j**
- **BMD_{10%L_{95%}} : 24 mg/kg/j**

5.3.3 Ajustement allométrique

Dans le but de réduire la valeur de l'incertitude due à la variabilité inter-espèce lors de la détermination d'une dose équivalente humaine, un ajustement allométrique a été réalisé, selon l'équation suivante :

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

$$\text{BMD}_{10\%L_{95\%} \text{ HED}} = 24 \text{ mg/kg/j} \times \left(\frac{0,285 \text{ kg}}{70 \text{ kg}} \right)^{1/4} = 6,06 \text{ mg/kg/j}$$

5.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la $BMD_{10\%}L_{95\%}$ HED a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015a) :

- Variabilité inter-espèces (UF_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 résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5.

- Variabilité interindividuelle (UF_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 (UF_S) : 3

L'étude clé retenue étant une étude 2-générations où les animaux ont été exposés 70 jours, et aucune étude par exposition chronique n'étant disponible, il a été décidé d'appliquer un UF_S de 3.

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL/C ou d'un NOAEL/C ($UF_{B/L}$) : 1

La construction de la VTR est basée ici sur une BMDL, ce facteur ne s'applique pas.

- Insuffisance des données (UF_D) : 1

Les données toxicologiques disponibles sur le PFBS sont jugée suffisantes pour évaluer la toxicologie du composé.

Un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTR du PFBS.

5.3.5 Proposition de VTR chronique par ingestion

$$VTR = \frac{6,06 \text{ mg/kg/j}}{75} = 0,081 \cong \mathbf{0,08 \text{ mg/kg/j}}$$

5.3.6 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR chronique par voie orale en se basant sur les critères suivants :

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

Moyen : les données toxicologiques sont globalement suffisantes pour évaluer ce composé. Cependant, la plupart des études disponibles, bien que de bonne qualité, ont été produites par le groupe de Butenhoff et collaborateurs (Bijland *et al.*, 2011, Lieder *et al.*, 2009a & b, Olsen *et al.*, 2009).

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

Moyen : L'hyperplasie tubulaire est un effet observé dans toutes les études ayant évalué la toxicité générale de ce composé. Néanmoins, cet effet est généralement peu discuté par les auteurs.

- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé :

Fort : il s'agit d'une étude bien détaillée qui suit les lignes directrice OCDE et les bonnes pratiques de laboratoire.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique :

Moyen : Une BMD a pu être construite, mais uniquement sur deux doses. Les résultats aux deux plus faibles doses n'ont en effet pas été présentés par les auteurs.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **moyen**.

6 Conclusions du CES

Une VTR chronique par voie orale est proposée pour le PFBS (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Un niveau de confiance faible a été attribué à cette VTR.

Tableau 9 : VTR chronique par voie orale pour le PFBS

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Effets rénaux (Hyperplasie tubulaire) Lieder <i>et al.</i> , 2009b	BMD _{10%L_{95%}} = 24 mg/kg/j <u>Ajustement allométrique :</u> BMD _{10%L_{95% HED}} = 6,06 mg/kg/j	75 UF _A : 2,5 UF _D : 1 UF _H : 10 UF _L : 1 UF _S : 3	VTR = 0,08 mg/kg/j Niveau de confiance Moyen

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 23/02/2017.

Signature :

Maisons-Alfort, le ,

Au nom des experts du CES

« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »,

M Guerbet

Président du CES

7 Bibliographie

Agence française de normalisation (AFNOR), Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. Norme française NF X 50-110, Mai 2003.

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), (2015a) Valeurs toxicologiques de référence (VTR), Guide d'élaboration de VTR.

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), (2015b). RAPPORT de l'Anses sur les perfluorés. TOME 1: Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des perfluorés ; TOME 2: Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des perfluorés ; TOME 3: Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des perfluorés.

Bijland S., Rensen P.C.N., Pieterman E.J., Maas A.C.E., van der Hoorn J.W., van Erk M.J., Havekes L.M., van Dijk K.W., Chang S-C., Ehresman D.J., Butenhoff J.L., H.M.G. Princen (2011) Perfluoroalkyl Sulfonates Cause Alkyl Chain Length-Dependent Hepatic Steatosis and Hypolipidemia Mainly by Impairing Lipoprotein Production in APOE^{*3}-Leiden CETP Mice. Toxicological Sciences 123(1), pp 290–303

Chengelis C.P., Kirkpatrick J.B., Myers N.R., Shinohara M., Stetson P.L., Sved D.W. (2009) Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats. Reproductive Toxicology 27 ; pp 400–406

American College of Toxicology (1990). Journal of the American College of Toxicology. Part B, Acute toxicity data. Mary Ann Liebert, Inc, New York, N.Y

Lieder P.H., Chang S-C., York R.G., Butenhoff J.L. (2009a) Toxicological evaluation of potassium perfluorobutanesulfonate in a 90-day oral gavage study with Sprague–Dawley rats. Toxicology 255; pp 45–52

Lieder P.H., York R.G., Hakes D.C., Chang S-C., Butenhoff J.L. (2009b) A two-generation oral gavage reproduction study with potassium perfluorobutanesulfonate (K+PFBS) in Sprague Dawley rats. Toxicology 259; pp 33–45

Olsen G.W., Chang S-C., Noker P.E., Gorman G.S., Ehresman D.J., Lieder P.H., Butenhoff J.L. (2009) A comparison of the pharmacokinetics of perfluorobutanesulfonate (PFBS) in rats, monkeys, and humans. Toxicology 256 ; pp 65–74



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr /  @Ansles_fr