

Propan-1-ol

Fiche toxicologique synthétique n° 211 - Edition 2010

Pour plus d'information se référer à la fiche toxicologique complète.

Formule Chimique	Nom	Numéro CAS	Numéro CE	Numéro index	Synonymes
C ₃ H ₈ O	Propan-1-ol	71-23-8	200-746-9	603-003-00-0	Alcool n-propylique ; n-Propanol ; Alcool propylique normal



PROPAN-1-OL

Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H318 - Provoque des graves lésions des yeux
- H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
200-746-9

Propriétés physiques

Nom Substance	N° CAS	Etat Physique	Point de fusion	Point d'ébullition	Pression de vapeur	Point d'éclair
Propan-1-ol	71-23-8	Liquide	-126,5 °C	97,1 °C	1,94 kPa à 20 °C	15 °C (coupelle fermée) 22 °C (coupelle ouverte)

25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 2,45 mg/m³.

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Les méthodes validées comprennent un prélèvement au travers d'un tube rempli d'un adsorbant solide, la désorption à l'eau ou par un mélange de solvants et le dosage par chromatographie en phase gazeuse (détection FID).

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le propan-1-ol.

Substance	PAYS	VME (ppm)	VME (mg/m ³)
Propan-1-ol	France (circulaire 1982)	200	500
Propan-1-ol	Etats-Unis (ACGIH) (2006)	100	246

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

Le propan-1-ol peut pénétrer dans l'organisme par voie digestive et pulmonaire et, à un moindre degré, par voie cutanée. Il est distribué dans l'ensemble de l'organisme, transformé dans le foie et éliminé dans l'air expiré ou les urines.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

Le propan-1-ol est peu toxique en exposition aiguë, sauf pour les animaux très jeunes. Il est peu irritant pour la peau et irritant pour l'œil ; ce n'est pas un sensibilisant cutané, mais il provoque une légère irritation respiratoire.

Toxicité subchronique, chronique

Le propan-1-ol a été peu étudié en exposition prolongée ; chez le rat, il est hépatotoxique à des doses élevées.

Effets génotoxiques

Le résultat des tests pratiqués in vitro avec le propan-1-ol est, en général, négatif ; il n'a pas été étudié in vivo .

Effets cancérogènes

Les études disponibles, inadéquates vu leurs protocoles, montrent une augmentation des tumeurs bénignes et malignes.

Effets sur la reproduction

Le propan-1-ol, à forte concentration, réduit la fertilité des mâles et est fœtotoxique à des doses toxiques pour les mères.

Toxicité sur l'Homme

L'ingestion de propan-1-ol peut entraîner une irritation digestive et une dépression du système nerveux central (SNC). L'inhalation de vapeurs peut provoquer une irritation oculaire, nasale et des voies respiratoires. Selon la concentration, des nausées et une atteinte du SNC sont possibles. Localement, c'est un irritant pour la peau et les muqueuses oculaires. Des manifestations cutanées sont possibles lors de contacts cutanés répétés. Aucune donnée n'existe sur les effets chroniques systémiques, mutagènes, cancérogènes ou sur la reproduction.

Recommandations

En raison notamment de l'inflammabilité du propan-1-ol, des mesures de prévention et de protection s'imposent lors de son stockage et de son utilisation.

Au point vue technique

Stockage

- Stocker le propan-1-ol dans un endroit frais, bien ventilé, à l'abri de toute source d'ignition ou de chaleur (flammes, étincelles, rayons solaires...) et à l'écart des produits oxydants et des acides forts. Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au dehors.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

- Éviter l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Procéder à des contrôles fréquents et réguliers de l'atmosphère.
- Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants (par exemple en polychloroprène, caoutchouc nitrile ou butyle) et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer le produit en l'épongeant avec un matériau absorbant inerte, puis laver à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets imprégnés de solvant dans des récipients clos, spécialement prévus à cet effet et convenablement étiquetés. Le propan-1-ol peut être régénéré ou détruit par incinération. Dans tous les cas, les déchets seront éliminés dans les conditions autorisées par la réglementation (traitement dans l'entreprise ou dans un centre spécialisé).

Conduite médicale à tenir

- Des recommandations médicales spécifiques existent concernant certains organes cibles, la fertilité, la femme enceinte et/ou allaitante et la surveillance biologique de l'exposition.
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou des services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de contact cutané et/ou de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Si la contamination est étendue ou prolongée et/ou s'il apparaît des lésions cutanées, consulter un médecin. S'il apparaît des signes d'irritation oculaire ou une gêne visuelle, consulter un ophtalmologiste.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Dans tous les cas, le garder au repos et avertir un médecin.

- En cas d'ingestion, si le sujet est conscient, faire immédiatement rincer la bouche avec de l'eau. Ne pas tenter de faire vomir. Avertir un médecin jugera de la nécessité ou non de la faire transférer en milieu hospitalier pour bilan des lésions, surveillance et traitement symptomatique si nécessaire.
- Dans les deux cas précédents, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 21 décembre 2017

AVIS

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

**relatif à l'évaluation des risques sanitaires d'alkyls per- et polyfluorés dans
les eaux destinées à la consommation humaine**

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie les 11 mai et 22 septembre 2015 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'évaluation des risques sanitaires liés aux composés alkyls perfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Suite à la publication en mai 2011 du rapport de l'Anses relatif à la campagne nationale d'occurrence d'alkyls perfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine menée par le laboratoire d'hydrologie de l'Anses situé à Nancy (LHN) en 2009, l'Agence de l'eau Rhône-Méditerranée-Corse (AERMC) a saisi l'Anses par courrier du 7 novembre 2011 d'une demande d'évaluation des risques sanitaires liés aux perfluorés dans les EDCH. Une note de l'Anses du 17 janvier 2014 validée par le Comité d'Experts Spécialisés « Eaux » (CES « Eaux ») a apporté de premiers éléments de réponse (Anses 2014).

Dès juin 2009, la Direction générale de la santé (DGS) avait saisi l'Agence en vue de demander une expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques ou de type perturbateurs endocriniens présents dans des produits ou articles mis sur le marché, dont le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA). D'autres composés perfluorés ou polyfluorés peuvent cependant par ailleurs être présents dans des articles ou produits de consommation et potentiellement identifiés dans différents compartiments de l'environnement. Un rapport de l'Anses présente pour cette raison un état des connaissances sur la toxicité, les expositions et le cadre réglementaire des usages de ces composés.

Le présent avis concerne la réponse à une saisine de la DGS pour évaluer les risques sanitaires spécifiques associés à la détection d'alkyls per- ou polyfluorés dans l'eau destinée à la

consommation humaine : par courrier en date du 11 mai 2015, la DGS a demandé à l'Anses la détermination de valeurs sanitaires maximales pour neuf molécules détectées par le LHN au cours de la campagne nationale d'occurrence réalisée en 2009 ou rapportées par l'Agence régionale de santé de Haute-Normandie, suite à une étude particulière du LHN. Par courrier en date du 22 septembre 2015, la DGS a demandé à l'Anses la détermination de valeurs sanitaires maximales pour deux autres molécules rapportées par l'ARS Centre-Val de Loire et le Service de santé des armées du Ministère de la défense. *In fine*, la liste des onze molécules faisant l'objet de cette saisine est la suivante :

Abréviation	Numéro CAS*	Nom de la molécule
PFBA	375-22-4	acide perfluorobutanoïque
PFPeA	2706-90-3	acide perfluoropentanoïque
PFHxA	307-24-4	acide perfluorohexanoïque
PFHpA	375-85-9	acide perfluoroheptanoïque
PFOA	335-67-1	acide perfluorooctanoïque
PFBS	375-73-5	sulfonate de perfluorobutane
PFHxS	355-46-4	sulfonate de perfluorohexane
PFOS	1763-23-1	sulfonate de perfluorooctane
6:2 FTSA	27619-97-2	acide sulfonique du 6:2 fluorotélomère
6:2 FTAB	34455-29-3	sulfonamide alkylbétaine du 6:2 fluorotélomère
8:2 FTSA	39108-34-4	acide sulfonique du 8:2 fluorotélomère

* numéro CAS de la forme acide

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 compétence du comité d'experts spécialisés (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Evaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 7 février et 4 juillet 2017. Ils ont été adoptés par le CES « Eaux » réuni le 4 juillet 2017.

Les valeurs toxicologiques de référence ont été construites par le CES « Substances » notamment lors de la réunion du 11 mai 2017.

La démarche d'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité dans les eaux destinées à la consommation humaine présentée dans le rapport de l'Afssa d'avril 2007 a été appliquée (Afssa 2007).

Les experts déclarent leurs éventuels liens d'intérêts à l'Anses avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les éventuels risques de conflits d'intérêts au sujet 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 « EAUX »

3.1. Définition des alkyls per- et polyfluorés

Buck *et al.* (2011) proposent une clarification de la terminologie et de la classification des alkyls perfluorés et des alkyls polyfluorés.

En particulier, ils définissent les alkyls perfluorés comme des molécules dont tous les atomes de carbone, à l'exception du groupement fonctionnel, sont saturés d'atomes de fluor.

Les molécules les plus connues sont l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et le sulfonate de perfluorooctane (PFOS).

Le tableau I résume le classement proposé par les auteurs pour les alkyls perfluorés.

Tableau I : Classement et structure chimique pour les alkyls perfluorés (d'après Buck *et al.* (2011))

Classification et structure chimique		$C_nF_{2n+1}R$, où R =	Exemples (n=8)
Acides alkyls perfluorés (PFAA)	Acides carboxyliques alkyls perfluorés (PFCA)	COOH	PFOA (forme acide carboxylique)
	Carboxylates d'alkyls perfluorés (PFCA)	COO ⁻	PFOA (forme carboxylate)
	Acides sulfoniques perfluoroalcanes (PFSA)	SO ₃ H	PFOS (forme acide)
	Sulfonates de perfluoroalcanes (PFSA)	SO ₃ ⁻	PFOS (forme sulfonate)
	Acides sulfiniques de perfluoroalcanes (PFSIA)	SO ₂ H	Acide sulfinique perfluorooctane (PFOSI)
	Acides phosphoniques alkyls perfluorés (PFPA)	P(=O)(OH) ₂	Acide sulfonique perfluorooctyl (C8-PFPA)
	Acides phosphiniques alkyls perfluorés (PFPIA)	P(=O)(OH)(C _m F _{2m+1})	Acide phosphinique bis(perfluorooctyl) (C8/C8-PFPIA)
Sulfonates de perfluoroalcanes fluorés (PASF)		SO ₂ F	Sulfonate de perfluorooctane fluoré (POSF)
Sulfonamides de perfluoroalcanes (FASA)		SO ₂ NH ₂	Sulfonamide de perfluorooctane (FOSA)
Perfluoroalcanoyles fluorés (PAF)		COF	Perfluorooctanoyle fluoré (POF)
Iodures alkyls perfluorés (PFAI)		I	Iodure hexyl-perfluoré (PFHxI)
Aldéhydes alkyls perfluorés (PFAL) et hydrates d'aldéhydes perfluorés (PFAL.H ₂ O _s)		CHO et CH(OH) ₂	Perfluorononanal (PFNAL)

Les alkyls polyfluorés se différencient des alkyls perfluorés par la présence d'atomes de carbone entre le groupement fonctionnel et l'extrémité perfluorée, qui ne sont pas ou pas totalement perfluorés. On distingue différents sous-groupes, comme les dérivés des sulfonamides perfluorés (de structure générale $C_nF_{2n+1}SO_2N<$) et les fluorotélomères (FT), de structure générale $C_nF_{2n+1}C_pH_{2p}R$.

Par la suite, l'ensemble des alkyls perfluorés et polyfluorés de cette vaste famille seront désignés sous l'acronyme PFAS (*Per- and polyfluoroalkyl Substances*).

La figure 1 résume la nomenclature des PFAS d'après Dauchy *et al.* (2016).

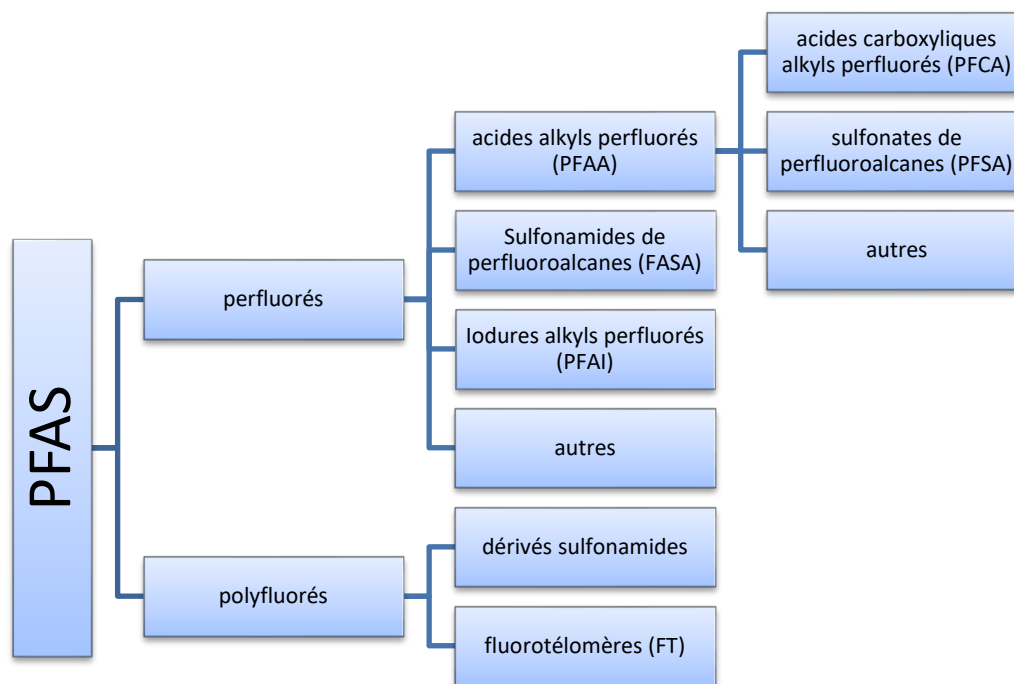


Figure 1 : Schéma de synthèse de la nomenclature des PFAS (d'après Dauchy *et al.* (2016))

Les molécules faisant l'objet du présent avis sont présentées dans le tableau II. Ces molécules ont été détectées dans les eaux brutes ou traitées lors d'une campagne nationale d'occurrence réalisée en 2009 par le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) ou ont fait l'objet de notification de la part d'agences régionales de santé (ARS) dans des contextes locaux de contamination des eaux brutes ou traitées (ARS Haute-Normandie et ARS Centre-Val de Loire), suite à des investigations du LHN.

Tableau II : Molécules citées dans le présent avis classées par famille et par numéro CAS.

Familles		Abréviation	Numéro CAS*	Nom de la molécule
Perfluorés	Carboxylates d'alkyls perfluorés (PFCA)	PFBA	375-22-4	acide perfluorobutanoïque
		PFPeA	2706-90-3	acide perfluoropentanoïque
		PFHxA	307-24-4	acide perfluorohexanoïque
		PFHpA	375-85-9	acide perfluoroheptanoïque
		PFOA	335-67-1	acide perfluorooctanoïque
	Sulfonates d'alkyls perfluorés (PFSA)	PFBS	375-73-5	sulfonate de perfluorobutane
		PFHxS	355-46-4	sulfonate de perfluorohexane
	PFOS	1763-23-1	sulfonate de perfluorooctane	
Polyfluorés		6:2 FTSA	27619-97-2	acide sulfonique du 6:2 fluorotélomère
		6:2 FTAB	34455-29-3	sulfonamide alkylbétaine du 6:2 fluorotélomère
		8:2 FTSA	39108-34-4	acide sulfonique du 8:2 fluorotélomère

* numéro CAS de la forme acide

3.2. Propriétés physico-chimiques des PFAS

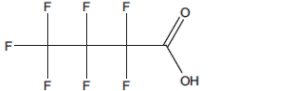
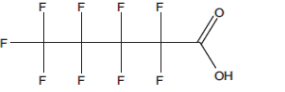
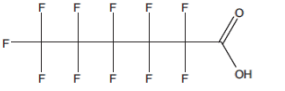
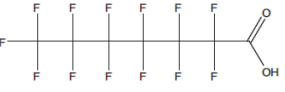

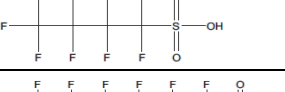
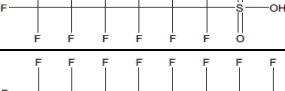
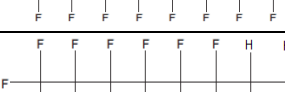
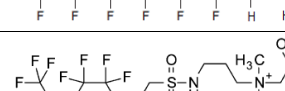
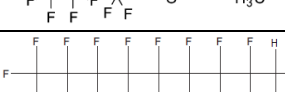
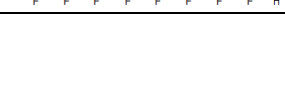
Les propriétés physico-chimiques des PFAS sont très difficiles à généraliser car elles sont étroitement dépendantes de la molécule considérée et notamment de la longueur de la chaîne perfluorée. Leur trait commun est la très grande stabilité de l'extrémité perfluorée, qui peut résister à la chaleur, aux acides, aux bases, aux agents réducteurs, aux oxydants, de même qu'aux processus de photolyse et de dégradation microbiologique. Cette extrémité perfluorée étant à la fois hydrophobe et lipophile, c'est la nature du groupement fonctionnel qui peut influencer le comportement d'un PFAS dans l'eau. Les PFCA et les PFSA sont des acides forts, qui se trouvent donc principalement sous forme d'anions, aux valeurs de pH couramment rencontrées dans les eaux. Les fluorotélomères (FT) sont généralement neutres et ne se dissocient pas aux valeurs de pH couramment rencontrées dans les eaux.

La solubilité dans l'eau des PFAS diminue avec l'augmentation de la longueur de la chaîne perfluorée. Les PFCA et les PFSA, qui sont des anions, ont une forte solubilité dans l'eau (en général supérieure à 100 mg/L) à la différence des FT neutres (Dauchy *et al.* 2016).

Les rares propriétés physico-chimiques documentées des molécules faisant l'objet du présent avis sont décrites dans les quatre premières colonnes du tableau III d'après Rahman *et al.* (2014). Les valeurs de pKa et de $\log(K_{OW})$ reportées dans les deux dernières colonnes du tableau III ont été calculées à partir d'outils-logiciels d'après Steinle-Darling *et al.* (2008) et Deng *et al.* (2012).

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

Tableau III : Propriétés physico-chimiques des molécules faisant l'objet du présent avis

Abréviation de la molécule et numéro CAS	Formule semi-développée	Poids moléculaire (g/mol)	log K _{oc}	Solubilité dans l'eau (mg/L)	Pression de vapeur (Pa)	pKa (valeurs calculées)	log K _{ow} (valeurs estimées)
PFBA [375-22-4]		214,1	-	-	851 (à 25°C)		2,32
PFPeA [2706-90-3]		264,1	-	-	-	-0,1	-
PFHxA [307-24-4]		314,1	-	-	-	-0,16	3,12
PFHpA [375-85-9]		364,1	-	118 000 (21,6°C)	20,9 (25°C)	-0,19	-
PFOA [335-67-1]		414,1	1,47	4340 (24,1°C)	4,17 (25°C)	-0,2	4,59
PFBS [375-73-5]		300,1	-	510	-	0,14	2,73
PFHxS [355-46-4]		400,1	0,97	-	-	0,14	4,34
PFOS [1763-23-1]		500,1	2,10	570	3,31.10 ⁻⁴ (25°C)	0,14	5,26
6:2 FTSA [27619-97-2]		428,2	-	-	-	0,36	-
6:2 FTAB [34455-29-3]		570,4	-	-	-	-	-
8:2 FTSA [39108-34-4]		528,2	-	-	-	-	-

3.3. Origines et sources de contamination de l'eau

L'origine de la présence des PFAS dans l'environnement est anthropique.

Depuis mai 2009, le PFOS et le PFOA font partie de la liste des substances couvertes par la convention de Stockholm sur les Polluants organiques persistants (POP). Leur production, mise sur le marché et leur utilisation soit en tant que telles, soit dans des préparations, soit sous forme de constituants d'articles sont interdites sauf dérogation (règlement 850/2004 concernant les polluants organiques persistants et modifiant la directive 79/117/CEE).

Le PFOS a été identifié comme substance dangereuse prioritaire dans l'annexe X de la directive du parlement européen et du conseil du 12 août 2013¹. Aujourd'hui, la présence de PFOS dans l'environnement résulte davantage des activités et usages antérieurs que de foyers de production actuels. En effet, le principal fabricant de cette molécule (Société 3M) a arrêté sa synthèse en 2002. Il n'existerait plus aujourd'hui de production de PFOS ni en Europe ni en Amérique du Nord. Cependant, une dérogation d'usage existe dans l'Union européenne pour certaines applications (Directive 2006/122/ECOF du 12 décembre 2006). En revanche, la production de PFOS subsiste dans d'autres pays dont la Chine.

Il existe à la fois des sources directes et indirectes d'émission de PFAS dans l'environnement. Les sources directes sont liées à la production et à l'utilisation de ces molécules (comme les rejets industriels) alors que les sources indirectes concernent leur présence sous forme d'impuretés ou de produits de dégradation. Parmi les sources de contamination de l'environnement, les rejets industriels liés aux processus de fabrication, les zones de lutte contre les incendies et les lixiviats de décharges sont les sources les plus importantes.

Les PFAS sont produits selon deux procédés : la fluoration électrochimique (ECF)² et la télomérisation³.

Les propriétés physico-chimiques des PFAS expliquent la grande diversité de leurs utilisations.

3.3.1. Principales applications industrielles des PFAS

Les principales applications industrielles des PFAS sont :

- l'imperméabilisation des cuirs, textiles et cartons ;
- les applications chimiques spécialisées :
 - le traitement des surfaces (usages : détergents, traitements antiadhésifs),
 - les aides à la polymérisation de fluoropolymères (polyfluorure de vinylidène (PVDF), polytétrafluoroéthylène (PTFE), ...),
 - les mousses anti-incendie,
 - les agents tensio-actifs pour les puits de pétrole et les mines,
 - les fluides hydrauliques dans l'aviation,
 - les placages de métal (chrome),
 - les semi-conducteurs,
 - la photolithographie et les semi-conducteurs,
 - la photographie...

¹ Directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau.

² La fluoration électrochimique permet la substitution des atomes d'hydrogène d'un hydrocarbure par des atomes de fluor en présence d'un courant électrique et de fluorure d'hydrogène. Le produit initial de cette réaction est le fluorure de perfluorooctane sulfonyle.

³ Processus au cours duquel le tétrafluoroéthylène réagit avec un intermédiaire perfluoré alkylé iodé pour former des fluorotélomères (polymérisation par réaction en chaîne).

Certains PFAS figurant dans le règlement (UE) n° 10/2011⁴ entrent dans la composition de polymères fluorés (PF) utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine (MCDE). Le sel d'ammonium de l'acide perfluorooctanoïque (n° CAS : 3825-26-1) et l'éther perfluoropropyl perfluorovinyle (n° CAS : 1623-05-8) sont utilisés comme aide à la polymérisation des PTFE à des concentrations inférieures à 10 %. Les PTFE étant utilisés dans les vannes et accessoires dont la surface mouillée est faible, les MCDE ne sont pas une source importante de perfluorés dans l'EDCH. Par ailleurs, dans le futur il faut s'attendre à voir se développer l'utilisation du PVDF comme barrière protectrice à l'intérieur notamment de tubes en polyéthylène et dans les matériaux membranaires.

3.3.2. Principales applications domestiques des PFAS

Les principales applications domestiques des PFAS sont :

- les imperméabilisants (vêtements, tapis, cuir, chaussures, ustensiles de cuisine) ;
- les antiadhésifs papiers (emballages alimentaires) ;
- les enduits (peintures) ;
- les détergents (nettoyants, shampooings) ;
- les pesticides et les insecticides...

3.3.3. Devenir dans l'environnement

Les fluorotélomères et les alkyls per- ou polyfluorés peuvent se dégrader dans l'environnement pour former notamment des PFCA extrêmement persistants (Prevedouros *et al.* 2006). Ainsi, les durées de demi-vie de polymères de fluorotélomères dans des sols ont été estimées entre 33 et 112 ans en conditions aérobies en formant notamment du PFOA (Washington *et al.* 2014). Le PFOA semble stable dans l'environnement compte tenu de sa résistance à l'hydrolyse, à la photolyse et à la biodégradation. Dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été décrit de processus de dégradation abiotique. Les seules voies de dissipation connues dans l'eau sont la dilution, l'advection et l'adsorption (US EPA 2016a).

A partir des données publiées dans la littérature scientifique, le rapport de l'Anses de mai 2011 relatif à la campagne nationale d'occurrence d'alkyls perfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine détaille les modes de synthèse des PFAS, les pays producteurs de ces familles de molécules et les tonnages produits et émis dans l'environnement (Anses 2011a).

3.4. Méthodes d'analyse des PFAS dans les eaux destinées à la consommation humaine

3.4.1. Méthode d'analyse

Principes

L'analyse des alkyls perfluorés dans l'eau est généralement précédée d'une étape d'extraction. Celle-ci est réalisée habituellement :

- par extraction Liquide/Solide (méthode SPE) ; cette méthode présente l'avantage de consommer moins de solvant et d'être facilement automatisable. Les supports d'extraction les plus couramment utilisés sont des supports hydrophobes à base de silice greffée octyldécyle (C18), des supports copolymères (OASIS® HLB) ou des supports échangeurs d'ions (OASIS® WAX, Strata-X®) ;
- plus rarement en extraction Liquide/Liquide utilisant par exemple du méthyl tert-butyl éther (MTBE) ;
- et plus récemment, en méthode SPE sur disque, méthode apportant une meilleure robustesse de la méthode en présence de fortes teneurs en matières en suspension.

⁴ Règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

L'étape de séparation et détection peut être réalisée par Chromatographie en phase Liquide couplée à un Spectromètre de Masse en Tandem (LC/MSMS) avec une ionisation par électro-nébulisation en mode négatif (ESI-) pour les molécules peu volatiles présentant une masse molaire élevée. La séparation chromatographique s'effectue généralement sur des colonnes en phase inverse de type C18, à l'aide d'un gradient composé de méthanol et d'eau avec l'ajout d'un additif (par exemple une solution d'acétate d'ammonium) afin de favoriser l'ionisation des composés.

Méthodes de références

Une norme a été publiée par l'AFNOR pour le PFOA et PFOS : **ISO 25101** [2009] - *Qualité de l'eau - Détermination du sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et de l'octanoate perfluoré (PFOA) - Méthode par extraction en phase solide et chromatographie liquide/spectrométrie de masse pour des échantillons non filtrés.*

Des travaux normatifs internationaux ont également été initiés pour proposer une méthode SPE LC/MSMS pour 27 PFAS. Cette méthode s'applique à des concentrations massiques ≥ 2 ng/L (variable selon les molécules). Sur les onze molécules faisant l'objet de la saisine, huit sont citées dans ce projet normatif.

Le DIN (organisme de normalisation allemand) dispose également d'une méthode normalisée pour l'analyse de dix per- et polyfluorés : **DIN 38407-42**.

Aux Etats-Unis, l'US EPA⁵ a également publié une méthode d'analyses de 14 perfluorés dans les eaux : **EPA Method 537** (2009) *Determination of selected perfluorinated alkyl acids in drinking water by solid phase extraction and liquid chromatography / tandem mass spectrometry (LC/MS/MS).*

En France, à ce jour, 4 laboratoires d'analyse de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine sont agréés pour au moins un composé. Les composés les plus fréquemment agréés sont le PFOA et PFOS, au total 6 composés font l'objet d'un agrément.

Pour les trois polyfluorés, aucune méthode de référence n'est disponible et à ce jour et aucun laboratoire n'est agréé pour l'analyse de 6 des 11 composés.

3.4.2. Conservation et prétraitement des échantillons

Les échantillons sont généralement prélevés dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD), comme préconisé dans la norme ISO 25101. Pour les EDCH, le résiduel de chlore présent dans les échantillons doit être neutralisé par ajout de thiosulfate de sodium par exemple. Les extractions doivent être réalisées dans un délai de deux semaines selon la norme ISO 25101.

3.4.3. Performances

Les limites de quantification des perfluorés dépendent de la méthode mise en œuvre et des facteurs de concentration lors de l'étape d'extraction. Elles sont généralement comprises entre 1 et 50 ng/L.

Aucune exigence de limite de quantification n'est établie pour les perfluorés dans l'arrêté méthode du 17 septembre 2003⁶.

Les incertitudes intra-laboratoires pour les laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux, sont de l'ordre de 40% (incertitude médiane).

⁵ United States Environmental Protection Agency

⁶ Arrêté du 17 septembre 2003 relatif aux méthodes d'analyse des échantillons d'eau et à leurs caractéristiques de performance

3.4.4. Difficultés analytiques et interférences

Prélèvements et conservation

Au cours de l'ensemble de la procédure de prélèvement et de stockage des échantillons, l'utilisation de matériaux en verre devrait être réduite au minimum afin de limiter les risques d'adsorption à la surface du verre et les risques de sous-estimation des résultats.

L'utilisation de matériaux contenant des polymères fluorés est à proscrire en raison du risque de surestimation par un relargage de PFAS.

Si la stabilité des métabolites ultimes tels que les PFOA, PFOS, PFHxA, PFHxS est avérée, il n'en est pas de même pour certaines molécules de dégradation intermédiaire qui peuvent se dégrader en métabolite ultime lors de la conservation des échantillons. C'est pourquoi il convient de réaliser des tests de stabilité des molécules analysées par dopage d'échantillons naturels lors de la validation de la méthode.

Préparation / extraction

Il est important de réaliser un blanc car les voies de contamination des échantillons en PFAS sont variées.

Détection

Les équipements LC constituent une source de contamination potentielle par les perfluorés (vannes, tuyaux et joints en PTFE, septums des vials...) qu'il convient de maîtriser par l'analyse régulière de blancs analytiques.

Le recours à des étalons internes isotopiques est indispensable pour garantir la fiabilité des résultats. L'application des critères d'identification généralement retenus pour la spectrométrie de masse (temps de rétention relatif, critères d'abondance relative des ions de diagnostic), permet d'éliminer les principaux risques d'interférences et erreurs d'identification.

Pour certains PFAS, aucun étalon commercial n'est disponible auprès des fournisseurs de laboratoires. Dans ce cas, les étalonnages et points de contrôles sont réalisés à partir des produits bruts fournis par les industriels avec un risque potentiel d'impuretés et de biais sur la concentration.

Le tableau IV résume les méthodes d'analyse mises en œuvre au LHN pour les molécules faisant l'objet du présent avis.

Tableau IV : Méthodes d'analyse mises en œuvre au LHN pour les onze PFAS faisant l'objet du présent avis

Noms des molécules	Acronyme	Formule	Méthode Analytique	LoQ (ng/L)
Sulfonate de perfluorobutane	PFBS	C ₄ F ₉ SO ₃ ⁻	LC/MSMS	4
Sulfonate de perfluorohexane	PFHxS	C ₆ F ₁₃ SO ₃ ⁻	LC/MSMS	4
Sulfonate de perfluorooctane	PFOS	C ₈ F ₁₇ SO ₃ ⁻	LC/MSMS	4
Acide perfluorobutanoïque	PFBA	C ₃ F ₇ COO ⁻	LC/MSMS	4
Acide perfluoropentanoïque	PFPeA	C ₄ F ₉ COO ⁻	LC/MSMS	4
Acide perfluorohexanoïque	PFHxA	C ₅ F ₁₁ COO ⁻	LC/MSMS	4
Acide perfluoroheptanoïque	PFHpA	C ₆ F ₁₃ COO ⁻	LC/MSMS	4
Acide perfluorooctanoïque	PFOA	C ₇ F ₁₅ COO ⁻	LC/MSMS	4
Acide sulfonique du 6:2 fluorotélomère	6:2 FTSA	C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻	LC/MSMS	4
Acide sulfonique du 8:2 fluorotélomère	8:2 FTSA	C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻	LC/MSMS	4
Sulfonamide alkylbétaine du 6:2 fluorotélomère	6:2 FTAB	C ₆ F ₁₃ C ₂ H ₄ S(O) ₂ N(H)C ₃ H ₆ N(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	LC/MSMS	25

Les concentrations des PFAS ont été déterminées en utilisant un automate d'extraction en phase solide (SPE) et un spectromètre de masse couplé à une chromatographie liquide (LC/MSMS). Pour s'affranchir de pertes éventuelles lors des traitements des échantillons et de l'analyse, une solution de 13 étalons internes marqués est ajoutée dès le début du protocole analytique. L'extraction et l'analyse de cette méthode sont décrites en détail dans la publication de Boiteux *et al.* (2016b).

Cette méthode analytique a été validée selon les recommandations du guide SANCO/12571/2013⁷. Les limites de quantification varient de 4 à 25 ng/L selon les molécules. Des contrôles qualité ont été mis en place pour chaque série analytique :

- des blancs d'extraction et des blancs analytiques pour s'affranchir d'éventuelles contaminations ;
- des points de contrôle (solution étalon à une concentration située en milieu de gamme) pour vérifier le bon déroulement des séquences analytiques ;
- des dopages d'échantillons (ajout d'une concentration connue de solution étalon) pour contrôler les performances de la méthode.

3.4.5. Méthodes globales et semi-globales

En raison de la diversité des PFAS susceptibles d'être présents dans l'environnement, des méthodes d'analyses globales ont récemment été développées afin d'accéder sous forme d'un indice fluor à un grand nombre de molécules. Deux techniques sont principalement utilisées à ce jour (Willach *et al.* 2016) :

- Dosage du fluor organique extractible (EOF) : cette approche est basée sur une extraction polymérique échangeur d'anions faibles suivie d'une élution au méthanol, et d'un dosage de fluor. Celle-ci permet d'accéder à un indice fluor issu des formes organofluorées neutres et anioniques ;
- Dosage du fluor organique adsorbable (AOF) : cette approche permet d'accéder à un plus grand nombre de molécules (cationiques, neutres, anioniques et zwitterion) adsorbables sur charbon actif.

La sensibilité de ces méthodes, de l'ordre du µg/L, n'est souvent pas compatible avec les niveaux de concentrations des ressources en eaux potables.

En complément de ces méthodes globales, il est possible de recourir à une méthode basée sur une oxydation des échantillons (carboxylation) suivie d'une analyse spécifique des métabolites ultimes par LC-ESI-MS/MS (Houtz *et al.* 2012). Cette méthode plus sensible que les deux précédentes, ne permet toutefois d'accéder qu'aux PFAS oxydables en PFCA. Celle-ci a été mise en œuvre avec succès au LHN sur des ressources en eaux potables et des eaux de consommation.

3.5. Description des concentrations en PFAS dans les eaux brutes au niveau national

3.5.1. Résultats des campagnes d'analyse du Laboratoire d'hydrologie de Nancy en eau brute

Début 2008, la Direction générale de la santé (DGS) a mandaté le LHN pour réaliser une campagne nationale d'occurrence d'alkyls perfluorés (Anses 2011a). Celle-ci a été menée en deux temps sur des eaux brutes et traitées. Une première campagne (été 2009) avait pour objectif de caractériser la présence de ces substances au niveau national. Un plan d'échantillonnage a été élaboré de façon à intégrer certains objectifs et notamment celui d'avoir, avec un minimum d'échantillons, des ouvrages dont le débit cumulé de production représente 20% de la production nationale d'eau potable. La seconde campagne (juin 2010) avait pour objectif de vérifier la contamination des sites de la première campagne et d'étudier de possibles fluctuations temporelles.

Les concentrations en PFAS ont été déterminées en utilisant un automate d'extraction en phase solide (SPE) et une chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem

⁷ DG SANCO (2013) Guidance document on analytical quality control and validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed. SANCO/12571/2013. 19 November 2013 rev. 0. 42 p.

(LC/MSMS). La méthode d'analyse est inspirée de la norme ISO 25101⁸ et a été validée suivant la norme NF T 90-210⁹ dans les trois types de matrices (eau de surface, eau souterraine et eau traitée).

La méthode analytique développée a permis de quantifier 3 PFSA (PFOS, PFHxS et PFBS) et 7 PFCA (PFDeA, PFNA, PFOA, PFHpA, PFHxA, PFPeA et PFBA) avec une limite de détection de 1 ng/L et une limite de quantification de 4 ng/L.

Les objectifs de la première campagne d'analyse (2009) étaient les suivants :

- réaliser une couverture nationale homogène en prenant en compte au moins deux prélèvements dans tous les départements, y compris les départements d'Outre-mer ;
- obtenir des points de prélèvements, dont les débits cumulés représentaient au moins 20 % de la production nationale (ainsi l'ouvrage produisant le débit le plus important a été retenu dans chaque département) ;
- réduire le biais entre les sites potentiellement contaminés et ceux pour lesquels l'occurrence de ces molécules étaient improbables (un point de prélèvement a été choisi aléatoirement dans chaque département et un autre a été laissé à l'appréciation de chaque Direction territoriale des ARS en fonction de leurs connaissances sur la vulnérabilité de la ressource).

Lors de la première campagne d'analyse, 262 échantillons d'eau brute ont été analysés.

Une seconde campagne d'analyse (2010) a été réalisée afin notamment de confirmer les résultats positifs de la première campagne. Un autre objectif a été d'établir une description des ressources en fonction de leur niveau de contamination afin de mener ultérieurement des études permettant d'identifier l'origine de la contamination sur les ressources les plus contaminées. 69 échantillons d'eau brute ont ainsi été réceptionnés et analysés.

Le tableau V présente le nombre de résultats de contamination par classe de concentration de chaque alkyl perfluoré faisant l'objet du présent avis et analysé dans les eaux brutes lors de la seconde campagne d'analyse du LHN.

⁸ Norme ISO 25101 (2009) Qualité de l'eau - Détermination du sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et de l'octanoate perfluoré (PFOA) - Méthode par extraction en phase solide et chromatographie liquide/spectrométrie de masse pour des échantillons non filtrés

⁹ Norme NF T 90-210 (2009) Protocole d'évaluation initiale des performances d'une méthode dans un laboratoire

Tableau V : Nombre de résultats de contamination par classe de concentration de chaque alkyl perfluoré faisant l'objet du présent avis et analysé dans les eaux brutes lors de la seconde campagne d'analyse du LHN (n = 69)

Sigles	Origine de l'eau	Classes de concentration (ng/L)						
		< 4	> 4 - < 10	> 10 - < 20	> 20 - < 30	> 30 - < 50	> 50 - < 70	> 70
PFBS	surface	34	2	0	0	0	0	0
	souterraine	29	4	0	0	0	0	0
PFHxS	surface	32	4	0	0	0	0	0
	souterraine	14	15	2	2	0	0	0
PFOS	surface	20	14	2	0	0	0	0
	souterraine	17	11	4	0	1	0	0
PFBA	surface	36	0	0	0	0	0	0
	souterraine	27	5	1	0	0	0	0
PFPeA	surface	36	0	0	0	0	0	0
	souterraine	29	1	2	1	0	0	0
PFHxA	surface	34	1	0	0	0	0	1
	souterraine	25	2	3	3	0	0	0
PFHpA	surface	36	0	0	0	0	0	0
	souterraine	30	1	2	0	0	0	0
PFOA	surface	28	8	0	0	0	0	0
	souterraine	25	7	1	0	0	0	0

Lors de la seconde campagne d'analyse du LHN, pour les molécules faisant l'objet du présent avis, la plupart des résultats de concentration en PFAS dans les eaux brutes étaient inférieurs à une dizaine de nanogrammes par litre.

3.5.2. Etude relative à l'impact des activités utilisant ou synthétisant des PFAS sur la qualité des ressources

L'impact d'activités utilisant ou synthétisant des PFAS sur la qualité des ressources d'eau potable a été étudié autour de trois sites industriels : une zone industrielle abritant une société synthétisant ces molécules, deux zones industrielles sur laquelle des sociétés utilisent des PFAS. Les résultats obtenus permettent de faire les observations suivantes :

- certains PFAS rejetés par ces activités industrielles étaient présents et détectés dans les ressources en eau potable situées à l'aval ;
- au niveau des ressources, sur les 43 PFAS recherchés, les PFAS retrouvés étaient majoritairement des PFAA (PFCA et PFSA). Globalement, seul un fluorotélomère (FT) était encore présent, le 6:2 FTSA même si d'autres FT (comme le 6:2 FTAB) étaient rejetés en très grandes quantités. Cela peut s'expliquer par une transformation des FT en PFCA à chaîne courte ou métabolites intermédiaires (6:2 FTSA) au cours de l'infiltration dans l'aquifère. La dégradation de FT accumulés depuis des dizaines d'années dans l'aquifère génère une production importante de métabolites ce qui peut expliquer les teneurs plus élevées dans les forages que dans la rivière, où aucun phénomène de transformation majeur n'a lieu ;

- au niveau des ressources, en somme de PFAS les concentrations pouvaient atteindre les 360 ng/L. Comparé à la première campagne d'analyse menée par le LHN en 2009 (cf. paragraphe 6), au cours de laquelle 262 ressources d'eau potable (eau souterraine et eau de surface) ont été analysées et où la concentration maximale rencontrée (sur la somme de 10 PFAA) atteignait 117 ng/L, les valeurs de la deuxième étude montraient que les ressources d'eau potable situées en aval de sites fortement émetteurs de PFAS étaient clairement impactées par ce type de contamination (Boiteux *et al.* 2016a).

3.5.3. Résultats issus des campagnes de prélèvement et d'analyse réalisées à la demande du ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie (MEDDE)

Les PFAS ne sont pas inclus dans le contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine. A ce jour, les données nationales connues sont issues des travaux du LHN, publiés dans le rapport de mai 2011 relatif aux campagnes nationales d'occurrence des alkyls perfluorés dans les eaux brutes et distribuées. D'autres campagnes de prélèvement et d'analyse dites « exceptionnelles » ont été réalisées à la demande de la Direction de l'eau et de la biodiversité (DEB) du MEDDE :

- campagne de 2011 portant sur les eaux souterraines en métropole (BRGM) (Lopez B. *et al.* 2013a) ;
- campagne de 2012 portant sur les eaux de surface dans les Départements d'outre-mer et en métropole et portant sur les eaux souterraines dans les DOM (Onema pour la maîtrise d'ouvrage ; INERIS, BRGM et IFREMER pour la mise en œuvre technique) (Botta *et al.* 2014);
- campagne de 2012 portant sur les eaux souterraines dans les DOM (BRGM) (Lopez B. *et al.* 2013b).

Le tableau VI résume les résultats de ces campagnes de prélèvement et d'analyse en 2011 et 2012 pour les PFAS qui font l'objet du présent avis.

Tableau VI : Résultats des campagnes dites « exceptionnelles » 2011 et 2012 à la demande de la DEB du MEDDE pour les PFAS qui font l'objet du présent avis (n : nombre d'échantillons ; FQ : fréquence de quantification en % ; LQ_{max} : limite de quantification maximale en µg/L)

Nom de la molécule et abréviation	Numéro CAS	Campagne eaux souterraines - Métropole			Campagne eaux surface - Métropole et DOM			Campagne eaux souterraines - DOM		
		n	FQ (%)	LQ _{max} (µg/L)	n	FQ (%)	LQ _{max} (µg/L)	n	FQ (%)	LQ _{max} (µg/L)
Acide perfluorobutanoïque (PFBA)	375-22-4	molécule non recherchée			molécules non recherchées			molécule non recherchée		
Acide perfluoropentanoïque (PFPeA)	2706-90-3	molécule non recherchée						molécule non recherchée		
Acide perfluorohexanoïque (PFHxA)	307-24-4	954	8,6	0,005				molécule non recherchée		
Acide perfluoroheptanoïque (PFHpA)	375-85-9	954	4,6	0,005				80	18,8	0,001
Acide perfluorooctanoïque (PFOA)	335-67-1	954	11,2	0,005				80	22,5	0,001
Sulfonate de perfluorobutane (PFBS)	375-73-5	molécule non recherchée						molécule non recherchée		
Sulfonate de perfluorohexane (PFHxS)	355-46-4	954	20,3	2				molécule non recherchée		
Sulfonate de perfluorooctane (PFOS)	1763-23-1	954	20,2	0,005				80	23,8	0,001
Acide sulfonique du 6:2 fluorotélomère (6:2 FTSA)	27619-97-2	molécule non recherchée						molécule non recherchée		
Sulfonamide alkylbétaine du 6:2 fluorotélomère (6:2 FTAB)	34455-29-3	molécule non recherchée						molécule non recherchée		
Acide sulfonique du 8:2 fluorotélomère (8:2 FTSA)	39108-34-4	molécule non recherchée			molécule non recherchée					

3.6. Evolution des concentrations en PFAS dans les filières de traitement des eaux

Dans les usines de production d'eau potable, les procédés classiques de clarification et de désinfection sont inefficaces pour éliminer les PFAS. Seuls les procédés de rétention sur charbon actif et sur résines échangeuses d'ions et les procédés membranaires (nanofiltration et osmose inverse) permettent de diminuer la concentration en PFAS avec des efficacités qui varient en fonction des propriétés physico-chimiques des PFAS (Merino *et al.* 2016, McCleaf *et al.* 2017, Pan *et al.* 2016).

Procédés conventionnels de clarification des eaux

Les propriétés physico-chimiques spécifiques des PFAS dans les eaux (solubilité dans l'eau) expliquent que ces molécules ne sont pas éliminées par les procédés conventionnels de traitement des eaux du type coagulation, floculation / décantation (Shivakoti *et al.* (2010) ; Takagi *et al.* (2011) ; Dauchy *et al.* (2016)). Ces résultats sont corroborés par d'autres auteurs lors de l'étude de l'efficacité de stations de traitement au Sud-Ouest du Queensland, en Australie (Thompson *et al.* 2011a) ou à Amsterdam, aux Pays-Bas (Eschauzier *et al.* 2012). Une coagulation avec des sels d'aluminium (par exemple 10 à 60 mg/L de sulfate d'aluminium à un pH de 6,5 à 8) est inefficace pour le traitement du PFOS et du PFOA dans les eaux (Xiao *et al.* 2013). Des rendements de l'ordre de 25 à 35 % ont été obtenus en augmentant la dose de coagulant jusqu'à 110 mg/L et en

diminuant le pH de l'eau (4,5 – 6,5). Dans la même étude, les auteurs ont montré qu'une coagulation au chlorure ferrique (10-110 mg//L) conduit à des rendements d'élimination en PFOS et du PFOA similaires à ceux obtenus avec le sulfate d'aluminium.

Procédés d'oxydation

Les PFAS ne possèdent pas de doubles liaisons carbone-carbone et pas de groupements fonctionnels réputés réactifs avec un agent oxydant comme l'ozone. Au contraire, les fortes liaisons carbone-fluor, l'absence de liaisons C-H et la présence de groupes fonctionnels attracteurs d'électrons –COOH ou –SO₃H dans les molécules de PFCA et de PFSA expliquent que ces molécules ne sont pas dégradées par l'ozone moléculaire et par les procédés d'oxydation avancée générant des radicaux hydroxyles (Rahman *et al.* 2014).

Après une filtration sur sable, l'efficacité d'un procédé d'oxydation par ozonation a été étudiée par Dauchy *et al.* (2016) et les résultats montrent une augmentation de la teneur totale en PFAS, avec une augmentation significative de celle du 6:2 FTSA. Cette augmentation pourrait être liée à une transformation de certains polyfluorés comme le 6:2 FTAB en 6:2 FTSA.

Par ailleurs, du PFSA et du PFCA peuvent se former dans la filière de traitement des eaux à partir de la dégradation par ozonation de polyfluorés contenant des liaisons C-H (Takagi *et al.* (2011) ; Rahman *et al.* (2014) ; Dauchy *et al.* (2016), Boiteux *et al.* (2017)). Une augmentation des concentrations en PFOA et PFAS a été observée après ozonation d'eaux usées par Flores *et al.* (2013). Les auteurs émettent l'hypothèse d'une transformation de précurseurs par les bactéries.

Le chlore n'est *a priori* pas susceptible d'oxyder les PFAS dans les procédés habituels de traitement des eaux. Ainsi, les concentrations en PFAS n'étaient pas diminuées par les étapes de chloration ou de chloramination (Quiñones *et al.* 2009).

Adsorption sur charbon actif

Plusieurs études montrent que le charbon actif en grains est relativement efficace pour éliminer les PFOS et PFOA. L'affinité du PFOS pour le charbon actif est comparable à celle du trichloréthylène et du 2-chlorophénol. Takagi *et al.* (2011) ont constaté une élimination de 69 à 100 % des PFOS et PFOA sur des filtres à charbon actif en grains (CAG) équipant cinq usines de traitement d'eau potable à Osaka (Japon). Ils constatent néanmoins que l'efficacité du charbon diminue très rapidement avec l'âge du charbon. Ils considèrent qu'un âge de charbon de un an est un maximum pour avoir une élimination des PFOA et PFAS. Pour des concentrations en PFOS de 1,3 à 4,9 ng/L et en PFOA de 15 à 42 ng/L, ils estiment la capacité d'adsorption du charbon à 520 ng PFOA/g charbon. La capacité d'adsorption du charbon avait été estimée à 1100 ng/g par Hansen *et al.* (2010).

Eschauzier *et al.* (2012) ont montré que seule l'étape de filtration sur CAG est capable de réduire les concentrations en PFAS dans une station de traitement située à Amsterdam (Pays-Bas). Au cours de ce traitement, les teneurs en PFAS comportant les chaînes carbonées les plus longues (e.g. PFNA et PFOS) diminuaient par adsorption sur charbon actif en grains, avec des teneurs à l'aval de cette étape de traitement inférieures aux limites de quantification (respectivement de 0,24 ng/L pour le PFNA et 0,23 ng/L pour le PFOS). Ils ont cependant constaté que les teneurs en PFAS à courte chaîne carbonée (e.g. PFBA et PFBS) n'étaient pas significativement réduites par l'étape de filtration sur CAG. Cette étude confirme les données de Takagi *et al.* (2011) et met aussi en évidence une diminution de l'efficacité du charbon actif avec l'augmentation du rapport volume d'eau passé (m³) sur masse de charbon actif en grain (kg) Ils ont également constaté que les isomères ramifiés étaient moins adsorbables sur CAG que les isomères linéaires. Flores *et al.* (2013) ont constaté un abattement partiel pour le PFOA (41 %) et pour le PFOS (63 %) par adsorption sur CAG pour des concentrations de quelques ng/L à l'entrée d'une station de traitement située en Espagne.

L'ensemble des auteurs ont parfois constaté une augmentation des concentrations en PFOA et PFOS à courte chaîne en sortie des filtres à charbon actif en grains. Ceci s'explique par des mécanismes d'adsorption sur le charbon actif, la cinétique d'adsorption des chaînes longues étant plus rapide que celle des chaînes courtes. Par ailleurs, il y a souvent compétition d'adsorption avec d'autres molécules organiques ou avec la matière organique d'origine naturelle. Il peut donc y avoir

très rapidement saturation des sites d'adsorption conduisant à un « perçage » des filtres et à un relargage des molécules adsorbées, les molécules à courte chaîne étant désorbées en premier.

Dauchy *et al.* (2016) ont constaté, dans une étude visant à examiner le comportement des perfluorés dans les chaînes de traitement, une légère augmentation de la teneur cumulée en PFAS en sortie de filtres à charbon actif en grains, excepté le 6:2 FTAB qui serait retenu au sein du filtre et pourrait être converti en PFCA et 6:2 FTSA. Ce résultat observé dans l'étude n'est peut-être pas généralisable à l'ensemble des sites utilisant ce type de traitement, car le résultat dépend de la présence de précurseurs.

En résumé le CAG est assez efficace pour éliminer les PFAS et PFOS mais à condition que son âge ne soit pas supérieur à un an, ce qui impose des régénérations fréquentes.

Dudley *et al.* (2012) ont démontré que l'utilisation de charbon actif en poudre (CAP) à base de bois était meilleure pour diminuer les concentrations en PFAS dans les eaux comparativement aux CAP à base de noix de coco, de lignite ou de houille bitumineuse. Dans un échantillon d'eau ultra pure tamponnée (pH=7), à la concentration initiale de PFAS de 500 ng/L, une dose de 15 mg/L de CAP à base de bois conduit à une diminution de plus de 70 % des concentrations en PFAS pour 8 molécules, après 15 min de temps de contact. Comme pour le charbon actif en grains, plus la chaîne carbonée des molécules est courte, moins l'adsorption sur CAP est importante (40 % d'efficacité pour le PFPeA, % d'efficacité négligeable pour les molécules présentant une chaîne carbonée plus courte que PFBA). De même que pour le CAG, un phénomène de compétition intervient pour l'adsorption de ces molécules en présence de matière organique et l'efficacité du CAP pour l'abattement des PFAS et PFOA est nettement diminuée en présence de matière organique naturelle de l'eau. Un plus fort taux de diminution des concentrations en PFAS en utilisant du CAP (60-90%) comparativement à l'utilisation du CAG (20-40%) a été rapportée par Hansen *et al.* (2010). Lors d'expériences en laboratoire ils ont rapporté un abattement de plus de 70 % des PFAS présents à des concentrations inférieures à 500 ng/L avec un taux de traitement en CAP de 15 mg/L avec un temps de contact de 15 mn. Les cinétiques d'adsorption sont plus rapides avec le CAP car les surfaces de contact sont plus grandes mais les auteurs considèrent que le CAP doit être utilisé comme réactif de crise et non pas en traitement continu pour l'élimination du bruit de fond de pollution constaté en PFOS et PFAS.

Résines échangeuses d'ions

La rétention des PFCA et des PFAS sur des résines échangeuses d'anions résulte d'interactions électrostatiques (échange d'ions) et d'interactions hydrophobiques (adsorption). Les paramètres influençant la rétention sur la résine dont la longueur de la chaîne carbonée du composé fluoré, l'hydrophobicité du groupement fonctionnel et la porosité de la résine (Rahman *et al.* (2014) ; Zaggia *et al.* (2016)).

Une étude apporte la démonstration d'une diminution des concentrations en PFAS dans les filières de traitement de l'eau par la mise en œuvre d'une résine échangeuse d'anion imprégnée d'oxyde de fer qui a été utilisée dans le New Jersey pour le traitement de l'arsenic. Cette étude a montré que de faibles concentrations en PFAS en entrée de station de traitement (de < 0,25 à 120 ng/L) peuvent être diminuées notamment pour des PFCA à longues chaînes (54 % pour PFHpA et 76 % pour PFOA) et pour les PFSA (83%, >97% et >90% pour le PFBS, le PFHxS et le PFOS respectivement). Néanmoins, cette résine ne permettait pas de traiter les PFAS à courtes chaînes carbonées (PFBA, PFPeA et PFHxA) (Appleman *et al.* 2014).

Zaggia *et al.* (2016) ont étudié trois résines échangeuses d'anions (Purolite® A520E, A600E et A532E) pour traiter de faibles concentrations en PFOA, PFOS, PFBA et PFBS dans de l'eau à l'entrée du procédé de traitement de l'eau potable. Les auteurs montrent que plus l'hydrophobicité du groupe fonctionnel de la résine est élevée, plus la capacité de rétention des PFAS à chaîne courte ou longue est élevée et que plus la chaîne carbonée des PFAS est courte, plus la rétention est limitée. Ils ont constaté que la capacité de rétention des résines est plus importante pour les composés sulfonés que pour les composés carboxylés. Des conclusions similaires ont été obtenues par McCleaf *et al.* (2017) à partir d'une étude pilote consistant à filtrer durant 217 jours (volume

d'eau filtré 63 000 volumes de lit) une eau de distribution dopée par 14 PFAS (≈ 100 ng/L par composé) sur une colonne de résine anionique forte (Purolite A-600).

Procédés membranaires

Dans une publication relative à la nanofiltration (membranes NF270 et NF200 (Dow/Filmtec), DK et DL (Osmonics)), Steinle-Darling *et al.* (2008) ont trouvé des pourcentages de réjection supérieurs ou égaux à 95 % pour la majorité des 15 PFAS étudiés. Le PFPeA ne présentait un taux de réjection que de 72 %, probablement dû à la petite taille de cette molécule, tandis que le PFOSA présentait un taux de réjection variant de 42 à plus de 98 %, en fonction du type de membrane. Pour cette dernière molécule, les auteurs pensent que la neutralité électrostatique pourrait expliquer ce plus faible taux de rejet.

Aux Etats-Unis, Quiñones *et al.* (2009) ont étudié l'efficacité de sept filières de potabilisation différentes pour le traitement d'une eau présentant des teneurs significatives en huit PFAS. Ils ont observé une différence notable des teneurs en PFAS entre l'eau brute et l'eau traitée uniquement pour la filière utilisant un traitement membranaire (microfiltration / osmose inverse). Flores *et al.* (2013) ont constaté une efficacité de l'abattement des concentrations en PFOS et en PFOA de plus de 99 % dans une filière comportant une osmose inverse.

Thompson *et al.* (2011a) ont étudié l'élimination des PFAS dans une station d'épuration équipée d'un traitement d'osmose inverse précédé par une unité d'ultrafiltration. Ils ont constaté une diminution des concentrations en PFAS en dessous des limites de détection analytiques. Les PFAS adsorbés sur les matières en suspension et/ou les colloïdes étaient déjà éliminés par l'ultrafiltration. C'est néanmoins l'étape d'osmose inverse qui expliquait majoritairement la diminution de la concentration en PFAS dans cette filière de traitement. Dauchy *et al.* (2016) ont également constaté l'efficacité de la nanofiltration sur l'élimination d'une cinquantaine de perfluorés détectés dans l'EDCH.

Tang *et al.* (2006) ont montré que l'osmose inverse pouvait être un moyen d'éliminer le PFOS des rejets de l'industrie du secteur électronique (réjection d'au moins 99 %), à condition que certains solvants présents soient préalablement retirés afin d'éviter les phénomènes de compétition.

3.7. Description des teneurs en PFAS dans les eaux du robinet

3.7.1. Synthèse bibliographique des teneurs en PFAS dans les eaux du robinet

L'annexe 1 résume des résultats figurant dans la littérature internationale concernant les teneurs en PFAS dans les eaux du robinet pour les molécules faisant l'objet de la saisine de la DGS (*cf.* tableau II). Afin de reprendre et compléter les résultats présentés dans le rapport de l'Anses de mai 2011 relatif à la campagne nationale d'occurrence des alkyls perfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine, une nouvelle requête bibliographique a été réalisée.

Même si les fréquences de recherche de PFAS diffèrent selon les molécules, les plus souvent recherchées dans les eaux destinées du robinet étant le PFOS et le PFOA, il apparaît que la concentration moyenne en PFAS dans ce type d'eau est de l'ordre du nanogramme voire de la dizaine de nanogrammes par litre et que les plus fortes concentrations peuvent atteindre la centaine de nanogrammes par litre.

3.7.2. Résultats des campagnes d'analyse d'eau traitée du Laboratoire d'hydrologie de Nancy (2009 et 2010)

Le contexte de cette étude, les méthodes d'analyse mises en œuvre et les objectifs des deux campagnes de prélèvement et d'analyse ont déjà été présentés au paragraphe 3.5.

Pour la première campagne d'analyse, 41 échantillons provenant de ressources d'eau contaminées ont été analysés.

Dans un deuxième temps, une seconde campagne d'analyse a été réalisée afin notamment de confirmer les résultats positifs de la première campagne. 69 échantillons d'eau traitée ont ainsi été réceptionnés et analysés.

Le tableau VII présente le nombre de résultats de contamination par classe de concentration pour chaque alkyl perfluoré faisant l'objet du présent avis et analysé dans les eaux traitées lors de la seconde campagne d'analyse du LHN.

Tableau VII : Nombre de résultats de contamination par classe de concentration pour chaque alkyl perfluoré faisant l'objet du présent avis et analysé dans les eaux traitées lors de la seconde campagne d'analyse du LHN (n = 69)

Sigles	Origine de l'eau	Classes de concentration (ng/L)					
		< 4	> 4 - < 10	> 10 - < 20	> 20 - < 30	> 30 - < 70	> 70
PFBS	surface	37	1	0	0	0	0
	souterraine	28	1	2	0	0	0
PFHxS	surface	34	3	1	0	0	0
	souterraine	21	8	2	0	0	0
PFOS	surface	30	6	2	0	0	0
	souterraine	20	8	2	1	0	0
PFBA	surface	36	2	0	0	0	0
	souterraine	26	4	1	0	0	0
PFPeA	surface	32	5	0	1	0	0
	souterraine	27	1	2	1	0	0
PFHxA	surface	26	10	0	0	1	1
	souterraine	24	2	3	2	0	0
PFHpA	surface	35	2	1	0	0	0
	souterraine	27	2	2	0	0	0
PFOA	surface	33	4	1	0	0	0
	souterraine	26	5	0	0	0	0

Lors de la seconde campagne d'analyse du LHN, pour les molécules faisant l'objet du présent avis, la plupart des résultats de concentration en PFAS dans les eaux traitées sont inférieurs à une dizaine de nanogrammes par litre.

3.8. Description des teneurs en PFAS dans les eaux conditionnées

3.8.1. Synthèse bibliographique des teneurs en PFAS dans les eaux conditionnées

L'annexe 2 résume des résultats figurant dans la littérature internationale concernant les teneurs en PFAS dans les eaux conditionnées pour les molécules faisant l'objet de la saisine de la DGS (cf. tableau II). Afin de reprendre et compléter les résultats présentés dans le rapport de l'Anses de mai 2011 relatif à la campagne nationale d'occurrence des alkyls perfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine, une nouvelle requête bibliographique a été réalisée.

Même si les fréquences de recherche de PFAS diffèrent selon les molécules, il apparaît que la contamination des eaux embouteillées est plus faible que celle des eaux du robinet, les plus fortes concentrations en PFAS dans les eaux embouteillées étant de l'ordre du nanogramme par litre.

3.8.2. Résultats des analyses d'eau conditionnée du Laboratoire d'hydrologie de Nancy (2013)

En 2013, le laboratoire d'hydrologie de Nancy a analysé 168 échantillons d'eaux conditionnées commercialisées en France pour l'ensemble des molécules faisant l'objet de cet avis (cf. tableau II page 3) excepté le 6:2 FTAB. Ce plan d'échantillonnage représente 150 sources d'eau destinées à produire de l'eau conditionnée réparties sur environ 60 départements.

La figure 2 présente la répartition des 168 échantillons analysés par type d'eau conditionnée.

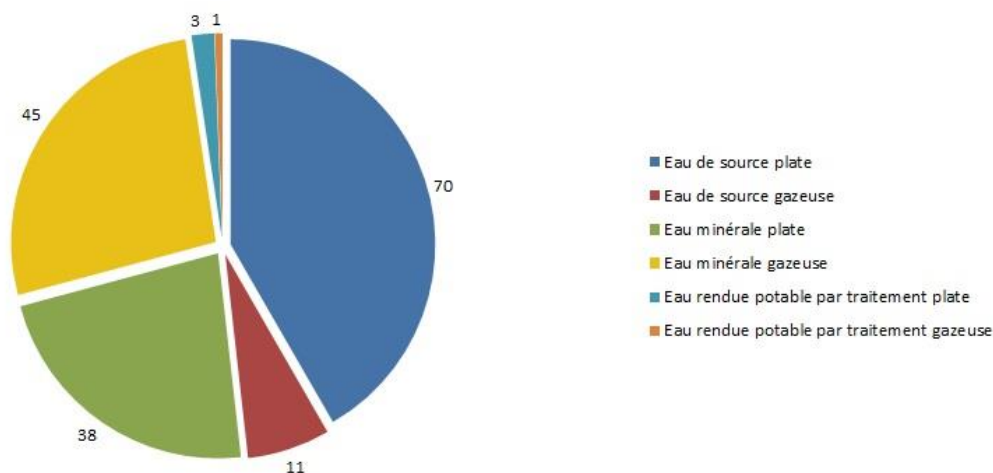


Figure 2 : Répartition des 168 échantillons analysés par le LHN pour dix PFAS par type d'eau conditionnée

Les analyses ont été réalisées par extraction hors-ligne en phase solide puis détection et quantification par chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem (Offline SPE – LC/MSMS) avec une limite de quantification de 4 ng/L. Le rendement de cette méthode d'analyse est compris entre 70 et 130 %.

Huit échantillons présentaient au moins une concentration supérieure à la limite de quantification pour les dix molécules de la saisine, soit 4,8 % de l'ensemble des échantillons analysés. Ces échantillons étaient issus de trois départements : Loire (n = 1), Savoie (n = 1) et Ardèche (n = 6) mais néanmoins tous issus de sources différentes.

Parmi les 32 molécules recherchées dans l'étude du LHN, cinq n'ont jamais été quantifiées : 6:2 FTSA, 8:2 FTSA, PFBA, PFHpA et PFPeA.

La figure 3 présente la distribution des concentrations quantifiées pour les huit échantillons positifs. Lorsque les concentrations étaient inférieures à la limite de quantification, ces dernières ont été considérées égales à zéro.

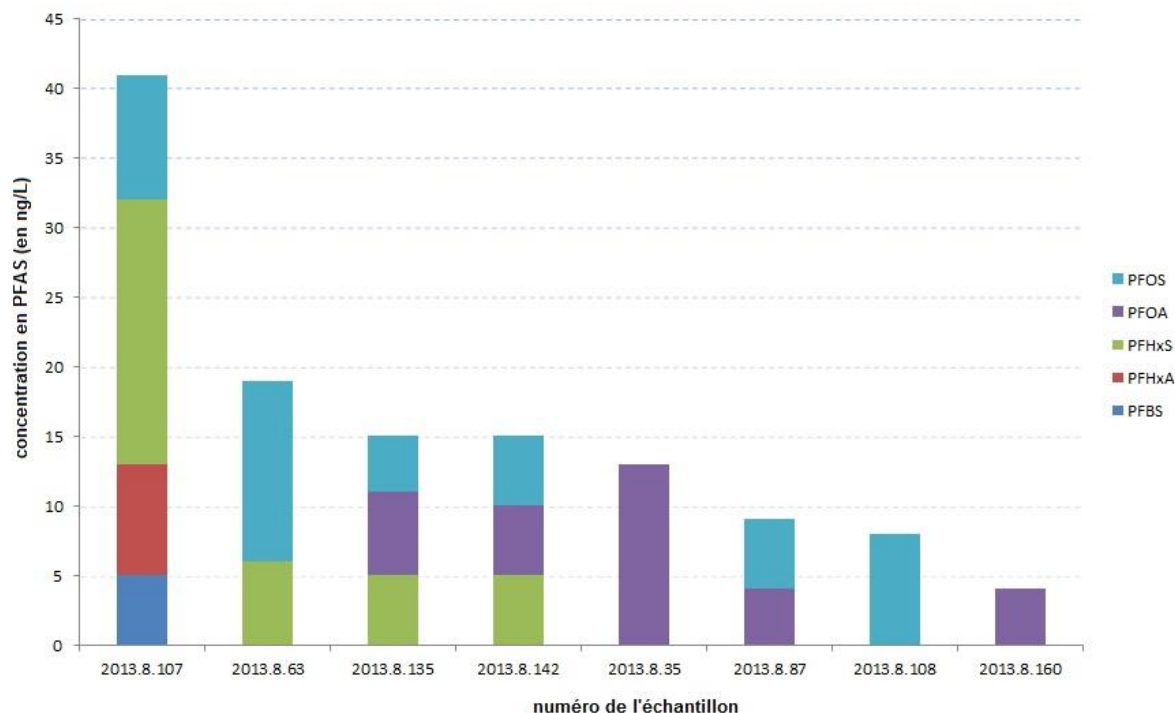


Figure 3 : Distribution des concentrations cumulées en PFAS pour les huit échantillons positifs de l'étude du LHN dans les eaux conditionnées (en ng/L)

Le Laboratoire d'hydrologie de Nancy a plus largement analysé 32 molécules per- ou polyfluorées au cours de cette étude. Seules cinq molécules (15,6 %) ont été quantifiées au moins une fois. Les résultats de la figure 3 ne sous-estiment donc pas les niveaux de contamination des échantillons par les PFAS.

3.9. Contribution de l'exposition hydrique à l'exposition alimentaire

Six échantillons d'eau ont été constitués dans plusieurs régions de France et lors de plusieurs saisons afin de tenir compte d'une variabilité spatiale (régionalisation de l'échantillonnage) et temporelle (saisonnalité de l'échantillonnage) de la contamination des eaux par les PFAS. Trois échantillons étaient chacun constitués de 15 sous-échantillons d'eau du robinet et les trois autres échantillons étaient constitués de 15 sous-échantillons d'eau de source, choisis en fonction des niveaux de consommation renseignés par l'étude INCA2 (Anses 2006-2007).

Les autres aliments ont été échantillonnés et analysés selon un protocole décrit dans le rapport de la seconde étude de l'alimentation totale (Anses 2011b).

Le tableau VIII résume les expositions hydriques et alimentaires totales en moyenne et au 95^{ème} percentile ainsi que la contribution hydrique moyenne pour les adultes et les enfants pour les différents PFAS intégrés dans la seconde étude de l'alimentation totale (Anses EAT2 2006-2010) et faisant l'objet du présent avis.

Tableau VIII : Expositions hydriques et alimentaires totales en moyenne et au 95^{ème} percentile ainsi que la contribution hydrique moyenne pour les adultes et les enfants pour les molécules de PFAS faisant l'objet du présent avis (EAT2 2006-2010)

	Expo hydrique adulte (ng.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)		Expo totale adulte (ng.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)		Contribution hydrique adulte (%)	Expo hydrique enfant (ng.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)		Expo totale enfant (ng.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)		Contribution hydrique enfant (%)
	Moy	P95	Moy	P95		Moy	P95	Moy	P95	
PFBA	0,03	0,11	2,57	4,39	1,3	0,05	0,15	5,29	10,92	1,0
PFBS	0,02	0,05	1,16	2,08	1,36	0,02	0,06	2,34	4,72	1,0
PFHpA	0,17	0,78	0,76	1,54	22,9	0,26	1,07	1,73	3,99	15,2
PFHxA	0,08	0,31	0,86	1,67	9,4	0,12	0,38	2,02	4,43	6,0
PFHxS	0,02	0,07	0,38	0,70	4,8	0,03	0,08	0,86	1,88	3,1
PFOA	0,17	0,71	0,74	1,50	23,2	0,26	0,96	1,55	3,24	16,7
PFOS	0,02	0,06	0,66	1,15	2,6	0,03	0,07	1,38	2,88	1,9
PFPeA	0,03	0,12	1,50	2,60	2,3	0,05	0,15	3,23	6,67	1,5

Il apparaît que la contribution de l'exposition hydrique par rapport à l'exposition alimentaire totale varie environ entre 1,3 et 24 % chez les adultes et entre 1 et 17 % chez les enfants en fonction des molécules.

3.10. Toxicologie et valeurs toxicologiques de référence

3.10.1. Acide perfluorobutanoïque (PFBA)

Un rapport du Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » de février 2017 détaille les données toxicologiques de l'acide perfluorobutanoïque (PFBA) (Anses 2017a).

L'absorption par voie orale du PFBA après administration par gavage chez des rats Sprague-Dawley et des souris SD-1 est 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 convergent 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 (Chang *et al.* 2008).

Il n'y a pas de donnée de toxicité aiguë, de génotoxicité, de cancérogénicité et peu de résultats relatifs à la toxicité sur la reproduction et le développement pour le PFBA. Cependant, aucun effet cancérogène n'est suggéré dans les données disponibles portant sur la toxicité générale du PFBA (Butenhoff *et al.* 2012a, Das *et al.* 2008). Au total, 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 foie et sur le développement.

Le tableau IX résume les données de l'étude pivot servant à construire la valeur toxicologique de référence (VTR) du PFBA.

Tableau IX : Résumé de l'étude pivot servant à construire la valeur toxicologique de référence (VTR) du PFBA

Durée	Modèle	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition	Effets observés à la DMENO ¹⁰	DSENO ¹¹	Référence
90 jours	rat Sprague-Dawley	10/sexe/dose	gavage	0 ; 1,2 ; 6 et 30 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	à 30 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ augmentation absolue et relative du poids du foie hypertrophie hépatocellulaire effets thyroïdiens non significatifs	6 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Butenhoff et al. (2012a)

La valeur toxicologique indicative¹² (VTi) du PFBA est construite après un ajustement allométrique basé sur le poids corporel appliqué à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour estimer une dose équivalente chez l'Homme sur laquelle est appliquée un facteur d'incertitude de 75 (2,5 pour l'incertitude inter-espèces basée sur la toxicodynamie, 10 pour l'incertitude intra-espèce et 3 pour l'extrapolation d'une étude subchronique à chronique). *In fine*, la VTi chronique par voie orale du PFBA est estimée égale à **0,024 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Anses 2017a).

3.10.2. Sulfonate de perfluorobutane (PFBS)

Un rapport du Comité d'experts spécialisés « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » de février 2017 détaille les données toxicologiques du sulfonate de perfluorobutane (PFBS) (Anses 2017b).

L'absorption par voie orale du PFBS est rapide chez les rats Sprague-Dawley (Olsen *et al.* 2009). La distribution a été étudiée par l'estimation des temps de demi-vie sérique chez le singe et le rat. Le métabolisme du PFBS chez les mâles semble plus faible que chez les femelles (Chengelis *et al.* 2009). Il n'y a pas de donnée relative à la métabolisation du PFBS. 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 (Olsen *et al.* 2009).

Une DL₅₀ du PFBS a été identifiée et est égale à 430 mg.kg p.c.⁻¹.

A ce jour, deux études animales de toxicité par exposition répétée (90 jours et 2-génération) 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 et dans l'étude 2 générations, à la fois chez les parents et chez les petits de la génération F1 (Lieder P.H. *et al.* 2009a, Lieder *et al.* 2009b).

¹⁰ DMENO : Dose minimale avec effet nocif observé (traduction de l'anglais LOAEL)

¹¹ DSENO : Dose sans effet nocif observé (traduction de l'anglais NOAEL)

¹² Une valeur toxicologique indicative (VTi) pourra être proposée lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies et qu'une évaluation quantitative de risque sanitaire (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 l'adversité de l'effet. Dans ce cas, une veille bibliographique sera menée par l'Anses sur ces substances en vue de remplacer les valeurs toxicologiques indicatives par des VTR si de nouvelles données le permettent ;
2. en cas de contraintes de temps et/ou de ressources. Dans ce cas, la valeur toxicologique indicative serait élaborée au mieux dans le temps imparti, puis un travail complémentaire sera le cas échéant réalisé afin de proposer une VTR.

Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.

Il n'y a pas dans la littérature de données de génotoxicité ni de cancérogénicité. Cependant, aucun effet cancérogène n'est suggéré dans les données disponibles ayant porté sur la toxicité générale du PFBS (Lieder P.H. *et al.* 2009a, Lieder *et al.* 2009b).

Le tableau X résume les données de l'étude pivot servant à construire la valeur toxicologique de référence (VTR) du PFBS.

Tableau X : Résumé de l'étude pivot servant à construire la valeur toxicologique de référence (VTR) du PFBS

Durée	Modèle	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition	Effets observés	BMDL ₁₀	Référence
70 jours (étude 2 générations ; génération F ₀)	rat Sprague-Dawley	30/sexe/dose	gavage	0 ; 30 ; 100 ; 300 et 1000 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	hyperplasie tubulaire	24 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Lieder <i>et al.</i> (2009b)

La valeur toxicologique de référence (VTR) du PFBS est construite après un ajustement allométrique basé sur le poids corporel appliqué à la benchmark dose au seuil de réponse de 10 % (BMDL₁₀) pour estimer une dose équivalente chez l'Homme sur laquelle est appliquée un facteur d'incertitude de 75 (2,5 pour l'incertitude inter-espèces basée sur la toxicodynamie, 10 pour l'incertitude intra-espèce et 3 pour l'extrapolation d'une étude subchronique à chronique). *In fine*, la VTR chronique par voie orale du PFBS est estimée égale à **0,08 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Anses 2017b).

3.10.3. Acide perfluorohexanoïque (PFHxA)

Un rapport du Comité d'experts spécialisés « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » de février 2017 détaille les données toxicologiques de l'acide perfluorohexanoïque (Anses 2017c).

L'absorption par voie orale du PFHxA après administration par gavage chez des rats Sprague-Dawley est rapide pour des doses comprises entre 50 et 300 mg.kg p.c.⁻¹. La distribution a été étudiée par l'estimation des temps de demi-vie sérique chez le singe et le rat. Il n'y a pas de donnée relative à la métabolisation du PFHxA. L'élimination de cette molécule est rapide et essentiellement urinaire (Chengelis *et al.* 2009).

La DL₅₀ du PFHxA est supérieure à 550 mg.kg p.c.⁻¹ (Loveless *et al.* 2009).

Les études disponibles sur le PFHxA ont mis en évidence différents effets, notamment aux niveaux hépatique et rénal. Aucun effet génotoxique n'a été mis en évidence dans un test d'Ames et un test d'aberration chromosomique *in vitro* (Loveless *et al.* 2009). Aucun effet cancérogène n'est observé chez le rat dans une étude de toxicité chronique (Klaunig *et al.* 2015).

Les effets développementaux et reprotoxiques du PFHxA ont été décrits par une étude sur une génération et par une étude développementale conformes aux lignes directrices OCDE 414 et 415 respectivement (Loveless *et al.* 2009) ainsi que par une étude combinée de reprotoxicité et de toxicité sur le développement (Charles River Laboratories 2011).

Le tableau XI résume les données de l'étude pivot servant à construire la valeur toxicologique de référence (VTR) du PFHxA.

Tableau XI : Résumé de l'étude pivot servant à construire la valeur toxicologique de référence (VTR) du PFHxA

Durée	Modèle	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition	Effets observés à la DMENO	DSENO	Référence
2 ans	rat Sprague-Dawley	70/sexe/dose sauf 60/sexe à la plus forte dose	gavage	0 ; 2,5 ; 15 et 100 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ pour les mâles 0 ; 5 ; 30 et 200 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ pour les femelles	à 200 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles effets rénaux (nécrose papillaire et dégénérescence tubulaire)	30 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Klaunig <i>et al.</i> (2015)

La valeur toxicologique de référence (VTR) du PFHxA est construite après un ajustement allométrique basé sur le poids corporel appliqué à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour estimer une dose équivalente chez l'Homme sur laquelle est appliquée un facteur d'incertitude de 25 (2,5 pour l'incertitude inter-espèces basée sur la toxicodynamie et 10 pour l'incertitude intra-espèce). *In fine*, la VTR chronique par voie orale du PFHxA est estimée égale à **0,32 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Anses 2017c).

3.10.4. Sulfonate de perflorohexane (PFHxS)

Un rapport du Comité d'experts spécialisés « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » de février 2017 détaille les données toxicologiques du sulfonate de perfluorohexane (PFHxS) (Anses 2017d).

Il n'y a pas de donnée d'absorption, de distribution, de métabolisation, d'excrétion, de toxicité aiguë, de génotoxicité ou de cancérogénicité pour le PFHxS. De nombreuses études chez l'Homme sont disponibles pour évaluer la toxicité du PFHxS, mais ne permettent pas de dériver de valeur de référence. De plus, à ce jour seule une étude expérimentale (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.* 2009a). Elle a notamment mis en évidence des effets sur la thyroïde et le foie.

Le tableau XII résume les données de l'étude pivot servant à construire la valeur toxicologique indicative (VTi) du PFHxS.

Tableau XII : Résumé de l'étude pivot servant à construire la valeur toxicologique indicative (VTi) du PFHxS

Durée	Modèle	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition	Effets observés à la DMENO	DSENO	Référence
14 jours + 42 ou 44 jours chez les mâles + PND22 ou GD25 chez les femelles	rat Sprague-Dawley	18/sexe/dose	gavage	0 ; 0,3 ; 1 ; 3 et 10 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	à 3 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ augmentation absolue et relative du poids du foie hypertrophie hépatocellulaire	1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Butenhoff <i>et al.</i> (2009a)

La valeur toxicologique indicative (VTi) du PFHxS est construite après un ajustement allométrique basé sur le poids corporel appliqué à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour estimer une dose équivalente chez l'Homme sur laquelle est appliquée un facteur d'incertitude de 75 (2,5 pour l'incertitude inter-espèces basée sur la toxicodynamie, 10 pour l'incertitude intra-espèce et 3 pour

l'extrapolation d'une étude subchronique à chronique). *In fine*, la VTi chronique par voie orale du PFHxS est estimée égale à **0,004 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Anses 2017d).

3.10.5. Acide perfluorooctanoïque (PFOA)

Etant donné l'importance de la base de données toxicologique du PFOA et l'existence de récentes monographies Nord-américaines, la VTR du PFOA a été retenue en choisissant parmi ces récentes VTR disponibles.

3.10.5.1. US EPA (2016)

L'US EPA a sélectionné des études toxicologiques chez l'animal pour lesquelles des doses sans effet nocif observé ou la dose minimale avec effet nocif observé qui pourraient être des points de départ pour la construction d'une valeur toxicologique de référence ont été identifiées.

Les études ont été sélectionnées afin de calculer des doses équivalentes chez l'Homme (HED) basées sur les concentrations sériques moyennes en PFOA estimées par un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie. Les concentrations sériques moyennes chez l'Homme ont ensuite été converties en doses d'exposition par voie orale en faisant l'hypothèse d'une équivalence de dose entre la dose d'exposition et la clairance, cette dernière étant calculée à partir de la demi-vie d'élimination et du volume de distribution. Les doses de référence candidates (RfD) sont calculées en divisant les doses équivalentes chez l'Homme par des facteurs d'incertitude (pour l'ensemble des études : 10 pour l'incertitude intra-espèce et 3 pour la composante toxicodynamique de l'incertitude inter-espèces ; pour certaines études : 10 pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO et 10 pour l'extrapolation d'une étude subchronique à une étude chronique). Le tableau XIII résume les données relatives aux doses de référence candidates pour le PFOA selon l'US EPA (US EPA 2016a).

Tableau XIII : Résumé des données relatives aux doses de référence candidates du PFOA (US EPA 2016a)

Référence de l'étude	Durée d'exposition (jours)	DSENO DMENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO _{moy_sérum} DMENO _{moy_sérum} (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	HED (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	UF _{total} (UF _{Hx} UF _{AX} UF _{Lx} UF _S)	RfD candidate (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)
DeWitt <i>et al.</i> (2008) souris ; ↘ réponse immunitaire	15	1,88 3,75	38,2 61,9	0,0087	300 (10 x 3 x 1 x 10)	0,00002
Lau <i>et al.</i> (2006) souris ; ↘ ossification et accélération de la puberté chez les ♂	17	- 1	- 38,0	0,0053	300 (10 x 3 x 10 x 1)	0,00002
Palazzolo M.J. (1993) ; Perkins <i>et al.</i> (2004) rats ; ↗ poids foie, ↗ nombre de nécroses	91	0,64 1,94	31,6 77,4	0,0108	30 (10 x 3 x 1 x 1)	0,00015
Wolf <i>et al.</i> (2007) souris ; GD 1-17 ; ↘ poids corporel des portées	17	- 3	- 77,9	0,0109	300 (10 x 3 x 10 x 1)	0,00004
Wolf <i>et al.</i> (2007) souris ; GD 7-17 ; ↘ poids corporel des portées	11	- 5	- 87,9	0,0123	300 (10 x 3 x 10 x 1)	0,00004
Butenhoff <i>et al.</i> (2004) rats ; ↘ poids corporel ; ↗ poids relatif des reins ; ↗ ratio poids reins / poids cerveau entre F ₀ et F ₁	84	- 1	- 45,9	0,0064	300 (10 x 3 x 10 x 1)	0,00002

L'US EPA a retenu la valeur de référence la plus faible, soit une RfD de $0,02 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ basée sur la réduction de l'ossification des phalanges proximales et sur une puberté accélérée chez les mâles dans l'étude de Lau *et al.* (2006). Cette démarche méthodologique consiste à ne pas sélectionner d'effet critique en amont mais de sélectionner la RfD candidate la plus basse. Le choix de l'étude de Lau *et al.* (2006) se fait donc *a posteriori* et peut appeler les commentaires suivants :

- le rapport de la concentration sérique en PFOA à l'équilibre sur la concentration sérique en PFOA moyenne n'est pas optimale par rapport aux ratios des autres études ;
- il n'y a pas eu de DSENO identifiée dans cette étude ;
- il n'y a pas eu de facteur d'incertitude appliqué pour l'extrapolation d'une étude subchronique à une étude chronique alors que la durée de cette étude n'est que de 17 jours.

3.10.5.2. Santé Canada (2016)

Santé Canada a construit des valeurs toxicologiques de référence du PFOA pour les effets cancérigènes et pour les effets non cancérigènes. La dose journalière tolérable (DJT) relative aux effets non cancérigènes est inférieure à celle relative aux effets cancérigènes. Cette DJT du PFOA relative aux effets non cancérigènes est basée sur une étude pivot décrite dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Résumé de l'étude pivot servant à construire la dose journalière tolérable (DJT) pour les effets non cancérigènes du PFOA par Santé Canada (Santé Canada 2016a)

Durée	Modèle	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition	Effets observés à la DMENO	DSENO	Référence
4, 7 ou 13 semaines	rat CrI:CD mâle	15/durée/dose (10 pour le groupe de récupération observé 8 semaines après 13 semaines d'exposition)	alimentation	0 ; 0,06 ; 0,64 ; 1,94 et 6,5 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	à 0,64 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ hypertrophie hépatocellulaire	0,06 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Perkins <i>et al.</i> (2004)

Les avantages du choix de de cette étude pivot par Santé Canada sont :

- une DSENO a été identifiée dans cette étude ($0,06 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ;
- une durée plus longue que la plupart des autres études disponibles ;
- l'activité PPAR α a été mesurée et augmentait à des doses supérieures à $1,94 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$, ce qui laisse entendre que chez l'animal, l'hypertrophie hépatocellulaire n'était pas causée par la prolifération de peroxysomes.

Après division de la DSENO par un facteur 96 représentant le ratio des concentrations plasmatiques en PFOA à l'équilibre chez l'animal par rapport à l'Homme, puis en divisant ce point de départ équivalent chez l'Homme par un facteur 25 d'incertitude (2,5 pour l'incertitude inter-espèces et 10 pour l'incertitude intra-espèce), la **DJT du PFOA est estimée égale à $0,025 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$** .

3.10.5.3. Conclusion du Comité d'experts spécialisés « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » de l'Anses (2017)

Lors de la réunion du 11 mai 2017, le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » s'est positionné en faveur de la dose journalière tolérable du PFOA de Santé Canada, c'est-à-dire une DJT de $0,025 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$. En effet, cette DJT est plus conservatrice que celle relative aux effets cancérigènes. Par ailleurs, le mode de construction de cette dose de référence est plus proche du mode de construction habituel que celui retenu par l'US EPA.

3.10.6. Sulfonate de perfluorooctane (PFOS)

Étant donné l'importance de la base de données toxicologique du PFOS et l'existence de récentes monographies Nord-américaines, la VTR du PFOS a été retenue en choisissant parmi ces récentes VTR disponibles.

3.10.6.1. US EPA (2016)

La méthodologie de construction de doses toxicologiques de référence du PFOS par l'US EPA est analogue à celle du PFOA. Le tableau XV résume les données relatives aux doses de référence candidates pour le PFOS selon l'US EPA (US EPA 2016b).

Tableau XV : Résumé des données relatives aux doses de référence candidates du PFOS (US EPA 2016b)

Référence de l'étude	Durée d'exposition (jours)	DSENO DMENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO _{moy_sérum} DMENO _{moy_sérum} (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	HED (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	UF _{total} (UF _H ×UF _{AX} UF _L ×UF _S)	RfD candidate (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)
Seacat <i>et al.</i> (2003) rat mâle ; ↗ ALAT ; ↗ azote uréique	98	0,34 1,33	16,5 64,6	0,0013	30 (10 x 3 x 1 x 1)	0,00004
Luebker <i>et al.</i> (2005b) rat ; ↘ poids de la portée	84	0,1 0,4	6,26 25	0,00051	30 (10 x 3 x 1 x 1)	0,00002
Luebker <i>et al.</i> (2005a) rat ; ↘ poids de la portée	63	- 0,4	- 19,9	0,0016	100 (10 x 3 x 3 x 1)	0,00002
Luebker <i>et al.</i> (2005a) rat ; GD 1-17 ; ↘ poids corporel maternel, de la durée de la gestation et de la survie des portées	63	0,4 0,8	19,9 39,7	0,0016	30 (10 x 3 x 1 x 1)	0,00005
Butenhoff <i>et al.</i> (2009b) rat ; neurotoxicité sur le développement	41	0,3 1,0	10,4 34,6	0,00084	30 (10 x 3 x 1 x 1)	0,00003
Lau <i>et al.</i> (2003) rat ; ↘ survie des portées ; ↘ poids corporel maternel et des portées	19	1,0 2,0	17,6 35,1	0,0014	30 (10 x 3 x 1 x 1)	0,00002

L'US EPA a retenu la valeur de référence la plus faible, soit une **RfD de 0,02 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** basée sur une diminution du poids corporel des portées dans une étude de toxicité sur la reproduction et le développement sur deux générations de Luebker *et al.* (2005b). Cette démarche méthodologique consiste à ne pas sélectionner d'effet critique en amont mais de sélectionner la RfD candidate la plus basse.

3.10.6.2. Santé Canada (2016)

Santé Canada a construit des valeurs toxicologiques de référence du PFOS pour les effets cancérigènes et pour les effets non cancérigènes. La dose journalière tolérable (DJT) relative aux effets non cancérigènes est inférieure à celle relative aux effets cancérigènes. Cette DJT du PFOS relative aux effets non cancérigènes est basée sur l'examen de deux études pivots car Santé Canada n'avait pas été en mesure de se positionner en amont sur le choix de l'effet critique. Ces études sont décrites par le tableau XVI.

Tableau XVI : Résumé des études pivots servant à construire la dose journalière tolérable (DJT) pour les effets non cancérogènes du PFOS par Santé Canada (Santé Canada 2016b)

Durée	Modèle	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition	Effets observés à la DMENO	DSENO	Référence
2 ans	rat Sprague-Dawley	environ 60 sexe/dose	alimentation	0 ; 0,024 ; 0,098 ; 0,242 et 0,984 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ chez les mâles 0 ; 0,029 ; 0,120 ; 0,299 et 1,251 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ chez les femelles	à 0,098 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ hypertrophie hépatocellulaire chez les mâles	0,024 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Butenhoff <i>et al.</i> (2012b)
26 semaines	singes Cynomolgus	4 à 6 animaux/ sexe/dose	capsule voie orale	0 ; 0,03 ; 0,15 ou 0,75 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	à 0,15 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ modification des taux d'hormones thyroïdiennes	0,03 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Seacat <i>et al.</i> (2002)

Après division de la DSENO par un facteur relatif à la composante toxicocinétique de l'incertitude inter-espèces (CA_{FI}) puis par un autre facteur d'incertitude composite (FI composite) respectivement de 25 pour l'étude de Butenhoff *et al.* (2012b) (2,5 pour la composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèces et 10 pour l'incertitude intra-espèce) et de 75 pour l'étude de Seacat *et al.* (2002) (2,5 pour la composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèces, 10 pour l'incertitude intra-espèce et 3 pour l'extrapolation d'une étude subchronique à une étude chronique), les doses journalières tolérables du PFOS ont été calculées et sont présentées par le tableau XVII.

Tableau XVII : Calcul des doses journalières tolérables pour les effets non cancérogènes du PFOS selon Santé Canada (2016b)

	Hypertrophie hépatocellulaire Butenhoff <i>et al.</i> (2012b)	Modifications des hormones thyroïdiennes Seacat <i>et al.</i> (2002)
DSENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,021 ¹³	0,03
CA _{FI}	14	4
Point de départ équivalent chez l'Homme (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,0015	0,0075
FI composite	25	75
DJT (mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹)	0,00006	0,0001

In fine, Santé Canada retient la DJT la plus basse comme étant celle du PFOS pour les effets non cancérogènes, soit **0,06 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** basée sur l'hypertrophie hépatocellulaire chez le rat Sprague-Dawley (Santé Canada 2016b).

¹³ La DSENO de 0,024 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ a été ajustée à une valeur de 0,021 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour tenir compte de la pureté diminuée (86,9 %) du matériel d'essai.

3.10.6.3. Conclusion du Comité d'experts spécialisés « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » de l'Anses (2017)

Lors de la réunion du 11 mai 2017, le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » s'est positionné en faveur de la dose journalière tolérable (DJT) du PFOS de Santé Canada, c'est-à-dire une DJT de $0,06 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$. En effet, cette DJT est plus conservatrice que celle relative aux effets cancérigènes. Par ailleurs, le mode de construction de cette dose de référence est plus proche du mode de construction habituel que celui retenu par l'US EPA.

3.10.7. Acide perfluoroheptanoïque (PFHpA)

Il n'y a pas de données toxicologiques pour le PFHpA permettant de construire une valeur toxicologique de référence chronique par voie orale.

Néanmoins, les travaux d'un groupe de travail de l'ECHA¹⁴ ont été présentés lors d'une conférence scientifique à Helsinki les 19 et 20 avril 2016 afin de proposer une lecture croisée (*read-across*) des données toxicologiques du PFOA et les alkyls perfluorés comprenant entre 7 et 10 atomes de carbones (Schultz T.W. *et al.* 2016).

Après analyse des données existantes, les conclusions des auteurs concernant cette lecture croisée sont les suivantes :

- la similitude structurelle : chaîne carbonée fortement fluorée et groupement terminal acide carboxylique. La différence réside dans la longueur de la chaîne carbonée : huit atomes de carbone pour le PFOA et 7 atomes de carbone pour le PFHpA ;
- la similitude des propriétés physico-chimiques connues ou attendues des molécules ;
- les propriétés toxicocinétiques du PFOA sont bien renseignées contrairement à celles du PFHpA. Cependant, les alkyls perfluorés sont facilement absorbés par voie orale et distribués principalement au sérum, aux reins et au foie. Ces molécules ne sont pas ou peu métabolisées par le foie. Habituellement, l'élimination est diminuée par la résorption rénale. Il existe des différences inter-espèces concernant la clairance rénale. Par ailleurs, la clairance rénale des alkyls perfluorés diminue chez l'Homme avec la longueur de la chaîne alkyl ;
- Les propriétés toxicodynamiques du PFOA découlent de nombreuses études *in vivo*. La toxicité hépatique accompagnée d'un stress oxydant, d'une réponse inflammatoire et d'une altération du transport et du métabolisme des lipides est corroborées par des études avec d'autres alkyls perfluorés en C6, C11 et C12 ;
- Le mécanisme d'action toxique du PFOA implique les récepteurs activant la prolifération des peroxyosomes (PPAR) en augmentant la transcription des protéines impliquées notamment dans le métabolisme des mitochondries et des peroxyosomes ;
- Les méthodes *in silico* et les méthodes toxicogénomiques permettent de diminuer l'incertitude sur les données de toxicodynamique, mais pas sur celles de toxicocinétique.

En conséquence, les auteurs soutiennent la possibilité d'extrapoler la DSENO de $0,06 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ du PFOA aux molécules d'alkyls perfluorés en C7-C10, donc en particulier au PFHpA. Lors de la réunion du 11 mai 2017, le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » s'est positionné en faveur de l'extrapolation de la DJT du PFOA de Santé Canada comme valeur toxicologique indicative du PFHpA, fixée à **$0,025 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$** .

3.10.8. Acide perfluoropentanoïque (PFPeA)

Lors de la réunion du 11 mai 2017, le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » s'est positionné en faveur de l'extrapolation de la DJT du PFHxA comme valeur toxicologique indicative¹⁵ du PFPeA par analogie avec la démarche de lecture croisée présentée au paragraphe 10.7.

Ainsi, le PFPeA dispose d'une valeur toxicologique indicative (VTi) de **$0,32 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$** .

¹⁴ ECHA : European Chemicals Agency ou Agence européenne des produits chimiques

¹⁵ Une valeur toxicologique indicative (VTi) pourrait être proposée lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies et qu'une évaluation quantitative de risque sanitaire est nécessaire dans un contexte d'exposition donné

3.10.9. Polyfluorés

En l'absence de donnée toxicologique permettant de construire une valeur toxicologique de référence chronique par voie orale, le 6:2 FTSA, le 8:2 FTSA et le 6:2 FTAB ne disposent pas de valeur toxicologique de référence.

3.10.10. Synthèse

Les valeurs toxicologiques de référence des PFAS faisant l'objet du présent avis et qui ont été sélectionnées par le CES Substances sont présentées dans le tableau XVIII.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

Tableau XVIII : Valeurs toxicologiques de référence (VTR) des PFAS retenues dans le présent avis.

Composé	n° CAS	Effet critique	Etude clé	Voie d'administration	Point de départ	Ajustement	Facteurs d'incertitude	VTR	Références
PFOS	1763-23-1	Effets hépatiques	Chronique	Orale, alimentation	DSENO 0,021 mg/kg	PBPK 0,0015 mg/kg	25 UF _A : 2,5 UF _H : 10	0,06 µg/kg	Butenhoff <i>et al.</i> (2012b) Santé Canada (2016b)
PFOA	335-67-1	Effets hépatiques	Chronique	Orale, alimentation	DSENO 0,06 mg/kg	PBPK 0,000625 mg/kg	25 UF _A : 2,5 UF _H : 10	0,025 µg/kg	Perkins <i>et al.</i> (2004) Santé Canada (2016a)
PFBS	375-73-5	Hyperplasie tubulaire	2-génération	Orale, gavage	BMD _{10%} L _{95%} 24 mg/kg	Allométrique BMD _{10%} L _{95%} HED 6,06 mg/kg	75 UF _A : 2,5 UF _H : 10 UF _S : 3	0,08 mg/kg	Lieder P.H. <i>et al.</i> (2009a)
PFBA	375-22-4	Effets hépatiques	Subchronique	Orale, gavage	DSENO 6 mg/kg	Allométrique NOAEL _{HED} 1,764 mg/kg	75 UF _A : 2,5 UF _H : 10 UF _S : 3	0,024 mg/kg (VTi ¹⁶)	Butenhoff <i>et al.</i> (2012a)
PFHxS	355-46-4	Effets hépatiques	OCDE 422	Orale, gavage	DSENO 1 mg/kg	Allométrique NOAEL _{HED} 0,289 mg/kg	75 UF _A : 2,5 UF _H : 10 UF _S : 3	0,004 mg/kg (VTi)	Butenhoff <i>et al.</i> (2009a)
PFHxA	307-24-4	Effets rénaux	Chronique	Orale, gavage	DSENO 30 mg/kg	Allométrique NOAEL _{HED} 7,91	25 UF _A : 2,5 UF _H : 10	0,32 mg/kg	Klaunig <i>et al.</i> (2015)
PFPeA	2706-90-3	Read across sur la base du PFHxA - VTi							
PFHpA	375-85-9	Read across sur la base du PFOA - VTi							
6:2 FTSA	27619-97-2	Aucune donnée disponible permettant de construire une VTR chronique par voie orale							
6:2 FTAB	34455-29-3	Aucune donnée disponible permettant de construire une VTR chronique par voie orale							
8:2 FTSA	39108-34-4	Aucune donnée disponible permettant de construire une VTR chronique par voie orale							

¹⁶ Valeur Toxicologique indicative

3.11. Valeurs limites dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH)

3.11.1. Union européenne

Suite à la consultation des Etats membres de l'Union européenne les 28 et 29 avril 2016 lors de la 39^{ème} réunion du réseau européen ENDWARE¹⁷ qui s'est tenue à Zadar en Croatie, les représentants de six pays Etats membres¹⁸ sur 11¹⁹ ont indiqué que la réglementation de leur pays fixe une valeur limite dans l'eau destinée à la consommation humaine pour certains PFAS. Le tableau XIX résume les valeurs limite dans l'eau destinée à la consommation humaine pour les PFAS des Etats membres ayant mentionné disposer d'une réglementation.

Tableau XIX : Valeurs limite pour les PFAS dans les EDCH dans les Etats membres de l'UE ayant mentionné disposer d'une réglementation lors de la 39^{ème} réunion ENDWARE (concentrations exprimées en µg/L)

	PFOS	PFOA	PFPeA	PFPS	PFHxA	PFHxS	PFHpA	PFHpS	PFBA	PFBS
Danemark	$\Sigma(\text{PFOA} / 0,3 + \text{PFOS} / 0,1 + \text{PFOSA} / 0,1) < 1$									
Allemagne	$\Sigma(\text{PFOS}, \text{PFOA}) < 0,3$		3	1	1	0,3	0,3	0,3	7	3
Italie	0,03	0,5	$\Sigma(\text{PFBA}, \text{PFPeA}, \text{PFBS}, \text{PFHxA}, \text{PFHpA}, \text{PFHxS}, \text{PFNA}, \text{PFDeA}, \text{PFUnA}, \text{PFDoA}) < 0,5$						0,5 ²⁰	0,5 ⁹
Pays-Bas	0,53	0,0875								
Suède	$\Sigma(\text{PFBS}, \text{PFHxS}, \text{PFOS}, \text{PFPeA}, \text{PFHxA}, \text{PFHpA}, \text{PFOA}, 6:2\text{FTSA}, \text{PFBA}, \text{PFNA}, \text{PFDA}) < 0,9^{21}$ ou $0,09^{22}$									
Royaume-Uni	0,3	10								

En 2017, l'agence allemande UBA a proposé des valeurs limites dans l'eau de boisson pour plusieurs PFAS. Le tableau XX détaille ces valeurs en distinguant les valeurs limites pour l'eau potable (TW_{LW}) et les valeurs basées sur la santé (GOW) (UBA, 2017).

¹⁷ ENDWARE : European Network of Drinking WaterREGulators (groupe informel en charge de l'élaboration de la réglementation sur l'EDCH de pays membres de l'Union européenne)

¹⁸ Danemark, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Suède et Royaume-Uni

¹⁹ Les cinq autres pays représentés lors de cette réunion étaient : la République Tchèque, l'Irlande, le Luxembourg, la Norvège et le Portugal

²⁰ Dans certains contextes exceptionnels (*i.e.* manque d'eau brute ou difficulté de traitement des eaux pour le PFBA et le PFBS), une valeur maximale de référence pour le PFBA et pour le PFBS de 0,5 µg/L peut être mise en place, avec une valeur limite de référence de 0,5 µg/L pour la somme des autres PFAS (somme incluant au moins les molécules suivantes : PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFHxS, PFNA, PFDeA, PFUnA et PFDoA)

²¹ A la concentration de 0,9 µg/L pour la somme des concentrations des 11 molécules de PFAS, la consommation d'eau est interdite

²² A la concentration de 0,09 µg/L pour la somme des concentrations des 11 molécules de PFAS, des actions correctives sont mises en œuvre pour diminuer les concentrations

Tableau XX : Valeurs limite pour les PFAS dans les EDCH fixées en Allemagne (UBA, 2017)

Acronyme de la molécule	TW _{LW} (µg/L)	GOW (µg/L)
PFBA	10	-
PFPeA	-	3,0
PFHxA	6	-
PFHpA	-	0,3
PFOA	0,1	-
PFNA	0,06	-
PFDeA	-	0,1
PFBS	6	-
PFHxS	0,1	-
PFHpS	-	0,3
PFOS	0,1	-
6:2 FTSA	-	0,1
PFOSA	-	0,1

3.11.2. Etats Nord-américains

Certains états Nord-américains ont proposé des valeurs limites dans les eaux destinées à la consommation humaine pour les PFAS. Ces valeurs sont présentées dans le tableau XXI.

Tableau XXI : Valeurs limites dans les eaux destinées à la consommation humaine pour les PFAS dans des Etats Nord-américains (concentrations exprimées en µg/L)

Désignation de la valeur limite par les différentes instances		PFOA	PFOS	PFBA	PFBS	PFHxS	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFNA
Etats-Unis d'Amérique										
<i>Minnesota</i>	Chronic non-cancer health risk limit	0,035	0,027	7	7					
<i>New Jersey</i>	Health-based drinking water concentration protective for lifetime exposure	0,04								
<i>Caroline du Nord</i>	Acceptable water level	0,63								
<i>US EPA</i>	Health advisory value	0,07	0,07							
Canada										
<i>Santé Canada</i>	Valeur préliminaire dans l'eau potable	0,2	0,6	30	15	0,6	0,2	0,2	0,2	0,2

En retenant une part attribuable à l'exposition hydrique de 50 % sur une dose de référence de 0,018 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ établie avec un facteur d'incertitude de 300 à partir d'une étude de toxicité sur le développement chez la souris chez laquelle fut observée une réduction de l'ossification des phalanges proximales et une puberté accélérée chez les mâles, l'agence sanitaire du Minnesota (Minnesota Department of Health ou MDH) propose une valeur limite dans l'eau de boisson de 0,035 µg/L pour le PFOA sur la base d'un scénario d'exposition sur le long terme pour les effets non cancérigènes (Minnesota Department of Health 2017a).

En retenant une part attribuable à l'exposition hydrique de 50 % sur une dose de référence de 0,0051 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ établie avec un facteur d'incertitude de 100 à partir d'une étude de toxicité sur la reproduction et le développement chez le rat où fut observée une diminution du poids des portées, le MDH propose une valeur limite dans l'eau de boisson de 0,027 µg/L pour le PFOS sur la base d'un scénario d'exposition sur le long terme pour les effets non cancérigènes (Minnesota Department of Health 2017b).

Le MDH propose une valeur limite dans l'eau de boisson de 7 µg/L pour le PFBA, sur la base d'un scénario d'exposition sur le court terme. En effet, les calculs de valeur limite dans l'eau de boisson pour des scénarii d'exposition subchronique et chronique conduisent à des valeurs plus élevées. Cette valeur de 7 µg/L est construite considérant une part attribuable à l'exposition hydrique de 50 % à partir d'une valeur toxicologique construite sur une étude de toxicité répétée d'une durée de 28 jours chez le rat (NOTOX 2007). Le point de départ de cette valeur toxicologique est une *benchmark dose* (BMDL₁₀) de 3,01 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ sur laquelle est appliqué un calcul de dose équivalente chez l'Homme ainsi qu'un facteur d'incertitude de 100, ce qui conduit à une dose journalière tolérable de 3,8 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (Minnesota Department of Health 2011a).

Le MDH propose une valeur limite dans l'eau de boisson de 7 µg/L pour le PFBS, considérant une part attribuable à l'exposition hydrique de 20 % à partir d'une valeur toxicologique construite sur deux études subchroniques chez le rat Sprague-Dawley (Lieder P.H. *et al.* (2009a) et York (2003)). Le point de départ de cette valeur toxicologique est une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 60 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ sur laquelle est appliqué un calcul de dose équivalente chez l'Homme ainsi qu'un facteur d'incertitude de 300, ce qui conduit à une dose journalière tolérable de 1,4 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (Minnesota Department of Health 2011b).

Le *New Jersey Department of Environmental Protection* a établi une valeur guide préliminaire relative à la santé pour le PFOA dans l'eau de boisson de 0,04 µg/L. Cette valeur est construite à partir d'une DSENO de 1,6 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ obtenue chez des rats exposés de façon chronique (Sibinski L.J. 1987). A la dose maximale (16,1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹), les auteurs ont observé une diminution du gain de poids corporel, du nombre d'hématocrites et d'érythrocytes ainsi qu'une diminution des concentrations d'hémoglobine chez les rattes. A l'aide d'une modélisation pharmacocinétique, les auteurs ont déterminé qu'une dose de 1,6 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ serait équivalente à une concentration sérique moyenne de PFOA de 1800 ng/mL chez les rats. Après application d'un facteur d'incertitude de 100 pour la variabilité intra et inter-espèces, la concentration sérique en PFOA équivalente chez l'Homme relative à la DSENO est de 18 ng/mL. A l'aide d'une étude épidémiologique (Emmett *et al.* 2006) qui a révélé que l'ingestion de PFOA dans l'eau potable donnait lieu à une concentration sanguine de PFOA environ 100 fois supérieure à la concentration dans l'eau, la concentration sérique de 18 ng/mL a été convertie en une concentration équivalente dans l'eau de boisson de 0,18 ng/mL soit 0,18 µg/L. Enfin, en considérant que la part de l'exposition hydrique représente 20 % de l'exposition totale par ingestion, la valeur guide préliminaire du PFOA a été estimée égale à 0,04 µg/L (Post *et al.* 2009).

L'US EPA a construit une valeur limite dans l'eau de boisson pour le PFOA de 0,07 µg/L. Cette valeur est calculée à partir d'une dose minimale avec effet observé (DMENO) de 1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ associée à l'étude de la réduction de l'ossification des phalanges de portées mâles et femelles et de l'accélération de la puberté de portées mâles chez des souris exposées par gavage au PFOA du 1^{er} au 17^{ème} jour de gestation (Lau *et al.* 2006). Après application d'un modèle pharmacocinétique, une dose dite équivalente chez l'Homme est estimée égale à 0,0053 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, puis un facteur d'incertitude de 300 (10 pour la variabilité intra-espèce, 3 pour les différences toxicodynamiques inter-espèces et 10 pour le fait d'utiliser une DMENO comme point de départ) a été appliqué à la DMENO ce qui a conduit à une dose de référence arrondie à 2.10⁻⁵ mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. En retenant 20 % de la valeur toxicologique de référence pour l'exposition hydrique par ingestion et en retenant le 90^{ème} percentile de la distribution de la consommation journalière hydrique par unité de poids corporel (0,054 L.kg⁻¹.j⁻¹), la valeur limite estimée par l'US EPA pour le PFOA est de 0,07 µg/L (US EPA 2016a).

L'US EPA a construit une valeur limite dans l'eau de boisson pour le PFOS de 0,07 µg/L. Cette valeur est calculée à partir d'une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 0,1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹

associée à l'étude de la réduction du poids corporel des portées dans une étude sur deux générations chez le rat (Luebker *et al.* 2005b). Après application d'un modèle pharmacocinétique, une dose dite équivalente chez l'Homme est estimée égale à $0,00051 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$, puis un facteur d'incertitude de 30 (10 pour la variabilité intra-espèce et 3 pour les différences toxicodynamiques inter-espèces) a été appliqué à la DSENO ce qui a conduit à une dose de référence arrondie à $2.10^{-5} \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$. En retenant 20 % de la valeur toxicologique de référence pour l'exposition hydrique par ingestion et en retenant le 90^{ème} percentile de la distribution de la consommation journalière hydrique par unité de poids corporel ($0,054 \text{ L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), la valeur limite estimée par l'US EPA pour le PFOS est de $0,07 \text{ µg/L}$ (US EPA 2016b).

Santé Canada a publié pour consultation publique un rapport concernant l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) dans l'eau potable (Santé Canada 2016a). A partir de la dose journalière tolérable relative aux effets non cancérogènes (*cf.* paragraphe 10.5.2.) de $0,025 \text{ µg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$, en retenant 20 % de cette valeur toxicologique de référence pour l'exposition hydrique par ingestion et considérant une exposition d'un sujet de 70 kg de poids corporel consommant quotidiennement 1,5 litre d'eau de boisson, la valeur basée sur la santé (VBS) du PFOA est égale à $0,2 \text{ µg/L}$.

Santé Canada a publié pour consultation publique un rapport concernant le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) dans l'eau potable (Santé Canada 2016b). A partir de la dose journalière tolérable relative aux effets non cancérogènes (*cf.* paragraphe 10.6.2.) de $0,06 \text{ µg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$, en retenant 20 % de cette valeur toxicologique de référence pour l'exposition hydrique par ingestion et considérant une exposition d'un sujet de 70 kg de poids corporel consommant quotidiennement 1,5 litre d'eau de boisson, la valeur basée sur la santé (VBS) du PFOS est égale à $0,6 \text{ µg/L}$.

D'après Santé Canada, les effets sanitaires du PFOA et du PFOS sont comparables et bien documentés. Les preuves scientifiques récentes montrent que le PFOA et le PFOS agissent de la même façon sur le même organe cible. Ainsi, lorsque ces deux molécules sont détectées simultanément dans les EDCH, la meilleure approche serait de caractériser le risque selon un modèle consistant à faire l'hypothèse d'une additivité des effets. Ceci peut être réalisé en comparant la somme des rapports des concentrations dans l'eau de boisson par les valeurs sanitaires maximales respectives du PFOA et du PFOS par rapport à 1.

Dans un document de synthèse de février 2016, Santé Canada a aussi proposé des valeurs préliminaires dans l'eau potable pour d'autres molécules de PFAS sans préciser le mode de construction (Santé Canada 2016c). Ces valeurs sont présentées dans le tableau XX.

3.11.3. Valeurs sanitaires maximales d'alkyls per- et polyfluorés dans l'eau de boisson

Une valeur sanitaire maximale dans l'eau de boisson est définie à partir de l'attribution de 10 % de la valeur toxicologique de référence chronique par ingestion d'une molécule (initialement de pesticide ou de métabolite de pesticide) pour l'exposition hydrique alimentaire, et considérant un scénario d'exposition relatif à un individu de 60 kg de poids corporel consommant vie entière 2 litres d'eau par jour. Cette démarche s'inspire de la définition des valeurs guides pour l'eau de boisson proposées par l'Organisation mondiale de la santé en 2004 et actualisée en 2011 (OMS 2011).

L'attribution de 10 % de la valeur toxicologique de référence chronique par ingestion est retenue dans le contexte des alkyls perfluorés car c'est une valeur intermédiaire par rapport aux étendues des contributions de l'exposition hydrique par rapport à l'exposition alimentaire pour les molécules d'alkyls perfluorés ayant fait l'objet d'une évaluation dans l'étude EAT2 2006-2010 et présentées dans le tableau VIII.

Sur la base des valeurs toxicologiques de référence présentées dans le tableau XVIII, le tableau XXII présente les valeurs sanitaires maximales d'alkyls per- et polyfluorés qui font l'objet du présent avis.

Tableau XXII : Valeurs sanitaires maximales des PFAS faisant l'objet du présent avis.

Composé	n° CAS	VTR	Référence de l'étude pivot	Valeur sanitaire maximale (µg/L)
PFOS	1763-23-1	0,06 µg/kg	Butenhoff <i>et al.</i> (2012b) Santé Canada (2016b)	0,18
PFOA	335-67-1	0,025 µg/kg	Perkins <i>et al.</i> (2004) Santé Canada (2016a)	0,075
PFBS	375-73-5	0,08 mg/kg	Lieder P.H. <i>et al.</i> (2009a)	240
PFBA	375-22-4	0,024 mg/kg (VTi ²³)	Butenhoff <i>et al.</i> (2012a)	72*
PFHxS	355-46-4	0,004 mg/kg (VTi)	Butenhoff <i>et al.</i> (2009a)	12*
PFHxA	307-24-4	0,32 mg/kg	Klaunig <i>et al.</i> (2015)	960*
PFPeA	2706-90-3	0,32 mg/kg (VTi)	read-across avec le PFHxA	960*
PFHpA	375-85-9	0,025 µg/kg (VTi)	read-across avec le PFOA	0,075
6:2 FTSA	27619-97-2	Absence de valeur sanitaire maximale en l'absence de VTR		
6:2 FTAB	34455-29-3	Absence de valeur sanitaire maximale en l'absence de VTR		
8:2 FTSA	39108-34-4	Absence de valeur sanitaire maximale en l'absence de VTR		

* les valeurs sanitaires maximales suivies d'un astérisque sont construites sur la base d'une valeur toxicologique indicative

Dans les situations de détection simultanée de PFOA et de PFOS dans les EDCH, une démarche identique à celle de Santé Canada, c'est-à-dire qui s'appuie sur le fait que le mode d'action de ces molécules est caractérisé par l'additivité des effets pourra être retenue. Ainsi, l'utilisation d'une eau pour laquelle des concentrations en PFOA et en PFOS sont telles que la somme des rapports des concentrations dans l'eau de boisson par les valeurs sanitaires maximales respectives du PFOA et du PFOS est inférieure à 1 permet la prise en compte d'éventuels effets combinés. Soit le critère :

$$\frac{[PFOA]}{V_{max}(PFOA)} + \frac{[PFOS]}{V_{max}(PFOS)} < 1$$

²³ Valeur Toxicologique indicative

3.12. Conclusions et remarques du CES « Eaux »

Le CES « Eaux » constate :

- certaines activités anthropiques entraînent une contamination significative en PFAS de certaines ressources ;
- la mise en évidence de ces molécules dans les eaux par le LHN lors de campagnes d'occurrence, les PFAS n'étant pas des molécules incluses dans le contrôle sanitaire des EDCH, à l'exception du PFOS dans le cadre du contrôle additionnel des EDCH ;
- que les différentes campagnes menées par le LHN sur une trentaine de molécules ne suffisent pas à dresser un état complet de la situation compte tenu de la diversité des substances de cette famille chimique.

À partir des données de contribution de l'exposition hydrique par rapport à l'exposition alimentaire (cf. tableau VIII) et des valeurs toxicologiques de référence ou indicatives disponibles (cf. tableau XVIII), des valeurs sanitaires maximales sont proposées dans le tableau XXII. Ces valeurs présentent une forte variabilité s'expliquant par les modes de construction des VTR.

Dans les situations de détection simultanée de PFOA et de PFOS dans les EDCH, une démarche considérant que le mode d'action de ces molécules est caractérisé par l'additivité des effets pourra être retenue. Ainsi, l'utilisation d'une eau pour laquelle des concentrations en PFOA et en PFOS sont telles que la somme des rapports des concentrations dans l'eau de boisson par les valeurs sanitaires maximales respectives du PFOA et du PFOS est inférieure à 1 permet la prise en compte d'éventuels effets combinés. Soit le critère :

$$\frac{[PFOA]}{V_{max}(PFOA)} + \frac{[PFOS]}{V_{max}(PFOS)} < 1$$

Le CES « Eaux » rappelle qu'en l'absence de VTR, aucune valeur sanitaire maximale n'a pu être proposée pour les polyfluorés.

Le CES « Eaux » constate que les concentrations en PFAS dans les eaux traitées lors de la seconde campagne d'échantillonnage et d'analyse réalisée en juin 2010 par le LHN au niveau national sont inférieures aux valeurs sanitaires maximales proposées dans le présent avis.

Le CES « Eaux » rappelle :

- qu'il convient d'assurer la préservation de la qualité des ressources en eau utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine ;
- qu'il convient de mettre en œuvre les moyens permettant de diminuer les concentrations en PFAS dans les eaux destinées à la consommation humaine, dans les meilleurs délais possibles ;

Le CES « Eaux » recommande :

- la réalisation d'études pour pouvoir construire des VTR sur les polyfluorés ;
- de poursuivre l'inventaire des sites industriels susceptibles d'apporter une contamination des eaux et de renforcer le suivi de la qualité des eaux brutes et traitées pouvant être exposées à cette contamination ;
- de poursuivre les développements de méthodes d'analyse globales et semi-globales des PFAS afin de détecter une contamination en s'affranchissant des difficultés liées à la méconnaissance de la diversité des PFAS susceptibles d'être présents dans l'environnement et à l'absence d'étalons analytiques.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES Eaux.

L'expertise a mis en évidence une contamination d'origine anthropique par plusieurs molécules perfluorées de certaines ressources en eau servant à la production d'EDCH. Au vu des données disponibles, et considérant la grande diversité de cette famille de molécules, il existe ainsi une incertitude quant à la réalité de la contamination des eaux utilisées pour produire de l'EDCH et de l'eau distribuée. Si l'estimation des risques pour les PFAS ne met pas en évidence de niveau d'exposition préoccupant au regard des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) proposées, il convient cependant de souligner que la moitié des V_{MAX} proposées sont construites à partir de valeurs toxicologiques indicatives. Par ailleurs, s'agissant des polyfluorés, aucune V_{MAX} n'a pu être proposée en l'absence de VTR.

Face à ces incertitudes, l'Anses recommande :

- de poursuivre et renforcer les campagnes d'analyses portant sur ces molécules dans les eaux brutes et traitées pouvant être exposées à ces contaminations ;
- de réaliser des études toxicologiques chez l'animal notamment pour les polyfluorés.

L'Agence recommande de prendre en compte ces conclusions et recommandations dans le cadre de la procédure de révision de la Directive européenne 98/83/CE du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Alkyls per- et polyfluorés, eau destinée à la consommation humaine
Per- and polyfluoroalkyl substances, drinking water

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2007. " Evaluation des risques sanitaires liés aux situation de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine." Tome I:189-214.
- Anses. 2011a. Campagne nationale d'occurrence des composés alkyls perfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine. Mai 2011. ISBN 978-2-11-128592-7. 117 p.
- Anses. 2011b. *Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT2). Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes.* Juin 2011. ISBN 978-2-11-128112-7. 305 p.
- Anses. 2014. Note d'appui scientifique et technique relative aux composés perfluorés présents dans les eaux destinées à la consommation humaine. Note du 17 janvier 2014. Saisine 2012-SA-0001. 27 p.
- Anses. 2017a. Elaboration de VTR chronique par voie orale pour l'acide perfluorobutane sulfonique (PFBS) (CAS n° 375-73-5). Maisons-Alfort: Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».
- Anses. 2017b. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR chronique par voie orale pour l'acide perfluorobutanoïque (PFBA) (CAS n°375-22-4). Comité d'experts spécialisé "Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence".
- Anses. 2017c. Valeurs toxicologiques de référence (VTR) Elaboration de VTR chronique par voie orale pour l'acide perfluorohexanoïque (PFHxA) (CAS n° 307-24-4). Maisons-Alfort: Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».
- Anses. 2017d. Valeurs toxicologiques de référence (VTR) Elaboration de VTR chronique par voie orale pour l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS) (CAS n°355-46-4). Maisons-Alfort: Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».
- Appleman, T. D., C. P. Higgins, O. Quiñones, B. J. Vanderford, C. Kolstad, J. C. Zeigler-Holady, et E. R. V. Dickenson. 2014. "Treatment of poly- and perfluoroalkyl substances in U.S. full-scale water treatment systems." *Water Research* 51:246-255. doi: 10.1016/j.watres.2013.10.067.
- Boiteux, V., C. Bach, V. Sagres, J. Hemard, A. Colin, C. Rosin, J. F. Munoz, et X. Dauchy. 2016b. "Analysis of 29 per- and polyfluorinated compounds in water, sediment, soil and sludge by liquid chromatography–tandem mass spectrometry." *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 96 (8):705-728. doi: 10.1080/03067319.2016.1196683.
- Boiteux, V., X. Dauchy, C. Bach, A. Colin, J. Hemard, V. Sagres, C. Rosin, et J. F. Munoz. 2017. "Concentrations and patterns of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in a river and three drinking water treatment plants near and far from a major production source." *Science of the Total Environment* 583:393-400. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.079.
- Boiteux, V., X. Dauchy, C. Bach, C. Rosin, et J. F. Munoz. 2016a. "Impact des activités utilisant ou synthétisant des PFAS sur la qualité des ressources. Recueil de conférences des Journées Information Eau les 11, 12 et 13 octobre 2016 à Poitiers. 22e édition. Conférence n°18. Tome 1."
- Botta, F., et V. Dulio. 2014. Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la métropole et des DOM. Rapport final. DRC-13-136939-12927A. 139 p.
- Buck, R. C., J. Franklin, U. Berger, J. M. Conder, I. T. Cousins, P. D. Voogt, A. A. Jensen, K. Kannan, S. A. Mabury, et S. P. J. van Leeuwen. 2011. "Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins." *Integrated Environmental Assessment and Management* 7 (4):513-541. doi: 10.1002/ieam.258.
- Butenhoff, J. L., J. A. Bjork, S. C. Chang, D. J. Ehresman, G. A. Parker, K. Das, C. Lau, P. H. Lieder, F. M. van Otterdijk, et K. B. Wallace. 2012a. "Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: Twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies." *Reproductive Toxicology* 33 (4):513-530. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.08.004.
- Butenhoff, J. L., S. C. Chang, D. J. Ehresman, et R. G. York. 2009a. "Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats." *Reproductive Toxicology* 27 (3-4):331-341. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.01.004.
- Butenhoff, J. L., S. C. Chang, G. W. Olsen, et P. J. Thomford. 2012b. "Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats." *Toxicology* 293 (1-3):1-15. doi: 10.1016/j.tox.2012.01.003.
- Butenhoff, J. L., D. J. Ehresman, S. C. Chang, G. A. Parker, et D. G. Stump. 2009b. "Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: Developmental neurotoxicity." *Reproductive Toxicology* 27 (3-4):319-330. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.12.010.

- Butenhoff, J. L., G. L. Kennedy Jr, S. R. Frame, J. C. O'Connor, et R. G. York. 2004. "The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat." *Toxicology* 196 (1-2):95-116. doi: 10.1016/j.tox.2003.11.005.
- Castiglioni, S., S. Valsecchi, S. Polesello, M. Rusconi, M. Melis, M. Palmiotto, A. Manenti, E. Davoli, et E. Zuccato. 2015. "Sources and fate of perfluorinated compounds in the aqueous environment and in drinking water of a highly urbanized and industrialized area in Italy." *Journal of Hazardous Materials* 282:51-60. doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.06.007.
- Chang, S. C., K. Das, D. J. Ehresman, M. E. Ellefson, G. S. Gorman, J. A. Hart, P. E. Noker, Y. M. Tan, P. H. Lieder, C. Lau, G. W. Olsen, et J. L. Butenhoff. 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. doi: 10.1093/toxsci/kfn057.
- Charles River Laboratories. 2011. Final Report. Oral (Gavage) Combined Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of PFH Ammonium Salt (Ammonium salt of Perfluorinated Hexanoic Acid) in Mice.: Charles River Laboratories Preclinical Services.
- Chengelis, C. P., J. B. Kirkpatrick, N. R. Myers, M. Shinohara, P. L. Stetson, et D. 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. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.01.013.
- Das, K. P., B. E. Grey, R. D. Zehr, C. R. Wood, J. I. Butenhoff, S. C. Chang, D. J. Ehresman, Y. M. Tan, et C. Lau. 2008. "Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse." *Toxicological Sciences* 105 (1):173-181. doi: 10.1093/toxsci/kfn099.
- Dauchy, X., V. Boiteux, C. Bach, C. Rosin, et J. F. Munoz. 2016. Devenir des PFAS (alkyls per- et polyfluorés) dans les filières de traitement d'eau potable. Recueil de conférences des Journées Information Eaux les 11, 12 et 13 octobre 2016 à Poitiers. 22e édition. Conférence n° 18. Tome 1.
- Deng, S., Q. Zhang, Y. Nie, H. Wei, B. Wang, J. Huang, G. Yu, et B. Xing. 2012. "Sorption mechanisms of perfluorinated compounds on carbon nanotubes." *Environmental Pollution* 168:138-144. doi: 10.1016/j.envpol.2012.03.048.
- DeWitt, J. C., C. B. Copeland, M. J. Strynar, et R. W. Luebke. 2008. "Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice." *Environmental Health Perspectives* 116 (5):644-650. doi: 10.1289/ehp.10896.
- Domingo, J. L., I. Ericson-Jogsten, G. Perelló, M. Nadal, B. Van Bavel, et A. Kärman. 2012. "Human exposure to perfluorinated compounds in Catalonia, Spain: Contribution of drinking water and fish and shellfish." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60 (17):4408-4415. doi: 10.1021/jf300355c.
- Dudley, L. A., A. Lindstrom, M. Strynar, L. McMillan, et D. R. U. Knappe. 2012. "Removal of perfluorinated compounds by powdered activated carbon: Effects of adsorbent and background water characteristics." American Water Works Association Annual Conference and Exposition 2012, ACE 2012.
- Emmett, E. A., F. S. Shofer, H. Zhang, D. Freeman, C. Desai, et L. M. Shaw. 2006. "Community exposure to perfluorooctanoate: Relationships between serum concentrations and exposure sources." *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 48 (8):759-770. doi: 10.1097/01.jom.0000232486.07658.74.
- Enault, Jé, S. Robert, O. Schlosser, C. de Thé, et J. F. Loret. 2015. "Drinking water, diet, indoor air: Comparison of the contribution to environmental micropollutants exposure." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 218 (8):723-730. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.06.001.
- Ericson, I., M. Nadal, B. Van Bavel, G. Lindström, et J. L. Domingo. 2008. "Levels of perfluorochemicals in water samples from Catalonia, Spain: Is drinking water a significant contribution to human exposure?" *Environmental Science and Pollution Research* 15 (7):614-619. doi: 10.1007/s11356-008-0040-1.
- Eriksson, U., A. Kärman, A. Rotander, B. Mikkelsen, et M. Dam. 2013. "Perfluoroalkyl substances (PFASs) in food and water from Faroe Islands." *Environmental Science and Pollution Research* 20 (11):7940-7948. doi: 10.1007/s11356-013-1700-3.
- Eschauzier, C., E. Beerendonk, P. Scholte-Veenendaal, et P. De Voogt. 2012. "Impact of treatment processes on the removal of perfluoroalkyl acids from the drinking water production chain." *Environmental Science and Technology* 46 (3):1708-1715. doi: 10.1021/es201662b.
- Eschauzier, C., M. Hoppe, M. Schlummer, et P. de Voogt. 2013. "Presence and sources of anthropogenic perfluoroalkyl acids in high-consumption tap-water based beverages." *Chemosphere* 90 (1):36-41. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.06.070.
- Flores, C., F. Ventura, J. Martin-Alonso, et J. Caixach. 2013. "Occurrence of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in N.E. Spanish surface waters and their removal in a

- drinking water treatment plant that combines conventional and advanced treatments in parallel lines." *Science of the Total Environment* 461-462:618-626. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.05.026.
- Gellrich, V., H. Brunn, et T. Stahl. 2013. "Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in mineral water and tap water." *Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering* 48 (2):129-135. doi: 10.1080/10934529.2013.719431.
- Hansen, M. C., M. H. Børresen, M. Schlabach, et G. Cornelissen. 2010. "Sorption of perfluorinated compounds from contaminated water to activated carbon." *Journal of Soils and Sediments* 10 (2):179-185. doi: 10.1007/s11368-009-0172-z.
- Haug, L. S., S. Salihovic, I. E. Jogsten, C. Thomsen, B. van Bavel, G. Lindström, et G. Becher. 2010. "Levels in food and beverages and daily intake of perfluorinated compounds in Norway." *Chemosphere* 80 (10):1137-1143. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.023.
- Houtz, E. F., et D. L. Sedlak. 2012. "Oxidative conversion as a means of detecting precursors to perfluoroalkyl acids in urban runoff." *Environmental Science and Technology* 46 (17):9342-9349. doi: 10.1021/es302274g.
- Kim, S. K., Y. L. Kho, M. Shoeib, K. S. Kim, K. R. Kim, J. E. Park, et Y. S. Shin. 2011. "Occurrence of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate in the Korean water system: Implication to water intake exposure." *Environmental Pollution* 159 (5):1167-1173. doi: 10.1016/j.envpol.2011.02.004.
- Klaunig, J. E., M. Shinohara, H. Iwai, C. P. Chengelis, J. B. Kirkpatrick, Z. Wang, et R. H. Bruner. 2015. "Evaluation of the chronic toxicity and carcinogenicity of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in Sprague-Dawley Rats." *Toxicologic Pathology* 43 (2):209-220. doi: 10.1177/0192623314530532.
- Lau, C., J. R. Thibodeaux, R. G. Hanson, M. G. Narotsky, J. M. Rogers, A. B. Lindstrom, et M. J. Strynar. 2006. "Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse." *Toxicological Sciences* 90 (2):510-518. doi: 10.1093/toxsci/kfj105.
- Lau, C., J. R. Thibodeaux, R. G. Hanson, J. M. Rogers, B. E. Grey, M. E. Stanton, J. L. Bottenhoff, et L. A. Stevenson. 2003. "Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: Postnatal evaluation." *Toxicological Sciences* 74 (2):382-392. doi: 10.1093/toxsci/kfg122.
- Le Coadou, L., K. Le Ménach, P. Labadie, M. H. Dévier, P. Pardon, S. Augagneur, et H. Budzinski. 2016. "Quality survey of natural mineral water and spring water sold in France: Monitoring of hormones, pharmaceuticals, pesticides, perfluoroalkyl substances, phthalates, and alkylphenols at the ultra-trace level." *Science of the Total Environment*. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.11.174.
- Lieder, P. H., R. G. York, D. C. Hakes, S. C. Chang, et J. L. Butenhoff. 2009b. "A two-generation oral gavage reproduction study with potassium perfluorobutanesulfonate (K+PFBS) in Sprague Dawley rats." *Toxicology* 259 (1-2):33-45. doi: 10.1016/j.tox.2009.01.027.
- Lieder P.H., Chang S.C., York R.G., et Butenhoff J.L. 2009a. "Toxicological evaluation of potassium perfluorobutane sulfonate in a 90-day oral gavage study with Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 255:45-52."
- Llorca, M., M. Farré, Y. Picó, J. Müller, T. P. Knepper, et D. Barceló. 2012. "Analysis of perfluoroalkyl substances in waters from Germany and Spain." *Science of the Total Environment* 431:139-150. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.05.011.
- Loos, R., J. Wollgast, T. Huber, et G. Hanke. 2007. "Polar herbicides, pharmaceutical products, perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and nonylphenol and its carboxylates and ethoxylates in surface and tap waters around Lake Maggiore in Northern Italy." *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 387 (4):1469-1478. doi: 10.1007/s00216-006-1036-7.
- Lopez B., et Laurent A. 2013a. Campagne exceptionnelle d'analyse des substances présentes dans les eaux souterraines de métropole. Rapport final. BRGM/RP-61853-FR.
- Lopez B., Laurent A, Ghestem J.P., et al. 2013b. Recherche de contaminants organiques dans les eaux souterraines des DOM. Synthèse des travaux 2012-2013. BRGM/RP-62810-FR. 190 p., 64 illustrations, 8 annexes.
- Loveless, S. E., B. Slezak, T. Serex, J. Lewis, P. Mukerji, J. C. O'Connor, E. M. Donner, S. R. Frame, S. H. Korzeniowski, et R. C. Buck. 2009. "Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate." *Toxicology* 264 (1-2):32-44. doi: 10.1016/j.tox.2009.07.011.
- Luebker, D. J., M. T. Case, R. G. York, J. A. Moore, K. J. Hansen, et J. L. Butenhoff. 2005b. "Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats." *Toxicology* 215 (1-2):126-148. doi: 10.1016/j.tox.2005.07.018.
- Luebker, D. J., R. G. York, K. J. Hansen, J. A. Moore, et J. L. Butenhoff. 2005a. "Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: Dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters." *Toxicology* 215 (1-2):149-169. doi: 10.1016/j.tox.2005.07.019.

- Mak, Y. L., S. Taniyasu, L. W. Yeung, G. Lu, L. Jin, Y. Yang, P. K. Lam, K. Kannan, et N. Yamashita. 2009. "Perfluorinated compounds in tap water from China and several other countries." *Environ Sci Technol* 43 (13):4824-9.
- McCleaf, P., S. Englund, A. Östlund, K. Lindegren, K. Wiberg, et L. Ahrens. 2017. "Removal efficiency of multiple poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking water using granular activated carbon (GAC) and anion exchange (AE) column tests." *Water Research* 120:77-87. doi: 10.1016/j.watres.2017.04.057.
- McLaughlin, C. L., S. Blake, T. Hall, M. Harman, R. Kanda, J. Foster, et P. C. Rumsby. 2011. "Perfluorooctane sulphonate in raw and drinking water sources in the United Kingdom." *Water and Environment Journal* 25 (1):13-21. doi: 10.1111/j.1747-6593.2009.00183.x.
- Merino, N., Y. Qu, R. A. Deeb, E. L. Hawley, M. R. Hoffmann, et S. Mahendra. 2016. "Degradation and Removal Methods for Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in Water." *Environmental Engineering Science* 33 (9):615-649. doi: 10.1089/ees.2016.0233.
- Minnesota Department of Health. 2011a. Chemical Name: Perfluorobutyrate. CAS: 375-22-4. Synonyms: PFBA, Perfluorobutyric acid, Heptafluorobutyric acid. Health Risk Limits for Groundwater. Health Risk Assessment Unit, Environmental Health Division. <http://health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/table.html>.
- Minnesota Department of Health. 2011b. "Chemical Name: Perfluorobutane sulfonate. CAS: 375-73-5. Synonyms: PFBS, Nonfluorobutanesulfonic acid. Health Risk Limits for Groundwater. Health Risk Assessment Unit, Environmental Health Division. <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/table.html>."
- Minnesota Department of Health. 2017a. Toxicological Summary for: Perfluorooctanoic Acid CAS: 335-67-1. Synonyms: PFOA. Health Based Guidance for Water. Health Risk Assessment Unit, Environmental Health Division. <http://health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/pfoa.pdf>.
- Minnesota Department of Health. 2017b. Toxicological Summary for: Perfluorooctane Sulfonate. CAS: 1763-23-1. Synonyms: PFOS. Health Based Guidance for Water. Health Risk Assessment Unit, Environmental Health Division. <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/pfos.pdf>.
- NOTOX. 2007. Project 470677 Final Report. Repeated dose 28-day oral toxicity study with MTDID-8391 by daily gavage in the rat, followed by a 21-day recovery period. 21 Juin 2007.
- Olsen, G. W., S. C. Chang, P. E. Noker, G. S. Gorman, D. J. Ehresman, P. H. Lieder, et J. L. Butenhoff. 2009. "A comparison of the pharmacokinetics of perfluorobutanesulfonate (PFBS) in rats, monkeys, and humans." *Toxicology* 256 (1-2):65-74. doi: 10.1016/j.tox.2008.11.008.
- OMS. 2011. Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition. ISBN 978-92-4-154815-1. 541 p.: Organisation mondiale de la santé.
- Palazzolo M.J. 1993. Thirteen-Week Dietary Toxicity Study With T-5180, Ammonium Perfluorooctanoate (CAS No. 3825-26-1) In Male Rats. Final Report. Hazleton Wisconsin, Inc: U.S. Environmental Protection Agency.
- Pan, C. G., Y. S. Liu, et G. G. Ying. 2016. "Perfluoroalkyl substances (PFASs) in wastewater treatment plants and drinking water treatment plants: Removal efficiency and exposure risk." *Water Research* 106:562-570. doi: 10.1016/j.watres.2016.10.045.
- Perkins, R. G., J. L. Butenhoff, G. L. Kennedy Jr, et M. J. Palazzolo. 2004. "13-Week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats." *Drug and Chemical Toxicology* 27 (4):361-378. doi: 10.1081/DCT-200039773.
- Post, G. B., J. B. Louis, K. R. Cooper, B. J. Boros-Russo, et R. L. Lippincott. 2009. "Occurrence and potential significance of perfluorooctanoic acid (PFOA) detected in New Jersey public drinking water systems." *Environmental Science and Technology* 43 (12):4547-4554. doi: 10.1021/es900301s.
- Prevedouros, K., I. T. Cousins, R. C. Buck, et S. H. Korzeniowski. 2006. "Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates." *Environmental Science and Technology* 40 (1):32-44. doi: 10.1021/es0512475.
- Quinete, N., F. Orara, F. Werres, I. Moreira, et R. D. Wilken. 2009. "Determination of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid in the rhine river, Germany." *Fresenius Environmental Bulletin* 18 (7 B):1356-1362.
- Quiñones, O., et S. A. Snyder. 2009. "Occurrence of perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates in drinking water utilities and related waters from the United States." *Environmental Science and Technology* 43 (24):9089-9095. doi: 10.1021/es9024707.
- Rahman, M. F., S. Peldszus, et W. B. Anderson. 2014. "Behaviour and fate of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking water treatment: A review." *Water Research* 50:318-340. doi: 10.1016/j.watres.2013.10.045.

- Saito, N., K. Harada, K. Inoue, K. Sasaki, T. Yoshinaga, et A. Koizumi. 2004. "Perfluorooctanoate and Perfluorooctane Sulfonate Concentrations in Surface Water in Japan." *Journal of Occupational Health* 46 (1):49-59. doi: 10.1539/joh.46.49.
- Santé Canada. 2016a. L'acide perfluorooctanoïque (APFO) dans l'eau potable. Document de consultation publique. Préparé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable. 117 p.
- Santé Canada. 2016b. Le sulfonate de perfluorooctane (SPFO) dans l'eau potable. Document de consultation publique. Préparé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable. 114 p.
- Santé Canada. 2016c. "Les valeurs préliminaires pour les substances perfluoroalkyliques dans l'eau potable établies par Santé Canada. 2 p."
- Schultz T.W., Mellor C., Przybylak K., Escher S., Judson R., Tsakovka I., et Richarz A. 2016. "Read-Across for 90-day rat oral repeated-dose toxicity for selected perfluoroalkyl acids: a case study." Topical Scientific Workshop - New Approach Methodologies in Regulatory Science, Helsinki.
- Schwanz, T. G., M. Llorca, M. Farré, et D. Barceló. 2016. "Perfluoroalkyl substances assessment in drinking waters from Brazil, France and Spain." *Science of the Total Environment* 539:143-152. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.08.034.
- Seacat, A. M., P. J. Thomford, K. J. Hansen, L. A. Clemen, S. R. Eldridge, C. R. Elcombe, et J. L. Butenhoff. 2003. "Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats." *Toxicology* 183 (1-3):117-131. doi: 10.1016/S0300-483X(02)00511-5.
- Seacat, A. M., P. J. Thomford, K. J. Hansen, G. W. Olsen, M. T. Case, et J. L. Butenhoff. 2002. "Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys." *Toxicological Sciences* 68 (1):249-264. doi: 10.1093/toxsci/68.1.249.
- Shafique, U., S. Schulze, C. Slawik, A. Böhme, A. Paschke, et G. Schüürmann. 2016. "Perfluoroalkyl acids in aqueous samples from Germany and Kenya." *Environmental Science and Pollution Research*:1-13. doi: 10.1007/s11356-016-7076-4.
- Shivakoti, B. R., S. Fujii, M. Nozoe, S. Tanaka, et C. Kunacheva. 2010. Perfluorinated chemicals (PFCs) in water purification plants (WPPs) with advanced treatment processes. In *Water Science and Technology: Water Supply*.
- Sibinski L.J. 1987. Two-Year oral (diet) toxicity/carcinogenicity study of fluorochemical FC-143 (perfluorooctane ammonium carboxylate) in rats. Report prepared for 3 M, St. Paul, Minnesota by Riker Laboratories Inc. Study No. 0281CR0012; 8EHQ-1087-0394, Performed 1991-1993.
- Skutlarek, D., M. Exner, et H. Färber. 2006. "Perfluorinated surfactants in surface and drinking waters." *Environmental Science and Pollution Research* 13 (5):299-307. doi: 10.1065/espr2006.07.326.
- Steinle-Darling, E., et M. Reinhard. 2008. "Nanofiltration for trace organic contaminant removal: Structure, solution, and membrane fouling effects on the rejection of perfluorochemicals." *Environmental Science and Technology* 42 (14):5292-5297. doi: 10.1021/es703207s.
- Takagi, S., F. Adachi, K. Miyano, Y. Koizumi, H. Tanaka, M. Mimura, I. Watanabe, S. Tanabe, et K. Kannan. 2008. "Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate in raw and treated tap water from Osaka, Japan." *Chemosphere* 72 (10):1409-1412. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.05.034.
- Takagi, S., F. Adachi, K. Miyano, Y. Koizumi, H. Tanaka, I. Watanabe, S. Tanabe, et K. Kannan. 2011. "Fate of Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate in drinking water treatment processes." *Water Research* 45 (13):3925-3932. doi: 10.1016/j.watres.2011.04.052.
- Tang, C. Y., Q. S. Fu, A. P. Robertson, C. S. Criddle, et J. O. Leckie. 2006. "Use of reverse osmosis membranes to remove perfluorooctane sulfonate (PFOS) from semiconductor wastewater." *Environmental Science and Technology* 40 (23):7343-7349. doi: 10.1021/es060831q.
- Thompson, J., G. Eaglesham, et J. Mueller. 2011b. "Concentrations of PFOS, PFOA and other perfluorinated alkyl acids in Australian drinking water." *Chemosphere* 83 (10):1320-1325. doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.04.017.
- Thompson, J., G. Eaglesham, J. Reungoat, Y. Poussade, M. Bartkow, M. Lawrence, et J. F. Mueller. 2011a. "Removal of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl acids at water reclamation plants in South East Queensland Australia." *Chemosphere* 82 (1):9-17. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.10.040.
- UBA. 2017. Fortschreibung der vorläufigen Bewertung von per- und polyfluorierten Chemikalien (PFC) im Trinkwasser. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission. Bundesgesundheitsbl. 60:350–352 DOI 10.1007/s00103-016-2508-3. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Ullah, S., T. Alsberg, et U. Berger. 2011. "Simultaneous determination of perfluoroalkyl phosphonates, carboxylates, and sulfonates in drinking water." *Journal of Chromatography A* 1218 (37):6388-6395. doi: 10.1016/j.chroma.2011.07.005.

- US EPA. 2016a. Drinking water health advisory for perfluorooctanoic acid (PFOA). U.S. Environmental Protection Agency. Office of Water. Health and Ecological Criteria Division. EPA Document Number: 822-R-16-005. 103 p.
- US EPA. 2016b. Drinking water health advisory for perfluorooctanoic acid (PFOS). U.S. Environmental Protection Agency. Office of Water. Health and Ecological Criteria Division. EPA Document Number: 822-R-16-004. 88 p.
- Washington, J. W., J. E. Naile, T. M. Jenkins, et D. G. Lynch. 2014. "Characterizing fluorotelomer and polyfluoroalkyl substances in new and aged fluorotelomer-based polymers for degradation studies with GC/MS and LC/MS/MS." *Environmental Science and Technology* 48 (10):5762-5769. doi: 10.1021/es500373b.
- Wilhelm, M., S. Bergmann, et H. H. Dieter. 2010. "Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4-C7 PFCs." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 213 (3):224-232. doi: 10.1016/j.ijheh.2010.05.004.
- Willach, S., H. J. Brauch, et F. T. Lange. 2016. "Contribution of selected perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances to the adsorbable organically bound fluorine in German rivers and in a highly contaminated groundwater." *Chemosphere* 145:342-350. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.11.113.
- Wolf, C. J., S. E. Fenton, J. E. Schmid, A. M. Calafat, Z. Kuklanyik, X. A. Bryant, J. Thibodeaux, K. P. Das, S. S. White, C. S. Lau, et B. D. Abbott. 2007. "Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures." *Toxicological Sciences* 95 (2):462-473. doi: 10.1093/toxsci/kfl1159.
- Xiao, F., M. F. Simcik, et J. S. Gulliver. 2013. "Mechanisms for removal of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) from drinking water by conventional and enhanced coagulation." *Water Research* 47 (1):49-56. doi: 10.1016/j.watres.2012.09.024.
- York, R. G. 2003. Oral (Gavage) Repeated Dose 90-Day Toxicity Study of Potassium Perfluorobutane Sulfonate (PFBS) in Rats. Argus Research Protocol Number 418-026.
- Zafeiraki, E., D. Costopoulou, I. Vassiliadou, L. Leondiadis, E. Dassenakis, W. Traag, R. L. A. P. Hoogenboom, et S. P. J. van Leeuwen. 2015. "Determination of perfluoroalkylated substances (PFASs) in drinking water from the Netherlands and Greece." *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* 32 (12):2048-2057. doi: 10.1080/19440049.2015.1086823.
- Zaggia, A., L. Conte, L. Falletti, M. Fant, et A. Chiorboli. 2016. "Use of strong anion exchange resins for the removal of perfluoroalkylated substances from contaminated drinking water in batch and continuous pilot plants." *Water Research* 91:137-146. doi: 10.1016/j.watres.2015.12.039.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

ANNEXE 1 : CONCENTRATION EN PFAS MESUREES DANS DIFFERENTES EAUX DU ROBINET (EN NG/L)

PFC	Site-Pays	n	médiane (ng/L)	moyenne (ng/L)	% > LoQ	Min (ng/L)	Max (ng/L)	Référence
PFOS	Espagne	4		0,61	100	0,39	0,87	Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFOS	Japon	26		2,9	96	< 0,1	22	Takagi <i>et al.</i> (2008)
PFOS	Chine	43		3,9	86	< 0,02	11	Mak <i>et al.</i> (2009)
PFOS	Ruhr - Allemagne	692	15		63	< 10	100	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFOS	Möhne - Allemagne	111	< 10		0	< 10		Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFOS	Italie	6		8,1		6,2	9,7	Loos <i>et al.</i> (2007)
PFOS	Allemagne	7		0,8	57	< 0,4	2	Quinete <i>et al.</i> (2009)
PFOS	Etats-Unis	66		13	68	< 1	57	Quiñones <i>et al.</i> (2009)
PFOS	Japon	6		3	67	< 0,1	12	Saito <i>et al.</i> (2004)
PFOS	Allemagne	14		< 2	14	< 2	6	Skutlarek <i>et al.</i> (2006)
PFOS	Allemagne	26	1,3		35	< 1	4,7	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFOS	Pays-Bas	4		< 0,30	0	< 0,30	< 0,30	Eschauzier <i>et al.</i> (2013)
PFOS	Allemagne	5		0,4	20	< 0,04	0,4	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFOS	Espagne	84	7	46	51	< 0,04	258	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFOS	Europe	7	0,861	3,02	100	0,397	8,81	Ullah <i>et al.</i> (2011)
PFOS	Australie	61	0,755	1,64	38	< 0,13	15,1	Thompson <i>et al.</i> (2011b)
PFOS	Corée	15		1,2		< 0,33	3,6	Kim <i>et al.</i> (2011)
PFOS	Norvège	3	0,23	0,2	100	0,071	0,31	Haug <i>et al.</i> (2010)
PFOS	Espagne	10	0,55	1,98	70	< 0,05	6,2	Domingo <i>et al.</i> (2012)
PFOS	Royaume-Uni	80	< 11	11	23	< 11	205	McLaughlin <i>et al.</i> (2011)
PFOS	France	11	< 10		9,1			Enault <i>et al.</i> (2015)
PFOS	Iles Feroe	2				< 0,008	< 0,016	Eriksson <i>et al.</i> (2013)
PFOS	Brésil	21	5,8	16	100	4,6	44	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOS	France	8	19,87	20,61	38	11,99	30	Schwanz <i>et al.</i> (2016)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

PFOS	Espagne	29	41	40	38	2,0	140	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOS	Grèce	43		< 0,6	0	< 0,6	< 0,6	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFOS	Pays-Bas	37		0,8	5,4	< 0,6	5	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFHxS	Espagne	4		< 0,18	50	< 0,18	0,28	Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFHxS	Möhne - Allemagne	70	< 10		0	< 10		Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFHxS	Etats-Unis	66		3,1	32	< 1	12	Quiñones <i>et al.</i> (2009)
PFHxS	Allemagne	26	1,1		12	< 1	12,1	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFHxS	Pays-Bas	4		0,55	100	0,5	0,6	Eschauzier <i>et al.</i> (2013)
PFHxS	Allemagne	5		< 0,06	0	< 0,06	< 0,06	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHxS	Espagne	84	0,4	3,8	36	< 0,06	28	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHxS	Europe	7	0,909	0,97	71	< 0,16	2,5	Ullah <i>et al.</i> (2011)
PFHxS	Australie	61	0,92	1,71	21	< 0,18	14,4	Thompson <i>et al.</i> (2011b)
PFHxS	Norvège	3	0,12	0,105	100	0,045	0,15	Haug <i>et al.</i> (2010)
PFHxS	Espagne	10	0,5	0,4	40	< 0,1	0,73	Domingo <i>et al.</i> (2012)
PFHxS	Iles Feroe	2				0,028	0,047	Eriksson <i>et al.</i> (2013)
PFHxS	Brésil	21	< 2,3	< 2,3	0	< 2,3	< 2,3	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxS	France	8	< 2,3	< 2,3	0	< 2,3	< 2,3	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxS	Espagne	29	< 2,3	< 2,3	0	< 2,3	< 2,3	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxS	Leipzig (Allemagne)	2		0,05	100	0,04	0,06	Shafique <i>et al.</i> (2016)
PFHxS	Grèce	43		< 0,6	0	< 0,6	< 0,6	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFHxS	Pays-Bas	37		0,8	27	< 0,6	2,3	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFBS	Espagne	4		< 0,27	0	< 0,27		Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFBS	Ruhr - Allemagne	184	< 10		49	< 10	65	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFBS	Möhne - Allemagne	70	< 10		3	< 10	11	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFBS	Norvège	3	0,045	0,045	0	< 0,045	0,045	Haug <i>et al.</i> (2010)
PFBS	Allemagne	14		2,9	21	< 2	20	Skutlarek <i>et al.</i> (2006)
PFBS	Allemagne	119	2,6		16	< 1	13,3	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFBS	Pays-Bas	4		16	100	14	17	Eschauzier <i>et al.</i> (2013)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

PFBS	Allemagne	5		< 0,11	0	< 0,11	< 0,11	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFBS	Espagne	84	2,4	8,3	35	< 0,11	36	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFBS	Europe	7	0,955	4,43	86	< 0,092	18,8	Ullah <i>et al.</i> (2011)
PFBS	Australie	61	0,14	0,54	11	< 0,14	2,52	Thompson <i>et al.</i> (2011b)
PFBS	Espagne	10	0,18	1,56	50	< 0,10	9,6	Domingo <i>et al.</i> (2012)
PFBS	Iles Feroe	2				< 0,008	< 0,016	Eriksson <i>et al.</i> (2013)
PFBS	Brésil	21	1,3	4,4	90	0,48	16	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFBS	France	8	6,5	6,8	62	2,0	15	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFBS	Espagne	29	11	11	31	2,8	24	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFBS	Leipzig (Allemagne)	2		1,26	100	1,23	1,30	Shafique <i>et al.</i> (2016)
PFBS	Grèce	43		0,6	2,3	< 0,6	0,7	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFBS	Pays-Bas	37		2,9	35,1	< 0,6	13,7	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFOA	Espagne	4		2,2	100	0,32	6,3	Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFOA	Japon	26		22	100	2,3	84	Takagi <i>et al.</i> (2008)
PFOA	Chine	43		10	100	0,02	78	Mak <i>et al.</i> (2009)
PFOA	Ruhr - Allemagne	692	23		93	< 10	83	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFOA	Möhne - Allemagne	113	< 10		27	< 10	68	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFOA	Italie	6		2,4		1	2,9	Loos <i>et al.</i> (2007)
PFOA	Allemagne	7		0,9	86	< 0,4	1,3	Quinete <i>et al.</i> (2009)
PFOA	Etats-Unis	66		8,4	27	< 1	30	Quiñones <i>et al.</i> (2009)
PFOA	Japon	6		9,9	100	0,12	40	Saito <i>et al.</i> (2004)
PFOA	Allemagne	14		< 2	21	< 2	4	Skutlarek <i>et al.</i> (2006)
PFOA	Allemagne	26	2,6		19	< 1	6,1	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFOA	Pays-Bas	4		3,7	100	3,2	4,3	Eschauzier <i>et al.</i> (2013)
PFOA	Allemagne	5	1,3	1,3	40	< 0,16	1,9	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFOA	Espagne	84	2,9	6,7	37	< 0,16	35	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFOA	Europe	7	4,92	4,36	100	0,302	8,56	Ullah <i>et al.</i> (2011)
PFOA	Australie	61	0,5	1,08	49	< 0,13	9,66	Thompson <i>et al.</i> (2011b)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

PFOA	Corée	15		5,4		< 0,33	33	Kim <i>et al.</i> (2011)
PFOA	Norvège	3	1,2	1,45	100	1,2	2,5	Haug <i>et al.</i> (2010)
PFOA	Espagne	10	0,78	2,54	50	< 0,40	9,6	Domingo <i>et al.</i> (2012)
PFOA	Nord de Milan - Italie	13	14			10	47	Castiglioni <i>et al.</i> (2015)
PFOA	zone urbaine de Milan - Italie	27	7			2	17	Castiglioni <i>et al.</i> (2015)
PFOA	zone agricole du Sud de Milan - Italie	4	< 1-20			< 1-20	< 1-20	Castiglioni <i>et al.</i> (2015)
PFOA	France	11	< 10		9,1			Enault <i>et al.</i> (2015)
PFOA	Espagne	4		0,9	50	< 0,61	3	Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFOA	Iles Feroe	2				0,23	0,25	Eriksson <i>et al.</i> (2013)
PFOA	Brésil	21	10	16	33	3,0	46	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOA	France	8	13	13	25	8,7	18	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOA	Espagne	29	13	14	21	3,8	29	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOA	Leipzig (Allemagne)	2		6,15	100	5,80	6,50	Shafique <i>et al.</i> (2016)
PFOA	Grèce	43		0,7	11,6	< 0,6	3,63	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFOA	Pays-Bas	37		1,9	35,1	< 0,6	11,1	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFHpA	Chine	43		?	83	< 0,02	?	Mak <i>et al.</i> (2009)
PFHpA	Ruhr - Allemagne	184	< 10		2	< 10	12	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFHpA	Möhne - Allemagne	70	< 10		14	< 10	25	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFHpA	Italie	6		0,5		0,3	0,8	Loos <i>et al.</i> (2007)
PFHpA	Allemagne	14		< 2	0	< 2		Skutlarek <i>et al.</i> (2006)
PFHpA	Allemagne	26	1,5		12	< 1	1,5	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFHpA	Pays-Bas	4		1,2	100	0,9	1,4	Eschauzier <i>et al.</i> (2013)
PFHpA	Allemagne	5	7,6	9,2	100	0,23	24	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHpA	Espagne	84	10,8	8,1	13	< 0,23	16	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHpA	Europe	7	1,09	1,03	86	< 0,12	1,91	Ullah <i>et al.</i> (2011)
PFHpA	Australie	61	0,15	0,4	27	< 0,15	2,54	Thompson <i>et al.</i> (2011b)
PFHpA	Norvège	3	0,32	0,4	67	< 0,12	0,76	Haug <i>et al.</i> (2010)
PFHpA	Espagne	10	0,41	0,89	40	< 0,10	3,3	Domingo <i>et al.</i> (2012)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

PFHpA	Iles Feroe	2				0,208	0,220	Eriksson <i>et al.</i> (2013)
PFHpA	Brésil	21	18	17	76	5,2	36	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHpA	France	8	22	22	37	13	33	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHpA	Espagne	29	14	19	34	4,1	42	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHpA	Leipzig (Allemagne)	2		0,19	100	0,16	0,21	Shafique <i>et al.</i> (2016)
PFHpA	Grèce	43		< 0,6	0	< 0,6	< 0,6	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFHpA	Pays-Bas	37		1,0	29,7	< 0,6	3	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFHxA	Espagne	4		< 0,87	0	< 0,87		Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFHxA	Chine	43		?	86	< 0,02	1,7	Mak <i>et al.</i> (2009)
PFHxA	Ruhr - Allemagne	185	< 10		49	< 10	40	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFHxA	Möhne - Allemagne	70	20		66	< 10	43	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFHxA	Etats-Unis	66		4	47	< 1	23	Quiñones <i>et al.</i> (2009)
PFHxA	Allemagne	14		< 2	7	< 2	9	Skutlarek <i>et al.</i> (2006)
PFHxA	Allemagne	26	2		23	< 1	6,4	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFHxA	Pays-Bas	4		2,3	100	2,2	2,4	Eschauzier <i>et al.</i> (2013)
PFHxA	Allemagne	5	0,7	0,9	80	< 0,23	1,8	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHxA	Espagne	84	3	4,7	18	< 0,23	11	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHxA	Europe	7	2,86	2,48	86	< 0,38	5,15	Ullah <i>et al.</i> (2011)
PFHxA	Australie	61	0,13	0,59	13	< 0,13	5,53	Thompson <i>et al.</i> (2011b)
PFHxA	Norvège	3	0,31	0,4	67	< 0,11	0,78	Haug <i>et al.</i> (2010)
PFHxA	Espagne	9	0,23	0,63	44	< 0,10	2,2	Domingo <i>et al.</i> (2012)
PFHxA	Iles Feroe	2				< 0,067	0,080	Eriksson <i>et al.</i> (2013)
PFHxA	Brésil	21	13	9,6	14	< 1,1	15,9	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxA	France	8	6,3	6,3	25	5,8	6,8	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxA	Espagne	29	36	36	7	14	58	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxA	Leipzig (Allemagne)	2		0,92	100	0,91	0,93	Shafique <i>et al.</i> (2016)
PFHxA	Grèce	43		0,6	2,3	< 0,6	0,7	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFHxA	Pays-Bas	37		1,6	29,7	< 0,6	4,9	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

PFPeA	Chine	43		0,72	< 50	< 0,4	1,8	Mak <i>et al.</i> (2009)
PFPeA	Ruhr - Allemagne	181	10		57	< 10	36	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFPeA	Möhne - Allemagne	70	20		67	< 10	55	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFPeA	Allemagne	14		< 2	7	< 2	4	Skutlarek <i>et al.</i> (2006)
PFPeA	Allemagne	26	2		19	< 1	5,2	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFPeA	Pays-Bas	4		2,4	100	1,7	2,8	Eschauzier <i>et al.</i> (2013)
PFPeA	Allemagne	5		1,2	20	< 0,76	1,2	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFPeA	Espagne	84	1,7	3,8	38	< 0,76	17	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFPeA	Europe	7	0,53	0,99	43	< 0,53	2,69	Ullah <i>et al.</i> (2011)
PFPeA	Australie	61	0,13	0,62	18	< 0,13	4,23	Thompson <i>et al.</i> (2011b)
PFPeA	Espagne	10	0,19	0,39	40	< 0,10	1,7	Domingo <i>et al.</i> (2012)
PFPeA	Iles Feroe	2				< 0,029	0,043	Eriksson <i>et al.</i> (2013)
PFPeA	Leipzig (Allemagne)	2		0,55	100	0,51	0,59	Shafique <i>et al.</i> (2016)
PFPeA	Grèce	43		0,9	11,6	< 0,6	5,9	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFPeA	Pays-Bas	37		2,9	40,5	< 0,6	19,8	Zafeiraki <i>et al.</i> (2015)
PFBA	Chine	43		?	60	< 0,4	10	Mak <i>et al.</i> (2009)
PFBA	Ruhr - Allemagne	184	19		79	< 10	66	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFBA	Möhne - Allemagne	70	75		91	< 10	150	Wilhelm <i>et al.</i> (2010)
PFBA	Allemagne	14		< 2	0	< 2		Skutlarek <i>et al.</i> (2006)
PFBA	Pays-Bas	4		15	100	9,3	18	Eschauzier <i>et al.</i> (2013)
PFBA	Allemagne	5		0,4	20	-	0,4	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFBA	Espagne	84	10	10	52	< 2,4	27	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFBA	Espagne	10	0,33	0,89	70	< 0,33	4,3	Domingo <i>et al.</i> (2012)
PFBA	Iles Feroe	2				0,57	0,82	Eriksson <i>et al.</i> (2013)
PFBA	Leipzig (Allemagne)	2		0,56	100	0,54	0,57	Shafique <i>et al.</i> (2016)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

ANNEXE 2 : CONCENTRATION EN PFAS MESUREES DANS DIFFERENTES EAUX EMBOUTEILLEES (EN NG/L)

PFC	Site-Pays	n	médiane (ng/L)	moyenne (ng/L)	% > LoQ	Min (ng/L)	Max (ng/L)	Référence
PFOS	Espagne	4		< 0,24	0	< 0,24		Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFOS	Allemagne	119	1,5		9	< 1	6	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFOS	Allemagne	2	1	1	50	< 0,04	1	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFOS	Espagne	4		< 0,04	0	< 0,04	< 0,04	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFOS	Brésil	9	< 0,41	< 0,41	0	< 0,41	< 0,41	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOS	France	19	4,2	5,2	26	1,6	11	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOS	Espagne	10	< 0,41	< 0,41	0	< 0,41	< 0,41	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOS	France	40	< 0,5	< 0,5	10	< 0,5	3,7	Le Coadou <i>et al.</i> (2016)
PFHxS	Espagne	4		< 0,18	0	< 0,18		Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFHxS	Allemagne	119	1,4		1	< 1	1,4	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFHxS	Brésil	9	< 2,3	< 2,3	0	< 2,3	< 2,3	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxS	France	19	6,7	6,7	5	6,7	6,7	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxS	Espagne	10	< 2,3	< 2,3	0	< 2,3	< 2,3	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxS	France	40	< 1	< 1	5	< 1	2,5	Le Coadou <i>et al.</i> (2016)
PFBS	Espagne	4		< 0,27	0	< 0,27		Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFBS	Allemagne	26	2,7		42	< 1	5,8	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFBS	Brésil	9	3,5	3,4	50	3,1	3,6	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFBS	France	19	2,9	3,2	32	1,3	6,7	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFBS	Espagne	10	< 0,15	< 0,15	0	< 0,15	< 0,15	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFBS	France	40	< 1	< 1	2,5	< 1	1,4	Le Coadou <i>et al.</i> (2016)
PFOA	Espagne	4		< 0,39	25	< 0,39	0,67	Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFOA	Allemagne	119	1,6		26	< 1	3,7	Gellrich <i>et al.</i> (2013)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0105
Saisine liée n° 2012-SA-0001

PFOA	Brésil	9	7,6	7,6	33	3,4	12	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOA	France	19	4,8	5,4	16	3,9	7,4	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOA	Espagne	10	9,5	9,5	20	8,3	11	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFOA	France	40	< 1	< 1	2,5	< 1	9,5	Le Coadou <i>et al.</i> (2016)
PFHpA	Espagne	4		< 0,61	0	< 0,61		Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFHpA	Allemagne	119	na		0	< 1	< 1	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFHpA	Allemagne	2	12	12	100	0,23	17	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHpA	Espagne	4		< 0,23	0	< 0,23	< 0,23	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHpA	Brésil	9	6,3	6,8	67	5,7	8,9	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHpA	France	19	9,9	11	47	4,5	25	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHpA	Espagne	10	9,0	10	40	5,7	17	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHpA	France	40	< 1	< 1	2,5	< 1	1,4	Le Coadou <i>et al.</i> (2016)
PFHxA	Espagne	4		< 0,87	0	< 0,87		Ericson <i>et al.</i> (2008)
PFHxA	Allemagne	119	na		0	< 1	< 1	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFHxA	Allemagne	2	0,17	0,17	50	-	0,17	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHxA	Espagne	4		< 0,23	0	< 0,23	< 0,23	Llorca <i>et al.</i> (2012)
PFHxA	Brésil	9	< 1,1	< 1,1	0	< 1,1	< 1,1	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxA	France	19	< 1,1	< 1,1	0	< 1,1	< 1,1	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxA	Espagne	10	8,3	8,3	20	4,8	11,8	Schwanz <i>et al.</i> (2016)
PFHxA	France	40	< 1	< 1	0	< 1	< 1	Le Coadou <i>et al.</i> (2016)
PFPeA	Allemagne	119	1,7		28	< 1	7,8	Gellrich <i>et al.</i> (2013)
PFPeA	France	40	< 1	< 1	0	< 1	< 1	Le Coadou <i>et al.</i> (2016)
PFBA	France	40	< 1	< 1	2,5	< 1	1,1	Le Coadou <i>et al.</i> (2016)

ANNEXE 3 : LISTE DES ACRONYMES DES MOLECULES CITEES DANS LE PRESENT AVIS

Abréviation	Numéro CAS*	Nom de la molécule
PFBA	375-22-4	acide perfluorobutanoïque
PFPeA	2706-90-3	acide perfluoropentanoïque
PFHxA	307-24-4	acide perfluorohexanoïque
PFHpA	375-85-9	acide perfluoroheptanoïque
PFOA	335-67-1	acide perfluorooctanoïque
PFOSA	754-91-6	perfluorooctanesulfonamide
PFNA	375-95-1	acide perfluorononanoïque
PFDeA	335-76-2	acide perfluorodécanoïque
PFUnA	2058-94-8	acide perfluoroundécanoïque
PFDoA	307-55-1	acide perfluorododécanoïque
PFBS	375-73-5	sulfonate de perfluorobutane
PFPS	2706-91-4	sulfonate de perfluoropentane
PFHxS	355-46-4	sulfonate de perfluorohexane
PFHpS	375-92-8	sulfonate de perfluoroheptane
PFOS	1763-23-1	sulfonate de perfluorooctane
6:2 FTSA	27619-97-2	acide sulfonique du 6:2 fluorotélomère
6:2 FTAB	34455-29-3	sulfonamide alkylbétaine du 6:2 fluorotélomère
8:2 FTSA	39108-34-4	acide sulfonique du 8:2 fluorotélomère

* numéro CAS de la forme acide

ANNEXE 4 : PRESENTATION 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. Michel JOYEUX

Membres

M. Pierre-Jean CABILLIC

M. Edmond CREPPY

M. Jean-Michel MAIXENT

M. Joseph de LAAT

Mme Laetitia KNOCKAERT

M. Patrick LEVALLOIS

M. Christophe ROSIN

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

Mme Bénédicte WELTÉ

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Pauline GUILLOU – Unité d'évaluation des substances chimiques

M. Thomas CARTIER - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

M. Xavier DAUCHY – Laboratoire d'hydrologie de Nancy

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ

2-méthylpropane-2-ol

Créé le 02/03/10

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	75-65-0
EINECS	
SANDRE	2583
Formule chimique	
PBT	
Perturbateur endocrinien	
Classification environnementale	-
Classification (suite)	
Réglementations ou programmes	

2-méthylpropane-2-ol

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	0.35	calcul	non		USEtox TM Model USETOX (2011)

2-méthylpropane-2-ol

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VME (ppm)	100		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VME (mg/m ³)	300		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France

Fiche des seuils de toxicité aiguë

2-méthylpropane-2-ol

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques



2-méthylpropane-2-ol

Ecotoxicologie



2-méthylpropane-2-ol

Technico-économie



2-méthylpropane-2-ol

Accidentel



2-méthylpropane-2-ol

Autres informations

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 1,000,000 - 10,000,000 tonnes per annum](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Intermediate/Type de soumission : Individual Submission/Bande de tonnage : Intermediate Use Only](#)

Le tétrafluoroéthylène (CAS 116-14-3) est un gaz incolore à température et pression normales. Dans le système de classification du SGH, le tétrafluoroéthylène est classé cancérigène catégorie 1B (H350) et STOT-SE 2 (H371).

Danger pour l'environnement

Il n'est pas classé pour les dangers environnementaux. Les données environnementales disponibles pour le TFE sont limitées en raison de sa faible solubilité dans l'eau et de sa faible durée de vie dans l'air. Dans l'air, le TFE se dégrade rapidement en dioxyde de carbone et en fluorure d'hydrogène.

Toxicité aiguë

Le TFE n'est pas classé comme présentant une toxicité aiguë par inhalation. Les voies orale et cutanée ne sont pas pertinentes pour les gaz. Les tests traditionnels d'irritation cutanée, d'irritation oculaire et de sensibilité cutanée ne peuvent pas être effectués sur un gaz. Cependant, dans de multiples études concernant l'exposition par inhalation, il n'y avait aucune indication d'irritation de la peau, respiratoire ou oculaire. Il n'y avait aucun résultat suggérant une sensibilisation cutanée.

Génotoxicité

Le TFE n'est pas génotoxique. L'exposition au TFE n'entraîne pas de mutations lorsqu'il est testé sur des bactéries ou des cellules de mammifères. Le TFE n'a pas induit de clastogénicité dans les cellules. L'exposition au TFE n'a pas augmenté la fréquence des micronoyaux dans le test *in vivo* (micronoyau de souris). Les cellules hépatiques isolées de souris exposées au TFE n'ont pas montré de synthèse d'ADN non programmée. La molécule TFE-cystine, métabolite primaire du TFE, s'est également révélée négative dans les essais mutagènes *in vitro*.

Reprotoxicité

Les données relatives à la toxicité pour la reproduction proviennent d'études de toxicité à doses répétées de 90 jours chez le rat. Il n'y avait aucune différence dans les paramètres morphologiques des spermatozoïdes ou dans la durée des cycles œstraux entre les rats témoins et les rats exposés. Il n'y a pas eu d'effets indésirables sur les organes reproducteurs.

Toxicité chronique

La toxicité du TFE après une exposition répétée par inhalation a été étudiée lors d'expositions de 90 jours chez la souris, le rat et le hamster. Une caryomégalie des tubules rénaux a été observée chez la souris (NOAEL 625 ppm ; 2555 mg/m³). Le rat était plus sensible que la souris aux effets rénaux et incluait une dégénérescence tubulaire rénale et une protéinurie (NOAEL 203 ppm; 830 mg/m³). Il y avait également une augmentation du poids des **organes rénaux**. Une augmentation du poids du **foie** a également été observée à des doses très élevées chez le rat (5000 ppm ; 20400 mg/m³) . Une **anémie** hypoproliférative secondaire a été observée chez les rats et les souris exposés au TFE.

Les hamsters ne montrent pas la toxicité rénale ou l'anémie qui a été observée chez les rats et les souris. Il n'y avait aucune preuve de ces résultats à des concentrations allant jusqu'en 1989 ppm (8130 mg/m³). Des effets dans les testicules ont été notés, mais la relation dose-réponse n'était pas forte, et l'effet a également été observé chez certains des animaux témoins. Il n'y avait aucune indication d'atrophie testiculaire chez le rat ou la souris.

Une étude de 95 semaines chez la souris à des concentrations de 312 ppm à 1250 ppm (1275 à 5110 mg/m³) a entraîné une réduction des taux de survie dans tous les groupes exposés. Il y avait une augmentation de l'incidence de l'angiectasie dans tous les groupes exposés. Cela s'est accompagné d'une nécrose coagulative multifocale du **foie** chez les mâles et d'une incidence accrue de **prolifération des cellules hématopoïétiques** chez les femelles. Une augmentation de l'incidence de la prolifération hématopoïétique a également été observée dans la rate de tous les groupes exposés des deux sexes. Une incidence accrue de **dilatation tubulaire rénale** et de caryomégalie a également été observée dans tous les groupes exposés. L'exposition au TFE a entraîné une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes du foie et des sarcomes histiocytaires (tous les organes) dans tous les groupes et chez les deux sexes, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires. Une augmentation de l'incidence de l'hémangiosarcome a été observée chez les deux sexes dans le groupe exposé à la dose élevée.

Une étude de 103 semaines chez le rat à des concentrations de 156 ppm à 1250 ppm (638 à 5110 mg/m³) a entraîné une réduction des taux de survie dans tous les groupes exposés. Une incidence accrue de **dégénérescence des tubules rénaux**, principalement à la jonction cortico-médullaire, a été observée dans tous les groupes exposés. Une incidence accrue d'hyperplasie des tubules rénaux a été observée chez les mâles exposés à 625 ppm TFE et les femelles exposées à 1250 ppm TFE. Il est observé l'incidence de l'angiectasie hépatique chez tous les groupes de rats femelles exposés. Une augmentation du poids absolu et relatif des reins et des excès d'adénome tubulaire rénal, ou d'adénome et de carcinome combinés, ont été notés. Des augmentations du poids absolu et relatif du **foie** ont été observées chez les deux sexes, ainsi qu'une incidence accrue de foyers à cellules claires et mixtes et d'angiectasie hépatique dans tous les groupes exposés. Le TFE a entraîné une augmentation de l'incidence de l'adénome et/ou du carcinome hépatocellulaire combinés chez les hommes et les femmes, ainsi qu'une incidence accrue d'hémangiosarcome dans le foie chez les femmes exposées à une concentration élevée de TFE.

Cancérogénicité

La pertinence pour l'homme des résultats des études de cancérogénicité chez les rongeurs n'est pas claire. Les **tumeurs rénales** observées chez la souris sont probablement le résultat de la formation d'un intimidat réactif lors de la récupération normale des métabolites du glutathioyle via la voie bêta lyase dans le rein. Le métabolisme comparatif du TFE dans les fractions subcellulaires isolées du foie et des reins de rats, de souris et d'humains suggère que la formation de conjugués de glutathion de TFE se produit à un rythme considérablement plus lent chez l'homme que chez les rongeurs.

Sur la base des résultats des études de cancérogénicité, l'ECHA a classé le TFE dans la catégorie 1B « peut causer le cancer ». L'ACGIH des États-Unis a classé TFE dans la catégorie A3 « cancérogène animal confirmé avec une pertinence inconnue pour les humains ». Le NTP américain a déterminé que le TFE était « raisonnablement susceptible d'être cancérogène pour l'humain ». Le CIRC a classé le TFE dans le groupe 2A « probablement cancérogène pour l'homme ».

Sources :

Dossier REACH de l'ECHA: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15453/1/1>

Monographie du CIRC : <https://publications.iarc.fr/547>

Réinitialisation du JACC ECETOC : <https://www.ecetoc.org/publication/jacc-report-42-tetrafluoroethylene/>



toluène

Créé le 04/11/03

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	108-88-3
EINECS	203-625-9
SANDRE	1278
Formule chimique	C7H8
PBT	non
Perturbateur endocrinien	non
Classification environnementale	-

toluène

Classification (suite)

- R11
- R38
- R63
- R48/20
- R65
- R67
- S2
- S36/37
- S46
- S62
- F
- Xn

La norme de qualité environnementale proposée par l'INERIS pour cette substance est de 54 µg/L. 19ème ATP + mise à jour dans ATP 30.

toluène

Réglementations ou programmes

- [règl. CE/793/93 \(liste 2\)](#)
- [Circulaire DEB du 29 septembre 2010 \(RSDE 2ème phase STEU\)](#)
- [Directive 76/464/CEE](#)
- [SIDS](#)
- [Arrêté du 31 janvier 2008 - Annexe II : polluants avec seuil de rejet dans l'eau](#)
- [Arrêté du 17 juillet 2009 relatif aux mesures de prévention ou de limitation des introductions de polluants dans les eaux souterraines](#)
- [Arrêté du 30 juin 2005 \(PNAR\) - substances pertinentes](#)
- [Circulaire 5 janvier 2009 \(RSDE 2ème phase ICPE\)](#)
- [Arrêté du 27 juillet 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 relatif aux méthodes et critères d'évaluation de l'état écologique](#)
- [Arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux](#)
- [REACH annexe XVII liste des restrictions](#)



F - Facilement inflammable



Xn - Nocif

toluène

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	1.7			Tapes semidecussa	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Bioaccumulation BCF	8.317637711	expérimentation	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Bioaccumulation BCF	90			Poisson - 3 jours - pire cas	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
coefficient de diffusion à travers le PEHD	1.2e-06			M2/j	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)

toluène

coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	0.087			à 25°C	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)	8.6e-06			à 25°C	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	673			à 25°C	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	537			à 20°C	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

toluène

Densité	0.87				European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Hydrolyse (T1/2 en j)				Pas d'hydrolyse attendue dans des conditions environnementales normales	
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	100				Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	177			Calculé à partir du Kow	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Kpsed (L/kg)	8.85			Calculé à partir du Koc (TGD)	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

toluène

Kpsoil (L/kg)	3.54			Calculé à partir du Koc (TGD)	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Kpsusp (L/kg)	17.7			Calculé à partir du Koc (TGD)	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	2.69			à 20°C	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	2.65			Mesuré par la methode HPLC	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	2.73	expérimentation	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)

toluène

Poids moléculaire (g/mol)	92.15				European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	2			Pire cas, la photooxydation represente une voie de dégradation importante dans l'air	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	1				Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Persistence eau douce (T1/2 en j)	30			Pire cas, dans les eaux de surface	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Persistence sol (T1/2 en j)	90			Mesurée	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

toluène

Photolyse (T1/2 en j)				Estimée négligeable	
Pression de vapeur (Pa)	2922			Mesurée à 20°C	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Pression de vapeur (Pa)	3769			Mesurée à 25°C	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Seuil olfactif (ppm)	2.14				Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Température d'ébullition (°C)	110.6				Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)

toluène

Température de fusion (°C)	-95				European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
tension superficielle (N/m)	0.0285			à 20°C	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
viscosité dynamique (Pa.s)	0.00059			à 20°C	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Solubilité dans l'eau (mg/L)	515			à 20°C	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

toluène

Solubilité dans l'eau (mg/L)	535			à 25°C	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
Biodégradabilité	facilement biodégradable	facilement biodégradable	facilement biodégradable	à 25°C	

toluène

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VLE (mg/m ³)	384		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

toluène

VLE (ppm)	100		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (ppm)	20		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (mg/m3)	76.8		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

toluène

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

[INERIS - Fiche de données toxicologiques et environnementales](#)

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
Inhalation exposition aiguë	3800	µg/m3	Source: ATSDR, 2000	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Inhalation exposition chronique	3000	µg/m3	Source: ANSES, 2011	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Voie orale - Exposition aiguë	0.8	mg/kg/j	Source: ATSDR, 2000	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Voie orale exposition sub-chronique	0.02	mg/kg/j	Source: ATSDR, 2000	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)
Voie orale exposition chronique	0.08	mg/kg/j	Source: US EPA, 2005	Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Toluène (Cas 108-88-3). INERIS (2016)

toluène

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[US EPA](#)

[INRS](#)

[ATSDR](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

[IARC](#)

toluène

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 invertébré (mg/L)	3.78	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
CL/CE50 poisson (mg/L)	5.5	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
CL/CE50 algue (mg/L)	134	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)	0.74	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
NOEC/CE10 poisson (mg/L)	1.4	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
NOEC/CE10 algue (mg/L)	10	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

toluène

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 invertébré (mg/L)	3.5	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
CL/CE50 poisson (mg/L)	5.4	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
CL/CE50 algue (mg/L)		
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		
NOEC/CE10 poisson (mg/L)	3.2	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
NOEC/CE10 algue (mg/L)	10	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

toluène

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 organisme benthique (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 organisme benthique (mg/kg (pds sec))		

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 invertébré (mg/kg (pds sec))	>150	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
CL/CE50 plantes (mg/kg (pds sec))		
CL/CE50 μ -organismes (mg/kg (pds sec))	310	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

toluène

NOEC/CE10 μ-organismes (mg/kg (pds sec))	<26	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
NOEC/CE10 invertébré (mg/kg (pds sec))	15	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)
NOEC/CE10 plantes (mg/kg (pds sec))	1000	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

Micro-organismes écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
EC50 (24h) Nitrosomonas (169mg/L)	84 - test d'inhibition de la nitrification	European Union Risk Assessment Report for Toluene / CAS n°108-88-3, 2nd priority list ECB (2003)

toluène

Valeurs seuils

Compartiment	Seuil	Méthode	F.ext	Valeur	Unité	Validation	Commentaire
Eau douce	PNEC chronique / AA-QSwater_eco	extrapolation	10	0.074	mg/L		
Sédiments	PNEC / QSed	equilibre de partage		0.343	mg/kg (poids sec)		
Sol	PNEC	equilibre de partage		0.26	mg/kg (poids sec)		
Sol	PNEC	extrapolation	50	0.3	mg/kg (poids sec)		
Station d'épuration	PNEC	extrapolation	10	8.4	mg/L		

toluène

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
Eau douce	Valeur guide eau	54	µg/L		Proposition de norme de qualité environnementale INERIS (2009)

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
Eau douce	NQE	74	µg/L		Arrêté du 27 juillet 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 relatif aux méthodes et critères d'évaluation de l'état écologique, de l'état chimique et du potentiel écologique des eaux de surface pris en application des articles R. 212-10, R. 212-11 et R. 212-18 du code de l'environnement JORF (2015)

toluène

Technico-économie

[INERIS - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France](#)

Synthèse extraite du site iREP de publication des émissions déclarées par les exploitants d'installations visées par l'arrêté du 31/01/2008 relatif au registre et à la déclaration annuelle des émissions polluantes et des déchets.

Année / Milieu	
	0



toluène

Accidentel



toluène

Autres informations

[Rapport d'évaluation des risques \(UE\), base ESIS de l'ECB](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 1,000,000 - 10,000,000 tonnes per annum](#)

acétone

Créé le 12/12/03

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	67-64-1
EINECS	200-662-2
SANDRE	1455
Formule chimique	C3H6O
PBT	non listé
Perturbateur endocrinien	non listé
Classification environnementale	NCE

acétone

Classification (suite)

- R11
- R36
- R66
- R67
- S2
- S9
- S16
- S26
- F
- Xi

25th ATP.

Réglementations ou programmes

- [SIAR published](#)
- [SIDS](#)



F - Facilement inflammable



Xi - Irritant

acétone

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	0.69			églefin - poisson - valeur mesurée à 7°C	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Densité	0.79				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Hydrolyse (T1/2 en j)				Pas d'hydrolyse attendue dans des conditions environnementales	

acétone

Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	2			Calculé	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Kpsed (L/kg)	0.1			Calculé à partir du Koc (TGD)	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Kpsoil (L/kg)	0.04			Calculé à partir du Koc (TGD)	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Kpsusp (L/kg)	0.2			Calculé à partir du Koc (TGD)	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)

acétone

Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	-0.24				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Poids moléculaire (g/mol)	58.08				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	31				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Photolyse (T1/2 en j)	1.67			Calculée	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)

acétone

Pression de vapeur (Pa)	24265			à 20°C	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Température de fusion (°C)	-94.6				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
Solubilité dans l'eau (mg/L)				Soluble en toutes proportions à 20°C	
Biodégradabilité	facilement biodégradable	facilement biodégradable	facilement biodégradable	Soluble en toutes proportions à 20°C	

acétone

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VLE (mg/m ³)	2420		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques



acétone

VLE (ppm)	1000		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (ppm)	500		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (mg/m3)	1210		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques



acétone

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------



acétone

Base de données toxicologiques

[US EPA](#)

[INRS](#)

[ATSDR](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

acétone

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)	6070	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
CL/CE50 algue (mg/L)		
CL/CE50 invertébré (mg/L)	2100	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)	1660	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)		

acétone

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Micro-organismes écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
EC50 boues activées d'une station d'épuration d'effluents domestiques principalement (169mg/L)	77.4	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Acetone / CAS n° 67-64-1 UNEP (2000)

acétone

Valeurs seuils

Compartiment	Seuil	Méthode	F.ext	Valeur	Unité	Validation	Commentaire
Eau douce	PNEC chronique / AA-QSwater_eco	extrapolation	100	21	mg/L		

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



acétone

Technico-économie



acétone

Accidentel



acétone

Autres informations

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 1,000,000 - 10,000,000 tonnes per annum](#)

Acide acétique

Créé le 01/05/14

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	64-19-7
EINECS	200-580-7
SANDRE	
Formule chimique	C2H4O2
PBT	
Perturbateur endocrinien	
Classification environnementale	-
Classification (suite)	
Réglementations ou programmes	



Acide acétique

Propriétés physico-chimiques

Acide acétique

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

Acide acétique

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[INRS](#)



Acide acétique

Ecotoxicologie



Acide acétique

Technico-économie



Acide acétique

Accidentel



Acide acétique

Autres informations

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 1,000,000 - 10,000,000 tonnes per annum](#)

acide acrylique

Créé le 14/10/03

Mise à jour le 30/10/17

Informations générales

N° CAS	79-10-7
EINECS	201-177-9
SANDRE	6325
Formule chimique	C3H4O2
PBT	non listé
Perturbateur endocrinien	non listé
Classification environnementale	R50NS61
Classification (suite)	- R10 - R35 - R20/21/22 - S1/2 - S26 - S36/37/39 - S45 - C 28th ATP.

acide acrylique

Réglementations ou programmes

- [SIDS](#)



N - Dangereux pour l'environnement



C - Corrosif

acide acrylique

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	0.49			Poisson - valeur calculée - TGD	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
Constante de Henry (Pa.m3/mol)	0.03			à 25°C	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
Densité	1.06				European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
facteur de conversion				à 20°C et 1013 hPa : 1ppm = 2.9 mg/m3 et 1mg/m3 = 0.344 ppm	

acide acrylique

Hydrolyse (T1/2 en j)				Stable à tous les pH testés (3, 7 et 11) après 28 jours	
Kpsoil (L/kg)	3.85			Valeur maximale ; 0,28 étant la valeur minimale	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	0.46			Mesuré par la méthode du flacon à 25°C	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
Poids moléculaire (g/mol)	72.06				European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	1.65			Pour une concentration en OH de 500 000 molécules/cm3	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)

acide acrylique

Persistence sol (T1/2 en j)	15				European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
Pression de vapeur (Pa)	2400			Valeur à 50°C 380 Pa à 20°C	Rapport d'évaluation du seuil de toxicité aigüe de l'acide acrylique 2008 MEDDE (2008)
Pression de vapeur (Pa)	380			Mesurée par la méthode dynamique à 20°C	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
Température d'ébullition (°C)	141.6				Rapport d'évaluation du seuil de toxicité aigüe de l'acide acrylique 2008 MEDDE (2008)
Température de fusion (°C)	14				European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)

acide acrylique

Solubilité dans l'eau (mg/L)	1000000			Soluble en toutes proportions	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
Biodégradabilité	facilement biodégradable	facilement biodégradable	facilement biodégradable	Soluble en toutes proportions	

acide acrylique

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
SEI ppm	2012	934	741	648	514	408	204	102
SEI mg/m3	5836	2709	2150	1878	1491	1183	592	296
SELS (SELS 5%) ppm	22129	6033	4080	3245	2195	1484	1004	679
SELS (SELS 5%) mg/m3	64174	17496	11832	9411	6366	4304	2912	1969
SER mg/m3	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
SER ppm	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
SPEL (SEL 1%) mg/m3	50651	13810	9338	7427	5023	3396	2297	1554
SPEL (SEL 1%) ppm	17466	4762	3220	2561	1732	1171	792	536

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
-----------	--------	-------------	-----------

acide acrylique

VLE (mg/m ³)	30		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VLE (ppm)	10		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VME (ppm)	2		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VME (mg/m ³)	6		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France

Fiche des seuils de toxicité aiguë

[MEEDDAT : Rapport d'évaluation du seuil de toxicité aiguë](#)

acide acrylique

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[US EPA](#)

[INRS](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

[IARC](#)

acide acrylique

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)	27	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
CL/CE50 algue (mg/L)	0.13	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
CL/CE50 invertébré (mg/L)	47	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)	0.03	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)	7	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)

acide acrylique

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 plantes (mg/kg (pds sec))		
CL/CE50 μ -organismes (mg/kg (pds sec))	100	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)
CL/CE50 invertébré (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 invertébré (mg/kg (pds sec))		

acide acrylique

NOEC/CE10 plantes (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 μ -organismes (mg/kg (pds sec))		

Micro-organismes écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
NOEC (48h) Chilomonas paramecium	0.9 - test d'inhibition de la multiplication cellulaire	European Union Risk Assessment Report for Acrylic acid / CAS n°79-10-7, 1st priority list ECB (2002)

Valeurs seuils

Compartiment	Seuil	Méthode	F.ext	Valeur	Unité	Validation	Commentaire
Eau douce	PNEC chronique / AA-QSwater_eco	extrapolation	10	0.003	mg/L		

acide acrylique

Sol	PNEC	equilibre de partage		0.003	mg/kg (poids sec)		
Sol	PNEC	extrapolation	1000	0.1	mg/kg (poids sec)		
Station d'épuration	PNEC	extrapolation	1	0.9	mg/L		Une PNEC de 10 mg/l est proposée pour les stations d'épuration sur site industriel.

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



acide acrylique

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



acide acrylique

Technico-économie



acide acrylique

Accidentel

acide acrylique

Autres informations

[Rapport d'évaluation des risques \(UE\), base ESIS de l'ECB](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Individual Submission/Bande de tonnage : 1 - 10 tonnes per annum](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 1,000,000 - 10,000,000 tonnes per annum](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Intermediate/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : Intermediate Use Only](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Intermediate/Type de soumission : Individual Submission/Bande de tonnage : Intermediate Use Only](#)

acétate de n-butyle

Créé le 02/03/10

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	123-86-4
EINECS	
SANDRE	2711
Formule chimique	
PBT	
Perturbateur endocrinien	
Classification environnementale	-
Classification (suite)	
Réglementations ou programmes	- SIDS

acétate de n-butyle

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	6.941	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	18.54	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	1.78	expérimentation	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)

acétate de n-butyle

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VLE (mg/m ³)	940		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VLE (ppm)	200		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France

acétate de n-butyle

VME (ppm)	150		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VME (mg/m3)	710		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

acétate de n-butyle

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[INRS](#)
[CICADS](#)



acétate de n-butyle

Ecotoxicologie



acétate de n-butyle

Technico-économie



acétate de n-butyle

Accidentel



acétate de n-butyle

Autres informations

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 100,000 - 1,000,000 tonnes per annum](#)

Chlore

Créé le 05/12/03

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	7782-50-5
EINECS	231-959-5
SANDRE	1354
Formule chimique	Cl ₂
PBT	non listé
Perturbateur endocrinien	non listé
Classification environnementale	R50NS61
Classification (suite)	- R23 - R36/37/38 - S1/2 - S9 - S45 - T 22th ATP.
Réglementations ou programmes	- règl. CE/793/93 (liste 3) - SIDS

Chlore



N - Dangereux pour l'environnement



T - Toxique

Chlore

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF				Pas de bioaccumulation attendue due à la solubilité des formes actives du chlore et leur forte réactivité	
Bioaccumulation BCF	3.162	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Concentration de vapeur saturante (g/m3)	18240			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Chlore INERIS (2008)
Concentration de vapeur saturante (ppm)	6183050			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Chlore INERIS (2008)
Densité de la phase vapeur (air = 1)	2.48				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Chlore INERIS (2008)

Chlore

Densité	1.56				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	13.22	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Poids moléculaire (g/mol)	70.91				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
Photolyse (T1/2 en j)	0.08			Photolyse et réduction	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP

Chlore

Photolyse (T1/2 en j)				1 à 4 heures - photolyse dans l'air	
Pression de vapeur (Pa)	627000			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Chlore INERIS (2008)
Température d'ébullition (°C)	-34.05				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Chlore INERIS (2008)
Température de fusion (°C)	-100.98				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
Solubilité dans l'eau (g/L)	7.3			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Chlore INERIS (2008)

Chlore

Solubilité dans l'eau (mg/L)	9700			à 10°C	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
Biodégradabilité	-	-	-	à 10°C	

Chlore

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
SEI mg/m3	319	119	87	72.5	55	ND	ND	ND
SEI ppm	110	41	30	25	19	ND	ND	ND
SELS (SELS 5%) mg/m3	3138	940	655	531	368	ND	ND	ND
SELS (SELS 5%) ppm	1082	324	226	183	127	ND	ND	ND
SER mg/m3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SER ppm	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SPEL (SEL 1%) mg/m3	2639	812	580	464	319	ND	ND	ND
SPEL (SEL 1%) ppm	910	280	200	160	110	ND	ND	ND

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
-----------	--------	-------------	-----------

Chlore

VLE (ppm)	0.5		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VLE (mg/m3)	1.5		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

Fiche des seuils de toxicité aiguë

[Fiche résumé seuil de toxicité aiguë \(INERIS\)](#)
[seuil de toxicité aiguë en situation accidentelle \(INERIS\)](#)

[Seuil de toxicité aiguë en situation accidentelle \(INERIS\)](#)

[Compléments \(SELS\) au](#)

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

Chlore

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[IRIS](#)

[INRS](#)

[ATSDR](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

Chlore

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)	<0.06	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
CL/CE50 algue (mg/L)		
CL/CE50 invertébré (mg/L)	0.004	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		
NOEC/CE10 poisson (mg/L)	0.05	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
NOEC/CE10 algue (mg/L)	0.0021	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP

Chlore

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)	0.03	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
CL/CE50 algue (mg/L)	0.08	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
CL/CE50 invertébré (mg/L)	0.03	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
NOEC/CE10 poisson (mg/L)	0.04	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP
NOEC/CE10 algue (mg/L)		
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)	0.01	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Chlorine / CAS n° 7782-50-5, 38p. UNEP

Chlore

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Micro-organismes écotoxicologie

Valeurs seuils

Compartiment	Seuil	Méthode	F.ext	Valeur	Unité	Validation	Commentaire
--------------	-------	---------	-------	--------	-------	------------	-------------

Chlore

Eau douce	PNEC chronique / AA-QSwater_eco	extrapolation			mg/L		unités : tests aigus -invertébrés mgFAC/L -poissons mgTRC/L, tests chroniques - algues mgFAC/L -poissons mgTRC/L. La signification des abréviations se trouve dans la remarque générale située à la fin de la fiche.
Eau marine	PNEC chronique	extrapolation			mg/L		unités : tests aigus -algues mgCl2/L - invertébrés mgTRC/L - poissons mgTRO/L, tests chroniques - invertébrés mgTRO/L - poissons en mgCPO/L.



Chlore

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



Chlore

Technico-économie



Chlore

Accidentel



Chlore

Autres informations

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 1,000,000 - 10,000,000 tonnes per annum](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Intermediate/Type de soumission : Individual Submission/Bande de tonnage : Intermediate Use Only](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Intermediate/Type de soumission : Individual Submission/Bande de tonnage : Intermediate Use Only](#)

Chlorure d'hydrogène

Créé le 02/03/10

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	7647-01-0
EINECS	231-595-7
SANDRE	
Formule chimique	HCl
PBT	
Perturbateur endocrinien	
Classification environnementale	-
Classification (suite)	
Réglementations ou programmes	- SIDS

Chlorure d'hydrogène

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Concentration de vapeur saturante (ppm)	41529605			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Acide chlorhydrique INERIS (2008)
Concentration de vapeur saturante (g/m3)	63125			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Acide chlorhydrique INERIS (2008)
Densité de la phase vapeur (air = 1)	1.268				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Acide chlorhydrique INERIS (2008)
Poids moléculaire (g/mol)	36.46				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Acide chlorhydrique INERIS (2008)

Chlorure d'hydrogène

Pression de vapeur (Pa)	4220000			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Acide chlorhydrique INERIS (2008)
Température d'ébullition (°C)	-85				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Acide chlorhydrique INERIS (2008)
Température de fusion (°C)	-114.2				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Acide chlorhydrique INERIS (2008)
Solubilité dans l'eau (g/L)	725			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - Acide chlorhydrique INERIS (2008)

Chlorure d'hydrogène

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
SEI mg/m3	3590	358	179	119	60	ND	ND	ND
SEI ppm	2410	240	120	80	40	ND	ND	ND
SELS (SELS 5%) mg/m3	29763	3202	1638	1106	565	ND	ND	ND
SELS (SELS 5%) ppm	19975	2149	1099	742	379	ND	ND	ND
SER mg/m3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SER ppm	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SPEL (SEL 1%) mg/m3	16390	1937	1013	700	358	ND	ND	ND
SPEL (SEL 1%) ppm	11000	1300	680	470	240	ND	ND	ND

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
-----------	--------	-------------	-----------

Chlorure d'hydrogène

VLE (ppm)	5		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VLE (mg/m3)	7.6		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

Fiche des seuils de toxicité aiguë

[Fiche résumé seuil de toxicité aiguë \(INERIS\)](#)
[seuil de toxicité aiguë en situation accidentelle \(INERIS\)](#)

[Seuil de toxicité aiguë en situation accidentelle \(INERIS\)](#)

[Compléments \(SELS\) au](#)

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

Chlorure d'hydrogène

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[US EPA](#)

[INRS](#)

[OMS \(IPSC\)](#)



Chlorure d'hydrogène

Ecotoxicologie



Chlorure d'hydrogène

Technico-économie



Chlorure d'hydrogène

Accidentel



Chlorure d'hydrogène

Autres informations

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 1,000,000 - 10,000,000 tonnes per annum](#)

éthanol

Créé le 13/10/05

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	64-17-5
EINECS	200-578-6
SANDRE	1745
Formule chimique	C2H6O
PBT	non listé
Perturbateur endocrinien	non listé
Classification environnementale	NCE
Classification (suite)	- R11 - S2 - S7 - S16 - F 19th ATP.
Réglementations ou programmes	- SIAR published - SIDS



éthanol



F - Facilement
inflammable

éthanol

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	3.16			Calculé - pas de bioaccumulation attendue	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Constante de Henry (Pa.m3/mol)	0.000252				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Densité	0.79				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Hydrolyse (T1/2 en j)				Stable	

éthanol

Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	1			Calculé	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	-0.31			Mesuré à 25°C	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	-0.31	expérimentation	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Poids moléculaire (g/mol)	46.07				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)

éthanol

Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	0.42			Mesuré	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Persistence eau douce (T1/2 en j)	3.3			Calculée pour les eaux de rivière	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Persistence eau douce (T1/2 en j)	38.9			Calculée pour les eaux d'un lac	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Pression de vapeur (Pa)	5730			Mesurée à 20°C	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)

éthanol

Température de fusion (°C)	-114				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
Solubilité dans l'eau (mg/L)				Soluble en toutes proportions à température ambiante	
Biodégradabilité	facilement biodégradable	facilement biodégradable	facilement biodégradable	Soluble en toutes proportions à température ambiante	

éthanol

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VLE (mg/m ³)	9500		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VLE (ppm)	5000		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France

éthanol

VME (ppm)	1000		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VME (mg/m3)	1900		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

éthanol

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[INRS](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

éthanol

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)	>1000	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
CL/CE50 algue (mg/L)	1000	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
CL/CE50 invertébré (mg/L)	>1000	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)	9.6	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)	280	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)

éthanol

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)		
CL/CE50 algue (mg/L)		
CL/CE50 invertébré (mg/L)	1833	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Ethanol / CAS n° 64-17-5, 35p. UNEP (2005)
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)		
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		

éthanol

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Micro-organismes écotoxicologie

Valeurs seuils

éthanol

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



éthanol

Technico-économie



éthanol

Accidentel



éthanol

Autres informations

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 10,000,000 - 100,000,000 tonnes per annum](#)

Fluorure d'hydrogène et solutions aqueuses

Fiche toxicologique n°6

Généralités

Edition _____ Mise à jour 2011


Formule :

HF

Substance(s)

Nom	Détails	
fluorure d'hydrogène anhydre	Numéro CAS	7664-39-3
	Numéro CE	231-634-8
	Numéro index	009-002-00-6
	Synonymes	Acide fluorhydrique
Solutions aqueuses	Numéro CAS	7664-39-3
	Numéro CE	231-634-8
	Numéro index	009-003-00-1
	Synonymes	Acide fluorhydrique

Etiquette



FLUORURE D'HYDROGÈNE

Danger

- H330 - Mortel par inhalation
- H310 - Mortel par contact cutané
- H300 - Mortel en cas d'ingestion
- H314 - Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
231-634-8

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

IMPORTANT : cette étiquette ne concerne pas les solutions aqueuses d'acide fluorhydrique dont la classification et l'étiquetage dépendent de leur concentration.

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2, 11]

- Le fluorure d'hydrogène est principalement utilisé pour :
 - la fabrication de composés organiques fluorés,
 - la fabrication de fluorures inorganiques,
 - le traitement de l'uranium,
 - l'industrie pétrolière comme catalyseur d'alkylation.
- En solution aqueuse, le fluorure d'hydrogène est plus particulièrement utilisé dans les domaines suivants :
 - Industrie des métaux : décapage et brillantage des aciers et autres métaux.
 - Industrie électronique : traitement de surface de composants électroniques.
 - Industrie du verre : gravure, polissage du verre, du cristal, purification du quartz.
 - Industrie du bâtiment : nettoyage de façades.
 - Chimie analytique...

Propriétés physiques

[1 à 4]

Le fluorure d'hydrogène anhydre est un liquide incolore (point d'ébullition : 19,5 °C), mobile, fumant à l'air, d'odeur très irritante. Il est soluble dans l'eau en toute proportion. Il est commercialement disponible soit sous forme anhydre, soit en solutions aqueuses.

Nom Substance	Détails	
Fluorure d'hydrogène anhydre	N° CAS	7664-39-3
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	20,01
	Point de fusion	- 83°C
	Point d'ébullition	19,5°C
	Densité	1,01 à 0 °C (liquide) 0,991 à 19,54 °C
	Densité gaz / vapeur	0,7
	Pression de vapeur	53,3 kPa à 2,5 °C 103,3 kPa à 20 °C 150 kPa à 30 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	- 1,4

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 0,82 mg/m³.

Propriétés chimiques

[2, 4, 5]

Le fluorure d'hydrogène est un composé stable dans les conditions normales. Très réactif, il réagit violemment avec de nombreux composés.

Dans certaines conditions de température et de pression, le fluorure d'hydrogène anhydre a tendance à se polymériser (des poids moléculaires moyens de 80 ou plus peuvent être observés avec présence possible de composés cycliques de type H₆F₆) [2].

Il réagit vivement avec l'eau. Au contact de l'humidité, ses vapeurs produisent d'abondantes fumées blanches. La dilution dans l'eau de solutions concentrées d'acide fluorhydrique s'accompagne d'un grand dégagement de chaleur.

Le fluorure d'hydrogène réagit violemment avec les bases fortes anhydres ou en solutions concentrées. Il attaque la silice et les silicates (donc des matériaux tels que le verre, les céramiques, le ciment) ; au cours de cette réaction, il se forme, en présence d'eau, de l'hexafluorosilicate d'hydrogène, substance très volatile et corrosive.

En l'absence d'humidité, le fluorure d'hydrogène n'attaque pas l'acier ordinaire, le nickel, l'aluminium et le cuivre. Par contre, ses solutions aqueuses attaquent la plupart des métaux avec dégagement d'hydrogène inflammable et explosible ; la réaction est particulièrement violente avec les métaux alcalins et alcalinoterreux. Le platine, l'or, l'argent et le mercure ne sont pas attaqués.

Les polymères fluorés (PTFE ou polytétrafluoroéthylène par exemple) résistent bien à l'action du fluorure d'hydrogène anhydre ou en solution jusqu'à 200 °C.

Réipients de stockage

Le stockage du fluorure d'hydrogène anhydre et des solutions aqueuses en renfermant 70 % ou plus peut s'effectuer dans des récipients en acier. Pour les solutions de concentration inférieure à 70 %, les récipients sont généralement en résines synthétiques (polytétrafluoroéthylène ou PTFE, polyéthylène).

Pour les installations et si le produit est utilisé à chaud, les alliages Nickel-cuivre (Monel), Nickel-molybdène-cuivre (Hastelloy-C) ou le PTFE sont préconisés [2].

Matériau à proscrire : verre.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle **contraignantes** dans l'air des locaux de travail ont été établies en France pour le fluorure d'hydrogène (art. R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)	Valeur Plafond /ppm
Fluorure d'hydrogène	France (VLEP contraignante - 2007)	1,8	1,5	3	2,5	
Fluorure d'hydrogène	Union européenne (2000)	1,8	1,5	3	2,5	
Fluorure d'hydrogène	États-Unis (ACGIH - 2005)	0,5	-	-	-	2
Fluorure d'hydrogène	Allemagne	1	0,83	-	-	

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

Prélèvement [12, 13]

Prélèvement de la fraction inhalable des aérosols dans un dispositif inerte à l'HF, par exemple cassette [13], équipé d'un préfiltre (pour le prélèvement des fluorures particulaires) et d'un filtre imprégné de carbonate de sodium (pour les vapeurs et brouillards d'acide fluorhydrique).

Nature du préfiltre

- membranes PTFE (ou autres polymères fluorés), PVC, nitrate de cellulose [12, annexe B1]. Les membranes à base de polymères fluorés ne doivent cependant pas être utilisées dans le cas du dosage des fluorures insolubles [13],

- membranes PVC porosité 0,8 µm [13].

Nature du filtre imprégné

- tout filtre/membrane hydrophile pour faciliter l'imprégnation, ne contenant pas d'acétate ou de formiate. Membrane en nitrate de cellulose recommandée [12],

- filtre en fibre de quartz [13].

Analyse

Acide fluorhydrique

Le filtre imprégné est désorbé dans un éluant approprié à l'analyse, en général de l'eau déionisée. L'analyse est effectuée par chromatographie ionique [12, 13] ou par électrophorèse capillaire [13].

Fluorures particulaires

- Solubles : le préfiltre est désorbé dans un éluant approprié à l'analyse, en général de l'eau déionisée. L'analyse est effectuée par chromatographie ionique [11].

- Solubles et insolubles : le préfiltre est désorbé dans un éluant approprié à l'analyse, en général de l'eau déionisée. La solution de désorption est filtrée sur une membrane PVC. L'analyse de la solution est ensuite effectuée par chromatographie ionique ou par électrophorèse capillaire. Le préfiltre et la membrane PVC sont traités par fusion alcaline et coprécipitation avant analyse par ionométrie [13] ou par fusion à la soude et analyse par chromatographie ionique [14].

L'utilisation d'un appareil à réponse instantanée équipé d'un tube réactif colorimétrique Gastec (Acide fluorhydrique n° 17), MSA (HF-1) ou Draeger (Hydrogen fluoride 0.5/a) est possible en première approche, mais n'assure toutefois ni la sélectivité ni la précision nécessaire à une comparaison à une valeur limite d'exposition professionnelle.

Incendie - Explosion

Le fluorure d'hydrogène est un composé ininflammable. Toutefois, son action corrosive sur les métaux peut entraîner un dégagement d'hydrogène, source d'incendies ou d'explosions. C'est un facteur à prendre en considération en plus de la dangerosité du fluorure d'hydrogène qui se retrouve dans les fumées émises lors d'un incendie.

En cas d'incendie, faire évacuer rapidement la zone en ne faisant intervenir que des opérateurs dûment formés, munis d'équipements de protection appropriés et d'un appareil respiratoire isolant autonome.

Tous les moyens d'extinction peuvent être utilisés ; sélectionner ceux compatibles avec les autres produits/matériaux impliqués ou situés à proximité. Dissiper les brouillards/fumées dus au fluorure d'hydrogène à l'aide d'eau pulvérisée. Refroidir à l'eau pulvérisée les récipients exposés ou ayant été exposés au feu.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1, 6]

Les fluorures inorganiques sont absorbés par le tractus respiratoire, la peau et le tractus gastro-intestinal. Ils se distribuent dans tout l'organisme sous forme d'ions F⁻ et se stockent dans les os et les dents. Ils sont éliminés essentiellement dans l'urine.

Chez l'animal

Absorption

Chez le rat, le lapin et l'homme, 99 % du fluorure d'hydrogène inhalé est rapidement absorbé par l'épithélium du tractus respiratoire supérieur ; la concentration plasmatique est directement liée à la concentration d'exposition.

Le fluorure d'hydrogène liquide est absorbé par la peau humaine ; chez le rat, la concentration sérique de F⁻ augmente avec la durée d'exposition et revient à la normale 96 heures après l'arrêt de l'exposition.

L'absorption du fluorure d'hydrogène par le tractus gastro-intestinal est rapide ; elle est diminuée par la présence de cations fixant le fluor (calcium, magnésium ou aluminium).

Distribution

Après absorption, l'ion F⁻ est transporté par le sang, 75 % dans le plasma dont la moitié fixée aux molécules organiques, en particulier les acides gras, et 25 % fixés aux globules rouges. Il se distribue dans tous les tissus, passe la barrière placentaire et atteint le fœtus. Il est séquestré dans les os et les dents par incorporation dans la structure après échange avec des groupements hydroxyles ; cette fixation représente environ 50 % du fluorure absorbé. Elle est plus importante chez les personnes jeunes et les plus âgées que chez les gens d'âge moyen. La demi-vie plasmatique chez l'homme est de 2 à 9 heures.

Élimination

La voie majeure d'élimination est l'urine, par filtration glomérulaire rénale ; une réabsorption peut survenir dans les tubes rénaux. Il existe une excrétion mineure dans les fèces, la salive et la sueur. Après arrêt de l'exposition, le fluorure stocké dans les os est relargué et éliminé avec une demi-vie de 8 à 20 ans chez l'homme.

Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage des fluorures urinaires en fin de poste (ou début de poste) est le paramètre à privilégier pour la surveillance biologique de l'exposition à l'HF, ce d'autant qu'il existe une mention risque de passage percutané pour cette substance. Des valeurs-guides existent pour ce dosage [10].

Le dosage des fluorures sanguins en fin de poste, bien corrélés à l'intensité de l'exposition, est également proposé mais ne présente pas d'avantage par rapport aux dosages urinaires, sauf en cas d'altération de la fonction rénale (voir Recommandations § Au point de vue médical).

Toxicité expérimentale

[1, 6]

Dans certains cas, les effets systémiques observés après exposition au fluorure de sodium peuvent être retenus, en raison de son métabolisme similaire à celui du fluorure d'hydrogène.

Toxicité aiguë

Le fluorure d'hydrogène est très toxique par inhalation et corrosif pour la peau et les yeux.

Espèce	CL50
Rat	792 - 1909 mg/m ³ /1 h
Souris	279 mg/m ³ /1 h
Cobaye	3540 mg/m ³ /15 mn
Singe	1420 mg/m ³ /1 h

Tableau 1. Toxicité par inhalation du fluorure d'hydrogène

L'exposition au fluorure d'hydrogène gazeux ou à des aérosols de solutions aqueuses produit une corrosion des muqueuses oculaires, cutanées et respiratoires avec lésions caustiques, perte de poids et détresse respiratoire même à faible concentration.

L'examen anatomo-pathologique des animaux révèle une ulcération bronchique, une hémorragie et un œdème pulmonaires, des lésions hépatiques et rénales, une hémorragie du thymus et une arythmie cardiaque liée à une hypocalcémie et une hyperkaliémie sériques.

Le fluorure d'hydrogène est caustique pour la peau du rat (50 µL d'une solution à 70 % pendant 1 min) provoquant érythème, œdème, vésication et nécrose progressant jusqu'au tissu musculaire ; la lésion cicatrise en 35 à 56 jours. L'application de 5 mL d'une solution à 5 % sur la peau du lapin pendant 4 heures provoque, 24 heures après l'exposition, la formation d'escarres et la destruction du tissu sous-jacent ; ces lésions ne sont pas réversibles en 14 jours. Aucun effet corrosif ou irritant n'est observé avec une solution à 1 %.

Les solutions à plus de 2 % sont corrosives pour l'œil du lapin.

Par inhalation, chez la souris, il induit une irritation respiratoire objectivée par une baisse de la fréquence respiratoire ; une RD50 a été établie à 110-123 mg/m³.

Toxicité subchronique, chronique

Une exposition prolongée au fluorure d'hydrogène provoque essentiellement une irritation accompagnée de lésions hépatiques, rénales, osseuses et dentaires.

L'effet majeur d'une exposition prolongée est une fluorose visible au niveau des dents (décoloration de l'émail, bouts cassants) essentiellement chez l'animal jeune. Des cavités de forme irrégulière ont également été observées dans les os de rats âgés de 12 mois (1 mg/m³, 6 h/j pendant 1 mois).

L'exposition de rats pendant 14 jours, 6 h/j, 5 j/sem est létale à partir de 17,8 mg/m³ pour les femelles et 53 mg/m³ pour les mâles. Aux concentrations inférieures, on observe des modifications de poids corporel et des organes (foie, cœur, reins, poumons), des tremblements ainsi qu'une irritation respiratoire, nasale et oculaire.

Une exposition pendant 90 jours (0-0,1-0,72-7,52 mg/m³, 6 h/j, 5 j/sem) provoque chez le rat, à la plus forte concentration, une létalité ainsi qu'une baisse de poids relatif des organes, et, à concentrations non létales, une irritation respiratoire, oculaire et nasale, des malformations dentaires, des modifications hématologiques (augmentation des plaquettes et diminution du nombre de lymphocytes et de globules rouges) et biochimiques sériques (baisse du taux de glucose et d'albumine, augmentation du taux de potassium et de phosphore).

Une dégénérescence graisseuse du parenchyme hépatique avec foyers nécrotiques et invasion fibroblastique des espaces péri-portaux sont notés chez le cobaye (18 ppm, 6-7 h/j, pendant 50 jours) ; le lapin, exposé aux mêmes concentrations, développe une dégénérescence et une nécrose des tubes contournés rénaux.

Effets génotoxiques

Les données disponibles sur la mutagénicité des fluorures sont en faveur de l'absence d'effet génotoxique direct de l'ion F⁻.

In vitro, le test d'Ames sur bactéries est négatif pour les fluorures d'hydrogène et de sodium. Le fluorure d'hydrogène n'a pas été testé dans les cellules de mammifère ; en revanche, le fluorure de sodium donne des résultats positifs dans un grand nombre de tests (échanges entre chromatides soeurs, aberrations chromosomiques et synthèse non programmée de l'ADN).

In vivo, les tests pratiqués avec le fluorure d'hydrogène par inhalation sont équivoques (drosophile, tests de létalité récessive, +/- ; souris, test de létalité dominante, - ; rat, moelle osseuse, aberrations chromosomiques, +) ; ils présentent souvent des insuffisances méthodologiques ou sont insuffisamment détaillés. Les résultats obtenus avec le fluorure de sodium sont négatifs par voie orale chez le rat, la souris et le hamster. Quelques résultats positifs ont été obtenus par voie intrapéritonéale (ip) chez la souris.

Effets cancérogènes

[7]

Les fluorures ne sont pas considérés comme cancérogènes pour l'animal par l'Union européenne (non classés), ils n'ont pu être évalués par le CIRC (groupe 3).

Il n'y a pas d'études publiées permettant d'apprécier la cancérogénicité du fluorure d'hydrogène.

Quatre études, réalisées avec le fluorure de sodium dans l'eau de boisson (0-25-100-175 ppm pendant 2 ans) ou dans la nourriture (0-4-10-25 mg/kg/j pendant 2 ans) du rat et de la souris, ne montrent qu'une augmentation marginale du taux d'ostéosarcomes chez les rats mâles exposés à l'eau de boisson.

Effets sur la reproduction

Peu d'études sont disponibles avec le fluorure d'hydrogène ; le fluorure de sodium diminue la fertilité du mâle mais n'a pas d'effet sur le développement du fœtus.

Fertilité

Une atrophie testiculaire a été observée chez des chiens exposés au fluorure d'hydrogène (18 ppm, 6 h/j, 6 j/sem, 5 sem) ; cet effet n'apparaît pas chez les lapins ou les rats.

Par voie orale, le fluorure de sodium est toxique pour la fertilité du mâle :

- chez la souris à partir de 4,52 mg F⁻/kg/j pendant 30 jours : baisse du comptage et de la mobilité spermatique, modification de l'épithélium germinale des testicules et de l'épididyme, anomalies des spermatozoïdes, y compris perte du flagelle ;
- chez le rat à partir de 2,26 mg F⁻/kg/j pendant 30 jours : baisse du comptage et de la mobilité spermatique ;
- chez le lapin à partir de 9 mg F⁻/kg/j pendant 30 jours : réduction de 70 % de la fertilité.

Développement

L'ion F⁻ passe la barrière placentaire et pénètre dans le fœtus.

Le fluorure de sodium n'induit pas d'effet sur le développement du rat (jusqu'à 250 mg/L dans l'eau de boisson soit 10 mg F⁻/kg/j pendant 2 générations ou jusqu'à 200 mg/kg dans la nourriture du 1^{er} au 20^e jour de gestation) et du lapin (jusqu'à 400 mg/L soit 13,2 mg F⁻/kg/j du 6^e au 19^e jour de gestation) ; ces doses sont légèrement toxiques pour les mères (baisse de la prise de boisson, blanchiment des dents). Bien que l'ion F⁻ atteigne le fœtus, la concentration est trop faible pour affecter la croissance osseuse.

Dans une étude plus ancienne, des injections ip de fluorure de sodium (15 mg/kg/j du 14^e au 20^e jour de gestation) provoquent chez le rat des malformations du squelette et des retards d'ossification des vertèbres et des sternons sans toxicité maternelle.

Toxicité sur l'Homme

Quelle que soit la voie d'exposition, le fluorure d'hydrogène peut entraîner de graves lésions caustiques souvent difficiles à guérir. En cas d'expositions répétées, on peut en plus observer une fluorose (atteinte ostéo-ligamentaire et dentaire).

Toxicité aiguë

[1, 4, 8]

Le fluorure d'hydrogène ou ses solutions concentrées (supérieures ou égales à 20 %) produisent des brûlures caustiques immédiates de la peau et des muqueuses en contact ; ces lésions s'aggravent secondairement. Les solutions diluées sont également caustiques, mais les brûlures qu'elles provoquent sont retardées.

L'ingestion d'une solution de fluorure d'hydrogène est suivie de douleurs buccales, rétrosternales et épigastriques. Les vomissements sont fréquents ; ils sont parfois sanglants. Le délai d'apparition de ces troubles digestifs est variable ; il peut être de plusieurs heures, lorsque la solution ingérée est diluée. La chélation du calcium explique partiellement la causticité du fluorure d'hydrogène, elle est responsable de ses effets systémiques. L'hypocalcémie apparaît dans l'heure suivant l'ingestion. Elle provoque des paresthésies, des fasciculations, des myoclonies et des convulsions, des troubles de la conduction et de la repolarisation cardiaques.

Les lésions caustiques digestives se constituent en 4 à 12 heures. La fibroscopie oesogastroduodénale permet d'en faire le bilan. Les examens biologiques révèlent, outre l'hypocalcémie, une acidose métabolique et une élévation des enzymes tissulaires témoignant de la nécrose ; l'hyperleucocytose est constante.

Les complications risquant de survenir dans les jours suivant l'ingestion sont une hémorragie digestive, une perforation oesophagienne ou gastrique, un choc (secondaire à une hémorragie abondante ou à une perforation), une acidose métabolique intense et/ou une coagulopathie de consommation (évoquant une nécrose étendue ou une perforation), une détresse respiratoire (révélant un œdème laryngé, une destruction du carrefour aérodigestif ou une fistule oesotrachéale). Sur le plan local, l'évolution ultérieure est dominée par le risque de constitution de sténoses digestives.

Les insuffisances rénales, qui sont parfois observées, sont plus dues aux troubles hémodynamiques (complicant les lésions caustiques ou les troubles métaboliques) qu'à la toxicité tubulaire directe de l'ion fluorure.

Les diverses publications rapportent près de 50 % de décès. Celui-ci survient, généralement, au cours des 24 premières heures. Il est secondaire :

- à une perforation digestive, à une hémorragie massive ;
- ou, plus souvent, à une fibrillation ventriculaire qu'on attribue, classiquement, à l'hypocalcémie, mais qui semble plutôt due à l'administration trop rapide de sels de calcium.

L'exposition au fluorure d'hydrogène gazeux ou à des aérosols de solutions aqueuses provoque une irritation des muqueuses oculaires et respiratoires : hyperhémie conjonctivale, larmoiement, toux, dyspnée... À l'arrêt de l'exposition, la symptomatologie s'amende, mais les lésions caustiques continuent d'évoluer à bas bruit. Au cours des heures suivantes se constituent des brûlures chimiques cutanées, oculaires et respiratoires. Il faut craindre la survenue retardée d'un œdème pulmonaire lésionnel.

En cas d'inhalation massive, l'absorption de fluorure d'hydrogène est suffisante pour produire une intoxication systémique (voir ingestion).

Les jours suivants, la surinfection bactérienne des lésions oculaires et respiratoires est fréquente. L'hypersécrétion bronchique et la desquamation de la muqueuse brûlée peuvent être responsables d'obstructions tronculaires et d'atélectasies.

À terme, des séquelles respiratoires (sténoses bronchiques, bronchiolites oblitérantes, bronchectasies, fibroses pulmonaires) et oculaires (opacités cornéennes) sont possibles.

Les projections oculaires et cutanées sont responsables de lésions caustiques qui ne se constituent complètement qu'en 6 à 24 heures. La douleur n'est immédiate qu'en cas de contact avec des solutions concentrées (supérieures à 15 %), sinon elle n'apparaît qu'après quelques dizaines de minutes, voire plusieurs heures. Elle s'accompagne d'un érythème et d'un oedème ; les téguments prennent ensuite un aspect blanchâtre. Si un traitement efficace n'est pas rapidement mis en oeuvre, l'évolution vers la nécrose est la règle.

Une contamination cutanée sur la surface d'une main peut induire après 2 à 3 heures une hypocalcémie sévère.

Toxicité chronique

[1, 4, 8]

Les études épidémiologiques et les cas cliniques publiés ne concernent que des populations ou des individus exposés simultanément au fluorure d'hydrogène, aux fluorures et/ou fluorosilicates. La cinétique du fluorure d'hydrogène ne diffère pas de celle de ses dérivés minéraux solubles, leurs toxicités systémiques à terme sont probablement identiques.

L'exposition répétée au fluorure d'hydrogène et à ses dérivés minéraux est responsable d'une irritation de la peau, des muqueuses oculaires (conjonctivite, kératite) et respiratoires (épistaxis, pharyngite, laryngite, bronchopathie chronique). Elle peut entraîner une surcharge fluorée, la fluorose. Cette intoxication se traduit par une augmentation de la densité osseuse, surtout évidente au niveau des vertèbres, du bassin et des côtes ; des exostoses, des ostéophytes et des calcifications ligamentaires (ligaments sacro-sciatiques, membranes interosseuses radiocubitales et obturatrices...) peuvent s'y associer. Cette hyperminéralisation se manifeste cliniquement par des arthralgies, puis une limitation des mouvements. L'atteinte dentaire (dentition marbrée) n'appartient pas au tableau de la fluorose professionnelle ; elle est due à la fixation du fluor sur les bourgeons dentaires et ne s'observe que lorsque l'intoxication a eu lieu dans l'enfance. Au contraire, la fréquence des caries dentaires est plus faible chez les ouvriers exposés au fluorure d'hydrogène et à ses dérivés minéraux que dans la population générale.

Il n'y a pas de donnée sur un éventuel effet sensibilisant cutané du fluorure d'hydrogène.

Effets cancérogènes

[1, 8]

L'incidence des cancers pulmonaires est élevée chez les mineurs extrayant le fluorure de calcium ainsi que dans l'industrie de l'aluminium ; les cancers pancréatiques, génito-urinaires et des organes hématopoïétiques sont plus fréquents chez les ouvriers effectuant le raffinage de l'aluminium. Cependant, la responsabilité du fluorure d'hydrogène et de ses dérivés minéraux est incertaine, car ces postes de travail exposent simultanément à des cancérogènes connus : radiations ionisantes (mines), hydrocarbures aromatiques polycycliques (industrie de l'aluminium).

Effets sur la reproduction

[1, 8]

Plusieurs types d'anomalies ont été suspectées sur des études portant sur des populations consommant des eaux riches en fluorures. Une réduction du taux global de fertilité, un excès de la fréquence des trisomies 21 ont été rapportés dans les régions où l'eau potable est riche en fluor. Ces études déjà anciennes souffraient de nombreux biais méthodologiques et n'ont pas été ultérieurement confirmées.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2^e trimestre 2011

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2000/39/CE de la Commission du 8 juin 2000 (JOCE du 16 juin 2000).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 32.

Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Salariés sous contrat de travail à durée déterminée et salariés temporaires : articles D. 4154-1 à D. 4154-4, R. 4154-5 et D. 4154-6 du Code du travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substances** fluorure d'hydrogène et acide fluorhydrique :

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

Fluorure d'hydrogène :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Toxicité aiguë (par inhalation) catégorie 2 ; H 330
 - Toxicité aiguë (par voie cutanée) catégorie 1 ; H 310
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 2 ; H 300
 - Corrosion, catégorie 1A ; H 314
- selon la directive 67/548/CEE
 - Très toxique ; R 26/27/28
 - Corrosif ; R 35

Acide fluorhydrique (...%) :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Toxicité aiguë (par inhalation) catégorie 2 ; H 330
 - Toxicité aiguë (par voie cutanée) catégorie 1 ; H 310
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 2 ; H 300
 - Corrosion, catégorie 1A ; H 314
- selon la directive 67/548/CEE
 - Très toxique ; R 26/27/28
 - Corrosif ; R 35.

b) **mélanges** (préparations) contenant du fluorure d'hydrogène ou de l'acide fluorhydrique :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour l'acide fluorhydrique.

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Protection de la population

- Article L. 1342-2 et articles R. 5132-43 à R. 5132-73 du Code de la santé publique :
 - détention dans des conditions déterminées (art. R. 5132-66) ;
 - étiquetage (cf. § réglementation) ;
 - cession réglementée (art. R. 5132-58 et R. 5132-59).

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE (Installations classées pour la protection de l'environnement). Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Le fluorure d'hydrogène et ses solutions aqueuses sont des produits toxiques et corrosifs susceptibles de provoquer directement ou indirectement des accidents graves. Ils doivent faire l'objet de consignes de sécurité très strictes.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le produit dans des locaux frais, bien ventilés, à l'abri de l'humidité, de la chaleur et des rayons du soleil, à l'écart des bases et autres produits incompatibles (voir le paragraphe « Propriétés chimiques »).
- Bannir des locaux tout métal ou objet métallique susceptible de réagir avec dégagement d'hydrogène au contact du fluorure d'hydrogène.
- Le sol de ces locaux sera imperméable et formera une cuvette de rétention pour empêcher tout déversement accidentel au-dehors.
- Le matériel électrique sera conforme à la réglementation en vigueur, résistant à la corrosion.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.
- Prévoir à proximité immédiate des locaux des équipements de protection individuelle et des appareils de protection respiratoire autonomes isolants pour intervention d'urgence, un poste d'eau à débit abondant, des douches de sécurité et des fontaines oculaires.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le fluorure d'hydrogène. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le fluorure d'hydrogène et ses solutions aqueuses, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Empêcher l'inhalation de vapeurs ou d'aérosols de fluorure d'hydrogène. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs ou aérosols à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certaines opérations exceptionnelles de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre B2E2P3. Pour des interventions d'urgence, un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Procéder à des contrôles fréquents de l'atmosphère.
- Empêcher tout contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de protection résistant aux acides, bottes en caoutchouc, gants, lunettes de sécurité à protection latérale. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Effectuer sous hotte les manipulations de laboratoire, dilutions... [11].
- Ne jamais verser d'eau dans l'acide fluorhydrique. En cas de dilution, verser graduellement l'acide concentré dans l'eau en prenant en compte les risques de projection de liquide et de dégagement de vapeurs.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers.
- Pour la manipulation des bouteilles de gaz comprimé, se conformer strictement aux consignes du fabricant.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, faire évacuer la zone dangereuse en ne faisant intervenir que du personnel spécialement entraîné, muni d'équipements de protection individuelle appropriés. S'il s'agit d'acide fluorhydrique en solution, il pourra être neutralisé avec du carbonate de sodium ou du carbonate de calcium en mélange, éventuellement, selon les quantités répandues, avec un matériau inerte.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le fluorure d'hydrogène.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet, hermétiquement fermés, convenablement étiquetés et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du fluorure d'hydrogène sans prendre les précautions d'usage [15].

Au point de vue médical

- Éloigner des postes comportant un risque d'exposition les sujets atteints d'affections cutanées, oculaires, cardiaques ou respiratoires chroniques.
- Si l'exposition au fluorure d'hydrogène est régulière, l'examen clinique d'embauchage pourra utilement être complété par des radiographies des poumons, du rachis et du bassin, des épreuves fonctionnelles respiratoires de base (EFR) et par la mesure de l'élimination urinaire du fluor, en vue d'une comparaison avec les examens réalisés ultérieurement.
- Recommander aux porteurs de lentilles de contact d'utiliser des verres correcteurs lors des travaux où ils peuvent être exposés à des vapeurs ou aérosols acides.
- La fréquence des examens médicaux périodiques sera déterminée par le médecin du travail en fonction de l'importance de l'exposition.
- Lors des examens périodiques, rechercher plus particulièrement des signes d'irritation cutanée, oculaire et respiratoire, des cicatrices de brûlures cutanées, des douleurs et une raideur articulaires ; les examens complémentaires d'embauchage pourront être également répétés à intervalles réguliers (EFR, radiographies osseuses). L'étude radiographique osseuse recherchera des calcifications ligamentaires ou membraneuses évoquant une fluorose débutante.
- Surveillance biologique : le dosage des fluorures dans les urines de fin de poste reflète l'exposition de la veille à l'HF. Le prélèvement pourra également être réalisé le lendemain matin. Il existe une bonne corrélation entre les taux de fluorures urinaires et la quantité de fluorures absorbés. L'interprétation des résultats doit tenir compte des variations individuelles importantes de l'élimination des fluorures. Le BEI (Biological Exposure Index) de l'ACGIH est de 10 mg/g créatinine pour les fluorures urinaires en fin de poste de travail et de 3 mg/g créatinine pour les fluorures urinaires en début de poste de travail.
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison.
- En cas de contact cutané, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Appliquer immédiatement un gel de calcium ou des compresses imbibées de gluconate de calcium. Dans tous les cas, consulter un médecin. Le risque d'intoxication systémique impose d'hospitaliser la victime aussitôt après une première décontamination sur place.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau ou au sérum physiologique pendant 10 à 15 minutes. Dans tous les cas, consulter un ophtalmologiste.

- En cas d'inhalation massive de vapeurs ou d'aérosols, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires. Faire transférer la victime en milieu hospitalier (réanimation de préférence) par ambulance médicalisée. En attendant l'arrivée des secours, déshabiller la victime et commencer une décontamination cutanée et oculaire soignée. Mettre en œuvre s'il y a lieu des manœuvres de réanimation. Une surveillance clinique et radiologique prolongée sera nécessaire.
- En cas d'ingestion, l'urgence est absolue ; quelles que soient la quantité et la concentration du produit, ne pas tenter de faire vomir et faire hospitaliser dans les plus brefs délais en milieu de réanimation par ambulance médicalisée. En attendant l'arrivée des secours, on pourra faire ingérer à la victime une solution de gluconate de calcium à 10 % ou de chlorure de calcium à 5 %.

Bibliographie

- 1 | Hydrogen fluoride, European union risk assessment report on existing chemicals, vol. 8, 2001. Office for official publications of the European Communities (www.ecb.jrc.it)
- 2 | Kirk-Othmer – Encyclopedia of chemical technology, 4e éd., vol. 11. New York : Wiley, Interscience Publication ; 1994 : 355-375.
- 3 | Budavari S (ed) – The Merck Index, 13e éd., NJ : Merck and Co. Inc ; 2001.
- 4 | Hydrofluoric acid . In : base de données HSDB, 2006 (www.toxnet.nlm.nih.gov)
- 5 | Bretherick's handbook of reactive chemicals hazards, 6e éd., vol. 1. Oxford : Butterworth-Heineman ; 1999 : 1505-1507.
- 6 | Fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine . Agency for toxic substances and disease registry toxicological profile 11, 2004 (www.atsdr.cdc.gov)
- 7 | Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS n° 7681- 49-4) in F344/N rats and b6c3f1 mice (drinking water studies) . National Toxicology Program, TR-393 (www.ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm).
- 8 | Consensus report for hydrogen fluoride, aluminum trifluoride, ammonium fluoride, calcium fluoride, potassium fluoride, sodium fluoride . Scientific basis for swedish occupational standards XXVI. Ed. Johan Montelius, Stockholm, Sweden, arbete och hälsa, 2005 : 17.
- 9 | Bismuth C et al. – Toxicologie clinique. Médecine-Sciences, Flammarion ; 2000 : 706-709.
- 10 | Acide fluorhydrique. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2010 (www.inrs.fr/biotox).
- 11 | Peltier A – Utilisation de l'acide fluorhydrique dans les laboratoires de chimie . INRS. Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail n° 178, 1er trimestre 2000.
- 12 | Air des lieux de travail. Détermination des acides inorganiques par chromatographie ionique – Partie 3 : Acide fluorhydrique et fluorures particuliers. Norme NF ISO 21438-3. Indice de classement X43-211-3. La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; Novembre 2010.
- 13 | Anions minéraux. Fiche 009. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2010 (www.inrs.fr/metropol/).
- 14 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition, Cincinnati, Ohio, 1994, Méthode 7906 - Fluorides, aerosol and gas by IC (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 15 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008.

Auteurs

N. Bonnard, M.-T. Brondeau, M. Falcy, D. Jargot, O. Schneider.

Historique des révisions

1 ère édition	1987
2 ème édition (mise à jour partielle)	2011
corrections § recommandations médicales	2016



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport

Evaluation of substances used in the GenX technology by Chemours, Dordrecht

RIVM Letter report 2016-0174
M. Beekman et al.



National Institute for Public Health
and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport

Evaluation of substances used in the GenX technology by Chemours, Dordrecht

RIVM Letter report 2016-0174
M. Beekman et al.

Colophon

© RIVM 2016

Parts of this publication may be reproduced, provided acknowledgement is given to: National Institute for Public Health and the Environment, along with the title and year of publication.

M. Beekman (author), RIVM
P. Zweers(author), RIVM
A. Muller (author), RIVM
W. de Vries (author), RIVM
P. Janssen (author), RIVM
M. Zeilmaker (author), RIVM

Contact:
M. Beekman
VSP ICH
martijn.beekman@rivm.nl

This investigation has been performed by order and for the account of Ministry of Infrastructure and Environment, within the framework of National Policy on Chemicals (M/260027/16)

This is a publication of:
**National Institute for Public Health
and the Environment**
P.O. Box 1 | 3720 BA Bilthoven
The Netherlands
www.rivm.nl/en

Synopsis

Evaluation of substances used in the GenX technology by Chemours, Dordrecht

Since 2012, Chemours (Dordrecht) is using the GenX technology to produce plastics (fluoropolymers). In this technology, the substances FRD-902, FRD-903 and E1 replace the controversial PFOA substances. No health risk is expected for people living in the vicinity of the plant due to the emissions of these substances.

This is the finding of the RIVM. Commissioned by the Ministry of Infrastructure and the Environment (IenM), it is investigated to what extent the three substances are harmful to people living near the factory. For this, the scientific literature and the information in the European chemicals legislation REACH are examined on the properties of the listed substances. In addition, based on both the maximum authorised quantity and the recorded emission data that Chemours has provided, it is calculated to what extent they are released.

FRD-903 is used to manufacture FRD-902. E1 is formed during the manufacturing process. FRD-903 and E1 are emitted to the air. Like PFOA, FRD-903, FRD-902 and E1 are perfluorinated hydrocarbons and poorly degradable in the environment. Also, FRD-902 and FRD-903 are causing similar harmful effects as PFOA (such as carcinogenic and effects on the liver). These substances are, however, less harmful to reproduction than PFOA; reproduction toxicity is the reason to regard PFOA as substance of very high concern. In contrast to PFOA, FRD-902 and FRD-903 seem not to bioaccumulate in humans.

A safe limit value for the general population is derived based on a worst-case scenario. The concentration FRD-903 in air stays below this limit value. For E1, information is missing to derive a limit value. Based on the limited available information, this substance is probably less harmful than PFOA.

Keywords: GenX, PFOA alternative, PBT assessment, risk assessment, REACH

Publiekssamenvatting

Beoordeling van de stoffen die door Chemours (Dordrecht) bij de GenX technologie worden gebruikt

Sinds 2012 gebruikt fabrikant Chemours (Dordrecht) de GenX-technologie om plastics (fluorpolymeren) te maken. Bij deze technologie zijn de omstreden PFOA-verbindingen vervangen door de stoffen FRD-902 en FRD-903 en E1. Naar verwachting vormt de uitstoot van deze stoffen door de fabriek via de lucht geen risico voor de gezondheid van omwonenden.

Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM. In opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Milieu (IenM) is onderzocht in hoeverre de drie stoffen schadelijk zijn voor omwonenden van de fabriek. Hiervoor is in de wetenschappelijke literatuur en de informatie in de Europese stoffenwetgeving REACH onderzocht wat bekend is over de eigenschappen van de genoemde stoffen. Daarnaast is op basis van zowel de maximaal vergunde hoeveelheid als de emissiegegevens die Chemours heeft verstrekt, berekend in welke mate ze zijn vrijgekomen.

FRD-903 wordt gebruikt om FRD-902 te maken. E1 ontstaat tijdens het productieproces. FRD-903 en E1 worden via de fabrieksschoorsteen naar de lucht uitgestoten. Net als PFOA zijn geperfluorideerde koolwaterstoffen FRD-902 en FRD-903 en E1 slecht afbreekbaar in het milieu. Ook veroorzaken FRD-903 en FRD-902 vergelijkbare schadelijke effecten als PFOA (zoals kankerverwekkend en effecten op de lever). Deze stoffen zijn wel minder schadelijk voor de voortplanting dan PFOA; bij PFOA is dit aspect juist de reden om deze stof als zeer zorgwekkend te beschouwen. In tegenstelling tot PFOA lijken FRD-903 en FRD-902 zich niet in de mens op te hopen.

Voor FRD-903 en FRD-902 heeft het RIVM een veilige grenswaarde voor de algemene bevolking afgeleid op basis van een worst-case scenario. De concentratie FRD-903 in lucht blijft onder deze grenswaarde. Voor E1 ontbreekt informatie om een grenswaarde te kunnen bepalen. Op basis van de beperkt beschikbare informatie wordt verondersteld dat deze stof waarschijnlijk minder schadelijk is dan PFOA.

Kernwoorden: GenX, PFOA alternatief, PBT beoordeling, risicobeoordeling, REACH

Contents

Samenvatting – 9

Summary – 13

1 Introduction – 15

2 General information – 17

- 2.1 Description GenX technology – 17
- 2.2 Substance identity and status of FRD-902 – 17
- 2.3 Substance identity and status of FRD-903 – 19
- 2.4 Substance identity and status of E1 – 21

3 PBT properties – 25

- 3.1 Persistence FRD-902 – 25
- 3.2 Bioaccumulation FRD-902 – 25
- 3.3 Toxicity FRD-902 – 26
- 3.4 Conclusion on PBT/vPvB status for FRD-902 – 26
- 3.5 Persistence, bioaccumulation and toxicity FRD-903 – 27
- 3.6 Persistence E1 – 27
- 3.7 Bioaccumulation E1 – 27
- 3.8 Toxicity E1 – 27
- 3.9 Conclusion on PBT/vPvB status for E1 – 27

4 Human health properties – 29

- 4.1 Human health hazards FRD-902 – 29
- 4.2 Conclusion on CMR and STOT RE properties FRD-902 – 32
- 4.3 Comparison FRD-902 and APFO – 32
- 4.4 Human health hazards FRD-903 – 34
- 4.5 Human health hazards E1 – 34
- 4.6 Conclusion on CMR and STOT RE properties E1 – 35
- 4.7 Derivation of a general population exposure limit for FRD-902 – 35
 - 4.7.1 Approach – 35
 - 4.7.2 Toxicity studies – 36
 - 4.7.3 Selection of the most appropriate point of departure – 36
 - 4.7.4 Inhalation exposure limit – 37
- 4.8 Derivation of a general population exposure limit for FRD-903 – 39
- 4.9 Derivation of a general population exposure limit for E1 – 40

5 Indicative concentrations around the Chemours plant due to FRD-903 and E1 emission – 41

6 Possible health effects in residents in the vicinity of the Chemours plant – 45

7 Conclusions – 47

8 Acknowledgements – 49

9 References – 51

Annex 1. Human health toxicity FRD-902 – 53

Annex 2. Human health toxicity E1 – 87

Annex 3. Calculated air concentrations FRD-903 based on the permitted emissions (in ng/m³) – 92

Samenvatting

In dit rapport worden de perfluorverbindingen (FRD-903, FRD-902 en E1) geëvalueerd. Deze verbindingen worden gebruikt of ontstaan bij de GenX technologie voor het maken van fluoropolymeren bij Chemours in Dordrecht. Bij deze technologie wordt geen gebruik gemaakt van de omstreden PFOA-verbindingen die eerder werden toegepast. Hierbij worden de volgende vragen beantwoord:

1. Wat is bekend over de PBT¹ eigenschappen van FRD-903, FRD-902 en E1?
2. Wat is bekend over de eventuele CMR² en STOT RE³ eigenschappen (met name lever- en niertoxiciteit) van FRD-903, FRD-902 en E1?
3. Wat is bekend over de emissie van FRD-903 en E1 bij Chemours in Dordrecht?
4. Wat is er te zeggen over de gezondheidseffecten (nu en in de toekomst) voor de omwonenden als gevolg van blootstelling aan FRD-903 en E1?

Aangezien alle beschikbare toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd met het ammoniumzout (FRD-902) en niet met het zuur (FRD-903), is de beoordeling van FRD-903 in dit rapport gebaseerd op de gegevens van FRD-902. Het is gerechtvaardigd om de gegevens van FRD-902 te gebruiken voor FRD-903 omdat de effecten in het lichaam bij beide stoffen veroorzaakt worden door het anion (2,3,3,-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoate).

Bij de eerste vraag concludeert het RIVM dat het niet is uitgesloten dat de aan de GenX technologie gerelateerde stoffen (FRD-903, FRD-902 en E1) voldoen aan de PBT of vPvB⁴ criteria. Alle drie de stoffen zijn perfluorverbindingen en hiervan kan worden gesteld dat ze vrijwel zeker zeer slecht in het milieu worden afgebroken. Aangezien FRD-903 en FRD-902 sneller dan PFOA het lichaam verlaten, wordt verwacht dat beide stoffen een geringere bioaccumulatie vertonen. Er kan echter geen definitieve conclusie worden getrokken omdat data over de eliminatiesnelheid bij de mens ontbreken. Voor de stof E1 is er onvoldoende informatie om een conclusie te trekken over de mogelijke bioaccumulatie. Aangezien E1 geen hydrofiele groep bevat, is de verwachting dat de eliminatie van E1 trager is en daarmee een hogere potentie voor bioaccumulatie heeft dan PFOA. Aan de andere kant wordt E1 waarschijnlijk weer gemakkelijk uitgedemd. FRD-903 en FRD-902 zijn naar verwachting minder gevaarlijk dan PFOA, maar ook hiervoor kunnen geen definitieve conclusies ten aanzien van het T criterium worden getrokken. E1 voldoet waarschijnlijk niet aan het T criterium van de PBT analyse.

¹ Persistent, Bioaccumulative and Toxic

² Carcinogenic, mutagenic or toxic for the reproduction

³ Specific target organ toxicity after repeated exposure

⁴ Very Persistent and very Bioaccumulative

Bij de beoordeling van de CMR en STOT RE eigenschappen, wordt geconcludeerd dat FRD-903 en FRD-902 geassocieerd zouden moeten worden als kankerverwekkend categorie 2 (mogelijk kankerverwekkend voor de mens). Verder laten de beschikbare studies zien dat beide stoffen niet mutageen zijn. De beperkte reproductie-toxische effecten die gevonden worden, leiden normaal gesproken niet tot een classificatie op dit onderdeel. Dit is in tegenstelling tot PFOA, welke geassocieerd is als schadelijk voor de voortplanting (categorie 1B). Ten slotte is het lastig om de toxiciteit voor organen (zoals lever en nier) te beoordelen omdat de testen die bij muizen zijn gedaan, zijn uitgevoerd bij doseringen lager dan de voorgeschreven doseringen in de guidance documenten. Dit kan een indicatie zijn dat classificatie als STOT RE categorie 2 noodzakelijk is. De effecten die bij de rat zijn waargenomen, zijn marginaal en eveneens moeilijk te beoordelen vanwege de grote stappen in de doseringsniveaus die zijn gehanteerd. De effecten op de lever zijn bij FRD-902 en PFOA waargenomen bij ongeveer vergelijkbare doseringen.

De beschikbare informatie over de toxiciteit van E1 is beperkt, maar de informatie die beschikbaar is, wijst op een lage tot zeer lage toxiciteit. Deze conclusie wordt ondersteund door informatie over de toxiciteit van vergelijkbare verbindingen. Wel dient opgemerkt te worden dat alle beschikbare studies enkel zijn uitgevoerd met mannetjes proefdieren en slechts van beperkte blootstellingsduur waren. De beschikbare in vitro en in vivo mutageniteitsdata, gecombineerd met de data van vergelijkbare verbindingen, tonen aan dat het onwaarschijnlijk is dat E1 mutageen is. Verder laten de beschikbare gegevens zien dat het waarschijnlijk niet nodig is om E1 te classificeren voor acute toxiciteit en voor STOT RE door inademing. De beoordeling van E1 voor classificatie op andere eindpunten, waaronder carcinogeniteit, reproductietoxiciteit en STOT RE door orale blootstelling, is niet mogelijk op basis van de nu beschikbare informatie.

Voor FRD-903 en FRD-902 wordt in dit rapport – rekening houdend met een worst-case aanpak - een chronische inhalatieblootstellingslimiet van 73 ng/m^3 afgeleid. Hierbij is een extra veiligheidsmarge gehanteerd vanwege de onzekerheid over de mogelijke bioaccumulatie van deze stoffen. De jaargemiddelde concentraties van FRD-903 in de lucht zijn berekend op basis van de maximaal vergunde hoeveelheden. Deze berekening laat zien dat de concentratie FRD-903 in lucht 20 ng/m^3 is bij de dichtstbijzijnde bewoonde gebieden (de dijk aan de overkant van de rivier) en lagere concentraties verder van de fabriek. De berekening op basis van de gerapporteerde emissies in 2014, komt uit op 15 ng/m^3 voor de dichtstbijzijnde bewoonde gebieden. Het vergelijken van deze berekende concentraties met de afgeleide grenswaarde van 73 ng/m^3 leidt tot de conclusie dat op basis van de beschikbare informatie er geen gezondheidsrisico voor de omwonenden van de Chemours fabriek door blootstelling aan FRD-903 te verwachten is.

De informatie over de toxiciteit van E1 is beperkt. De gegevens over de toxiciteit van E1 zijn onvoldoende om een inhalatieblootstellingslimiet voor E1 af te leiden. De jaargemiddelde concentraties van E1 in de lucht zijn berekend op basis van de maximaal vergunde hoeveelheden. Deze berekening laat zien dat de concentratie E1 in lucht 40 ng/m^3 is bij de

dichtstbijzijnde bewoonde gebieden (de dijk aan de overkant van de rivier) en lagere concentraties verder van de fabriek. De berekening op basis van de gerapporteerde emissies in 2014 komt uit op 20 ng/m^3 voor de dichtstbijzijnde bewoonde gebieden. Vanwege de ontbrekende informatie over de toxiciteit van E1, kan er geen conclusie worden getrokken over een mogelijk gezondheidsrisico voor de omwonenden van de Chemours fabriek door blootstelling aan E1.

Summary

In this report, the GenX related perfluorinated substances (FRD-903, FRD-902 and E1) are evaluated. These substances are used or are formed during the production of fluoropolymers by Chemours (Dordrecht) applying the GenX technology. In this technology, the controversial PFOA substances are replaced. The following questions are addressed in the evaluation:

1. What is known about the PBT⁵-properties of FRD-903, FRD-902 and E1?
2. What is known about the possible CMR⁶-properties and STOT RE-properties⁷ (especially the toxicity to kidney and liver) of FRD-903, FRD-902 and E1?
3. What is known about the emission of FRD-903 and E1 by Chemours (Dordrecht)?
4. What are the possible health effects (now and in the future) for people living in the vicinity of the Chemours Dordrecht plant due to exposure to FRD-903 and E1?

For FRD-903 the evaluation is based on read across from FRD-902, since all available toxicological studies were performed with the ammonium salt (FRD-902). Read-across of the toxicological properties of the ammonium salt to the acid (FRD-903) is considered justified for systemic effects as after dissolution and dissociation of the acid and the salt the absorption in the intestinal tract and the lungs and distribution over the body of the anion (2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate) will be the same.

As to the first question above, it is concluded that RIVM cannot exclude that the GenX related substances meet the PBT/vPvB⁸ criteria. All evaluated substances (FRD-903, FRD-902 and E1) are perfluorinated compounds and can be regarded as certainly very persistent. Since FRD-903 and FRD-902 are more rapidly eliminated than PFOA, it is expected that both substances bioaccumulate to a lesser degree than PFOA does. However, it is not possible to reach a conclusion on the human bioaccumulation potential in absence of data on the human clearance time. For the substance E1, insufficient information is available to draw a conclusion about the bioaccumulation potential. Since E1 contains no hydrophilic group, the human clearance time of the substance and the bioaccumulation potential are expected to be higher than for PFOA, although E1 has the potential to be excreted via exhalation. FRD-903 and FRD-902 are considered less hazardous compared to PFOA. However, no definitive conclusion can be reached whether they meet the T criteria. E1 will most likely not meet the T criteria.

For the CMR and STOT RE properties, it is concluded that classification as carcinogenic category 2 (suspected human carcinogen) is justified for

⁵ Persistent, Bioaccumulative and Toxic

⁶ Carcinogenic, mutagenic or toxic for the reproduction

⁷ Specific Target Organ Toxicity, Repeated Exposure

⁸ Very Persistent and very Bioaccumulative

FRD-903 and FRD-902. The available studies show that both substances are not mutagenic. On reproductive toxicity the limited effects observed in presence of maternal toxicity do not normally result in classification, whereas PFOA is classified as toxic for the reproduction (category 1B). The requirement of STOT RE 2 (like liver and kidney) is difficult to assess due to dose levels tested in mice clearly below the guidance values, which may be taken as an indication that STOT RE 2 is needed. The effects in the rat are borderline and difficult to assess due to the large steps in the dose levels. Effects on the liver are observed at the similar dose levels for FRD-902 and PFOA.

The available information on the toxicity of E1 is limited but that information indicates that E1 has a low to very low toxicity. This is supported by the repeated dose toxicity information on some structural analogues. However, all available studies were performed in male animals only and were of limited duration only. The available in vitro and in vivo data on mutagenicity combined with the read-across data show that E1 is unlikely to be mutagenic. In addition, the available data indicate no requirement for classification for acute toxicity nor probably for STOT RE via inhalation. The requirement for classification for other hazard classes including carcinogenicity, reproductive toxicity and STOT RE via oral exposure, however, is unknown.

A chronic inhalation exposure limit of 73 ng/m^3 for FRD-903 and FRD-902 is derived in the present report in a worst-case approach, taking into account an extra safety margin due to uncertainty in the accumulation potential. The year-average air concentrations of FRD-903 were calculated based on the permitted emissions. This led to estimated concentrations in air of about 20 ng/m^3 for the nearest populated areas (along the dike opposite side of the river) and lower concentrations at greater distances from the plant. Based on the recorded emissions for 2014 the estimated concentrations for the nearest populated areas are about 15 ng/m^3 . Comparing these concentrations with the limit value of 73 ng/m^3 leads to the conclusion that based on the available data, no health risk is expected for people living in the vicinity of the Chemours Dordrecht plant due to exposure to FRD-903.

The information on the toxicity of E1 is limited. The data are insufficient for deriving an inhalation exposure limit for the general population. The year-average air concentrations for E1 were calculated based on the permitted emissions. This led to estimated concentrations in air of about 40 ng/m^3 for the nearest populated areas (along the dike at the opposite side of the river) and lower concentrations at greater distances from the plant. Based on recorded emissions for 2014 the estimated concentrations for the nearest populated areas are about 20 ng/m^3 . Due to the insufficient health effects information available for E1, these concentrations cannot be evaluated as to the possible health risk they might pose for people living in the vicinity of the Chemours plant in Dordrecht.

1 Introduction

DuPont has developed the GenX technology as a polymerization aid to make fluoropolymers like teflon without the use of perfluorooctanoic acid (PFOA)⁹. PFOA is an important representative of the substance group of per- and polyfluorinated substances (PFASs). PFASs consist of carbon chains of different chain length, where the hydrogen atoms are completely (perfluorinated) or partly (polyfluorinated) substituted by fluorine atoms. The very stable bond between carbon and fluorine is only breakable with high energy input. Therefore, perfluorinated acids, like PFOA, are not degradable in the environment. The hazard profile of PFOA is well known: PFOA is a persistent, bioaccumulative, and toxic substance (PBT), which may cause severe and irreversible adverse effects on the environment and human health. Due to its PBT properties and toxicity to the reproduction, PFOA and its ammonium salt (APFO) have been identified as substances of very high concern (SVHC) under REACH¹⁰. Further, a proposal for restricting the manufacture and use of PFOA is under discussion within the context of the REACH regulation¹¹.

Chemours Dordrecht has started to replace the use of PFOA by the GenX technology from 2005 (in the USA) onwards and has completely ceased the use of PFOA since 2012 at the plant in Dordrecht. This technology is also based on perfluorinated substances. According to the manufacturer, the resin manufacturing process includes the thermal transformation of the GenX processing aid (FRD-902) into the hydrophobic water-insoluble hydride (E1). The present assessment focuses on the GenX related substances:

- the precursor 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoic acid (FRD-903),
- the processing agent ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoate (FRD-902) and
- the transformation product heptafluoropropyl 1,2,2,2-tetrafluoroethyl ether (E1).

Another substance, perfluoroisobutene, a by-product emitted during the production of fluoropolymers is cause for concern due to its highly toxic properties. This substance is not covered by the current assessment because this substance is not specific to the GenX technology. This assessment compares the specific substances used in the GenX technology with APFO.

Concerns have been raised about the hazard and risk properties of the GenX technology used by Chemours (Dordrecht) and therefore the Ministry of Infrastructure and Environment has requested RIVM to

⁹ https://www.chemours.com/Dordrecht-Plant/nl_NL/assets/downloads/pdf/2016-0909-met-behulp-van-genx-fact-sheet.pdf

¹⁰ Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH).

¹¹ Annex XV restriction dossier, <https://echa.europa.eu/previous-consultations-on-restriction-proposals/-/substance-rev/1908/term>.

evaluate the substances used in this GenX technology. More specifically the Ministry asks RIVM to answer the following questions:

1. What is known about the PBT-properties of FRD-903 and E1¹²?
2. What is known about the possible CMR-properties and STOT RE-properties (especially the toxicity to kidney and liver) of FRD-903 and E1?
3. What is known about the emission of FRD-903 and E1 by Chemours (Dordrecht)?
4. What are the possible health effects (now and in the future) for people living in the vicinity of the Chemours Dordrecht plant due to exposure to FRD-903 and E1?

The assessment by RIVM is based on available literature, which mainly originates from REACH. For FRD-902 one REACH registration dossier is available (10-100 tonnes per year). FRD-902 is on the REACH Community Rolling Action Plan (CoRAP) for 2017 (for substance evaluation on the potential PBT/vPvB properties, which will be conducted by Germany). The acid and the hydride are not registered. There is no harmonised classification available for any of the substances. FRD-902 is described in the REACH Annex XV restriction dossier of PFOA under the chapter on alternatives. The comparison made between PFOA and FRD-902 in this restriction dossier is used for the present assessment and is supplemented with data from the registration dossier, studies provided by Chemours and publications in the scientific literature.

No additional information was retrieved on the human toxicological and environmental properties of FRD-903. Therefore, assessment of these properties in chapter 3 and 4 is based on read-across with the ammonium-salt (FRD-902). For E1 available data proved to be limited only and for this chemical the current assessment is therefore limited to a screening and is mainly based on QSAR estimations and mainly old data provided by Chemours.

It has to be noted that in accordance to the request from the Ministry, the possible health effects for people living near the Chemours plant is assessed. Exposure to these substances by inhalation is considered the most relevant route for people living near the Chemours plant. Further information is needed to assess the possibility of exposure by contaminated drinking water.

Report structure

Some general information on the substances used in the GenX technology is given in chapter 2. In chapter 3 and 4 of this report the PBT and human health (CMR, STOT-RE) properties, respectively, are evaluated. In chapter 4, exposure limits for the general population are derived for both FRD-903 and E1. Chapter 5 presents the known emissions of the substances by Chemours. In chapter 6 the possible health effects are described. And finally, concluding remarks are made in chapter 7.

¹² Including possible other relevant substances related to the GenX technology.

2 General information

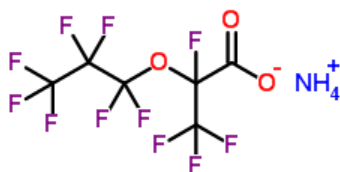
2.1 Description GenX technology

FRD-902 is used as processing aid in the Teflon PTFE and Teflon FEP plants of Chemours. Other uses of FRD-902 are not described in the registration dossier or in the literature. FRD-902 is manufactured by mixing FRD-903 with an ammonium hydroxide solution. FRD-903 is imported.

FRD-902 controls the polymerization to make fluoropolymers. Fluoropolymer resins and finished goods are used in many applications like wire cables and Teflon coating. During the resin manufacturing process, FRD-902 is transformed into the hydrophobic water-insoluble hydride (E1). During the process, FRD-903 and E1 are emitted to air from the Teflon PTFE and from the Teflon FEP plants. Furthermore, FRD-902 and FRD-903 are emitted to wastewater. After removal of these compounds, the wastewater is sent to the local municipal sewage treatment plant. Exposure of people living in the vicinity of the Chemours is expected to be primarily through the emission to air.

2.2 Substance identity and status of FRD-902

Name: ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoate
 CAS-number: 62037-80-3
 EC-number: 700-242-3
 Synonyms: FRD-902, C3-dimer salt
 IUPAC name: ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoate
 Structure: C₆H₄NF₁₁O₃



REACH: registered by Chemours Netherlands BV: 10 – 100 TPA, full registration
 CLP¹³: no harmonised classification, 28 notifiers to the CLP inventory (19 September 2016) (Acute Tox. 4; H302, Eye Dam. 1; H318, STOT RE 2; H373 (blood)), see table 1.

¹³ Regulation (EC) No 1272/2008 on the classification, labelling and packaging of substances and mixtures (CLP Regulation)

Table 1 Notifications to the CLP inventory for FRD-902 (19 September 2016).

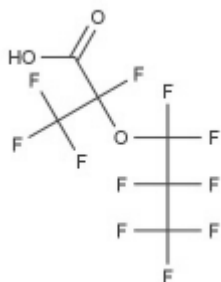
Classification			Labelling		Specific Concentration limits, M-Factors	Notes	Classification affected by Impurities / Additives	Additional Notified Information	Number of Notifiers	Joint Entries
Hazard Class and Category Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Supplementary Hazard Statement Code(s)	Pictograms, Signal Word Code(s)						
Acute Tox. 4	H302	H302		GHS07 GHS05 GHS08 Dgr			State/Form	27		
Eye Dam. 1	H318	H318								
STOT RE 2	H373 (Blood)									
Acute Tox. 4	H302	H302		GHS07 GHS05 GHS08 Dgr			IUPAC Names	1		
Eye Dam. 1	H318	H318								
STOT RE 2	H373 (blood anaemia)	H373								

Physical chemical properties¹⁴

Melting point:	208 °C (99.4% purity)
Freezing point:	-21 °C (86% purity)
Vapour pressure:	0.012 Pa (99.4% purity)
Solubility in water:	>1000 g/L (99.4 % purity)
Form:	liquid (86% purity, marketed form), solid (dried substance, 99.4% purity)
Color:	colourless liquid
Density:	1118 g/L (99.4% purity)
Dissociation constant:	pKa: 3.82 (86% purity)

2.3 Substance identity and status of FRD-903

Name:	2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid
CAS-number:	13252-13-6
EC-number:	236-236-8
Synonyms:	FRD-903, C3-dimer
IUPAC name:	2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid, perfluoro-2-methyl-3-oxahexanoic acid
Structure:	C6HF11O3



REACH:	not registered
CLP:	no harmonised classification, 99 notifiers to the CLP inventory (including Acute Tox. 4; H302, Skin Corr. 1B or 1C; H314, Eye Dam. 1; H318, STOT SE 3; H335 (Respiratory) and no classification), see table 2.

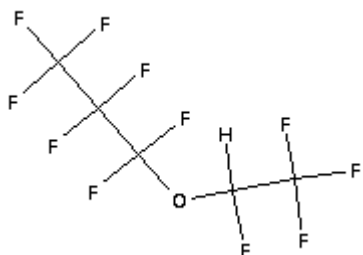
¹⁴ REACH registration data, 19 September 2016

Table 2. Notifications to the CLP inventory for FRD-903 (19 September 2016).

Classification			Labelling		Specific Concentration limits, M-Factors	Notes	Classification affected by Impurities / Additives	Additional Notified Information	Number of Notifiers	Joint Entries
Hazard Class and Category Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Supplementary Hazard Statement Code(s)	Pictograms, Signal Word Code(s)						
Acute Tox. 4	H302	H302								
Skin Corr. 1C	H314	H314		GHS07 GHS05 Dgr				State/Form	66	
Eye Dam. 1	H318									
STOT SE 3	H335 (Respiratory sys...)	H335							30	
		H314		GHS05 Dgr					2	
Skin Corr. 18	H314	H314		GHS05 Dgr				State/Form IUPAC Names	1	

2.4 Substance identity and status of E1

Name: heptafluoropropyl 1,2,2,2-tetrafluoroethyl ether
CAS-number: 3330-15-2
EC-number: 671-353-1
Synonyms: propane, 1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-3-(1,2,2,2-tetrafluoroethoxy)- E1
IUPAC name: heptafluoropropyl 1,2,2,2-tetrafluoroethyl ether
Structure: C₅H₇F₁₁O



REACH: not registered
CLP: no harmonised classification, 3 notifiers to the CLP inventory
(29 August 2016)

Table 3. Notifications to the CLP inventory for E1 (19 September 2016).

Classification			Labelling		Specific Concentration limits, M-Factors	Notes	Classification affected by Impurities / Additives	Additional Notified Information	Number of Notifiers	Joint Entries
Hazard Class and Category Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Supplementary Hazard Statement Code(s)	Pictograms, Signal Word Code(s)						
Skin Irrit. 2	H315	H315		GHS07 Wng			State/Form IUPAC Names	2		
Eye Irrit. 2	H319	H319								
STOT SE 3	H335 (Lungs) (Inhalation)	H335								
Skin Irrit. 2	H315	H315		GHS07 Wng				1		
Eye Irrit. 2	H319	H319								
STOT SE 3	H335 (Not Specified)	H335								

Physical chemical properties (MSDS, 2007)

Vapour pressure: 30 kPa
Solubility in Water: 7 mg/L
Henry's law constant: $5.54 * 10^2 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ (calculated)
Odor: no Distinct Odor

Form: liquid
Color: clear, colorless
Density: 1.54 g/mL
Relative density: 1.59
Viscosity: 0.5 cp
Pour point: -155 °C (-247 F)
Log10Pow: 3.83 ± 0.04
Freezing point: -54.9°C
Boiling point: 49°C (measurement 1) 40.6°C (measurement 2)

3 PBT properties

In this chapter a PBT/vPvB assessment according to the criteria for the identification of PBT substances and vPvB substances in Annex XIII of the REACH regulation is made¹⁵.

3.1 Persistence FRD-902

FRD-902 is hydrolytically stable, has surface-active properties and is not readily biodegradable. In the ready biodegradation test (OECD 301B16) 0% degradation was observed after 28 days. In addition, in an inherent biodegradation test (OECD 302C) no biodegradation was observed after 28 days. Simulation tests (which are performed to establish half-life values) have not been conducted for FRD-902. As a result, no definitive conclusion on the P and vP criteria can be drawn. However, as FRD-902 is a perfluorinated ether-compound, it is almost certain that FRD-902 will be P and vP. This is strongly supported by all QSAR predictions (especially the Biowin QSAR models).

Given the log K_{oc} values of respectively 1.1 and 1.08, the low Henry's law constant of $4.06E-06$ Pa·m³/mol and a water solubility of 207 mg/L, FRD-902 is expected to have low potential to bind to sludge and soil. On the other hand, surface-active properties tend to increase the binding potential. In water FRD-902 will be dissociated at ambient temperature at neutral pH (pKa=3.82; pKb=8.10; OECD 112 at 20°C).

3.2 Bioaccumulation FRD-902

As the evaluation of PFOA pointed out, accumulation in fat tissue is not relevant for assessing the bioaccumulation potential of perfluorinated compounds. Perfluorinated compounds bind to proteins, in particular in blood and liver. The log K_{ow} is only indicative of binding to lipids, not for binding to proteins and does not provide an indication on bioaccumulation potential of perfluorinated compounds. To illustrate, the log K_{ow} of PFOA (2.69) is far below the screening criterion for bioaccumulation. Still, elevated levels of PFOA in human blood and excretion via breastmilk are observed widely. In addition, biomagnification factors in the terrestrial food chain exceed the value of 1. Although such data are not available for FRD-902, based on the perfluorination and analogy with PFOA, it is expected that FRD-902 will bioaccumulate via protein binding.

It is unclear which substance properties determine the protein binding potential, but possibly the number of perfluorinated carbon atoms is crucial for protein binding. FRD-902 has 4.5 perfluorinated carbon atoms (one carbon atom contains a carboxyl group and is therefore not completely perfluorinated), whereas PFOA (which is concluded to be bioaccumulative (B)) has seven perfluorinated carbon atoms. Another

¹⁵ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:069:0007:0012:EN:PDF>

¹⁶ OECD guideline, see

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

perfluorinated compound, PFHxA (which is concluded to be not B) has five perfluorinated carbon atoms, but does not contain ether bonds. Within this comparison, the effect of the ether bond on the protein-binding potential is unknown.

A bioconcentration test with the acid FRD-903 shows limited bioconcentration in carps (<30; Hoke et al., 2016), which is expected given the high water solubility and is in agreement with PFOA.

Oral toxic kinetic studies (Gannon et al., 2016) with mice and rats indicate that FRD-902 is easily absorbed and fully excreted via the urine without metabolism within hours up to seven days. The clearance time of FRD-902 in mice, rats and monkeys is an order of a magnitude lower compared to PFOA.

In view of this, FRD-902 may be expected to bioaccumulate to a lesser extent compared to PFOA. However, the human clearance time for PFOA is an order of magnitude higher (2-4 yrs.) in comparison to all tested animal species (up to 60 days). It is not possible to draw a conclusion on the bioaccumulation potential of FRD-902 in absence of data on the human clearance time.

3.3 Toxicity FRD-902

As indicated 2.2, there is no harmonized classification available for this substance. The self-classification notifications are: Acute Tox. 4, Eye Dam. 1 and STOT RE 2 (substances presumed to have the potential to be harmful to human health following repeated exposure).

In paragraphs 4.1 and 4.2 an assessment of the human health toxicity is given. It is concluded that for FRD-902 it is difficult to assess the requirement for STOT RE 2. Furthermore, it is concluded that FRD-902 will normally not result in classification for mutagenicity and toxic for the reproduction. For carcinogenicity, classification as category 2 is justified.

For aquatic organisms, this substance is not acutely toxic (LC/EC50 > 100 mg/L) or chronically toxic (NOEC > 1 mg/L; lowest NOEC 1.08 mg/L). Therefore, for ecotoxicity, this substance does not meet the T criterion (a factor 100 above the criteria).

Given the available toxicity data it can be concluded that FRD-902 is less toxic compared to PFOA. No conclusion can be drawn whether the effects observed after repeated exposure are sufficient proof of chronic toxicity to meet the T-criterion. Based on the data used for this report, the substance should be considered borderline T.

3.4 Conclusion on PBT/vPvB status for FRD-902

- P/vP: Since FRD-902 is a perfluorinated compound, the substance is almost certain P/vP. All data and QSAR model predictions point in this direction.
- B: FRD-902 is more rapidly eliminated than PFOA. Consequently, FRD-902 is expected to bioaccumulate less than PFOA. However, it is not possible to reach a conclusion on the human bioaccumulation potential of FRD-902 in absence of data on the human clearance time.

- T: FRD-902 is less toxic compared to PFOA; however, no definitive conclusion on the T criteria can be reached since the substance is considered borderline T for STOT RE.

Overall, it cannot be excluded that FRD-902 meets the PBT/vPvB criteria.

3.5 Persistence, bioaccumulation and toxicity FRD-903

No additional information was retrieved on the human toxicological and environmental properties of FRD-903. Therefore, no separate PBT/vPvB assessment for FRD-903 is made, the conclusions on FRD-902 are valid for FRD-903 as well.

The self-classification notifications for the acid are also comparable to FRD-902 (Acute Tox. 4, Skin Corr. 1C/1B, Eye Dam. 1 and STOT SE 3).

3.6 Persistence E1

E1 is potentially persistent based on the biodegradation QSARs Biowin2&3 (0.00 en 1.11) and Biowin6&3 (0.00 en 1.11). In addition, the PB score tool, as developed by the RIVM, characterizes E1 as persistent. Due to the perfluorination, it is almost certain that E1 is persistent and meets the P and vP-criteria.

3.7 Bioaccumulation E1

E1 does not dissociate; estimated log K_{ow} values are 3.44 (KOWWIN v1.68) and 4.25 (Biolum). The available bioaccumulation QSARs are based on lipid-binding accumulation and are not suitable for perfluoro compounds (such as E1), which are expected to accumulate via protein binding (like PFOA). In comparison to PFOA and FRD-902, it is expected that E1 has a higher bioaccumulation potential as it does not contain any hydrophilic groups (presumably resulting in a lower water solubility and slower excretion rate). However, the high vapour pressure may indicate that the substance is excreted via exhalation.

3.8 Toxicity E1

The information on classification and labeling of E1 (no harmonized classification and the following self-classification notifications: Skin Irrit 2, Eye irrit 2 and STOT SE 3) gives no indication that E1 potentially meets the T criteria for human toxicity. In paragraph 4.5 it is concluded that although the available information on E1 is limited, it indicates that E1 has a low to very low human toxicity. No information on ecotoxicity is provided in the MSDS (2007).

The ecotoxicity QSAR ECOSAR estimates a chronic toxicity NOEC for E1 of 0.68 mg/L for daphnids. Based on this estimate, E1 does not meet the T criteria for ecotoxicity.

3.9 Conclusion on PBT/vPvB status for E1

- P/vP: Since E1 is a perfluorinated compound, the substance is almost certain P/vP. All QSAR model predictions point in this direction.
- B/vB: Insufficient information is available to draw a conclusion

about the bioaccumulation potential of E1. Since E1 contains no hydrophilic group, the human clearance time of the substance and the bioaccumulation potential are expected to be higher than for PFOA (which meets the criteria for bioaccumulation), although E1 has the potential to be excreted via exhalation.

- T: E1 will most likely not meet the T criteria.

It cannot be excluded that E1 meets the vPvB criteria.

4 Human health properties

The toxicological information as used in the present evaluation is mainly based on the data as summarised by the registrant within the REACH registration dossier. In addition, Chemours provided some of the study reports on request of the RIVM. Further, two publications are available on kinetics and chronic toxicity and carcinogenicity, respectively, reporting studies also present in the registration dossier. Detailed summaries of the individual studies are provided in Annex I.

4.1 Human health hazards FRD-902

FRD-902 is classified as follows by the registrant:

- Acute Tox. 4 H302: Harmful if swallowed
- Eye Damage 1 H318: Causes serious eye damage
- STOT RE 2 H373: May cause damage to organs <or state all organs affected, if known> through prolonged or repeated exposure <state route of exposure if it is conclusively proven that no other routes of exposure cause the hazard>. Affected organs: Liver, Blood

Based on the data available in the registration dossier, the RIVM agrees with the classification as Acute Tox. 4; H302 and Eye Damage 1; H318. The classification with STOT RE 2 is based on the liver and red blood cell effects, as indicated by the affected organs in the available repeated dose toxicity studies. In table 4, a comparison is made of the effects at or around the guidance values for STOT RE 2 for the respective study duration with the effects which may support classification. Classification for STOT RE is based on a defined level of adverse effects occurring below specified dose levels depending on the study duration.

Table 4. Comparison of the effects at or around the guidance values for STOT RE 2.

Study	STOT RE 2 guidance value	Effects observed (dose in mg/kg bw/day)	RIVM remark	Reference ¹⁷
Oral, 28-day rat Males: 0.3, 3 and 30 mg/kg bw/day Females: 3, 30 and 300 mg/kg bw/day	300 mg/kg bw/day	30 mg/kg bw/day males/300 mg/kg bw/day females: increased liver beta-oxidation activity, increased liver and kidney weights, minimal hepatocellular hypertrophy, changes in serum lipids and proteins, and minimal decreases in red cell mass parameters (<7.9%)	Effects which may require classification (almost no information on effect size) as STOT RE including single cell necrosis and changes in serum lipids and proteins were observed at dose levels clearly below (males) or at (females) the guidance value for STOT RE 2.	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.001

¹⁷ This table refers to the literature references as included in the REACH registration dossier. According to REACH, the reference details are considered confidential.

Study	STOT RE 2 guidance value	Effects observed (dose in mg/kg bw/day)	RIVM remark	Reference ¹⁷
Oral, 90-day rat Males: 0.1, 10 and 100 mg/kg bw/day and females 10, 100 and 1000 mg/kg bw/day	100 mg/kg bw/day	100 mg/kg bw/day (males): red cell mass reduction (11-13%), decrease cholesterol (-31%), increased albumin (+12%) and A/G ratio (+35%), decreased globulin (-15%), increased liver weights and hypertrophy (males)(abs 59%, rel 67%, increased kidney weights (abs 11%, rel 16%) (females: rel 9.5%), no liver necrosis	The observed effects do not indicate a requirement for classification for STOT RE 2.	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.002
Oral, 28-day mouse 0.1, 3 and 30 mg/kg bw/day	300 mg/kg bw/day	30 mg/kg bw/day: adverse effects including increased liver weights, hepatocellular hypertrophy, and changes in serum lipids and proteins, increased body weight, decreases in red cell mass (<10%), increased adrenal weight and adrenal cortical hypertrophy, hepatocellular single cell necrosis	Effects which may require classification (almost no information on effect size) as STOT RE including single cell necrosis and changes in serum lipids and proteins were observed at dose levels clearly below the guidance value for STOT RE 2.	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.003
Oral, 7-day rat (screening study) 30, 300 and 1000 mg/kg bw/day	1000 mg/kg bw/day	1000 mg/kg bw/day: reduced body weight (males), reduced red cell mass parameters, increase reticulocytes and neutrophils (females), decreases in serum lipids, increased alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea nitrogen (BUN), and Glucose; and decreased sorbitol dehydrogenase (SDH), creatinine, and calcium, increased liver weights, hepatocellular hypertrophy.	As there is almost no information on the effect size, it is difficult to assess the adversity of the observed effects.	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.004
Oral, chronic rat Males: 0.1, 1 and 50 mg/kg bw/day Females: 1, 50 and 500 mg/kg bw/day	12.5 mg/kg bw/day	50 mg/kg bw/day: liver: focal cystic degeneration, focal necrosis, centrilobular necrosis, increase liver enzymes, increase in albumin (16%), increase A/G ratio, reduced red cell mass (males) (<10%), reduced red cell mass (females) (<6%), A/G ratio (females) 50 mg/kg bw/day: Mild focal necrosis and minimal focal cystic degeneration was also observed in some animals at the one-year interim section (guidance value 25 mg/kg bw/day).	Difficult to assess as the effects at 50 mg/kg bw/day warrant STOT RE classification but the dose is too high whereas at 1 mg/kg bw/day the effects do not warrant classification.	Exp Key repeated dose toxicity: oral.005
Oral, 7-day male mouse	1000 mg/kg	30 mg/kg bw/day: increased liver and body weight, minimal single	The observed effects do not warrant classification	Exp supporting

Study	STOT RE 2 guidance value	Effects observed (dose in mg/kg bw/day)	RIVM remark	Reference ¹⁷
(screening study) 30 mg/kg bw/day	bw/day	cell necrosis, moderate hypertrophy and increase in mitotic figures	but the tested dose level is clearly below the guidance value for STOT RE 2.	repeated dose toxicity: oral.006
Oral, 90-day mouse 0.1, 0.5 and 5 mg/kg bw/day	100 mg/kg bw/day	5 mg/kg bw/day: liver single cell necrosis (minimal) and other minimal to mild effects	Effects which not require classification as STOT RE were observed at dose levels clearly below the guidance value for STOT RE 2.	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.007

Overall, the requirement of STOT RE 2 is difficult to assess because the dose levels tested in mice, with effects that may or may not warrant classification, are clearly below the guidance values and this may be taken as an indication that STOT RE 2 is needed. The effects in the rat are borderline and sometimes difficult to assess due to the large steps in the dose levels.

The registrant does not classify FRD-902 as carcinogenic because the observed increase in liver tumours in females and increases in pancreas and Leydig cell tumours in male rats are not considered relevant to humans. RIVM agrees that there are some species differences with regard to the relevance of these typical tumours for peroxisome proliferators for humans. In line with RAC and IARC, we consider the level of evidence sufficient to show that these tumours are relevant for humans. However, as tumours were only observed in one species, classification as a category 2 carcinogen is justified (suspected human carcinogen).

The available in vitro (OECD TG 471, 476 and 473) and in vivo (OECD TG 474, 475 and 486) genetic toxicity and mutagenicity studies show that FRD-902 is not mutagenic. EFSA (2008) concluded that FRD-902 is non-genotoxic based on the same dataset.

The registrant proposes no classification for reproductive toxicity. In the developmental toxicity study in rats, the only effect on reproduction was early delivery of the offspring at 100 and 1000 mg/kg bw/day. However, the adversity of this effect is uncertain as the offspring was alive and there was no increase in resorptions. In addition, these reproductive effects were observed at dose levels also inducing maternal toxicity. Therefore, classification based on the early delivery is doubtful and in category 2 at most. Other effects include decreased foetal weights at 100 and 1000 mg/kg bw/day and increases in variations at 1000 mg/kg bw/day. These effects in the presence of maternal toxicity do not normally warrant classification.

In the modified one-generation study in mice, postnatal reduced body weight and body weight gain was observed at the highest dose level in the presence of maternal toxicity (liver effects). Secondary delays in development were observed based on time after birth but not based on body weight.

These effects, observed in presence of maternal toxicity, do not normally result in classification.

In Annex I an elaborated overview of the available human health data for FRD-902 is given.

4.2 Conclusion on CMR and STOT RE properties FRD-902

- Carcinogenic: As tumours were only observed in one species, classification as a category 2 carcinogen is justified.
- Mutagenic: The available in vitro and in vivo genetic toxicity and mutagenicity studies show that FRD-902 is not mutagenic.
- Reproductive toxicity: The limited effects observed in presence of maternal toxicity do not normally result in classification.
- STOT RE: The requirement of STOT RE 2 is difficult to assess due to dose levels tested in mice clearly below the guidance values, which may be taken as an indication that STOT RE 2 is needed. The effects in the rat are borderline and difficult to assess due to the large steps in the dose levels.

4.3 Comparison FRD-902 and APFO

As FRD-902 is used as a replacement of PFOA and its ammonium salt (APFO) for the production of Teflon, a comparison of the toxicological properties of both ammonium salts (FRD-902 and APFO) is considered relevant. An exact comparison is not possible due to differences in applied dose levels. The data in table 5 show that excretion of FRD-902 is much faster in all tested animals compared to APFO. However, comparable PPAR- α effects and tumour types were observed in the available sub-chronic and chronic studies at roughly comparable exposure levels. As comparable effects occurred at comparable external dose levels, but at lower FRD-902 internal concentrations, the interaction of FRD-902 with its toxicological target is probably stronger. Differences are observed in the type of developmental effect between both substances.

Table 5. Comparison of the toxicological properties of FRD-902 and APFO.

		FRD-902	APFO	References APFO
Study type	Parameter	Result	Result	
Kinetics	Half-life mouse	5.2 hours	17-19 days	Lau et al, 2007
	Half-life rat (male)	3.2 hours	4-6 days	Lau et al, 2007
	Half-life monkey (male)	2.3 hours	20.9 days	Butenhof et al, 2004
	Half-life human	unknown	1378 days	Olsen et al, 2007
Acute oral toxicity	LD50 rat	1750 mg/kg bw	250 – 500 mg/kg bw	RAC, 2011
Skin irritation	CLP classification	No classification	Inconclusive	RAC, 2011
Eye irritation	CLP classification	Category 1	Category 1	RAC, 2011

		FRD-902	APFO	References APFO
Study type	Parameter	Result	Result	
90-day study rat	Effects LOAEL	PPAR- α related effects	Liver hypertrophy	Zeilmaker, 2016
	NOAEL/LOAEL	0.1 / 10 mg/kg bw/day	0.06 / 0.64 mg/kg bw/day	Zeilmaker, 2016
Chronic study rat	Effects LOAEL	Increased A/G ratio PPAR- α related effects at higher dose levels	Body weight, liver changes	US-EPA, 2016
	NOAEL/LOAEL	0.1 / 1.0 mg/kg bw/day	1.3 / 14.2 – 16.1 mg/kg bw/day	US-EPA, 2016
Carcinogenicity	Type of tumours	Liver cell adenomas Leydig cell adenomas Pancreas acinar cell tumours	Liver cell adenomas Leydig cell adenomas Pancreas acinar cell adenomas	RAC, 2011
	LOAEL/NOAEL	50 / 1 mg/kg bw/day	15 / 1 mg/kg bw/day	RAC, 2011
Developmental toxicity rat	Type of effects	Early delivery	No developmental effects	RAC, 2011
	LOAEL/NOAEL	100 / 10 mg/kg bw/day	- / 150	RAC, 2011
Generation study mice	Type of effects	No reproductive or developmental effects	Resorptions, stillbirth, postnatal mortality, early preputial separation	RAC, 2011
	LOAEL/NOAEL	- / 5 mg/kg bw/day	1 / - mg/kg bw/day	RAC, 2011

In comparing the toxicity of both substances it is useful to view toxicity as being the result of toxicokinetics and toxicodynamics. As to toxicodynamics, as already stated, the data (in particular the chronic and semichronic studies) indicate that FRD-902 interacts more strongly with its toxicological target than does APFO. As to toxicokinetics, however, the available non-human data for FRD-902 indicate a more favourable profile compared to APFO. As concluded in the present report, human data on the bioaccumulation of FRD-902 are lacking. If human data would confirm that FRD-902 indeed is considerably less bioaccumulative than APFO, overall its long term toxicity for humans can be judged as being lower. It should be noted that for the developmental toxicity endpoint these considerations do not apply. For this endpoint the mouse studies show a clearly lower potency for FRD-902 than for APFO whereas in rats FRD-902 was somewhat more potent (induced early delivery in combination with maternal toxicity at a dose level where APFO induced no effect). Overall with a view to reproductive

toxicity the information on FRD-902 do not normally warrant classification (see sections 4.1 and 4.2), whereas APFO is classified as toxic for the reproduction (category 1B).

4.4 Human health hazards FRD-903

All available toxicological studies were performed with the ammonium salt (FRD-902). Read-across of the toxicological properties of the ammonium salt to the acid is considered justified for systemic effects as after dissolution and dissociation of the acid and the salt the absorption in the intestinal tract and the lungs and distribution over the body of the anion (2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoate) will be the same. However, local effects to the lung may differ between the two substances as acids normally have a higher irritating effect than neutral salts.

4.5 Human health hazards E1

Only limited toxicological information is available on E1, consisting of a number of study reports provided by Chemours and a summary of the EFSA evaluation of the mutagenicity. Chemours could provide not all studies as some studies contained information on several substances. These are available upon request after redaction to remove all other data. Study summaries of the provided study reports on E1 and further details on the read-across are included in Annex 2.

The available oral kinetic studies indicate low oral absorption of E1. The observed effects after inhalation exposure indicate effects on the central nervous system. This indicates that some absorption can occur via this route. The absence of mortality after high dermal exposure indicates low dermal uptake.

The available acute toxicity studies via the oral (>17000 mg/kg bw), dermal (> 37500 mg/kg bw) and inhalation route (>576000 ppm) show no mortality at high dose levels indicating low overall toxicity and no requirement for classification.

The only repeated dose study is limited to a 10-day inhalation exposure over a period of 12 days and was performed using only male animals. The results show low toxicity limited to CNS depression during exposure. A NOAEC of 25000 ppm was derived.

The available in vitro and in vivo studies show no evidence of a mutagenic potential of E1, as also concluded by EFSA. The Ames test was negative. However, due to the likely evaporation of E1 in the in vitro chromosomal aberration study and the possibly limited amount of E1 in the in vivo inhalation micronucleus test that reached the bone marrow as no change in the PCE/NCE ratio was observed, no conclusion on the mutagenic properties concerning chromosome aberrations can be drawn from these studies.

Read-across

Read-across from FRD-902 to E1 is not justified because of the differences in chemical-physical properties (solid versus liquid with high vapour pressure, acid or salt versus neutral, more lipophilic substance).

In addition, the available toxicological data indicate that E1 is less toxic than FRD-902.

Expert systems including 'Oncologic', 'OECD toolbox' and 'ISS' do not indicate a strong concern for mutagenicity or carcinogenicity. The two closest analogues identified using the OECD QSAR toolbox, enflurane and isoflurane are used as inhalation anaesthetic used for narcosis at high concentrations and show low toxicity. A range of fluorinated compounds collected from the RepDose database (Frauenhofer) showed limited toxicity with NOECs always above 50 ppm.

Exposure limits

Acceptable Exposure Limit (DuPont): 500 ppm 8 and 12 hour TWA (MSDS, 2007).

4.6 Conclusion on CMR and STOT RE properties E1

Information on the toxicity of E1 is limited but the available information indicates that E1 has a low to very low toxicity. This is supported by the repeated dose toxicity information on some structural analogues. However, all available studies were performed in male animals and were of limited duration. Overall, the available in vitro and in vivo data on mutagenicity combined with the read-across data show that E1 is unlikely to be mutagenic. In addition, the available data indicate no requirement for classification for acute toxicity and probably STOT RE via inhalation but the requirement for classification for other hazard classes including carcinogenicity, reproductive toxicity and STOT RE via oral exposure is unknown.

4.7 Derivation of a general population exposure limit for FRD-902

4.7.1 Approach

For the derivation of an exposure limit for FRD-902 for the general population the REACH method as described in the "Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health" is used (version 2.1 November 2012). Although FRD-902 induces carcinogenicity in experimental animals, the available mutagenicity studies and mechanistic information indicate a non-genotoxic mode of action and therefore a threshold approach can be applied.

The use of an internal dose per ml of serum as dose metric has recently been applied for PFOA by RIVM (Zeilmaker et al, 2016). However, applying this principle to FRD-902 is considered not feasible. The reason for this is that in contrast to the critical studies with PFOA, no information on the serum levels of FRD-902 is available from the critical animal toxicity study. Furthermore, no kinetic model is available for FRD-902 in humans. Moreover, the available data in test animals show quick elimination of FRD-902 (T_{1/2} for elimination from serum in rats 2.8 h in males and 0.2 h in females), which leads to the serum values in the toxicity studies being strongly dependent on the time after the last exposure. Crucially, no information is available regarding the half-life of FRD-902 in humans or regarding serum concentrations in humans. Therefore, the derivation of a limit value on the basis of serum levels as was done for PFOA is unfeasible. Instead, for FRD-902 a method for

deriving a limit value based on the external concentration in air is applied.

Application of the GenX technology leads to emission of FRD-902 via air. As a result, the general population may be exposed to FRD-902 via air, food and/or drinking water. However, no information is currently available regarding levels of FRD-902 in drinking water or food. Therefore, only inhalation exposure is assumed in the present assessment and only a limit value for air is derived. As it cannot be excluded that this exposure will continue for years, a chronic inhalation limit value is determined.

4.7.2 Toxicity studies

The NOAELs derived from the oral repeated dose toxicity studies are summarised in table 6 below.

Table 6. Derived NOAELs for repeated dose toxicity.

Species	Duration	NOAEL mg/kg bw/day	LOAEL mg/kg bw/day	Effects	Reference
Rat	28 days	0.3	30	Reduction in cholesterol	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.001
	90 days	0.1	10	A/G ratio increased Reduction in cholesterol Increased liver weight Increased kidney weight	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.002
	Chronic	0.1	1	A/G ratio increased	Rae et al, 2015
Mouse	28 days	0.1	3	A/G ratio increased Reduced Hb Liver single cell necrosis	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.003
	90 days	0.1	1	Increased liver weight Liver hypertrophy	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.007
Rat	Carcinogenicity	1	50	Increase in testis and pancreatic tumours	Rae et al, 2015
	Developmental study	10	100	Early delivery Reduced fetal weights	Developmental toxicity/teratogenicity
Mouse	1-generation study	0.1	0.5	Single cell necrosis in the liver	Exp Supporting Toxicity to reproduction.002

4.7.3 Selection of the most appropriate point of departure

Exposure of the general population due to emissions to ambient air is normally limited to low level of exposures over a long period. The exposure can be intermittent depending on the applied process, release and distribution in the environment. However, based on the available

emission data, only an average concentration per year can be estimated for the general population depending on the distance from the source. Therefore, acute effects after a single high exposure and local effects except local effects on the airways are considered not relevant for the general population in the present case. Accordingly, the assessment is based on effects observed after prolonged low level exposure. For FRD-902 this includes the NOAELs/LOAELs from repeated dose studies, carcinogenicity studies and reproductive toxicity studies.

As no inhalation studies are available with FRD-902 but only oral (gavage) studies, an oral study is used and route-to-route extrapolation is applied for deriving the exposure limit for air. Overall, the NOAEL of 0.1 mg/kg bw/day in the oral chronic study in rats is considered the best available point of departure (POD) for derivation of an exposure limit. This NOAEL is based on an increase in albumin and the albumin/globulin ratio in male rats, an effect that indicates possible immunotoxic effects. This effect was also observed with other PPAR- α inducers and secondary to binding to the PPAR- α receptor (Gervois et al, 2004). As changes in albumin and albumin/globulin ratio also occur in humans after exposure to PPAR- α inducers (Gervois et al, 2004), this effect is considered relevant to humans.

4.7.4 *Inhalation exposure limit*

The NOAEL of 0.1 mg/kg bw/day from the oral (gavage) chronic study is used as POD. Via route-to-route extrapolation the corresponding POD-concentration in air is derived. The chronic study used gavage exposure, meaning that the whole daily dose was applied at once. The possible inhalation of FRD-902 is expected to be evenly distributed over the whole day. Because of the half-life in male rats of only 3 hours, this difference may result in a different internal exposure pattern. The peaks of internal exposure (C_{max}) are expected to be higher under the conditions of the chronic rat study. However, the effect of this difference on the toxicity of FRD-902 in humans is unknown as it is not known whether the peak exposure (C_{max}) or the integrated dose (AUC) determines the critical toxicological effect of FRD-902. No additional safety factor is applied for this difference. In the route-to-route extrapolation, an additional factor for difference in absorption between the oral and the inhalation route is required as the oral absorption has been shown to be 100% but the inhalation absorption is unknown. Available information from comparable substance like PFOA show absorption after inhalation exposure in animals. However, no absorption percentage is provided in the available summaries. Therefore, a default value of 100% is applied in line with the REACH guidance. This is further justified by the absence of metabolism showing that first pass effects are not relevant. Route-to-route extrapolation was performed by dividing the point of departure of 0.1 mg/kg bw/day by 1.15 m³/kg bw/day¹⁸ resulting in a POD for the air concentration of 0.087 mg/m³.

Besides this allometric scaling factor of 4, normally an interspecies factor of 2.5 for remaining toxicokinetic and toxicodynamic differences

¹⁸ Inhalation volume per kg bw per day in rats which is compatible with a factor 0.25 for allometric scaling from rats to humans, 70 kg bw and 20 m³/day as the daily ventilation volume for humans: (20 m³/day * 4) / 70 kg bw = 1.15 m³/kg bw/day

and an intraspecies factor of 10 are used in agreement with the REACH guidance.

Additional factor for potential kinetic difference

However, there is concern regarding the potential difference in half-lives between the tested animal species and humans. FRD-902 is used as a replacement of PFOA and is also a fully fluorinated carboxylic acid. The half-life of PFOA in humans is much longer than those in all tested animal species (mouse, rat, monkey) (Zeilmaker et al, 2016) probably due to stronger reabsorption from the lumen of the kidney back into the blood by organic anion transporters (OATs) (Yang et al, 2010). There are genetic differences in OATs between humans and the tested animal species (Yang et al, 2010). As FRD-902 is also an anion, this mechanism cannot be excluded. The elimination of FRD-902 was tested in three animal species (Gannon et al, 2016) and the results show that in these species the half-life of FRD-902 was clearly shorter than those of PFOA, suggesting that for FRD-902 reabsorption by OATs is lower or absent entirely, at least in these species. However, because of the genetic differences of the OATs between the tested animal species and humans (Yang et al, 2010) this cannot be directly extrapolated to humans. Thus, for humans the involvement of OATs in the elimination of FRD-902 in cannot be excluded. Moreover, contrary to other perfluorinated compounds, no data are available for FRD-902 to confirm whether the fast elimination and absence of accumulation as seen in several animal species also applies to humans.

In view of the above, an additional toxicokinetic assessment factor is applied to take into account the uncertainty in the human elimination rate of FRD-902. This additional toxicokinetic factor is based on the difference in half-lives between cynomolgus monkeys and humans as determined for PFOA. Using a half-life of 1378 days in humans (mainly males)(Olsen et al, 2007) and of 20.9 days in male cynomolgus monkeys (Butenhoff et al, 2004), leads to an additional toxicokinetic factor of 66 (1378 / 20.9).

The PFOA half-life in male cynomolgus monkey is used in deriving this additional factor instead of the half-life for PFOA in male rats (the species used in the pivotal chronic study) because for FRD-902 the half-lives in male rats and cynomolgus monkeys were similar in size whereas for PFOA the half-life in cynomolgus monkeys is much longer than that in male rats (20.9 days in male cynomolgus monkeys versus 6-7 days in male rats). This indicates that for FRD-902 the use of the factor between male rats and humans for PFOA is not appropriate.

Interspecies remaining difference

Interspecies extrapolation corrects for the differences in the sensitivity between experimental animals and humans. This covers differences in toxicodynamics and toxicokinetics. Some of the toxicokinetic differences can be explained by body size in relation to the basal metabolic rate. The latter is linked to the inhalation volume per kg bw. By default, in the extrapolation from animals to humans an interspecies correction for metabolic rate is applied (a factor of 4 in case of rats), as described above. An additional factor of 2.5 for remaining differences, i.e. toxicokinetic differences not related to metabolic rate (small part) and

toxicodynamic differences (larger part). As the REACH guidance points out, in case substance-specific information shows specific susceptibility differences between species, which are not related to differences in basal metabolic rate (not covered by allometric scaling), the additional factor of 2.5 for 'remaining differences' should be modified accordingly. The potential difference in half-life of FRD-902 between the tested animal species and humans is a potential difference in toxicokinetics which is probably not related to the metabolic rate.

Therefore, the calculated potential difference in half-life is used to replace the toxicokinetic part of the additional factor of 2.5. As the toxicodynamic part is the larger part of the remaining difference, a factor of 1.8 is applied as the remaining factor for toxicodynamic interspecies extrapolation. The factor of 1.8 was selected as being the larger part of the 2.5 factor which is not quantified in the ECHA guidance R.8.

No assessment factor for duration of exposure is applied as the point of departure is a chronic study. In addition, no factor is applied for the dose-response relationship as the point of departure is a NOAEL. Also, no factor is applied for quality of the database as repeated dose toxicity studies in two species, a carcinogenicity study and reproductive toxicity studies are available.

Overall, the following assessment factors are applied:

- | | |
|--|-----|
| • Additional factor for potential kinetic difference | 66 |
| • Interspecies remaining toxicodynamic difference | 1.8 |
| • Intraspecies | 10 |

Therefore, the overall assessment factor is 1188. Combining this assessment factor with the point of departure of 0.087 mg/m³, results in an chronic inhalation exposure limit of 73 ng/m³.

Although local effects on the lung due to the irritating properties of FRD-902 at the inhalation point of departure of 0.087 mg/m³ cannot be excluded, it is considered unlikely that such effects could be critical for the limit value as the derivation of limit values based on local irritating effects does not require additional assessment factors for possible differences in accumulation. Therefore, the limit value of 73 ng/m³ is considered to be also protective for local irritating effects.

Using the additional toxicokinetic factor as above represents a pragmatic worst-case approach based on the data as currently available. Additional information on the bioaccumulation of FRD-902 in humans and on the inhalatory absorption rate would allow derivation of an improved exposure limit.

4.8 Derivation of a general population exposure limit for FRD-903

All available toxicological studies were performed with the ammonium salt (FRD-902). Read-across of the toxicological properties of the ammonium salt to the acid is considered justified for systemic effects as after dissolution and dissociation of the acid and the salt the absorption in the intestinal tract and the lungs and distribution over the body of the

anion (2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoate) will be the same.

Local effects to the upper airways and lungs may differ between FRD-902 and FRD-903 as acids normally have a higher irritating effect than neutral salts. Thus the derived limit value in air for FRD-902 might underestimate the local toxicity of FRD-903. However, it is considered unlikely that such effects are determinative for the limit value as the derivation of limit values based on local irritating effects does not require additional assessment factors for possible differences in accumulation. Therefore, the limit value of 73 ng/m³ is considered to adequately cover the local irritating effects of FRD-903 and FRD-902.

4.9 Derivation of a general population exposure limit for E1

As indicated before, the information on the toxicity of E1 is limited and no studies were performed using female animals. However, the available information indicates that E1 has a low to very low toxicity. This is supported by the repeated dose toxicity information on some structural analogues. However, the data are insufficient for deriving an inhalation exposure limit.

5 Indicative concentrations around the Chemours plant due to FRD-903 and E1 emission

As indicated in section 2.2, FRD-903 and E1 are emitted to air from the Teflon PTFE and from the Teflon FEP plants (see tables 7 to 10). The presented data are based on the maximum emission indicated in the permits, the emission recorded in the Electronic Environmental Year report of Chemours and additional data provided by Chemours.

Table 7. Emissions to air of FRD-903 for both plants in kg/year.

Year	Permitted PTFE	Recorded PTFE	Permitted FEP	Recorded FEP
2012	600	197	40	10
2013	600	292	40	27
2014	600	386	40	31
2015	600	288	40	27

Table 8. Emissions to air of FRD-903 per stack for both plants in kg/year.

		Emissions to air FRD 903		
		2013	2014	2015
FEP	TL20 scrubber	5	6	6
	TL33 membrane unit	12	14	12
	TL34 vacuum filter 1	1	2	1
	TL35 vacuum filter 2 and 3	8	9	8
	Total FEP	27	31	27
PTFE	TL05 dryer granular	24	19	20
	TL10a waxtrap	13	16	12
	TL10b wash separators	13	17	13
	TL12 scrubber	242	334	243
	Total PTFE	292	386	288

Table 9. Emissions to air of E1 for both plants in kg/year.

Year	Permitted PTFE	Recorded PTFE	Permitted FEP	Recorded FEP
2012	750	205	450	11
2013	750	293	450	42
2014	750	390	450	48
2015	750	288	450	46

Table 10. Emissions to air of E1 per stack for both plants in kg/year.

		Emissions to air E1		
		2013	2014	2015
FEP	TL20 scrubber	7	8	7
	TL31 flotation tanks	25	29	29
	TL36 vacuum system	10	11	11
	Total FEP	42	48	46
PTFE	TL01 vacuum granular clauf	11	9	9

		Emissions to air E1		
		2013	2014	2015
	TL05 dryer granular	1	1	1
	TL10a waxtrap	17	22	17
	TL10b wash separators	18	23	17
	TL12 scrubber	227	313	228
	TL13a dryer east	10	12	9
	TL13b dryer west	9	10	8
	Total PTFE	293	390	288

The characteristics of the stacks are copied from the request for revision of the permit of 2013. These characteristics are presented in table 11. At the moment the calculations were carried out no information about the exact locations of all stacks was available. It was assumed all stacks in the FEP-plant have the same location as TL20 and all stacks in the FTPE plant as TL12. For FEP TL36 characteristics were invalid, instead TL20 characteristics were used. Same for FTPE TL01, here TL12 characteristics were used. Since not all information was available these calculations should be considered as indicative.

Table 11. Reported emission characteristics of the stacks (request for revision of the permit of 2013).

Plant	FEP						
Stackname	TL20	TL31	TL33	TL34	TL35	TL36	TL37
x-coordinate RDM (m)	109817						
y-coordinate RDM (m)	425858						
Stack height (m)	28	19	11.7	0	0	40	5.9
diameter (m)	0.4	0.08	0.434	0.08	0.21	0.08	0.125
temperature (K)	353	323	293	293	293	373	293
flow rate (Nm ³ /u)	700	200	250	150	850		50
heat content (Mw)	0.016	0.003	0.000	0.000	0.002		0.000
Plant	PTFE						
Stackname	TL01	TL5	TL10a	TL10b	TL12	TL13a	TL13b
x-coordinate RDM (m)					109726		
y-coordinate RDM (m)					425865		
Stack height (m)		12	12	12	20	14.7	5.6
diameter (m)		0.36	0.25	0.5	0.8	0.68	0.4
temperature (K)		333	293	293	323	318	333
flow rate (Nm ³ /u)		6500	2000	2500	20000	1900	1750
heat content (Mw)		0.106	0.004	0.005	0.253	0.021	0.028

Based on the permitted and recorded (2014) emissions to air the air concentrations around the Chemours plant are calculated using the RIVM model OPS-PRO version 4.5.0¹⁹. As no information on particle-size,

¹⁹ <http://www.rivm.nl/media/ops/v4.5.0/OPS-model-v4.5.0.pdf>

coagulation or deposition is available, in the calculations it is assumed all substance maintains in the air without any (wet or dry) deposition. This can be seen as a worst case. The distribution is calculated in a 50 x 50 km grid. Within this grid, the concentration is calculated in cells of 100 x 100 m. The calculated result does not give the exact concentration at a certain point, but is the average concentration of the cell.

The calculated air concentrations in the nearest populated areas (along the dike at the other side of the river) are around 20 ng/m³ (permitted emissions) versus 15 ng/m³ (recorded emissions) for FRD-903 and around 40 ng/m³ (permitted emissions) versus 20 ng/m³ (recorded emissions) for E1.

6 Possible health effects in residents in the vicinity of the Chemours plant

In chapter 4, the available human health effects information on FRD-902/903 is evaluated, based on which a chronic inhalation exposure limit of 73 ng/m³ is derived (paragraph 4.6.4). In chapter 5, the year-average air concentrations were calculated, in first instance based on the permitted emissions and, secondly also for the recorded emission for 2014. This led to estimated concentrations in air of about 20 ng/m³ for the nearest populated areas (along the dike at the opposite side of the river) and lower concentrations at greater distances from the plant based on the permitted concentrations. Based on the recorded emissions for 2014 the estimated concentrations for the nearest populated areas are about 15 ng/m³.

Comparing these concentrations with the limit value of 73 ng/m³ leads to the conclusion that based on the available data, no health risk is expected for people living in the vicinity of the Chemours Dordrecht plant due to exposure to FRD-903.

To illustrate the results, figure 1 shows the calculated concentration FRD-903 in air based on the recorded emission in 2014 compared to the exposure limit derived in this report. The data from 2014 have been used, because in this year the highest emission was recorded. The figure shows that only directly next to the stack, air concentrations above 73 ng/m³ are calculated. Annex 3 presents the calculated concentration FRD-903 in air based on the permitted emissions.

In chapter 4 also the available human health effects information on E1 is evaluated. The conclusion was that limited toxicological information and structure-activity relations indicate that this chemical has low toxic potential only. However, the data are insufficient for deriving an inhalation exposure limit. In chapter 5, the year-average air concentrations for E1 were calculated based on the permitted emissions. This led to estimated concentrations in air of about 40 ng /m³ for the nearest populated areas (along the dike at the opposite side of the river) and lower concentrations at greater distances from the plant. Based on recorded emissions for 2014 the estimated concentrations for the nearest populated areas are about 20 ng/m³.

Due to the insufficient health effects information available for E1, these concentrations cannot be evaluated as to the possible health risk they might pose for people living in the vicinity of the Chemours plant in Dordrecht.



calculated FRD-903 concentrations in air based on recorded emissions for 2014 ● Stack

calculated average concentration in a gridcell

- 15 - 73 ng/m³
- > 73 ng/m³ (derived exposure limit)

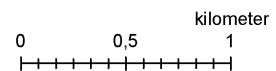


Figure 1. Calculated air concentrations FRD-903 based on the recorded emissions (in ng/m³).

7 Conclusions

In chapter 3 of this report, on PBT-properties, the conclusion is that it cannot be excluded that the GenX related substances meet the PBT/vPvB criteria. All evaluated substances (FRD-903, FRD-902 and E1) are perfluorinated compounds and should therefore be regarded as certainly P/vP. Since FRD-903 and FRD-902 in animals are more rapidly eliminated than PFOA, it is expected that both substances bioaccumulate less than PFOA. However, it is not possible to reach a conclusion on the human bioaccumulation potential in absence of data on the human clearance time. For the substance E1, insufficient information is available to draw a conclusion about the bioaccumulation potential for FRD-902 and FRD-903. Since E1 contains no hydrophilic group, the human clearance time of the substance and the bioaccumulation potential are expected to be higher than for PFOA, although E1 has the potential to be excreted via exhalation. Finally, FRD-903 and FRD-902 are considered less toxic compared to PFOA. However, no definitive conclusion on the T criteria can be reached. E1 will most likely not meet the T criteria.

Chapter 4 evaluates the CMR and STOT RE properties of the three substances. It is concluded that classification as carcinogenic category 2 (suspected human carcinogen) is justified for FRD-902. The available studies show that both substances are not mutagenic. On reproductive toxicity the limited effects observed in presence of maternal toxicity do not normally result in classification, whereas PFOA is classified as toxic for the reproduction (category 1B). The requirement of STOT RE 2 (like liver and kidney) is difficult to assess due to dose levels tested in mice clearly below the guidance values, which may be taken as an indication that STOT RE 2 is needed. The effects in the rat are borderline and difficult to assess due to the large steps in the dose levels. Effects on the liver are observed at the similar dose levels for FRD-902 and PFOA.

All available toxicological studies were performed with the ammonium salt (FRD-902). Read-across of the toxicological properties of the ammonium salt to the acid is considered justified for systemic effects as after dissolution and dissociation of the acid and the salt the absorption in the intestinal tract and the lungs and distribution over the body of the anion (2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate) will be the same. However, local effects to the lung may differ between the two substances as acids normally have a higher irritating effect than neutral salts.

Information on the toxicity of E1 is limited but the available information indicates that E1 has a low to very low toxicity. This is supported by the repeated dose toxicity information on some structural analogues. Contrary to what is usual in toxicology, all available studies with E1 were performed in male animals only. In addition only studies of limited duration are available. Overall, the available in vitro and in vivo data on mutagenicity combined with the read-across data show that E1 is unlikely to be mutagenic. In addition, the available data indicate no requirement for classification for acute toxicity and probably STOT RE

via inhalation but the requirement for classification for other hazard classes including carcinogenicity, reproductive toxicity and STOT RE via oral exposure is unknown.

Chapter 4 completes with the derivation of an chronic inhalation exposure limit of 73 ng/m³ for FRD-903 and FRD-902 which includes an additional toxicokinetic factor in a pragmatic worst-case approach. The available information on the toxicity of E1 is limited. The data are insufficient for deriving an inhalation exposure limit.

Based on the permitted and recorded emission to air, the air concentrations around the Chemours plant are calculated in chapter 5. Comparing the calculated concentrations in air with the limit value of 73 ng/m³ in chapter 6 leads to the conclusion that based on the available data, no health risks are expected for people living in the vicinity of the Chemours Dordrecht plant due to exposure to FRD-903. Due to the insufficient health effects information available for E1, these concentrations cannot be evaluated as to the possible health risk they might pose for people living in the vicinity of the Chemours plant in Dordrecht.

8 Acknowledgements

The authors of this report would like to thank Prof. Dr. M. van den Berg (Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University) and Prof. Dr. J. de Boer (Institute for Environmental Studies, VU University) for reviewing the draft version of the report.

9 References

- Anonymous (1965) Unpublished report from Haskell laboratory. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Anonymous (1967a) Unpublished report from Haskell laboratory. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Anonymous (1967b) Unpublished report from Haskell laboratory. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Anonymous (1968) Unpublished report from Haskell laboratory. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Anonymous (1994) Unpublished report from Haskell laboratory. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Anonymous (1995) Unpublished report from Haskell laboratory. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Anonymous (2007) Unpublished report from Haskell laboratory. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Anonymous (2008) Unpublished report from Haskell laboratory. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Anonymous (2009) Unpublished report from General Testing Research Institute of Japan Oilstuff Inspectors' Corporation. Performed for DuPont and provided by Chemours.
- Butenhoff, JL, Kennedy GL, Hindeliter PM, Lieder PH, Jung R, Hansen KJ, Gorman GS, Nokr PE, Thonford PJ. 2004. Pharmacokinetics of perfluorooctanoate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci.*, 82, 394 – 406.
- EFSA (2008) Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain, *The EFSA Journal*, 653: 1-131.
- Gannon, S.A., Fasano, W.J., Mawn, M.P., Nabb, D.L., Buck, R.C., Buxton, L.W., Jepson, G.W. and Frame, S.R. (2016) Absorption, distribution, metabolism, excretion, and kinetics of 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid ammonium salt following a single dose in rat, mouse, and cynomolgus monkey. *Toxicology* 340: 1-9.
- Gervois, P., Kleemann, R., Pilon, A., Percevault, F., Koenig, W., Staels, B. and Kooistra, T. (2004) Global Suppression of IL-6-induced Acute Phase Response Gene Expression after Chronic in Vivo Treatment with the Peroxisome Proliferator-activated Receptor- Activator Fenofibrate. *The Journal of Biological Chemistry* 279 (16): 16154-16160.

Hoke, R.A., Ferrell, B.D., Sloman, T.L., Buck, R.C. and Buxton, L.W. (2016) Aquatic hazard, bioaccumulation and screening risk assessment for ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate. *Chemosphere* 149: 336-342.

IARC (2016) Perfluorooctanoic Acid, Tetrafluoroethylene, Dichloromethane, 1,2-Dichloropropane, and 1,3-Propane Sultone. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 110.

Lau, C, Anitole, K, Hodes, C, Lai, D, Pfahles-Hutchens, A, Seed, J. (2007) Perfluoroalkyl Acids: A Review of Monitoring and Toxicological Findings. *TOXICOLOGICAL SCIENCES* 99(2), 366–394.

Material Safety Data Sheet (MSDS) DuPont (2007), E1 Stable fluid revised 31-AUG-207.

Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, Zobel LR. (2007) Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate and perfluorooctanoate in retired fluorochemical workers. *Env Health Perspect*, 115 (9): 1298 – 1305.

RAC (2011) Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Ammoniumpentadecafluorooctanoate. ECHA, ECHA/RAC/DOC No CLH-O-0000002225-82-01/F.

Rae, J.M.C., Craig, L., Slone, T.W., Frame, S.R. Buxton, L.W., Kennedy, G.L. (2015) Evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity of ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate in Sprague–Dawley rats. *Toxicology Reports* 2: 939-949.

US-EPA (2016) Health effects support document for perfluorooctanoic acid. EPA Document Number: 822-R-16-003.

Yang, C.H., Glover, K.P. and Han, X. (2010) Characterization of Cellular Uptake of Perfluorooctanoate via Organic Anion-Transporting Polypeptide 1A2, Organic Anion Transporter 4, and Urate Transporter 1 for Their Potential Roles in Mediating Human Renal Reabsorption of Perfluorocarboxylates. *TOXICOLOGICAL SCIENCES* 117(2): 294–302.

Zeilmaker, M. J., Janssen, P., Versteegh, A., van Pul, A., de Vries, W., Bokkers, B., Wuijts, W., Oomen, A., Herremans, J. (2016) Risicoschatting emissie PFOA voor omwonenden. RIVM Briefrapport 2016-0049.

Annex 1. Human health toxicity FRD-902

Introduction

Most study summaries were copied from the robust study summaries in the registration dossier. The summaries were checked and conclusions by the registrant to which RIVM did not agree or were questioned were removed or it was added that this was a conclusion of the registrant. No attempt was made to have an RIVM conclusion on a parameter if the parameter was not determinative for the derivation of the NOAEL. The RIVM conclusion on the NOAEL is included at the end of each study summary. In addition, the study reports of the key studies (90-day mouse, 90-day rat and chronic rat) were provided by Chemours. A comparison of the summaries in the registration dossier with the study report showed that the summaries were copied from the study report. In addition, the results were compared with the detailed study results and additional details were added where necessary.

A1.1 Kinetics FRD-902

Gannon et al. (2016) tested the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) and kinetics of FRD-902 (the ammonium salt) in rats, mice and cynomolgus monkeys. Pharmacokinetics was determined by measuring in blood samples from rats and mice at multiple time points after a single oral dosing at 10 or 30 mg/kg. In addition, pharmacokinetics after single intravenous exposure (10 mg/kg) were measured at multiple time points up to 7 days in rats and up to 21 days in cynomolgus monkeys. ADME parameters were measured in tissue and excreta up to 168 hours after oral dosing in mice (dose: 3 mg/kg) and in rats (dose: 30 mg/kg). A hepatocyte metabolism test indicated that FRD-902 is not metabolized by rat hepatocytes, which was supported by the absence of metabolites and the complete recovery of the dosed FRD-902 in rat and mouse urine. As shown in table A1, FRD-902 is rapidly absorbed after oral exposure and shows biphasic elimination with a very rapid alpha-phase and a slower beta-phase elimination. The alpha-phase elimination half-life was faster in female rats compared to male rats. Furthermore, it is mentioned in the publication that because the urinary elimination rate is very rapid (nearly the entire dose was eliminated within 12-24 hours), the sex difference observed in the plasma kinetics was not readily apparent in the urine kinetics. No test substance was detected in the blood of monkeys 16 days after dosing probably due to the much slower elimination in the beta-phase. For both rats and monkeys the alpha phase was very rapid and the contribution of the beta-phase was considered negligible. Therefore, the authors concluded that the beta phase elimination did not contribute to potential accumulation after multiple dosing in rats or monkeys. Nearly the whole administered dose was eliminated in the urine (table A2) in rats and mice. A small amount of the test substance was recovered in the faeces, but this was likely due to contamination of the faeces with urine. Tissues were not analyzed, because at the conclusion of the study (at 168 h) the entire dose was recovered in the urine, faeces, and cage wash. No metabolites were found.

Pharmacokinetics differed between rats and mice, with a slower elimination rate in mice compared to rats. The elimination rate in monkeys was more similar to male rats.

Table A1. Pharmacokinetic parameters of ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate (FRD-902) as presented in Gannon et al 2016.

Constant	Units	Rat, intravenous		Rat, oral		Mouse, oral		Cynomolgus monkey, intravenous	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Absorption									
Rate constant (k_a)	1/h	NA	NA	3.30	1.52	3.83	3.11	NA	NA
Time	h	NA	NA	0.21	0.46	0.18	0.22	NA	NA
Alpha phase									
Elimination rate constant	1/h	0.20	1.72	0.25	2.78	0.12	0.15	0.30	0.37
Half-life	h	3.6	0.4	2.8	0.2	5.8	4.6	2.3	1.9
Beta phase									
Rate	1/h	7.8E-03	3.1E-02	9.6E-03	1.0E-02	1.9E-02	2.9E-02	1.1E-02	8.7E-03
Half-life	h	89.1	22.6	72.2	67.4	36.9	24.2	64.1	79.6
Volume of distribution									
Central	L/kg	0.168	0.178	0.142	0.057	0.117	0.148	0.068	0.056
Peripheral	L/kg	0.155	1.508	0.161	2.462	0.130	0.078	0.029	0.021

Table A2. Material balance of ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate (FRD-902) dosing in rats and mice, as presented in Gannon et al 2016.

	Rat (30 mg/kg)				Mouse (3 mg/kg)			
	Male		Female		Male		Female	
	Mean (%)	SD (%)	Mean (%)	SD (%)	Mean (%)	SD (%)	Mean (%)	SD (%)
Urine	103	2.7	100	6.4	90	6.9	92	6.0
Feces	1	1.0	1	0.6	2	1.0	2	0.6
Cage wash	1	0.5	5	5.1	10	4.0	6	3.2
Total	105	2.2	106	1.4	101	3.2	99	3.2

In the REACH registration dossier, 10 studies in experimental animals and two *in vitro* studies were available for basic toxicokinetics. The *in vitro* studies were carried out with rat hepatocytes (Exp Supporting Basic Toxicokinetics.012) and trout hepatocytes (Exp Supporting Basic Toxicokinetics.011) and showed no indication of metabolism. Several

studies included in the registration were published by Gannon et al (2016) and are described above. Other studies in orally exposed rats (doses ranging from 10 – 30 mg/kg) showed that the test compound was almost completely eliminated in urine and reported half-lives of between 13.2 and 18.8 hours, clearance times (98.4%) at doses of 10 and 30 mg/kg of 12 h and 22 h for male rats, and of 4 h and 8 h for female rats, respectively. No test compound was recovered in the fat of male and female rats and no test compound was recovered in the liver of female rats. In male rats, the tissue:plasma ratio in the liver was 2.2 at a dose of 10 mg/kg, and 0.8 at a dose of 30 mg/kg, respectively (Exp Supporting Basic Toxicokinetics.008).

In another study (Exp Supporting Basic Toxicokinetics.007), rats were exposed by intravenous injection with 10 or 50 mg/kg. Reported clearance times were 22 h and 3 h for male and female rats, respectively, at a dose of 10 mg/kg. At a dose of 50 mg/kg, reported clearance times were 17 hours and 4 hours for male and female rats, respectively.

One additional study in mice was available (Exp Supporting Basic Toxicokinetics.010), in which mice were given a single oral dose of 10 or 30 mg/kg. At 10 mg/kg, the plasma clearance time was 143 h and 57 h for male and female mice, respectively. At 30 mg/kg, the plasma clearance time was 139 h and 62 h for male and female mice, respectively. The tissue:plasma ratio for fat was >0.1 in male rats exposed to 30 mg/kg. In male rats in the 10 mg/kg dose group, no test substance was detected in fat. The tissue:plasma ratio for the liver was 0.5 for male rats in both the 10 mg/kg and 30 mg/kg dose groups. In female rats, no test substance was detected in fat or liver.

One study in cynomolgus monkeys is reported in the registration dossier (Exp Supporting Basic Toxicokinetics.003). From the results presented it could not be determined whether these data also refer to the Gannon et al (2016) study. Therefore, the study report in cynomolgus monkeys is presented here as well. Monkeys were exposed to 10 mg/kg by a single intravenous injection. Blood was collected at multiple time points (approximately 0.083 (5 min), 0.167 (10 min), 0.25 (15 min), 0.5 (30 min), 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours post dose). Additional blood samples were collected once daily on day 3 – 21. Half-lives at a time interval of 0-12 h were 1.8 h and 1.6 h for male and female monkeys, respectively (Table 5). Clearance times were reported to be 11 hours for males and 10 hours for females.

Table A3. Half-life in cynomolgus monkeys as reported in the REACH registration dossier for ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoate; study report Exp. Supporting Basic toxicokinetics.003.

Half-life of Test Substance in primate plasma over the time interval corresponding to clearance time			
	Time Interval (hr)	Lambda (1/hr)	Half-life (hr)
Male	0-12	0.3845	1.8
	4-12	0.2666	2.6
Female	0-12	0.4288	1.6
	4-12	0.3047	2.3

One study on toxicokinetic data in rats after prenatal exposure was available in the registration dossier (Exp Supporting Basic Toxicokinetics.006). Pregnant rats were exposed to a daily dose of 5, 10, 100 or 1000 mg/kg/day by oral gavage during gestational days (GD) 6 – 20. Plasma concentrations were measured in the fetuses on GD20, in dams on GD20, and additionally on GD6 in dams in the highest exposure group (1000 mg/kg/day). A linear dose-plasma concentration relation was observed between 5 and 100 mg/kg/day, levelling off at 1000 mg/kg/day. The mean plasma concentration on GD20 was less than that on GD6, indicating that a steady state was achieved by GD6 and no accumulation occurred in the dams between GD6 and GD20. The plasma concentration in fetuses (pooled concentration) was approximately one-third of the plasma concentration in the dam at GD20.

One report on dermal absorption of FRD-902 (purity 86%) was available in the registration dossier performed according to OECD TG 428 in 2008. Dermal absorption was studied in a static diffusion cell setup with rat and human skin at a concentration of 124 mg/ml. In rat skin, a lag time of 0.82 ± 0.77 hours was observed and in human skin the observed lag time was 1.73 ± 1.01 hours. Steady state penetration was 70 ± 5.3 ug/cm²/h and Kp was $5.7E-4 \pm 4.3E-5$ cm/h in rat skin. In human skin, steady state penetration was 6.2 ± 5.3 ug/cm²/h and Kp was $5.0E-5 \pm 4.3E-5$ cm/h.

Conclusions on ADME.

The available data indicate that FRD-902 is quickly absorbed after oral and absorbed after dermal exposure, not metabolized, and eliminated almost completely within approximately 24 hours via urine in rats, mice and monkeys. The substance distributes into the fetus. The elimination was significantly higher in female rats compared to male rats but no such difference was observed in mice and cynomolgus monkeys.

A1.2 Acute toxicity

Oral

Two studies in rats and one study in mice were available from the registration dossier on acute toxicity by the oral exposure route. The studies were performed according to OECD Guideline 425 and EPA OPPTS 870.1100. Test substance (86% purity) was applied by oral

gavage at doses of 175, 550, 1750, and 5000 mg/kg for rats and 175, 550 and 1750 mg/kg for mice. Animals were observed during 14 days and then necropsied.

All female rats in the highest dose group (5000 mg/kg) died; one at the day of dosing, one the following day, and one 2 days after dosing. In these rats, lung discoloration, discoloration of the mandibular lymph nodes, and liver were found. Hair loss, high posture, stained fur/skin, wet fur, lethargy, clear ocular discharge, prostrate posture, partially closed eyes, and/or salivation were observed in all female rats. However, with the exception of hair loss, these clinical symptoms had reversed after day 2. No body weight loss was observed. The oral LD50 for female rats was 3129 mg/kg (Exp Support Acute Tox: oral.001).

All male rats in the highest dose group (5000 mg/kg) and one male rat in the 1750 mg/kg dose group died. These rats showed lethargy, skin stain, expanded lungs, eye discoloration and stomach discoloration. One rat in the 175 mg/kg dose group also showed lethargy. Other clinical findings in the 550 and 1750 mg/kg dose groups were wet fur and stained fur or skin, which reversed after 2 days post-dosing. No body weight loss was observed. The oral LD50 for male rats was 1750 mg/kg, with 95% profile likelihood confidence interval 1239 – 4450 mg/kg. This study was selected by the registrant as the key study for acute toxicity after oral exposure (Exp Key Acute Tox: oral.003).

In mice, all mice in the highest dose group (1750 mg/kg) died. These mice exhibited lethargy and low posture. One mouse in the 550 mg/kg dose group exhibited wet fur. No effects on body weight were observed. A number of gross lesions was observed, including discoloration of the lungs, cyst in ovaries of one mouse, and skin stain in two mice, but these lesions were considered nonspecific by the registrant. The oral LD50 for mice was 1030 mg/kg (Exp Support Acute Tox: oral.002).

Three additional studies in male rats were available in the registration dossier, but have been marked as 'not reliable' by the registrant because the test substance composition was insufficiently defined.

Based on the key study in male rats with an LD50 of 1750 mg/kg bw, classification as Acute Tox 4; H302 is warranted.

Inhalation

One study on acute inhalation toxicity was available in the registration dossier (Acute Toxicity: inhalation). The study was performed according to OECD Guideline 403. Rats were nose-only exposed to aerosol concentrations of 13, 100, and 5200 mg/m³ for 4 hours. Animals were observed for 2 – 14 days after exposure and necropsy and microscopic evaluation of the respiratory tract tissues were performed, except in the highest dose group. No mortality was observed. Rats in the highest dose group (5200 mg/m³) showed red discharge around the eyes, nose and mouth, and red stained faces that lasted for 2 days. Rats in the 100 mg/m³ dose group also showed red nasal discharge immediately after exposure. No mortality, other clinical signs of toxicity or substance-related microscopic findings were observed in any dose group in this study (however, microscopic analysis was not performed in the 5200

mg/m³ dose group). Body weight loss between 2.5% - 6.8% as compared to controls was observed in rats in the highest dose group. Rats in the other dose groups also showed minor decreases in body weight, however, a similar minor decrease in body weight was also observed in the control group. The LC50 for acute inhalation toxicity in male rats was reported as > 5200 mg/m³. Based on this study classification is not warranted.

Dermal

Two acute toxicity studies for the dermal exposure route were available in the registration dossier; one in rabbits and one in rats.

Rabbits were exposed by occlusive patch for 24 hours to a dose of 5000 mg/kg. No mortality was observed (2 rabbits were used in the study). There was no mortality. Moderate to mild erythema was observed that lasted for 10 days after exposure and then decreased. Epidermal scaling and sloughing was observed in both rabbits from 6 to 13 days after application and one rabbit showed a small area of necrosis outside the test area (attributed to test substance running out of the test site) between 2 - 6 days after exposure. An ALD of > 5000 mg/kg was reported (Exp Supporting Acute Toxicity: dermal.002).

The study in rats was performed according to international guidelines (OECD Guideline 402 / EPA OPPTS 870.1200 / EEC, Method B.3 Directive 92/69/EEC) and included semi-occlusive application for 24 hours, followed by wash-off, post-exposure observation for 14 days and necropsy. The applied dose was 5000 mg/kg (Exp Key Acute Toxicity: dermal.001). No mortality was observed. Reversible local effects were observed on the treated skin.

Based on these studies classification is not warranted.

A1.3 Irritation and corrosion

The available skin irritation study according to OECD TG 404 (Skin irritation/corrosion) showed limited and reversible erythema (score 1 or 2) at 1 hour after removal of FRD-902 (86% purity). Based on this study classification for skin irritation is not warranted.

The available eye irritation study according to OECD TG 405 (Eye irritation) showed irreversible effects in the tested rabbit including cornea opacity, iritis and conjunctival chemosis and discharge. The rabbit was euthanized the day after treatment for humane reasons. Based on this study classification as Eye Damage 1; H318 is warranted.

A1.4 Sensitisation

In a LLNA test according to OECD TG 429 (Exp Key Skin sensitisation.002), FRD-902 dissolved in dimethylformamide at 0, 5, 25, 50 and 100% induced no increase in the stimulation index above 3. Therefore, this test was considered negative and does not warrant classification as skin sensitiser.

A second LLNA test was available in the registration dossier in which a crude and undefined mixture was tested and positive with an EC3 of 37%. However, the relation of the tested substance with the marketed

substance was questioned. Therefore, based on the first test the marketed substance need not to be classified for skin sensitisation.

A1.5 Mutagenicity

In an Ames test according to OECD TG 471 (Exp Key genetic toxicity in vitro.001) up to 5000 ug/plate using plate incorporation, FRD-902 was negative with and without metabolic activation. A comparable study (Exp supporting in genetic toxicity in vitro.003) with a test substance which was not sufficiently characterised according to the registrant, was also negative. In a mammalian cell gene mutation assay according to OECD TG 476 (Exp Key genetic toxicity in vitro.002) in which the pH was adjusted to neutral, FRD-902 was negative with and without metabolic activation. In an in vitro mammalian chromosome aberration test according to OECD TG 473 (Exp Key genetic toxicity in vitro.005), FRD-902 was negative after 4 and 20 hour exposure without metabolic activation but positive after 4 hour exposure with metabolic activation at the highest exposure level of 3471 ug/ml. In the first test, there was no statistically significant increase at this concentration but the control value for numerical aberrations was outside the historical control range. In a confirmatory trial, the structural and numerical aberrations were increased compared to the concurrent control at the highest dose level. A comparable study (Exp supporting in genetic toxicity in vitro.004) with a test substance which was not sufficiently characterised according to the registrant, was negative.

In a mouse micronucleus test according to OECD TG 474 (Exp Key genetic toxicity in vivo.001) at dose levels up to 1300 mg FRD-902/kg bw by gavage, a reduction in PCE/EC was observed in the bone marrow, showing that the substance reaches the bone marrow, but no increase in micronucleated PCE. Some mortality was observed at the highest dose. In a mouse chromosome aberration test according to OECD TG 475 (Exp Key genetic toxicity in vivo.003) at dose levels up to 1300 mg FRD-902/kg bw by gavage, a decrease in the mitotic index of bone marrow cells was observed but no increase in structural or numerical chromosome aberrations. Some mortality was observed at the highest dose. In a rat unscheduled DNA synthesis test according to OECD TG 486 at dose levels up to 2000 mg FRD-902/kg bw by gavage, no increase in net grains per nucleus was observed.

The available in vitro and in vivo genetic toxicity and mutagenicity studies show that FRD-902 is not mutagenic. EFSA (2009) concluded that FRD-902 is non-genotoxic based on the same dataset.

A1.6 Carcinogenicity

In a combined chronic and carcinogenicity study performed according to OECD Guideline 453, 80 rats per dose and sex were exposed to FRD-902 (purity 84%) by gavage (water). The dose levels were males: 0.1, 1, 50 mg/kg bw/day and females: 1, 50, 500 mg/kg bw/day. Interim necropsy was performed on 10 animals after 12 months. The remaining animals were necropsied after 101 weeks (females) or 104 weeks (males)(Rae et al, 2015).

In high dose females, a significant increased incidence of hepatocellular adenoma and hepatocellular carcinoma was observed. In high dose males, a statistically significant increase was observed in the incidence of pancreatic acinar cell adenoma/carcinoma combined, but not adenoma or carcinoma alone. The incidence of interstitial cell adenoma of the testes was increased in males at 50 mg/kg/day, and one interstitial cell adenoma was also present in one male in the 50 mg/kg/day group at the interim necropsy. Also the incidence of interstitial cell hyperplasia was increased in this group and outside the historical control range. These findings were not statistically significant, amongst others due to a relatively high incidence of these lesions in the controls. The increase in uterus stromal polyps was within the range of the historical controls. Therefore, it is uncertain whether this statistical significant increase in polyps is substance related.

Table A4. Tumor incidences and related histological changes in the OECD 453 study in rats.

Tumor type	Sex	Hist control	Control	Low	Mid	High
Hepatocellular adenoma (%)	Females	0-5%	0	0	0	11 (15.71%)*
	Males		1	2	1	1
Hepatocellular carcinoma	Females	0-1.7%	0	0	0	4 (5.71%)*
	Males		1	0	0	2
Pancreatic acinar cell adenoma	Males	0-5%	0	1	0	3 (4.29%)
Pancreatic acinar cell carcinoma	Males	0-1.7%	0	0	0	2 (2.86%)
Combined acinar cell tumors	Males		0	1	0	5*
Interstitial cell adenoma testes	Males	0-8.3%	4	4	1	8 (11.43%)
Interstitial cell hyperplasia	Males	0-8.3%	7	7	3	15 (21.4%)
Uterine stromal polyps	Females	0-13.8%	1	2	1	7 (10%)*
* Statistically significant in at least 2/3 statistical tests						

It was suggested by the study authors that the observed increase in tumors was induced by non-genotoxic peroxisome proliferation, which is specific for rodents. We agree that the available data do indicate a non-genotoxic mechanism. However, we do not currently agree, as further substantiated in the chapter on the mode of action, that it is sufficiently shown that these types of tumours via this mechanism are not relevant for humans. The NOAEL for carcinogenicity is 1 mg/kg bw/day in males based on an increase in combined adenoma and carcinoma of the

pancreas and 50 mg/kg bw/day in females based on an increase in liver tumours at 500 mg/kg bw/day.

A1.7 Reproductive toxicity

A study on developmental toxicity (Developmental toxicity/teratogenicity) was conducted in rats, according to OECD Guideline 414. Pregnant rats were exposed to FRD-902 (84% purity) at 10, 100, or 1000 mg/kg bw/day by oral gavage during Gestation days 6-20. Dams were sacrificed on Gestation day 21. Organs including the ovaries and uterus, and fetuses were examined.

One female in the highest dose group died on GD 20, due to liver and kidney damage. Four and 9 females in the 100 and 1000 mg/kg/day groups, respectively, delivered early on gestation day 21. The mortality in the 1000 mg/kg/day group and early deliveries in the 100 and 1000 mg/kg/day groups were considered test substance-related. Test-substance related clinical findings (yellow material on various body surfaces, salivation), higher mean kidney weight, and reduction in maternal body weight gains occurred only in the highest dose group. Decreased gravid uterine weights were found in the 100 and 1000 mg/kg/day groups. Increased liver weight was found in the 100 and 1000 mg/kg/day groups and was considered in the report to be related to PPAR α activation. In addition, focal necrosis was observed in the liver of some animals at these dose levels and hepatocellular hypertrophy at the highest dose level. Mean fetal weight was reduced by 8,8% in the 100 mg/kg/day group and by 28.1% in the 1000 mg/kg/day group. No effects were found on fetal survival, on malformations or on variations, except a higher incidence of 14th rudimentary ribs in the highest dose group which was not considered adverse by the registrant.

The increase in early delivery was confirmed in a second study at 1000 mg/kg bw/day in which 3 early deliveries were observed in an unknown number of dams versus none in the controls. The fetal weight was decreased. In addition, comparable maternal effects were observed as in the main study.

The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for maternal toxicity was considered to be 10 mg/kg/day, based on mortality and lower mean body weight gains and food consumption at 1000 mg/kg/day and early deliveries, and microscopic findings in the liver (focal necrosis) at 100 and 1000 mg/kg/day.

The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for developmental toxicity was considered to be 10 mg/kg/day, based on early deliveries and lower mean fetal weights at 100 and 1000 mg/kg/day.

In a one-generation study (OECD TG 421) in mice (n=25) with exposure by oral gavage at dose levels of 0.1, 0.5 and 5 mg FRD-902/kg bw/day (purity 84%), the F0 males were dosed during study days 0 to 84 (70 days prior to pairing through 1 day prior to euthanasia), for a total of 84 to 85 doses. The females that delivered (with the exception of those females selected for toxicokinetic evaluation) were dosed from study day 56 through the day prior to euthanasia (14 days prior to pairing through lactation day 20) for a total of 53 to 64 doses. The females that

were selected for toxicokinetic evaluation were dosed through the day of euthanasia (lactation day 21) for a total of 54 to 65 doses.

Parental animals: no effect on mortality. In the higher dose groups, an increase in body weight was found with a corresponding increase in food consumption. Increased liver weight in the 0.5 and 5 mg/kg/day dose groups. In the highest dose group, an increase in kidney weight was found (only significant in females). Hypertrophy was found in the liver of males and females in the middle and high dose groups, and in the kidneys of males in the middle and high dose groups. Liver necrosis (focal or single cell) and an increase in the presence of mitotic figures was observed at the highest dose level. An increase in single cell necrosis of the liver was also observed in males at 0.5 mg/kg bw/day.

There was no effect on reproductive performance. Mean numbers of F1 pups born, live litter size, percentage of males at birth, postnatal survival, and the general physical condition of the F1 pups were unaffected by test substance administration at all dosage levels. F1 survival was unaffected by test substance administration at all dosage levels following weaning. At the highest dose level, a reduction in body weight gain was observed in male pups, and in female pups only during the pre-weaning period. Minimal delays in sexual maturation were observed, but were related to the reduction in body weight. For both maternal animals and their offspring, male and female mice behaved in a kinetically similar manner, with an approximately linear relationship between dose and blood levels of the test substance. The plasma level in pups on post-natal day (PND) 4 were 2-4 fold below the maternal levels and on PND 21, 40-60 fold lower. On PND 40, after direct gavage exposure of the F1, the plasma levels were comparable between the dams and offspring. Based on these results, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for reproductive toxicity was 5 mg/kg/day, as no effects on reproduction were observed at any of the doses levels tested. The results indicate limited transfer of FRD-902 via lactation. The NOAEL for systemic toxicity in parental animals was 0.1 mg/kg/day based on the low incidences of single cell necrosis observed in the liver of males at 0.5 mg/kg/day. The NOAEL for systemic toxicity in the offspring was 0.5 mg/kg/day based on body weight decrements in the F1 males and females in the 5 mg/kg/day group during the pre-weaning period.

A1.8 Specific target organ toxicity – repeated exposure

Mice

In a range-finding study not performed according to OECD and GLP, male mice (n=5) were exposed to FRD-902 (86.6% purity) by gavage (water) at 30 mg/kg bw/day. Body (105%) and liver weight (200%) were increased. Histopathology showed an increase in liver hypotrophy, single cell necrosis and mitotic figures (Exp Supporting Repeated dose toxicity:oral.006).

In a 28-day study according to OECD TG 407, groups of 10 or 20 Crl:CD-1(ICR) mice per dose and sex were exposed to FRD-902 (88% purity) by gavage (water) at dose levels of 0.1, 3 and 30 mg/kg bw/day. The reversibility of the effects in the high dose mice was determined after a 4-week recovery period (Exp Supporting Repeated dose toxicity:oral.003).

Body weights were significantly higher compared to controls in the 30 mg/kg/day group males and females at the end of the dosing period. Body weight gain slowed during the recovery period and body weights in the 30 mg/kg/day animals were comparable to the control group by the end of the study. Statistically significant, test substance-related decreases in red cell mass parameters (red blood cells, hemoglobin and/or hematocrit) were present in the 3 and 30 mg/kg/day group males. The changes in red cell mass parameters were minimal (decreased less than 10% compared to controls). Test substance-related serum chemistry findings included changes in liver enzymes and serum proteins in males and females administered 3 or 30 mg/kg/day. Liver enzyme levels (alanine aminotransferase, alkaline phosphatase and sorbitol dehydrogenase) were higher in the 3 and 30 mg/kg/day group males and 30 mg/kg/day group females at study week 4. Aspartate aminotransferase levels were also higher in the 3 and 30 mg/kg/day group males at study week 4. These liver enzyme level changes were consistent with hepatocellular injury, and single cell necrosis was noted microscopically in some animals in these groups. Liver enzyme changes were reversible in both males and females, as levels for all liver enzymes were similar to controls following 4 weeks of recovery. Minimal changes of higher albumin, lower globulin, and associated changes of increased total protein and increased albumin/globulin ratio were present in the 30 mg/kg/day group males. Decreased globulin and increased albumin/globulin ratio were also present in the 3 mg/kg/day group males. A similar pattern of change in serum proteins was present in females administered 3 or 30 mg/kg/day. These serum protein changes were reversible, as there were no statistically significant changes in these parameters in males or females by study week 8. Blood urea nitrogen was slightly increased in the 30 mg/kg/day group males at the end of exposure. Blood urea nitrogen was similar to control values following the 4-week recovery period. The slight increase in urea nitrogen in 30 mg/kg/day group males was not associated with changes in related clinical chemistry parameters or with test substance-related microscopic findings in the kidney. A statistically significant decrease in cholesterol was present in the 3 mg/kg/day group males. This decrease was not dose-related, as mean cholesterol in the 30 mg/kg/day group males was not statistically different from controls and was higher than that of the 3 mg/kg/day group males. However, several individual cholesterol values in treated male groups were below the study control range, and thus, a test substance-related effect of decreased cholesterol cannot be ruled out. However, individual cholesterol values in treated groups were within the testing laboratory historical control values (with the exception of one male in the 3 mg/kg/day group).

Test substance-related gross necropsy findings included enlarged liver in the 30 mg/kg/day group males at the primary necropsy. There were no test substance-related gross necropsy findings at the recovery necropsy. Liver weights were increased in the 3 and 30 mg/kg/day group males and females at the end of the exposure period. These changes correlated with hepatocellular hypertrophy microscopically and with increases in beta-oxidation. Liver weights were mostly, but not completely, reversible in the 30 mg/kg/day males and females. At this dose, liver weight relative to body weight in the 30 mg/kg/day group males was increased by 163.1% above controls at the end of exposure,

and was reduced to 21.5% of control after the 4-week recovery period. Similarly, in 30 mg/kg/day group females, liver weight relative to body weight was increased by 102.7% above controls at the end of exposure and was reduced to 14.3% of control after the 4-week recovery period. Adrenal gland weights (absolute and relative to body and brain weights) were increased in the 3 and 30 mg/kg/day group males at the end of the exposure period. In the 30 mg/kg/day group males, these adrenal weight changes correlated with minimal adrenal cortical hypertrophy microscopically. Adrenal weight changes were reversible following the 4-week recovery period. Decreased uterus weights (absolute and relative to body and brain weights) were present in the 30 mg/kg/day group females at the end of the exposure period. There were no histopathological changes in the uterus that were correlative to the uterine weight changes. Minimal adrenal cortical hypertrophy was observed microscopically in the 30 mg/kg/day group males at the primary necropsy. This change correlated with increased adrenal weights in this group. Adrenal cortical hypertrophy was not observed in the 30 mg/kg/day group males at the recovery necropsy.

Hepatocellular hypertrophy was observed in the 3 and 30 mg/kg/day group males and females at the primary necropsy. This change was consistent with increased liver weights noted in these groups. The hepatocellular hypertrophy was characterized by expansion of the hepatocellular cytoplasm by numerous fine eosinophilic granules. Other findings in the liver included multifocal single cell hepatocellular necrosis in the 3 and 30 mg/kg/day group males and 30 mg/kg/day group females at the primary necropsy, and increased mitoses distributed multifocally throughout the liver section in the 30 mg/kg/day group males and females at the primary necropsy. Incidences of these changes were higher in the males compared to the females. Hepatocellular hypertrophy, single cell hepatocellular necrosis and increased mitoses in the liver were not observed in the 30 mg/kg/day group males and females at the recovery necropsy.

There was an increased number of animals in the diestrus stage of the estrous cycle in the 30 mg/kg/day group females compared to control group females at the primary necropsy. However, ovarian morphology, including number and maturational stages of corpora lutea were similar between treated and control groups, suggesting normal estrous cycling. The significance of the differences in estrous stage distribution between the 30 mg/kg/day group females and control group females is uncertain. The number of animals in the diestrus stage of the estrous cycle was equal in the control and 30 mg/kg/day group females at the recovery necropsy.

The test substance was an inducer of hepatic peroxisomal beta-oxidation activity, a measure of peroxisome proliferation, in male mice after administration of 0.1, 3 and 30 mg/kg/day and in female mice after administration of 3 and 30 mg/kg/day for 28 days. Total hepatic microsomal cytochrome P-450 enzyme content was decreased at a dosage of 3 and 30 mg/kg/day in male mice but not in females. Beta-oxidation activity in both male and female mice had returned to control levels after approximately 28 days of recovery, while total cytochrome P-450 content remained below control levels in the males.

The NOAEL in this study was 0.1 mg/kg bw/day based on several effects mainly in males including liver single cell necrosis, reduction in red blood cell parameters, increased liver weights, hepatocellular hypertrophy, and changes in albumin/globulin ratio at 3 mg/kg bw/day.

In a 90-day study according to OECD TG 408, groups of 10 Crl:CD-1(ICR) mice per dose and sex were exposed to FRD-902 (84% purity) by gavage (water) at dose levels of 0.1, 0.5 and 5 mg/kg bw/day. Additional animals were exposed for evaluation of the plasma concentration of the substance at 2 hours after exposure on day 0, 28 and 95 (Exp Supporting Repeated dose toxicity:oral.007).

There were no test substance-related clinical observations or deaths. No adverse, test substance-related effects on mean body weight or mean body weight gain were observed in any female group. Statistically significant increases in mean final body weight (test day 91) and overall body weight gain (test days 0-91) were observed in the male 5 mg/kg/day group, relative to control. Mean final body weight and overall body weight gain were 108% and 136% of control, respectively. The difference in body weight and body weight gain in the high dose males was attributed primarily to increased liver weight. No adverse, test substance-related effects on mean food consumption or food efficiency were observed in any female group. Statistically significant increases in mean overall (test days 0-91) food consumption and food efficiency were observed in the male 5 mg/kg/day group, relative to control. Mean overall food consumption and food efficiency were 111% and 127% of control, respectively. The higher food efficiency is likely due to increased body weight due to enlarged livers in this group. No ophthalmological signs were observed in any mouse in any group. There were no adverse or treatment-related changes in group mean hematology parameters at test day 96 (males) or 97 (females). Test substance-related increases in a number of liver-related clinical chemistry parameters were present in male and female mice administered 5 mg/kg/day (see Table A5). Increases were mild to severe, were consistently more severe in males compared to females, and included increases in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), sorbitol dehydrogenase (SDH), alkaline phosphatase (ALKP) and total bile acids (TBA). Changes in these parameters were consistent with hepatocellular damage and/or cholestasis, correlated microscopically with hepatocellular single cell necrosis in male (10/10) and female (1/10) mice at this dose, and thus were considered to be adverse effects. Total protein (TP) and albumin (ALB) were minimally increased in male mice dosed with 5 mg/kg (110% and 114% of control, respectively). ALB was also minimally increased in female mice at the same dose (104% of control). These changes were considered to be treatment-related due to the consistency of change among individual animals. However, minimally increased total protein and albumin have no toxicological significance; therefore, these changes were considered to be non-adverse by the registrant. Cholesterol (CHOL) was mildly decreased in male mice dosed with 5 mg/kg (74% of control). There are no known adverse effects associated with minimal decreases in cholesterol. Therefore, these changes were considered test substance related but non-adverse by the registrant. Potassium (K) was decreased in male and female mice dosed with 5 mg/kg (87% and 91% of control,

respectively). Decreased K typically occurs when there is a shift of K from extra cellular fluid to intracellular fluid (e.g., in metabolic alkalosis), a decreased dietary intake of K, or an increased loss of K via kidneys (e.g., polyuria), alimentary tract (e.g., diarrhea) or skin (e.g., sweating). In the present study, the relationship of this finding to test substance administration is uncertain. However, there were no clinical signs suggestive of hypokalemia and no test substance-related alterations in sodium (Na). Therefore, the minimal change in K was not considered to be adverse. Chloride (CL) was slightly higher (102% of control) in male mice dosed with 5 mg/kg. Based on the minimal nature of the change and lack of any correlative findings, this change was considered to be unrelated to treatment and non-adverse by the registrant. Under the conditions of the study, the test substance had no effect on neurobehavioral parameters in either males or females.

Organ weights

A test substance related increase in mean liver weight parameters was observed in mice exposed to ≥ 0.5 mg/kg/day in males and 5 mg/kg/day in females (see Table A6). In the 5 mg/kg/day males, mean absolute and mean relative (% brain weight and % body weight) liver weights were increased to 263%, 242%, and 230% of control, respectively. These increases were statistically significant. In the 0.5 mg/kg/day males, mean absolute and mean relative (% brain weight and % body weight) liver weights were also increased (not statistically significant) to 112%, 113%, and 111% of control, respectively. In 5 mg/kg/day females, mean absolute and mean relative (% brain weight and % body weight) liver weights were increased (statistically significant) to 169% , 167% and 169% of control, respectively. Increased liver weight parameters were considered test substance related in males given ≥ 0.5 mg/kg/day and in females given 5 mg/kg/day. The increase in liver weight parameters in both sexes correlated with a treatment-related increase in enlarged liver and microscopic hepatic changes.

Mean relative (to brain) weight of kidneys was increased (statistically significant) in male mice given 5 mg/kg/day of test substance as compared to controls. Although minimal renal tubular hypertrophy was present in this group, the change in kidney weight relative to brain weight was not associated with changes in mean absolute or relative (% body weight) kidney weights. Mean weights of brain and epididymides relative to body weight were lower, and mean weight of heart relative to brain weight was higher in male mice given 5 mg/kg/day of test substance as compared to controls (all statistically significant). These changes occurred without correlative changes in other weight parameters for these organs or with microscopic findings.

Gross pathology

At the terminal sacrifice, enlarged and/ or discolored livers were observed in 4/10 and 9/10 male mice exposed to 0.5 mg/kg/day and 5 mg/kg/day of test substance respectively. In the 5 mg/kg/day group 3/10 female mice had enlarged livers (see Table A7). These gross changes were considered test substance related. Liver enlargement and discoloration correlated with test substance related increases in liver

weights and microscopic hepatocellular hypertrophy.

Histopathology: non-neoplastic

Test substance related and adverse microscopic findings were present in the liver of male and female mice administered 5 mg/kg/day of the test substance (see Table A8). At 0.5 mg/kg/day, test substance related microscopic changes were limited to male mice which had minimal hepatocellular hypertrophy, without evidence of liver cell injury. In the 5 mg/kg/day male and female groups, test substance-related hepatocellular hypertrophy was present in all animals. Hypertrophy was graded as mild (grade 2 out of 4) in males and minimal (grade 1 out of 4) or mild in females. The distribution of the hepatocellular hypertrophy was centrilobular when of minimal severity and diffuse when of mild severity. Hypertrophy was morphologically consistent with peroxisome proliferation and was characterized by increase in the size of hepatocytes due to increased amount of finely granular eosinophilic cytoplasm and enlarged nuclei with occasional binucleated cells. Additional liver changes in the 5 mg/kg/day group occurred most consistently in males and included increased numbers of mitotic figures (males only), increased pigment (likely lipofuchsin) in Kupffer cells, and single cell hepatocellular necrosis. The latter change was characterized by isolated eosinophilic bodies with occasional pyknotic nuclear fragments and unaccompanied by inflammation, and thus was consistent with apoptosis. Hepatic lesions correlated with increased absolute and relative liver weight and increased total bile acid and liver enzyme levels (AST, ALT, SDH, ALP). Minimal bile duct hyperplasia was present in the liver of one male mouse in the 5 mg/kg/day group. Since similar changes were not seen in any other treated mice, the relationship of this finding to test substance administration is uncertain. In the 0.5 mg/kg/day groups, liver changes were limited to minimal hepatocellular hypertrophy in males only. In females, focal necrosis was present in both treated and control mice with slightly increased incidence in the 5 mg/kg/day females (1/10, 0/10, 2/10, 3/10 in control, 0.1, 0.5, and 5 mg/kg/day groups, respectively). Focal hepatic necrosis is a common background lesion in mice, and there was no difference in morphology or severity of this lesion in treated female mice as compared to controls. In addition, test substance-related focal necrosis did not occur in males, the more sensitive gender for liver effects. Therefore, the minimal increase in the incidence of this lesion in high dose females was considered spurious and unrelated to treatment.

Test substance related changes in the kidney were limited to minimal tubular epithelial hypertrophy in 9/10 male mice given 5 mg/kg/day of the test substance. Hypertrophy was characterized by slightly enlarged epithelial cells containing increased amounts of fine granular eosinophilic cytoplasm. Tubular epithelial hypertrophy was not associated with renal tubular cell degeneration/necrosis. Also there was no change in clinical pathology parameters indicative of renal injury.

Plasma Concentration Evaluation

The test substance concentration in blood was almost similar on days 0, 28, and 95 in female mice, indicating that steady-state concentrations were almost achieved on the first day of dosing. This is consistent with a test substance that was cleared rapidly from the blood within one dosing

interval. The test substance concentration in blood from male mice was lower on day 0 than on day 28, and for the high dose the concentrations on day 28 were slightly lower than day 95 concentrations, indicating steady state may not have been achieved by day 28. Compared to female mice, male mice took longer to achieve steady-state concentrations in blood. The plasma concentration was linear with dose, implying that absorption was not saturated over the range of doses tested in this study. Test substance was not present in plasma from control animals.

Table A5. Clinical chemistry.

	Male Mice – Test Day 96				Female Mice – Test Day 97			
Dosage (mg/kg)	0	0.1	0.5	5	0	0.1	0.5	5
AST (U/L)	62	67 ^a	84	128	68	71	69	74
		108% ^b	135%	206%		104%	101%	109%
ALT (U/L)	49	62	66	255	36	36	32	51
		127%	135%	520%		100%	89%	142%
SDH (U/L)	26.6	26.0	25.8	108.5	25.3	22.9	23.6	33.5
		98%	97%	408%		118%	111%	243%
ALKP (U/L)	50	55	70	617	65	77	72	158
		110%	140%	1234%		118%	111%	243%
TBA (µmol/L)	1.2	1.2	1.4	11.1	4.3	2.3	2.7	13.2
		100%	117%	925%		53%	63%	307%
^a – mean, ^b – % of control, bold = statistically significant								

Table A6. Test Substance-Related Effects on Mean Absolute and Relative Liver Weights.

Dose (mg/kg/day)	0	0.1	0.5	5
Male				
Number of mice	10	10	10	10
Mean final body weight (grams)	38.7	40.3	38.9	44.3*
Liver				
absolute weight (grams)	1.955	2.024	2.186	5.144*
Liver weight/body weight x 100	5.06	5.028	5.618	11.637*
Female				
Number of mice	10	10	9	9
Mean final body weight (grams)	32.2	32.1	32.6	32.4
Liver				
absolute weight (grams)	1.693	1.697	1.745	2.867*
Liver weight/body weight x 100	5.225	5.309	5.337	8.811*
* Statistically significant as compared to control value. Bold values were interpreted to be test-substance related increases, as compared to control values.				

Table A7. Test Substance-Related Gross Observations in Mice.

	Male				Female			
	0	0.1	0.5	5	0	0.1	0.5	5
Dose (mg/kg/day)	0	0.1	0.5	5	0	0.1	0.5	5
mice/group:	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Large	0	0	1	9	0	0	0	3
Discoloration	0	0	4	5	1	0	0	3
Numbers in parentheses are the number of tissues examined within each group. Bold values were interpreted to be test substance-related gross findings.								

Table A8. Incidences of Test Substance-Related Microscopic Findings in the Liver of Male and Female Mice.

	Male				Female			
	0	0.1	0.5	5	0	0.1	0.5	5
Dose (mg/kg/day)	0	0.1	0.5	5	0	0.1	0.5	5
mice/group	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Hepatocellular hypertrophy	0	0	8	10	0	0	0	10
Hepatocellular single cell necrosis	0	0	0	10	0	0	0	1
Mitotic figures	0	0	0	9	0	0	0	0
Pigment increased, Kupffer cells	0	0	0	10	0	0	0	2
Numbers in parentheses are the number of tissues examined within each group. Bold values were interpreted to be test substance-related gross findings.								

RIVM opinion: Several statistically significant effects observed in this study were considered substance related but not adverse by the registrant because of the small effect size. We agree that not all statistically significant effects are also biologically significant. In addition, a minimal effect size is applied in the Bench Mark Dose approach to derive limit values. However, for some of the effects in the current study, the justification for the absence of adversity based on the effect size is too limited and not accepted. The NOAEL in this study is 0.1 mg/kg bw/day based on an increase in liver weight and hypertrophy observed at 0.5 mg/kg bw/day. According to the EFSA opinion on PFOA (EFSA, 2008) "These changes [liver] are often classified as adaptive and reversible. However, as these represent biological changes possibly related to effects such as tumour promotion and/or changes in drug-metabolizing enzyme activities, [...] the findings should be critically evaluated.". In addition, the reversibility is of less relevance for substances with potential continuous and lifelong exposure.

Rats

In a screening study not according to OECD and GLP, 5 Crl:CD(SD) rats per dose and sex were exposed by gavage (water) to FRD-902 (86.6% purity) for 7 days to 30, 300 and 1000 mg/kg bw/day (Exp Supporting Repeated dose toxicity:oral.004). Additional animals at 30 mg/kg bw/day were used to collect toxicokinetic information which was not reported in the robust study summary.

Effects on body weight was significant at the high dose level in male rats, 92.4% of control \pm 2.0%. Statistically significant decreases in red cell mass parameters (red blood cell, hemoglobin and hematocrit) were observed in male rats at 300 and 1000 mg/kg/day and in females at 1000 mg/kg/day. Statistically significant increases in red cell distribution width, reticulocytes and neutrophils were also present in 1000 mg/kg/day females. Decreases in serum lipids (triglycerides and/or cholesterol) and globulins were present in all dosed male groups and in females at 300 and/or 1000 mg/kg/day. Other changes in clinical chemistry parameters occurred at 300 and/or 1000 mg/kg/day and included increased alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea nitrogen (BUN), and Glucose; and decreased sorbitol dehydrogenase (SDH), creatinine, and calcium.

Increased liver weight parameters were present in males at all dose levels and in females in the 1000 mg/kg/day group. These liver weight changes were correlative to microscopic hepatocellular hypertrophy in the liver. Other organ weight changes included decreases in heart weight parameters (1000 mg/kg/day males) and increases in some kidney weight parameters (1000 mg/kg/day females). There were no correlative microscopic changes in these organs. Test substance-related microscopic changes were limited to hepatocellular hypertrophy in the liver. Minimal to mild hypertrophy was present in male rats at all doses and in females administered 1000 mg/kg/day. Microscopic and organ weight changes in the liver were associated with increases in beta-oxidation and/or increases in total cytochrome P-450 enzyme activity.

A statistically significant increase in peroxisomal beta-oxidation activity was present in the 30, 300, and 1000 mg/kg/day male groups and in the 1000 mg/kg/day female group at the 7-day sacrifice. A statistically significant increase in total microsomal cytochrome P-450 content was present in the 300 and 1000 mg/kg/day male groups and in the 1000 mg/kg/day female group at the 7-day sacrifice.

In a 28-day repeated dose toxicity study according to OECD 407, groups of 10 Crl:CD(SD) rats per dose and sex were exposed to FRD-902 (purity 88%) by gavage (water). Males were exposed to 0.3, 3 and 30 mg/kg bw/day whereas females were exposed to 3, 30 and 300 mg/kg bw/day. Additional animals were used to determine the recovery within 4-weeks (Exp Supporting Repeated dose toxicity:oral.001).

All animals survived to the scheduled necropsies. Yellow material around the urogenital area was noted occasionally for 9 females in the 300 mg/kg/day group at 1 to 2 hours post-dosing from study day 3 to 25. This finding was not noted during the recovery period. There were no test substance-related effects on body weight. Minimal, statistically

significant decreases in red cell mass parameters (RBC, hemoglobin and hematocrit) were present in the 3 and 30 mg/kg/day male groups. These decreases were associated with minimal increases in absolute reticulocyte counts. The decreases in red cell mass parameters were minimal ($\leq 7.9\%$ below the control mean for all parameters), and values for red cell mass parameters and reticulocyte counts in individual animals in the 3 and 30 mg/kg/day male groups were within the testing laboratory historical control ranges for the respective parameters. There were no statistically significant changes in red cell mass parameters or reticulocytes following the 4-week recovery period. Test substance-related and statistically significant decreases in cholesterol were present in all treated male groups. Decreases were minimal (not reported), as values for most animals were within or only slightly below the testing laboratory historical control range. Based on the minimal nature of the changes, as well as the direction of change (decreased rather than increased), these changes in cholesterol were not considered to be adverse by the registrant. However, as the effect size is unknown this conclusion is not agreed by the RIVM. Comparable reductions were observed in other studies and can be related to the increased beta-oxidation. Effects on cholesterol were reversible as cholesterol values were actually increased compared to controls following the approximately 4-week recovery period, although cholesterol values for all animals in the 30 mg/kg/day recovery group were within the testing laboratory historical control range. Higher albumin and lower globulin levels, as well as associated increases in albumin/globulin ratio, were present in the 3 and 30 mg/kg/day male groups. Increased albumin and albumin/globulin ratio were also present in the 300 mg/kg/day female group. Changes in globulin were minimal (not reported), as individual values for all animals in the 3 and 30 mg/kg/day male groups were within the testing laboratory historical control range, with the exception of one rat in the 30 mg/kg/day group whose value was just below the testing laboratory historical control range. Similarly, increases in albumin in the affected male and female groups were within the testing laboratory historical control range, or, for some animals in the 30 mg/kg/day male group, were only slightly above the testing laboratory historical control range. The changes in serum proteins were considered to be test substance related. However, these changes were not considered to be adverse based on their minimal nature at all dose levels by the registrant. In addition, all serum protein changes were reversible, as mean values were similar to controls following the 4-week recovery period. Urea nitrogen was minimally increased in the 30 mg/kg/day group males. This increase was not associated with changes in creatinine or with treatment-related microscopic changes in the kidney. The minimal increase in urea nitrogen is likely of non-renal origin. The pattern of changes in urea nitrogen, as well as those noted above for serum proteins, is consistent with those reported for other peroxisome proliferators. Changes in urea nitrogen were reversible in males, as there were no statistically significant changes in these parameters following the recovery period. Glucose levels were minimally increased (15.2% higher than the control group mean) in the 30 mg/kg/day group males at study week 4, but were lower than the control group at study week 8. These increases were within the testing laboratory historical control ranges and were not considered adverse. Mean triglyceride values in treated male groups were lower than

controls. These decreases did not occur in a dose-related manner and were statistically significant only in the 3 mg/kg/day group. The group means for the treated groups were actually similar to the historical control mean, while the concurrent study control group mean of 72 mg/dL was higher than the mean of the historical control data, which was 48 mg/dL. Individual triglyceride values in animals from all treated male groups were within the testing laboratory historical control range. While some peroxisome proliferators have been shown to lower triglycerides in rodents, it is unclear if the triglyceride effects in the current study are test substance-related. The effects are not considered to be adverse by the registrant, as changes were minimal and individual triglyceride values in treated groups were similar to those seen normally in this species and strain. There were no significant elevations in group mean liver enzyme values in test substance-treated males and females.

Significantly higher liver weights occurred in a dose-related manner in males administered 3 or 30 mg/kg/day group and in females in the 300 mg/kg/day group. These findings correlated with histologic evidence of centrilobular hypertrophy. Following the recovery period, the absolute liver weight and organ-to-body-weight ratios of males from the 30 mg/kg/day group and females from the 300 mg/kg/day group did not significantly differ from the control group values. There were no other test substance-related effects on organ weights. However, some statistically significant differences were observed when the control and test substance-treated groups were compared. The absolute kidney weight was higher for the 3 and 30 mg/kg/day group males relative to the control group and kidney weights relative to body or brain weight were higher for the 30 mg/kg/day group males relative to the control group. These differences were small in magnitude and lacked a morphologic or clinical pathology correlate. Therefore, the kidney weight effects were not considered to be adverse according to the registrant.

Test substance-related changes of multifocal centrilobular hypertrophy were observed in the liver of 3 and 30 mg/kg/day group males and the 300 mg/kg/day group females. The tissue alteration was characterized by enlargement of hepatocytes surrounding central veins. Changes, graded minimal and mild, were diagnosed as a relative change when compared to periportal hepatocytes. Although females were administered higher doses of test substance, changes were more subtle than in males. Histologic examination of the liver from recovery animals revealed no evidence of centrilobular hypertrophy.

In male rats, beta-oxidation activity was statistically significantly increased at the 28-day time point at all dosage levels. At 0.3 mg/kg/day the increase was minimal (about 1.4-fold higher than control), with more moderate increases of about 3.7- and 8.7-fold above control in the 3 and 30 mg/kg/day male groups, respectively. In female rats dosed with 30 and 300 mg/kg/day test substance, beta-oxidation activity was statistically significantly increased (about 1.5- and 3.0-fold higher than controls, respectively) at the 28-day time point. Beta-oxidation activity had returned to control levels after approximately 28 days of recovery in both male and female rats. A minimal, statistically significant increase in total cytochrome P-450 was present in the 30 mg/kg/day male group at the 28-day time point, but had returned to

control levels after approximately 28-days recovery. There were no effects on total cytochrome P-450 content in female rats.

No NOAEL could be derived from this study because at the lowest dose of 0.3 mg/kg bw/day in males, a decrease in cholesterol levels was observed. The level of decrease is unknown. However, reductions in cholesterol were also observed in other studies and could be related to the increase in beta-oxidation. Therefore, currently this effect cannot be discounted as non-adverse. In addition, an increase in beta-oxidation of 1.4 times the control level was determined. This effect at such low level of increase is not considered adverse. If the additional details of the study report provide sufficient justification to conclude that the decrease in cholesterol is not adverse, a NOAEL of 0.3 mg/kg bw/day can be derived from this study.

In a 90-day repeated dose toxicity study according to OECD 408, groups of 10 Crl:CD(SD) rats per dose and sex were exposed to FRD-902 (purity 84%) by gavage (water). Males were exposed to 0.1, 10 and 100 mg/kg bw/day whereas females were exposed to 10, 100 and 1000 mg/kg bw/day. Additional animals were used to determine the recovery within 4-weeks (Exp Supporting Repeated dose toxicity:oral.002).

There were 2 test-substance-related deaths and 1 death of uncertain relationship to test substance administration in the 1000 mg/kg/day group females. Female no. 7323 was euthanized in extremis on study day 8 with clinical observations of impaired use of the hindlimbs and forelimbs. Female nos. 7315 and 7318 were found dead on study days 21 and 37, respectively. All 3 females were noted with clear material around the mouth and/or yellow material on various body surfaces at approximately 1-2 hours post-dosing on study days 7 and 8 (no. 7323) or intermittently from study days 0 to 20 (no. 7315) and 27 to 36 (no. 7318). At necropsy, the female euthanized in extremis (no. 7323) had gross lesions of red areas in the stomach, urinary bladder, and thymus and microscopically observed necrosis, hemorrhage, and thrombus of the spinal cord, thrombosis, myocardial fiber degeneration, and necrosis in the heart, necrosis of the glandular stomach, and hemorrhage in the lung, thymus, and urinary bladder. The first female found dead (no. 7315) had renal tubular and papillary necrosis, hepatocellular hypertrophy, and lymphoid depletion in multiple tissues. The second female found dead (no. 7318) had renal papillary necrosis and necrosis of portions of an adrenal gland, hyperplasia of the transitional epithelium of the urinary bladder, hepatocellular hypertrophy, and lymphoid depletion in multiple tissues. The early death of female nos. 7315 and 7318 was considered to be test substance-related because both females shared similar microscopic findings (renal papillary necrosis, hepatocellular hypertrophy, and lymphoid depletion in multiple tissues). The other early death female (no. 7323) in this group died earlier (study day 8) than the unscheduled death female nos. 7315 and 7315 (study days 21 and 37, respectively) and had microscopic findings that were not observed in the other animals in this group. Thus, the relationship of this early death of female no. 7323 to treatment was uncertain.

There were no adverse clinical observations or effects on survival for any test substance-treated male groups and for the 10 and 100

mg/kg/day group females. Clinical observations in the 1000 mg/kg/day group females were noted in at least half of the surviving females and included clear material around the mouth, neck, and/or forelimb(s), yellow material on various body surfaces (at time of dosing and approximately 1-2 hours post-dosing) and red material on various body surfaces (1-2 hours post-dosing) beginning on the third day of dosing for some females.

There were no test substance-related effects on body weight at any dosage level. Mean body weights for the high-dose group males (100 mg/kg/day) and females (1000 mg/kg/day) were approximately 97% and 102% of the control group mean value, respectively (neither statistically significant). Mean overall food consumption during the dosing period for the high-dose group males (100 mg/kg/day) and females (1000 mg/kg/day) were 100% and 111% of the control group value, respectively (statistically significant in females). In males, significantly lower mean food consumption was recorded for study week 0 to 1 for the 10 and 100 mg/kg/day group, and from study week 1 to 2 for the 100 mg/kg/day group.

No ophthalmic lesions indicative of toxicity were observed in any of the test substance-treated groups.

Test substance-related hematology changes in red cell mass parameters (red blood cell counts, hemoglobin, and hematocrit) were present in the high-dose group males (100 mg/kg/day) and females (1000 mg/kg/day) at the end of the dosing period. These parameters were approximately 11%-13% lower in males and 18%-28% lower in females when compared to the respective control group. In addition, individual values for these erythrocyte parameters in several animals at these dose levels were below historical control reference ranges. The lower red cell mass parameters were associated with higher absolute reticulocyte counts in both sexes, and in females, were associated with changes in red cell parameters, including higher mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH), and lower mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC). The changes in reticulocyte counts and red cell parameters indicated a regenerative response to the lower red cell mass. Consistent with their regenerative nature, the red cell changes in the high-dose group males and females showed recovery following the approximate 4-week recovery period. In females, recovery was complete as values for some red cell mass parameters were statistically higher (along with lower reticulocytes and an equivocal higher MCV) when compared to the control group. In males, recovery was present but was not complete as slightly lower (about 5% below the control group) red cell mass parameters were still present at the end of the recovery period when compared to the control group. In addition, absolute reticulocyte counts remained minimally elevated in this group. Based on the regenerative response noted in the high-dose group males at the recovery evaluation, complete recovery would be expected with increased recovery time. Statistically significant lower erythrocyte parameters were also present in the 10 mg/kg/day group males when compared to the control group. At this dose level, the magnitude of changes were minimal (approximately 7% below the control group), and values for individual animals were within historical control reference

ranges (except for the hematocrit values in 2 males which were 0.2 percentage points below the reference range). Consistent with the minimal nature of the erythrocyte changes at this dose, there were no statistically significant changes in absolute reticulocyte counts. Based on the minimal nature of the effects on red cell parameters, the lack of an increase in reticulocyte counts suggesting a lack of an erythropoietic stimulus, and the absence of anemia in individual animals, the erythrocyte effects in the 10 mg/kg/day male group were not considered to be adverse by the registrant. Some other statistically significant differences in hematology parameters were noted when the control and test substance-treated groups were compared. These findings included lower activated partial thromboplastin time (APTT) at the recovery (study week 17) evaluation for the 100 mg/kg/day group males and lower absolute basophil counts at study week 13 for the 100 mg/kg/day group males. These group mean differences were not considered test substance-related because according to the registrant they did not occur in a time-related manner or they were not of a magnitude that would be considered toxicologically important.

Test substance-related and statistically significant changes in several serum chemistry parameters were present in the 10 and 100 mg/kg/day group males and the 100 and 1000 mg/kg/day group females when compared to the control group. Most changes were consistent with PPAR α activation. Test substance-related lower (variable statistical significance) cholesterol values were present in the 10 and 100 mg/kg/day group males (-31%) and the 100 (-20%) and 1000 mg/kg/day group (-31%) females. The differences from the control group were minimal, as values for most animals in the affected groups were within historical control reference ranges. There are no known adverse effects associated with minimally lower levels in cholesterol according to the registrant. As such, these changes were considered by the registrant to be test substance-related but non-adverse. However, this is questioned by the RIVM. Test substance-related effects on cholesterol values were reversible in both males and females as there were no statistically significant changes in cholesterol values in the high-dose group when compared to the control group following the 4-week recovery period. In addition, there were no test substance-related changes in triglycerides in male or female rats at any of the dosage levels tested. Higher albumin (males only +10% and 12%) and lower globulin levels (both sexes -12% and -15% and -33%), as well as associated higher albumin/globulin ratios (+26% and +35% and +58%), were present in the 10 and 100 mg/kg/day group males and the 1000 mg/kg/day group females when compared to the control group. A lower total protein level (due to lower globulin) was also present in the 1000 mg/kg/day group females (-10%). Individual values for these protein parameters were outside the historical control reference ranges in 2 high-dose group females. All serum protein changes were reversible, as mean values were similar to the control group following the 4-week recovery period. The biological significance of the changes (lower) in total protein levels is uncertain. The pattern of change in serum proteins (lower globulin and higher albumin levels) was consistent with the known anti-inflammatory properties of a PPAR α agonist. The anti-inflammatory response to PPAR α activation is characterized by lower levels of acute phase proteins (which contribute

to the globulin fraction), and higher levels of negative acute phase protein (albumin).

The urea nitrogen level was minimally higher (+38%) in the 100 mg/kg/day group males when compared to the control group. This higher level was likely of non-renal origin, as it was not associated with changes in creatinine, urinalysis parameters, or renal histopathology. As with the serum protein changes, the pattern of changes in urea nitrogen was consistent with those reported for other peroxisome proliferators. Changes in urea nitrogen levels were reversible in males, as there were no statistically significant changes in these parameters when compared to the control group following the approximate 4-week recovery period. Alkaline phosphatase levels were minimally higher in the 10 (+48%) and 100 mg/kg/day group (+106%) males and in the 1000 mg/kg/day group females (+66%) when compared to the control group. Alkaline phosphatase levels may be higher in association with cholestatic liver disease; however, in this study, other markers of cholestatic liver injury were not increased (bilirubin and gamma glutamyltransferase levels were actually lower in the 1000 mg/kg/day group females), and there were no effects on other enzymes indicative of hepatocellular injury (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and sorbitol dehydrogenase levels). Additionally, there was no histopathological evidence of liver cytotoxicity. Therefore, these minimally higher alkaline phosphatase levels were the result of extra-hepatic factors and were likely due to induction of liver microsomal enzymes. Total bilirubin and gamma glutamyltransferase values were lower in the 1000 mg/kg/day group females when compared to the control group. Total bilirubin was also lower in the 100 mg/kg/day group females. These changes were considered to be test substance-related but non-adverse based on the direction of change (lower rather than higher). The changes in both parameters were reversible following the approximate 4-week recovery period. At study week 17 (recovery evaluation), lower creatinine and higher potassium levels were noted for the 100 mg/kg/day group males when compared to the control group. These group mean differences were not considered to be test substance-related because the values did not show a time-related response, were of a magnitude that would be considered to be toxicologically unimportant, or involved a change in a direction of no known biological importance.

There were no test substance-related effects on urinalysis parameters in the 0.1, 10, and 100 mg/kg/day group males and the 10 and 100 mg/kg/day group females. Test substance-related higher urine volume (statistically significant) and a lower urine osmolality (not statistically significant) suggestive of diuresis were present in the 1000 mg/kg/day group females at study week 13 as compared to the control group. Lower urine pH (statistically significant) was also present in the 1000 mg/kg/day group females at study week 13 as compared to the control group.

There were no significant changes in the functional observation battery.

Test substance-related organ weight changes consisted of higher kidney and liver weights. Higher liver weights in the 10 and 100 mg/kg/day group males and the 1000 mg/kg/day group females correlated with

microscopic hepatocellular hypertrophy, but they were not associated with degeneration or necrosis in the liver or with changes in serum chemistries suggestive of liver toxicity. Therefore, higher liver weights were not considered to be adverse by the registrant. However, this is questioned by the RIVM. In the 100 mg/kg/day group males, liver weight changes were reversible except for liver weight relative to body weight, which was mostly, but not completely reversible. In the 1000 mg/kg/day group females, liver weight changes showed partial recovery, but were not completely reversible following the 4-week recovery period.

All kidney weight parameters (absolute, relative to body and brain weight) were minimally higher in the high-dose group males (100 mg/kg/day) and females (1000 mg/kg/day) when compared to the control group. In the 1000 mg/kg/day group females, these changes were associated with evidence of diuresis (increased urine volume and decreased urine osmolality) and microscopic changes in the kidneys, most commonly in the early death animals. In the 100 mg/kg/day group males, there were no clinical pathology or microscopic changes suggestive of kidney injury. Minimally higher kidney weights were also present in males at the recovery evaluation but not in females. Kidney weight relative to body weight was also higher and statistically significant in the 10 mg/kg/day group males and females and the 100 mg/kg/day group females when compared to the control group. However, at these dosage levels, there were no changes in other kidney weight parameters (absolute and relative to brain weight), and no correlative changes in serum chemistry, urinalysis, or histopathology suggestive of renal toxicity. Thus, higher kidney weights relative to body weight in the 10 mg/kg/day group males and females and the 100 mg/kg/day group females were not considered to be adverse by the registrant.

There were no test substance-related macroscopic findings noted at the scheduled necropsies. Macroscopic findings of uncertain pathogenesis were noted for the 1000 mg/kg/day group female (no. 7323) euthanized in extremis on study day 8 and consisted of red areas in the stomach, urinary bladder, and thymus.

In addition to the microscopic changes observed in the 1000 mg/kg/day group females found dead or euthanized in extremis, one 1000 mg/kg/day group female (animal no. 7279) had minimal renal tubular necrosis and regeneration at the study week 13 primary necropsy.

Minimal hepatocellular hypertrophy was observed in the liver of some males in the 10 and 100 mg/kg/day groups and some females in the 1000 mg/kg/day group at the primary necropsy (see Table A10). Hepatocellular hypertrophy was associated with increased eosinophilic granularity of the hepatocyte cytoplasm consistent with peroxisome proliferation. Hypertrophy was not associated with microscopic changes indicative of liver injury (such as degeneration or necrosis) or with changes in serum chemistry indicative of liver injury, nor was hypertrophy observed in animals at the recovery necropsy.

Table A9. Test Substance-Related Organ Weight Changes.

Parameter	Direction and magnitude of change	Dosage level (mg/kg/day)	Sex	Necropsy
Kidney				
Absolute	↑10.6%*	100	M	Primary
Relative to body weight	↑12.9%*, 16.2%**	10, 100	M	Primary
Relative to brain weight	↑11.6%*	100	M	Primary
Absolute	↑10.8%**	100	M	Recovery
Relative to body weight	↑11.5%**	100	M	Recovery
Relative to brain weight	↑9.4%**	100	M	Recovery
Kidney				
Absolute	↑18.3%**	1000	F	Primary
Relative to body weight	↑9.3%*, 9.5%*, 23%**	10, 100, 1000	F	Primary
Relative to brain weight	↑17.9%**	1000	F	Primary
Liver				
Absolute	↑22.8%*, 59.4%**	10, 100	M	Primary
Relative to body weight	↑30.9%***, 67.0%**	10, 100	M	Primary
Relative to brain weight	↑25.5%***, 61.2%**	10, 100	M	Primary
Relative to body weight	↑10.6%**	100	M	Recovery
Liver				
Absolute	↑77.3%**	1000	F	Primary
Relative to body weight	↑84.6%**	1000	F	Primary
Relative to brain weight	↑76.7%**	1000	F	Primary
Absolute	↑18.5%*	1000	F	Recovery
Relative to body weight	↑14.6%**	1000	F	Recovery
Relative to brain weight	↑17.6%*	1000	F	Recovery
* = Significantly different from the control group at 0.05 using Dunnett's test				
** = Significantly different from the control group at 0.01 using Dunnett's test				

Table A10. Incidence of Hepatocellular Hypertrophy at the Primary Necropsy.

Dosage Level (mg/kg/day)	Males				Females			
	0	0.1	10	100	0	10	100	1000
Liver ^a	10	10	10	10	10	10	10	10
Hepatocellular hypertrophy Minimal	0	0	3	10	0	0	0	0

^a = Number of tissues examined from each group.

A NOAEL of 0.1 mg/kg bw/day was derived from this study based on decreased red blood cell parameters, cholesterol and increased A/G ratio, liver weight and hypertrophy and kidney weight at the next higher dose level of 10 mg/kg bw/day.

In a 2-year oral exposure study according to OECD TG 453, rats (n=80) were dosed by gavage with 0.1, 1, or 50 mg/kg bw/day for up to 104 weeks (male rats) or with 1, 50, or 500 mg/kg bw/day for up to 101 weeks (female rats). Interim section was performed on 10 animals per dose and sex after one year (Rae et al, 2015).

Exposure to FRD-902 (purity 84%) did not affect survival. A single test article-related cause of death/moribundity was inflammation/necrosis of the kidneys which occurred in seven of the 500 mg/kg/day females and was characterized by papillary necrosis. In males the most common causes of death/moribundity were pituitary tumours and undetermined. In females the most common causes of death/moribundity were mammary tumour and pituitary tumour. Females were terminated during Week 101, prior to scheduled termination, due to low survival in all female dose groups, especially control and 50 mg/kg/day groups. However, this did not impact the study as this was approximately 2 years of test article exposure. Even though survival among all female groups was low there were no statistically significant differences and survival was comparable among all groups. There were no test article-related clinical observations.

Mean body weight in 50 mg/kg/day males was statistically significantly below control over most of the first year, although mean body weight was only 4% below control in males at Week 52 (not statistically significant), and exceeded the control value at termination. Mean body weight gain in this group was 6% below control in males over Weeks 1 to 52 and exceeded the control value over the two year period. Based on the small magnitude of the changes, the effect among males at 50 mg/kg/day was not considered adverse. Exposure to 500 mg/kg/day of the test substance produced adverse reductions in body weight and body weight gain in females. In this group, statistically significantly lower mean body weight was observed from weeks 30 through 86. Mean body weight was 13% below control at Week 52, and mean body weight gain was 20% below controls over Weeks 1 to 52 (both statistically significant). Mean final body weight (week 100) and overall body weight gain (Weeks 1-100) were comparable to the control value. However, these body weight changes were considered adverse at this dose based on the difference during the first year on study.

There were no adverse test article-related effects on food consumption in either sex or in food efficiency in males at any dose. Adverse effects on food efficiency were observed in 500 mg/kg/day females. In this group, food efficiency was 23% below control (statistically significant) over the first year and 11% below control (statistically significant) overall (Weeks 1-100). Lower mean food efficiency was noted over the first year in males at 50 mg/kg/day. However, overall (Weeks 1-104) food efficiency was comparable to controls. No effects were noted in any other dose group. No test article-related findings were noted in the interim or terminal ophthalmoscopic examination.

At the 3, 6, and 12 month intervals there were mild decreases in red cell mass (erythrocytes, haemoglobin, and hematocrit in females receiving 500 mg/kg/day. Effects were mild in females (up to 28% less than control) and were not associated with any test article-related effects on erythrocyte morphology. Appropriate increases in reticulocytes (106% above respective) occurred in response to the decreases in red cell mass. The increases in reticulocytes were associated with expected decreases in MCHC and increases MCV. This collection of findings is suggestive of red cell loss or haemolysis although the exact mechanisms involved are unknown. Statistically significant decreases in red cell mass were also present in males receiving 50 mg/kg/day at the 3- and 6-month interval. However, the decreases were small (-9 to -7%) and did induce a non-statistically significant increase in reticulocytes. In addition, red mass changes were transient— at the 12 month interval there were no statistically significant changes in any red cell mass parameter, and values in individual animals in the 50 mg/kg/day group were similar to controls. Therefore, the red cell mass changes in 50 mg/kg/day males were considered to be test article-related but non-adverse by the registrant. Bilirubin levels were statistically significant reduced in females at the mid (-21 to -31%) and high dose groups (-33 to -47%) at almost all intervals.

At the 12-month interval in males receiving 50 mg/kg/day, there were mild increases relative to controls in enzymes indicative of liver injury including alkaline phosphatase, ALT, AST and sorbitol dehydrogenase (sorbitol dehydrogenase and AST not statistically significant). These enzyme changes correlated with microscopic findings of minimal cystic degeneration and minimal to mild focal necrosis in the liver of males at 50 mg/kg/day. Therefore, these enzymes changes were considered test article-related and adverse. Minimal but statistically significant increases in alkaline phosphatase were also present at the 3- and 6-month intervals in the 50 mg/kg/day male group. At these intervals, increases in alkaline phosphatase were less than those present at 12 months and were not associated with statistically significant changes in other enzymes indicative of hepatic or hepatobiliary injury. Therefore, the changes in alkaline phosphatase in the 50 mg/kg/day male group at the 3 and 6 month intervals may be due in part or in whole to test article-related enzyme induction, as the test article was previously shown to produce an increase in total P450 enzyme activity in male rats at 30 mg/kg/day. There were no test article-related changes in liver enzymes in males receiving 1 or 0.1 mg/kg/day or in females at any of the dose levels tested (up to 500 mg/kg/day).

Serum Proteins: Minimal, statistically significant increases in albumin were present in males receiving 50 mg/kg/day at all intervals (up to 16% above controls) and in females receiving 500 mg/kg/day at the 3-month interval (10% above controls). In addition, statistically significant decreases (of up to 17% below control) in globulin were present in females at 500 mg/kg/day at all intervals (an associated decrease in total protein was also present in this group at the 6-month interval). No statistically significant decreases in globulin were present in males at any dose or interval except for males at 50 mg/kg bw/day after 3-months, small decreases in individual values for these parameters in individual animals in the 50 mg/kg/day male group may have been test article-related. The changes in albumin and globulin in the high-dose male (+18 to +28%) and female groups (+20 to +23%) also resulted in statistically significant increases in albumin/globulin ratio in these groups at all intervals. The test article is a peroxisome proliferator, and the pattern of change in serum proteins observed in high dose males and females—lower globulin and higher albumin—is a well-established response to PPAR α activation. Peroxisome proliferators are anti-inflammatory, producing decreases in acute phase proteins (which contribute to the globulin fraction), and increases in negative acute phase protein (albumin). However, no adverse biological outcomes have been associated with such changes in these serum proteins according to the registrant. Therefore, these changes in serum proteins in high dose males and females were considered test article-related although they were not considered biologically relevant by the registrant based on their small magnitude and lack of association with known adverse outcomes. In addition to the serum protein changes noted above, minimal, statistically significant increases in albumin/globulin ratio were present in the 1 mg/kg/day males (+16%) and 50 mg/kg/day females (+9%) at all intervals. Also, in some individual animals in these groups, albumin tended to be higher and globulin lower than controls. However, group mean albumin and globulin in these groups were not statistically different from controls (with the exception of elevated albumin in the 1 mg/kg/day male group at 12 months and decreased globulin in the 50 mg/kg/day female group at 6 months), and differences from control group means for both albumin and globulin were $\leq 8\%$ at all intervals. Therefore, the statistically significant changes in albumin/globulin ratio in these groups were also considered by the registrant to be test article-related but non-adverse based on the minimal nature of the changes. However, the changes in albumin and albumin/globulin ratio are indicative of effects on the acute phase response of the immune system. These effects were also observed with other PPAR- α inducers, occurs in humans and is secondary to binding to the PPAR- α receptor (Gervois et al, 2004). Therefore, these effects are considered adverse by the RIVM.

Phosphorus was statistically higher than control in the 500 mg/kg/day female group at the 12-month interval. The relationship to treatment for this difference is uncertain; however values in individual rats in this group were similar to controls except for one animal, and there were no statistically significant changes in phosphorus in any treated group at any other time point. Therefore, based on the minimal nature of these changes, they were not considered to be adverse. Phosphorus was statistically higher in the 0.1 at the 3-month interval and 50 mg/kg male groups at the 3 and 6-months interval and non-significantly after 12-

months. These differences at 0.1 mg/kg bw/day were considered to be unrelated to test article administration since they did not occur in a dose-related manner and there were no statistically significant differences in phosphorus in any treated group relative to control at the 6- and 12- month intervals. Calcium was statistically higher in the 50 mg/kg/day males at the 12-month interval. One fraction of serum calcium exists as "bound" to albumin, and increases in albumin are necessarily associated with physiologically appropriate increases in calcium. Changes in bound calcium have no effect on unbound ("ionized") calcium, which is the physiologically active form of calcium. Therefore, the increase in calcium in the 50 mg/kg/day male group at 12 months was considered to be secondary to albumin changes, physiologically irrelevant, and thus non-adverse. Urea nitrogen was statistically higher than the respective control in the 50 mg/kg/day male group at the 3 and 6-month interval. These differences were not consistent across time, and there were no correlative changes in related clinical chemistry parameters or with microscopic changes in the kidneys. Chloride was statistically higher than control in females at 1 and 500 mg/kg/day (but not at 50 mg/kg/day) at the 6-month interval. These differences were not considered to be test article-related as they very slight (only 2% above control), did not occur in a dose-related manner, and were not associated with changes in chloride at any other interval.

In females receiving 500 mg/kg/day, minimal, statistically significant increases in urine volume and pH and decreases in urine specific gravity-suggestive of a minimal diuresis-were present at both the 6- and 12-month intervals. Although minimal and not associated with changes in kidney-related chemistry parameters (e.g., urea nitrogen, creatinine), these changes may be correlative to increased incidences and severity of chronic progressive nephropathy observed microscopically in this dose group at the 1-year interim sacrifice.

Urine pH was increased and urine volume after 12-months decreased in males at all dose levels. These changes are of uncertain relationship to administration of the test article based on the lack of a clear dose response across the affected groups. Based on the lack of any correlative findings suggestive of an effect on the urogenital system, the changes were considered nonadverse. In addition, no such effects were observed in males in the 90-day study up to 100 mg/kg bw/day.

Interim: Test article-related organ weight changes were limited to the high dose groups. Increased liver weights occurred in males at 50 mg/kg/day and in female rats at 500 mg/kg/day. In males, the increase was small and only the mean liver relative to body weight was statistically significantly increased (14.53% above control). In females, the liver weight increase was larger (mean liver relative to body weight was 66.75% above control) and all parameters (absolute and relative to both brain and body weight) were statistically significantly increased. The liver weight changes in the affected male and female groups were associated with microscopic changes in the liver (discussed below). Mean final body weight at the interim necropsy was 19.51% less than control in the 500 mg/kg/day females. As a result of this decrement in mean final body weight, the brain, kidney, and thyroid/parathyroid relative to body weight were statistically significantly increased. Aside

from a slight increase in severity of chronic progressive nephropathy in the kidneys, there were no microscopic changes in these organs associated with the increased weights, and mean absolute weights were not increased. Thus, these changes were considered secondary to the body weight decrement at 500 mg/kg/day. Additionally, mean absolute and relative to brain weights of the spleen in the 500 mg/kg/day females were statistically significantly lower than controls. These differences were not considered test article-related by the registrant, as there were no microscopic changes in the spleen in either sex.

Terminal: No test article-related or statistically significant organ weight changes occurred in males. In females, the only test article-related effect on organ weights was an increase in liver and kidney weights at 500 mg/kg/day. Mean absolute and relative to both body and brain weights were increased compared to control, with mean liver relative to body weight 41.61% greater than control. There were several test article-related microscopic changes to account for the increased weights, as described below. Absolute and relative to bodyweight kidney weights were increased and related to microscopic changes.

Interim: A test article-related macroscopic observation, "irregular surface" of the kidneys, was noted in the kidneys of one 500 mg/kg/day (high dose) female. This observation correlated with mild chronic progressive nephropathy in this animal and was indicative of a slight increase in severity of chronic progressive nephropathy in the 500 mg/kg/day female group at one year.

Terminal: No test article-related macroscopic observations were noted in males. In females, test article-related macroscopic observations were noted in the kidneys and liver. In the kidneys, "irregular surface" was noted in 16 of 70 animals at 500 mg/kg/day (not present in controls or any of the lower dose groups), while in the liver, "tan focus/foci" was noted in 1, 1, 1, and 8 of 70 animals each at 0, 1, 50, and 500 mg/kg/day, respectively, and "mass/nodule" was noted in 14 of 70 animals at 500 mg/kg/day (not present in controls or any of the lower dose groups). These macroscopic observations were correlative to test article-related microscopic findings described below.

Interim: Test article-related microscopic findings were noted in the liver of both male and female rats, and in the kidneys of females, in the high-dose groups (50 and 500 mg/kg/day for males and females, respectively). In males, there was a slight increase in minimal focal cystic degeneration of the liver (0, 0, 0, and 3 at 0, 0.1, 1, and 50 mg/kg/day, respectively). This finding was more pronounced in the terminal portion of the study. Also in males, there was a slight increase in minimal to mild focal necrosis of the liver (1, 1, 0, and 5 at 0, 0.1, 1, and 50 mg/kg/day, respectively). In females, the only microscopic finding in the liver was centrilobular hypertrophy, which occurred in all 10 of the 500 mg/kg/day females. This change was of minimal or mild severity and was characterized primarily by a slight increase in size of centrilobular hepatocytes with increased red granularity to the cytoplasm and is consistent with peroxisome proliferation. Also in females, there was a very slight increase in incidence and severity of chronic progressive nephropathy in the kidneys at 500 mg/kg/day. This

change was characterized by foci of basophilic tubules, some with thickening of basement membranes. In the 500 mg/kg/day group, most incidences were of mild severity, while in the other groups, including controls, the incidences were primarily of minimal severity, although in a single control female the incidence was of moderate severity. In males, there was a single interstitial cell adenoma of the testes at 50 mg/kg/day; incidences of interstitial cell hyperplasia were 1, 0, 0, and 3 at 0, 0.1, 1, and 50 mg/kg/day. The incidences of these changes in treated groups were not statistically different from controls (historical data for rats of this age were not available). Proliferative interstitial cell lesions are discussed in more detail under microscopic findings for the terminal sacrifice. All other microscopic findings were considered incidental, and typical of those seen in rats of this strain and age.

Terminal: Test article-related non-neoplastic microscopic changes were observed in the liver and adrenal of males and in the liver, kidneys, nonglandular stomach (limiting ridge), and tongue of females at the highest doses tested, 50 mg/kg/day in males and 500 mg/kg/day in females. Focal vacuolation of the adrenal in males was reduced at all dose levels compared to controls but showed no dose response relation. Therefore, this effect was not considered substance related. In the liver of males at 50 mg/kg/day there were statistically significantly increased incidences of focal cystic degeneration, centrilobular hepatocellular hypertrophy, and centrilobular hepatocellular necrosis. Periportal liver vacuolation was reduced. Cystic degeneration was characterized by the presence of multilocular cystic spaces containing finely granular or flocculent material without endothelial or epithelial cells lining the spaces. Centrilobular hypertrophy, morphologically consistent with peroxisome proliferation, was characterized by hepatocytes with red granular cytoplasm sometimes containing small amounts of pigment morphologically compatible with lipofuscin. Centrilobular hepatocellular necrosis was typically of the coagulative type with strongly eosinophilic-staining cytoplasm and pyknotic nuclei. Test article-related findings in the liver of females at 500 mg/kg/day were similar to those noted in males at 50 mg/kg/day, and also included low incidences of panlobular hepatocellular hypertrophy and individual cell hepatocellular necrosis. Panlobular hepatocellular hypertrophy was characterized by enlargement of hepatocytes (as described above for centrilobular hypertrophy) throughout the entire liver. Individual cell necrosis was characterized by the presence of scattered single hepatocytes with features characteristic of apoptosis. Liver periportal vacuolation was reduced at the highest dose in females.

Statistically significantly increased microscopic findings in the kidneys of females at 500 mg/kg/day included tubular dilatation, oedema of the renal papilla, transitional cell hyperplasia in the renal pelvis, tubular mineralization, renal papillary necrosis, and chronic progressive nephropathy. Tubular dilatation frequently occurred in an ascending pattern extending from the papilla to the outer cortex, while at other times it was more prominent in the papilla. Oedema of the papilla was characterized by increased rarefaction or myxomatous change in the papillary interstitium, sometimes with polypoid protrusions from the lateral surface of the papilla. The oedema and tubular dilatation were often associated with hyperplasia of the transitional cell epithelium lining

the papilla and pelvis. In some animals, necrosis of the tip of the papilla was present. In some 500 mg/kg/day females with the renal papillary changes, lesions diagnosed as chronic progressive nephropathy (CPN) were comprised of dilated tubules (often in an ascending pattern as described above), mononuclear cell infiltrates, and basophilic tubules, but with less thickening of tubular basement membranes than typically seen in CPN. In these animals, the constellation of lesions diagnosed as CPN may be more representative of retrograde nephropathy, rather than typical CPN.

The nonglandular stomach (limiting ridge only) and the tongue had statistically significantly increased incidences of hyperplasia of squamous epithelium at 500 mg/kg/day. In the tongue, subacute/chronic inflammation occurred in association with squamous epithelial cell hyperplasia. There is no data describing incidence of epithelial hyperplasia of the limiting ridge of the nonglandular stomach in the historical control database for 2 year studies. The incidence of squamous cell hyperplasia of the tongue at 500 mg/kg/day (18.6%) exceeds the historical control range of 0-3.3%. There was also a single incidence of squamous cell carcinoma (1.4%) in the tongue of females at 500 mg/kg/day. This is well within the historical control range of 0-1.7% and the finding of a single such tumour was not considered a direct result of test article administration.

A statistically significant increase in the incidence of alveolar histiocytosis was present in females at 500 mg/kg/day. The incidences were 22, 20, 21, 42 (61%) at 0, 1, 50, and 500 mg/kg/day, respectively. The incidence at 500 mg/kg/day was statistically significant by both the Fisher Exact test and the Cochran-Armitage trend test and is at the upper end of the historical control range of 9.2-61.7%. The increased incidence of this common background finding may be secondary to aspiration of dosing formulation at this high concentration; however, a definitive mechanism for this increase could not be determined. A slight but statistically higher (by the Cochran-Armitage Trend test) incidence of pancreatic acinar cell hyperplasia occurred in females at 50 and 500 mg/kg/day; incidences were 0, 2, 5, 5 (7.1%) at 0, 1, 50, and 500 mg/kg/day, respectively. The incidences of acinar cell hyperplasia at the two highest doses slightly exceeded the historical control range of 0-4.6%, but were not significant by the Fisher Exact test and were not associated with pancreatic acinar cell tumours. In addition, acinar cell hyperplasia did not occur in a clear dose response manner, as incidences in the 50 and 500 mg/kg/day groups were the same despite the order of magnitude difference in dose. In contrast, all other test article-related changes observed at 500 mg/kg/day occurred with a clear dose response. Therefore, the slight increase in acinar cell hyperplasia in the 50 and 500 mg/kg/day females was considered by the registrant most likely spurious and not test article-related. A statistically significant increase (by both the Fisher Exact test and the Cochran-Armitage trend test) in the incidence of alopecia/hypotrichosis was present in females at 500 mg/kg/day. The incidences were 1/70, 2/48, 5/55, and 9/70 (12.9%). However, the relevance of alopecia/hypotrichosis is more appropriately made by interpretation of the incidence of this finding in the clinical observations of the study

rather than the microscopic observations. Therefore, for microscopic purposes, this was not considered at potential target organ.

Finally, incidences of cataract of the lens of the eye, pelvic mineralization of the kidney, and angiectasis of the liver were statistically significantly increased. Cataract of the eye and angiectasis of the liver were statistically significantly increased by the Cochran-Armitage trend test at 500 mg/kg/day while pelvic mineralization of the kidney was statistically significantly increased by the Cochran-Armitage trend test and Fisher's exact test at 500 mg/kg/day, and Fisher's exact test at 1 mg/kg/day. Incidences of cataract of the eye were 0/69, 0/48, 0/55, and 3/70 (4.29%) at 0, 1, 50, and 500 mg/kg/day, respectively. The historical control range for cataract is 0 to 10.8%. Incidences of pelvic mineralization of the kidney were 52/70, 63/70, 58/70, and 63/70 (90.0%) at 0, 1, 50, and 500 mg/kg/day, respectively. The historical control range is 45.0 to 87.7% (note: two studies in the historical control database with an incidence of 0/60 reflect that this change was simply not tracked as pelvic mineralization in the studies). Incidences of angiectasis of the liver were 1/70, 0/70, 3/70, and 5/70 (7.14%) at 0, 1, 50, and 500 mg/kg/day, respectively. The historical control range is 0 to 10.0%. For each of the changes, the incidence was well within the historical control range, except pelvic mineralization, which is a very common background finding, only slightly exceeded the historical control range. Thus, these changes were not considered test article-related.

This study was used as a key study in the REACH registration dossier for repeated dose toxicity and carcinogenicity. A NOAEL of 1 mg/kg bw/day for male rats was established by the registrant based on liver effects and equivocal increases in pancreatic and Leydig cell tumours. For female rats, a NOAEL of 50 mg/kg bw/day was established by the registrant, based on reductions in body weight and body weight gain, mild decrease in red cell mass, effects on the liver, kidneys, nonglandular stomach and tongue, and increase in liver tumours. The RIVM derives a NOAEL of 0.1 mg/kg bw/day based on an increase in A/G ratio in males at the next higher dose level of 1 mg/kg bw/day.

A1.9 Mode of action

In view of the RIVM, the observed effects with FRD-902 including increased beta-oxidation, liver hypertrophy, reduction in serum cholesterol, increased albumin / globulin ratio and observed tumour types are typical for peroxisome proliferators. Peroxisome proliferators act mainly by binding to the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α). However, no direct information on the interaction of FRD-902 with PPAR- α is available. A large volume of information on this interaction is available for the structural analogue PFOA which induces comparable effects in repeated dose toxicity studies and carcinogenicity studies. The results indicate that substances like PFOA and therefore possible also FRD-902 can interact also with other nuclear receptors. According to published reviews, the human relevance of the hepatic and carcinogenic effects of PFOA cannot be excluded (EFSA, 2008) (US-EPA, 2016) (RAC, 2011) (IARC, 2016). Therefore, the observed effects with FRD-902 are also considered relevant for humans.

Annex 2. Human health toxicity E1

Kinetics

Three male rats (CrL:CD(SD), 6-8 weeks old) were orally exposed (gavage in water) once to 20 mg E1/kg bw. The concentration of E1 in urine collected at several time points after exposure was determined using GC/MS. The E1 concentration in urine was below the LOD of 0.04 ug/mL or below the LOQ of 0.02 ug/mL in all animals at all time points (Anonymous, 2007). This is a very limited report. It is unclear how the rats were dosed as the stated concentration of 5 mg E1/ml water is above the water solubility of 7 mg/L.

Three male and three female rats (CrL:CD(SD), 7-12 weeks old) were orally exposed (gavage in water) once to 10 or 30 mg E1/kg bw. E1 was determined in blood samples at 14 time points after administration and once before administration and in liver and fat samples after necropsy. E1 plasma levels were below the LOQ (LOQ level not stated) at all time points. Also all liver samples were below the unstated LOQ. Some fat samples appeared to contain low concentration of E1. The results (not stated) were not proportional with dose or consistent within or across the sexes. The spectrum of the analyte could not be confirmed (Anonymous, 2008). This is a very limited report lacking details on the LOQs and the measured concentrations.

In an in vitro test on metabolism using male rat S9 no metabolism and difference between active and heat treated S9 was observed indicating absence of metabolism. This study was not provided but is available upon request.

Acute Toxicity

In an acute oral toxicity study a single male rat was exposed to 7500, 11000, 17000 or 25000 mg/kg bw E1 by gavage. The rats were observed for 14 days after which liver weight was determined and liver histopathology performed. No mortality occurred but some limited toxic signs were observed. No effects upon final body weight, liver weight or liver pathology was observed (Anonymous, 1967a). This is a very limited report of a study using only a single animal per dose whereas normally several rats per dose levels are required to estimate the LD₅₀.

Rabbits dose dermally with 25000 or 37500 mg/kg bw E1 did not display mortality or systemic histopathological effects. Slight CNS effects occurred during exposure. Local irritation in the form of reversible erythema was observed. This study was not provided but is available upon request.

In an acute inhalation toxicity study groups of 4 male rats (Chr-CD) were exposed whole body for 4 hours to E1 at nominal concentrations of 5000, 15000 or 30000 ppm as a vapour. The rats were observed for 14 days after which the relative liver weight and lung pathology was determined. No mortality was observed. Clinical signs of toxicity exhibited during exposure were mild lacrimation, red ears, inactivity and deep respiration at the highest concentration with lesser effects at lower

concentrations. There was no effect on relative liver weight. Mild irregular lung congestion was observed at the two highest concentrations at 14 days after the exposure (Anonymous, 1965). The study report was very limited.

In an acute inhalation toxicity study groups of 6 male rats (Chr-CD) were exposed whole body for 4 hours to E1 at nominal concentrations of 5870, 13130 or 23540, 62226 or 195114 ppm as a vapour. Some of the tested batches of E1 contained a mixture of n-propyl and isopropyl isomers. At E1 concentrations above 100000 ppm, additional oxygen was supplied to enrich the air. The post exposure period was not stated. No mortality occurred. Several clinical effects were observed during exposure including tremor and convulsions but not after exposure. The clinical effects indicate respiratory irritation and possible effects on the central nervous system (Anonymous, 1967b).

In an acute inhalation toxicity study groups of 6 male rats (Chr-CD) were exposed whole body for 4 hours to E1 at nominal concentrations of 396800 or 576000 ppm as a vapour. Additional oxygen was supplied to enrich the air up to 20% oxygen. Gross and histopathological examination was performed on day 1,2 and 7 of exposure on 2 rats per dose. No mortality occurred. Several clinical effects were observed during exposure including tremor but not after exposure. The clinical effects indicate respiratory irritation and possible effects on the central nervous system. No histopathological changes were observed in a range of tissues including liver and lungs (Anonymous, 1968).

An additional acute inhalation study in dogs challenged with epinephrine resulted in a NOAEC of 100000 ppm and a LOAEC of 200000 ppm. This study was not provided but is available upon request.

Repeated dose toxicity

In a two-week repeated dose inhalation study, groups of 10 male rats (CrL:CD®BR) were exposed whole body during 10 days for 6 hours a day to nominal concentrations of 0, 5000, 25000 or 175000 ppm E1 as a vapour. Additional oxygen was supplied at the highest dose level to ensure an oxygen content of at least 19%. The test atmosphere was produced by evaporation of E1 and resulted in mean analytical concentrations within 1% of the target concentration. Necropsy was performed on 5 rats per group directly after the last exposure whereas the other 5 rats were sacrificed 2 weeks after the last exposure. The determined parameters included body weights, clinical effects, hematology, clinical chemistry, urine analyses and macroscopic and microscopic pathology. In addition, micronuclei were determined as described below.

The mean analytical concentration was within 1% of the nominal concentration. No mortality or effects on body weight were observed. There were no changes in hematology, clinical chemistry, organ weights and urine analyses. A compound-related increase in the hyaline droplets within kidney tubules of 3 out of 5 rats exposed to 175000 ppm was observed microscopically. This observation in the kidney was minimal in severity, unaccompanied by cell necrosis, and judged not to be biologically or toxicologically significant by the authors. A lack of response to an alerting stimulus and occasional tremors was observed

during exposure at the highest concentration. The NOAEC is determined at 25000 ppm. The absence of an increase in fluorine in urine compared to controls indicates the absence of metabolism resulting in the release of fluorine from E1 (Anonymous, 1995).

Mutagenicity

In an in vitro study on the mutagenicity of E1 in *Salmonella typhimurium* (Ames test, OECD 471) using strains TA100, TA1535, TA97 and TA98 with and without exogenous metabolic activation, no increase in reverse mutations was observed at dose levels up to 5000 ug/plate (Anonymous, 1994). However, considering the low water solubility of the substance and the high vapour pressure of the substance it is deemed likely that most E1 evaporated from the plates during incubation at 37°C, as taping of the plates to reduce evaporation is not mentioned. Therefore, this study cannot be used to demonstrate the absence of a mutagenic potential.

In an additional bacterial reverse mutation test of E1 in *Salmonella typhimurium* (Ames test, OECD 471) using strains TA100, TA1535, TA97 and TA98 and *Escherichia coli* using strain WP2 uvrA⁻ with and without exogenous metabolic activation, no increase in reverse mutations was observed at dose levels up to 5000 ug/plate (Anonymous, 2009). Pre-incubation was performed using ice cold E1 in acetone in sealed test tubes and plates were sealed with a vinyl sack per concentration and experimental condition to minimise evaporation. The study was negative.

In an in vitro test for chromosome aberrations in human lymphocytes, E1 was stated to be negative with and without metabolic activation. However, considering the low water solubility and the high vapour pressure it is deemed likely that E1 evaporated from the culture vessel during incubation. Therefore, this study cannot be used to demonstrate the absence of a mutagenic potential. This study was not provided but is available upon request.

An in vivo micronucleus test was performed as part of a two week inhalation study as described above. An additional group containing 5 male rats exposed by IP injection to cyclophosphamide 24 hours before necropsy was included as positive control. Directly after the last exposure, bone marrow smears were prepared. Two thousand PCEs per animal were evaluated for micronuclei after staining with acridine orange. In addition, the PCE/NCE ratio was determined. No increase in micronuclei or change in the PCE/NCE ratio was observed except for the positive control (Anonymous, 1995).

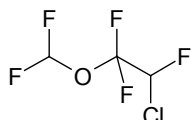
Read-across

Read-across from FRD-902 to E1 is not justified because of the differences in chemical-physical properties (solid versus liquid with high vapour pressure, acid or salt versus neutral, more lipophilic substance). In addition, the available toxicological data indicate that E1 is less toxic than FRD-902. For example the acute oral LD50 of FRD-902 was 1750 mg/kg bw in male rats. This is at least 10-times below the LD50 of E1 in male rats.

Several expert systems including 'Oncologic', 'OECD toolbox' and 'ISS' indicate that E1 is an alpha, beta-haloether or alpha haloether which could be direct-acting alkylating agents leading to mutagenicity and carcinogenicity. However, the alert is based on chloro-ethers, limited to monohalo methyl or ethyl ethers and probably less relevant for fluoro-ethers as the C-F bond is more stable and less relevant for di halo ethyl or methyl ethers. In addition, no in vivo mutagenicity was observed for the FRD-902, which also fulfils the alpha haloether alert, and the carcinogenicity was limited to an increased number of tumours typical for peroxisome proliferators in rats. This confirms the limited relevance of the alert for fluoro-ethers. Overall, the expert systems do not indicate a strong concern for mutagenicity or carcinogenicity. However, these systems are only designed to detect (sub) structures that could result in a specified effect but not for identifying the absence of effects. Therefore, mutagenic and carcinogenic properties cannot be excluded based on read-across.

Read-across based on structural analogues as identified using the OECD QSAR toolbox indicates limited toxicity after repeated dose inhalation exposure. Two fluorinated ethers were identified as the closest analogues and are shown below. However, both contain one chlorine atom instead of only fluor atoms. As the bond between fluor and carbon is stronger than between chlorine and carbon, the reactivity and toxicity is expected to be lower for the fluorinated compound. Therefore, these analogues have some benefit for the assessment of E1.

1. Enflurane

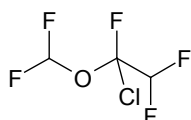


CAS: 13838-16-9 EINECS: 237-553-4

Name: Enflurane; ethane, 2-chloro-1-(difluoromethoxy)-1,1,2-trifluoro-

Enflurane is an inhalation anaesthetic used for narcosis in concentrations of 5000 to 15000 ppm. A MAK value of 20 ppm (150 mg/m³) is available (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb1383816e0009/full>). The kinetic data show limited metabolism.

2. Isoflurane



CAS: 26675-46-7 EINECS: 247-897-7

Name: Isoflurane; 2-chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluoroethane.

Isoflurane is an inhalation anaesthetic used for narcosis in concentrations of 12000 or 23000 ppm. No MAK was derived because the available database was inadequate (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb2667546e0007/full>). The NOEL from chronic studies in mice was 1000 ppm (7470 mg/m³) and nervous system effects were observed in humans after brief exposures to 1150 ppm.

In addition, information on fluorinated compounds was collected from the RepDose database (Fraunhofer). However, the available fluorinated alkanes did not contain ethers and no general conclusion on the repeated dose toxicity via inhalation could be determined as the NOEC values from these studies varied more than 1000 fold but all NOECs were above 50 ppm. Overall, the information on analogues indicates limited toxicity for E1.

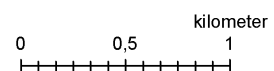
Annex 3. Calculated air concentrations FRD-903 based on the permitted emissions (in ng/m³)



calculated FRD-903 concentrations in air based on permitted emissions for 2014 ● Stack

calculated average concentration in a gridcell

- 15 - 73 ng/m³
- > 73 ng/m³ (derived exposure limit)



propane-2-ol

Créé le 21/11/03

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	67-63-0
EINECS	200-661-7
SANDRE	2585
Formule chimique	C3H8O
PBT	non listé
Perturbateur endocrinien	non listé
Classification environnementale	NCE

propane-2-ol

Classification (suite)

- R11
- R36
- R67
- S2
- S7
- S16
- S24/25
- S26
- F
- Xi

26th ATP.

Réglementations ou programmes

- [SIAR published](#)
- [SIDS](#)



F - Facilement inflammable



Xi - Irritant

INERIS

maîtriser le risque |
pour un développement durable |

propane-2-ol

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	1			Poisson (eau douce) -valeur calculée	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
Constante de Henry (Pa.m3/mol)	0.76			Calculée	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
Densité	0.78				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
Hydrolyse (T1/2 en j)				Pas d'hydrolyse attendue	

propane-2-ol

Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	1.07			Calculé	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	0.05			Mesurée à 25°C	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	0.05	expérimentation	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Poids moléculaire (g/mol)	60				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)

propane-2-ol

Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	0.75			Valeur minimale	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	1.04			Valeur maximale	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
Photolyse (T1/2 en j)				Pas de photolyse attendue	
Pression de vapeur (Pa)	4300			à 20°C	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)

propane-2-ol

Température de fusion (°C)	-90				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
Solubilité dans l'eau (mg/L)				Soluble à 20°C	
Biodégradabilité	facilement biodégradable	facilement biodégradable	facilement biodégradable	Soluble à 20°C	

propane-2-ol

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VLE (ppm)	400		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France
VLE (mg/m ³)	980		INRS (2008) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France

Fiche des seuils de toxicité aiguë

propane-2-ol

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[INRS](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

propane-2-ol

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)	9640	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
CL/CE50 algue (mg/L)	1800	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
CL/CE50 invertébré (mg/L)	>10000	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)		
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)	30	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)

propane-2-ol

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)		
CL/CE50 algue (mg/L)		
CL/CE50 invertébré (mg/L)	1400	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)		
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		

propane-2-ol

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 plantes (mg/kg (pds sec))	2100	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for 2-Propanol / CAS n° 67-63-0 UNEP (2000)
CL/CE50 μ -organismes (mg/kg (pds sec))		
CL/CE50 invertébré (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 invertébré (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 plantes (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 μ -organismes (mg/kg (pds sec))		



propane-2-ol

Micro-organismes écotoxicologie

Valeurs seuils

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



propane-2-ol

Technico-économie



propane-2-ol

Accidentel



propane-2-ol

Autres informations

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 100,000 - 1,000,000 tonnes per annum](#)

butanone

Créé le 02/03/10

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	78-93-3
EINECS	
SANDRE	1514
Formule chimique	
PBT	
Perturbateur endocrinien	
Classification environnementale	-
Classification (suite)	
Réglementations ou programmes	- SIDS

butanone

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	3.162	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	4.51	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	0.29	calcul	non		USEtox TM Model USETOX (2011)

butanone

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VLE (mg/m ³)	900		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

butanone

VLE (ppm)	300		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (ppm)	200		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (mg/m3)	600		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

butanone

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

butanone

Base de données toxicologiques

[IRIS](#)

[INRS](#)

[ATSDR](#)

[OMS \(IPSC\)](#)



butanone

Ecotoxicologie



butanone

Technico-économie



butanone

Accidentel



butanone

Autres informations

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 100,000 - 1,000,000 tonnes per annum](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Intermediate/Type de soumission : Individual Submission/Bande de tonnage : Intermediate Use Only](#)

Méthanol

Créé le 13/10/05

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	67-56-1
EINECS	200-659-6
SANDRE	2052
Formule chimique	CH4O
PBT	non listé
Perturbateur endocrinien	non listé
Classification environnementale	NCE

Méthanol

Classification (suite)

- R11
 - R23/24/25
 - R39/23/24/25
 - S1/2
 - S7
 - S16
 - S36/37
 - S45
 - F
 - T
- 25th ATP.

Réglementations ou programmes

- [SIDS](#)
- [Arrêté du 31 janvier 2008 - Annexe II : polluants avec seuil de rejet dans l'eau](#)
- [Arrêté du 12 novembre 2009 \(substances soumises à redevance pour pollutions diffuses\)](#)



F - Facilement inflammable



T - Toxique

Méthanol

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF				La bioaccumulation ne devrait pas être un phénomène important pour cette substance.	
Bioaccumulation BCF	3.162	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Concentration de vapeur saturante (g/m3)	162			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)
Concentration de vapeur saturante (ppm)	121805			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)

Méthanol

Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	0.46				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP
Densité de la phase vapeur (air = 1)	1.11				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)
Densité	0.79				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP
Hydrolyse (T1/2 en j)				Stable	
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	1	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)

Méthanol

Limite d'explosivité inférieure (% dans l'air) (%)	6.7				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)
Limite d'explosivité supérieure (% dans l'air) (%)	36.5				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	-0.77	expérimentation	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	-0.74				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP
Poids moléculaire (g/mol)	32.04				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP

Méthanol

Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	18			Calculée	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP
Photolyse (T1/2 en j)				Le phénomène de photolyse n'est pas un processus de dégradation important	
Point éclair (coupelle fermée) (°C)	12				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)
Pression de vapeur (Pa)	12300			20°C	Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)
Température d'autoinflammation (°C)	464				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)
Température d'ébullition (°C)	64.5				Fiche résumé de seuil de toxicité aiguë - méthanol INERIS (2008)

Méthanol

Température de fusion (°C)	-97.8				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP
Solubilité dans l'eau (mg/L)				Soluble à 20°C	
Biodégradabilité	facilement biodégradable	facilement biodégradable	facilement biodégradable	Soluble à 20°C	

Méthanol

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
SEI mg/m3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SEI ppm	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SELS (SELS 5%) mg/m3	215143	99860	79259	69240	54956	43618	34619	17309
SELS (SELS 5%) ppm	164231	76229	60503	52855	41951	33296	26427	13213
SER mg/m3	17025	4978	1446	1119	559	279	140	69
SER ppm	12996	3800	1104	854	427	213	107	53
SPEL (SEL 1%) mg/m3	198044	91924	72960	63737	50588	40152	31868	15934
SPEL (SEL 1%) ppm	151179	70171	55695	48654	38617	30650	24327	12163

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
-----------	--------	-------------	-----------

Méthanol

VME (ppm)	200		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (mg/m3)	260		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

Fiche des seuils de toxicité aiguë

[Fiche résumé seuil de toxicité aiguë \(INERIS\)](#)

[Seuil de toxicité aiguë en situation accidentelle \(INERIS\)](#)

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

Méthanol

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[IRIS](#)

[INRS](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

Méthanol

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)	15400	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP
CL/CE50 algue (mg/L)	28440	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP
CL/CE50 invertébré (mg/L)	>10000	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)		

Méthanol

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Micro-organismes écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
TT (16h) Pseudomonas sp	6600 - test d'inhibition de la multiplication cellulaire	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Methanol / CAS n° 67-56-1, 45p. UNEP

Méthanol

Valeurs seuils

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



Méthanol

Technico-économie



Méthanol

Accidentel



Méthanol

Autres informations

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 10,000,000 - 100,000,000 tonnes per annum](#)

1-méthoxypropane-2-ol

Créé le 28/11/03

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	107-98-2
EINECS	203-539-1
SANDRE	5519
Formule chimique	C4H10O2
PBT	non
Perturbateur endocrinien	non listé
Classification environnementale	NCE
Classification (suite)	- R10 - S2 - S24 19th ATP.
Réglementations ou programmes	- règl. CE/793/93 (liste 4) - SIAR published - SIDS

1-méthoxypropane-2-ol

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	3.16			Valeur calculée, QSAR	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Constante de Henry (Pa.m3/mol)	0.12				R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Densité	0.92				R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB

1-méthoxypropane-2-ol

Hydrolyse (T1/2 en j)				Pas d'hydrolyse attendue en se basant sur la structure moléculaire	
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	5.7			Calculé avec QSAR	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Kpsed (L/kg)	0.28			Calculé à partir du Koc (TGD)	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Kpsoil (L/kg)	0.11			Calculé à partir du Koc (TGD)	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB

1-méthoxypropane-2-ol

Kpsusp (L/kg)	0.57			Calculé à partir du Koc (TGD)	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	-0.49				R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Poids moléculaire (g/mol)	90.1				R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	0.77			Valeur calculée à partir d'une constante de dégradation mesurée	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB

1-méthoxypropane-2-ol

Persistence eau douce (T1/2 en j)	15			Valeur par défaut, TGD	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Persistence eau marine (T1/2 en j)	50			Valeur par défaut, TGD	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Persistence sol (T1/2 en j)	30			Valeur par défaut, TGD	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Pression de vapeur (Pa)	1640			à 25°C	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB

1-méthoxypropane-2-ol

Température de fusion (°C)	-96				R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Solubilité dans l'eau (mg/L)	500000				R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
Biodégradabilité	facilement biodégradable	facilement biodégradable	facilement biodégradable		

1-méthoxypropane-2-ol

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VLE (mg/m ³)	375		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

1-méthoxypropane-2-ol

VLE (ppm)	100		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (ppm)	50		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (mg/m3)	188		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques



1-méthoxypropane-2-ol

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------



1-méthoxypropane-2-ol

Base de données toxicologiques

[IRIS](#)

[INRS](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

1-méthoxypropane-2-ol

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 invertébré (mg/L)	23300	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
CL/CE50 poisson (mg/L)	6812	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
CL/CE50 algue (mg/L)	>1000	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)		

1-méthoxypropane-2-ol

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 invertébré (mg/L)		
CL/CE50 poisson (mg/L)		
CL/CE50 algue (mg/L)		
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)		

1-méthoxypropane-2-ol

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 organisme benthique (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 organisme benthique (mg/kg (pds sec))		

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 invertébré (mg/kg (pds sec))		
CL/CE50 plantes (mg/kg (pds sec))		
CL/CE50 μ -organismes (mg/kg (pds sec))		

1-méthoxypropane-2-ol

NOEC/CE10 μ-organismes (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 invertébré (mg/kg (pds sec))		
NOEC/CE10 plantes (mg/kg (pds sec))		

Micro-organismes écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
NOEC boues activées d'une station d'épuration municipale	1000	R406_0511_env European Union Risk Assessment report for 1-Methoxypropan-2-ol / CAS n° 107-98-2, 4th priority list. ECB

1-méthoxypropane-2-ol

Valeurs seuils

Compartiment	Seuil	Méthode	F.ext	Valeur	Unité	Validation	Commentaire
Eau douce	PNEC chronique / AA-QSwater_eco	extrapolation	100	10	mg/L		Le facteur d'extrapolation utilisé tient compte du caractère narcotique non polaire de la substance.
Eau marine	PNEC chronique	extrapolation	1000	1	mg/L		
Sédiments	PNEC / QSed	equilibre de partage		9.04	mg/kg (poids sec)		
Sol	PNEC	equilibre de partage		2.18	mg/kg (poids sec)		
Station d'épuration	PNEC	extrapolation	10	100	mg/L		

1-méthoxypropane-2-ol

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------

1-méthoxypropane-2-ol

Technico-économie

[Ethers de glycol](#)

Synthèse extraite du site iREP de publication des émissions déclarées par les exploitants d'installations visées par l'arrêté du 31/01/2008 relatif au registre et à la déclaration annuelle des émissions polluantes et des déchets.

Année / Milieu	
	0



1-méthoxypropane-2-ol

Accidentel



1-méthoxypropane-2-ol

Autres informations

[Rapport d'évaluation des risques \(UE\), base ESIS de l'ECB](#)

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 100.000 - 1.000.000 tonnes per annum](#)

4-méthylpentane-2-one

Créé le 02/03/10

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	108-10-1
EINECS	
SANDRE	1508
Formule chimique	
PBT	
Perturbateur endocrinien	
Classification environnementale	-
Classification (suite)	
Réglementations ou programmes	- SIDS

4-méthylpentane-2-one

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	1.31	calcul	non		USEtox TM Model USETOX (2011)

4-méthylpentane-2-one

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Propriété	Valeur	Commentaire	Référence
VLE (mg/m ³)	208		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

4-méthylpentane-2-one

VLE (ppm)	50		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (ppm)	20		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques
VME (mg/m3)	83		JORF (2012) - Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

4-méthylpentane-2-one

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------



4-méthylpentane-2-one

Base de données toxicologiques

[IRIS](#)

[INRS](#)

[OMS \(IPSC\)](#)



4-méthylpentane-2-one

Ecotoxicologie



4-méthylpentane-2-one

Technico-économie



4-méthylpentane-2-one

Accidentel



4-méthylpentane-2-one

Autres informations

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 10,000 - 100,000 tonnes per annum](#)

propane-1,2-diol

Créé le 06/11/03

Mise à jour le 06/06/17

Informations générales

N° CAS	57-55-6
EINECS	200-338-0
SANDRE	3360
Formule chimique	C3H8O2
PBT	non listé
Perturbateur endocrinien	non listé
Classification environnementale	-
Classification (suite)	
Réglementations ou programmes	- SIAR published - SIDS

propane-1,2-diol

Propriétés physico-chimiques

Propriété	Valeur	Méthode	Validated	Commentaire	Référence
Bioaccumulation BCF	1.4			Calculé à partir du log de Kow - TGD	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
Densité	1.04				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (L/kg)	1	calcul	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)

propane-1,2-diol

Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	-0.78				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
Log du coefficient de partage octanol-eau (log Kow)	-0.92	expérimentation	non		S-EPA/SRC EPIsuite tool, v4.0 US EPA (2011)
Poids moléculaire (g/mol)	76.1				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
Oxydation radicaux OH (T1/2 en j)	0.42			Valeur calculée, la photooxydation ne represente pas une voie de dégradation importante dans l'air	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)

propane-1,2-diol

Pression de vapeur (Pa)	11			à 20°C	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
Température de fusion (°C)	-60				OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
Solubilité dans l'eau (mg/L)				Soluble à 25°C	
Biodégradabilité	facilement biodégradable	facilement biodégradable	facilement biodégradable	Soluble à 25°C	



propane-1,2-diol

Toxicologie

Seuil de toxicité en situation accidentelle

Propriété	1 mn	10 mn	20 mn	30 mn	60 mn	120 mn	240 mn	480 mn
-----------	------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------

Valeurs sanitaires

Fiche des seuils de toxicité aiguë

Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques

propane-1,2-diol

VTR à seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

VTR sans seuil

Voie et durée d'exposition	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
----------------------------	--------	-------	-------------	-----------

Base de données toxicologiques

[IRIS](#)

[INRS](#)

[ATSDR](#)

[OMS \(IPSC\)](#)

propane-1,2-diol

Ecotoxicologie

Eau douce écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)	46500	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
CL/CE50 algue (mg/L)	19000	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
CL/CE50 invertébré (mg/L)	18340	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		

propane-1,2-diol

NOEC/CE10 algue (mg/L)	15000	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
------------------------	-------	--

Eau marine écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
CL/CE50 poisson (mg/L)		
CL/CE50 algue (mg/L)	19100	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
CL/CE50 invertébré (mg/L)	18800	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)
NOEC/CE10 poisson (mg/L)		
NOEC/CE10 algue (mg/L)	<5300	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)

propane-1,2-diol

NOEC/CE10 invertébré (mg/L)		
--------------------------------	--	--

Sédiment écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Sol écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
-----------	--------	-----------

Micro-organismes écotoxicologie

Propriété	Valeur	Référence
NOEC <i>Pseudomonas putida</i>	20000	OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Propylene glycol / CAS n° 57-55-6, 25p. UNEP (2004)

propane-1,2-diol

Valeurs seuils

Compartiment	Seuil	Méthode	F.ext	Valeur	Unité	Validation	Commentaire
Eau douce	PNEC chronique / AA-QSwater_eco	extrapolation	1000	18.3	mg/L		PNEC proposée par l'INERIS. La valeur de la PNEC proposée dans le SIAR est de 183mg/L à partir de LC(invertébrés) de 18340mg/L avec un FE de 100.

Valeur Guide Environnementale (VGE)

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



propane-1,2-diol

NQE & MAC

Compartiment	Paramètre	Valeur	Unité	Commentaire	Référence
--------------	-----------	--------	-------	-------------	-----------



propane-1,2-diol

Technico-économie



propane-1,2-diol

Accidentel



propane-1,2-diol

Autres informations

[Pour information : Rapport SIDS \(OCDE\)](#)

[eChemPortal](#)

[ECHA-dossier enregistré/Type d'enregistrement : Full/Type de soumission : Joint Submission/Bande de tonnage : 100,000 - 1,000,000 tonnes per annum](#)