

La direction générale

Maisons-Alfort, le 19 janvier 2016

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

relatif à la demande d'autorisation d'emploi de l'acide 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridécafluorooctanesulfonique (n° CAS : 27619-97-2) et de son sel de potassium (n° CAS : 59587-38-1) pour la fabrication de matériaux organiques entrant au contact d'eau destinée 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 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 rendus publics.

L'Anses a été saisie le 29 juillet 2015 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'autorisation d'emploi de l'acide 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridécafluorooctanesulfonique (n° CAS : 27619-97-2) et de son sel de potassium (n° CAS : 59587-38-1) pour la fabrication de matériaux organiques entrant au contact d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La mise sur le marché des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec de l'EDCH d'une part, et leur utilisation dans les installations de production, de distribution et de conditionnement d'eau d'autre part, sont soumises aux dispositions réglementaires des articles R. 1321-48 et 49 du code de la santé publique (CSP).

L'arrêté du 29 mai 1997 modifié précise les conditions auxquelles doivent répondre les matériaux et objets utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'EDCH. Il indique notamment que les matériaux organiques peuvent être utilisés au contact d'EDCH sous réserve qu'ils soient fabriqués à partir des constituants chimiques autorisés au titre de la réglementation relative aux matériaux et objets pouvant être placés au contact des denrées alimentaires ainsi que ceux listés en annexe III de l'arrêté.

Le chapitre « C » du guide pratique de la Direction générale de la santé (DGS) daté de mars 1999 pour la constitution des dossiers relatifs à la conformité sanitaire des matériaux placés en contact

avec les EDCH, précise les éléments constitutifs du dossier de demande d'ajout d'une nouvelle substance à l'une des listes positives annexées à l'arrêté du 29 mai 1997 modifié.

Le rapport de décembre 2011 « *Positive Lists for Organic Materials* » du groupe de 4 États membres de l'Union européenne dit « 4MS », précise les informations nécessaires et décrit la procédure d'évaluation pour l'ajout d'une nouvelle substance autorisée dans la liste positive commune (4MS, 2011). La procédure est basée sur la « *Note for Guidance for Food Contact Materials* » de l'EFSA (Autorité européenne de sécurité alimentaire / European Food Safety Authority) (EFSA, 2008).

Par ailleurs, le règlement (UE) n° 10/2011 du 14 janvier 2011 de la Commission européenne concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires spécifie que :

- « *Les substances telles que les acides, les alcools et les phénols peuvent aussi se présenter sous la forme de sels. Étant donné que les sels se transforment généralement en acides, alcools ou phénols dans l'estomac, l'utilisation des sels dont la sécurité des cations a été évaluée doit en principe être autorisée en même temps que celle de l'acide, de l'alcool ou du phénol. Dans certain cas, lorsque l'évaluation de la sécurité soulève des préoccupations quant à l'utilisation des acides libres, seuls les sels doivent être autorisés et la dénomination « acide(s)..., sels » doit être employée sur la liste.* » ;
- « *Les substances ci-après qui ne figurent pas sur la liste de l'Union sont autorisées pour autant que les règles établies aux articles 8, 9, 10, 11 et 12 soient respectées : les sels (y compris les sels doubles et les sels acides) d'aluminium, d'ammonium, de baryum, de calcium, de cobalt, de cuivre, de fer, de lithium, de magnésium, de manganèse, de potassium, de sodium et de zinc des acides, phénols ou alcools autorisés.* ».

Cette demande fait suite au sursis à statuer émis par l'Anses le 22 avril 2013 (avis n° 2012-SA-0235) demandant :

- la fourniture d'un bulletin d'analyse complet des deux substances, précisant la nature et les teneurs des éventuelles impuretés et les méthodes utilisées pour leurs mises en évidence ;
- de réaliser un test des comètes dans sa version alcaline, à même de mettre en évidence divers types de lésions de l'ADN (cassures simple et double-brin, sites alcali-labiles, sites incomplets de réparation de l'ADN, etc.). Des effets ayant été démontrés aussi bien en absence qu'en présence d'activation métabolique, l'étude devra porter sur un organe systémique capable de métabolisation (le foie par exemple ou le rein qui s'est révélé être un organe cible), mais également sur un organe local d'intérêt en fonction de l'exposition par voie orale attendue chez l'Homme, par exemple un organe du tractus gastro-intestinal (estomac et/ou côlon et/ou duodénum). Le test devra être réalisé en prenant en compte les recommandations bibliographiques qui définissent les conditions optimales de sa mise en œuvre (Tice *et al.*, 2000 ; Hartmann *et al.*, 2003, 2004 ; Burlinson, 2007). Le contrôle des concentrations en acide dans les solutions de traitement utilisées au cours de cette étude devrait être effectué et la preuve d'exposition systémique des animaux devra être apportée.

Par ailleurs, l'Agence a émis le 26 juin 2014 des commentaires sur le projet de protocole d'essai du test des comètes soumis par le pétitionnaire (note d'appui scientifique et technique n° 2014-SA-0124 non publiée sur le site de l'Agence). Elle s'est assurée que le projet de protocole d'essai suivait les dernières recommandations relatives à la mise en œuvre du test des comètes (lignes directrices OCDE non publiées à l'époque) et que l'étude serait menée conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.

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 collective a été réalisée par le groupe de travail (GT) « Évaluation de l'innocuité sanitaire des matériaux et objets utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'EDCH (MCDE 2) », sur la base d'un rapport sur le dossier technique du pétitionnaire, préparé par un expert du GT MCDE 2 et un expert du CES « Évaluation des risques chimiques dans les aliments (ERCA) ».

L'analyse conduite et les conclusions des travaux du GT « MCDE 2 » ont été présentées au GT « Évaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine (ESPA) » et adoptées par le CES « Eaux » le 5 janvier 2016.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « EAUX »

Le dossier technique du pétitionnaire comprend les informations complémentaires demandées dans l'avis n° 2012-SA-0235 :

- le bulletin d'analyse de l'acide 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridécafluorooctanesulfonique (ou acide perfluorohexyléthyl sulfonique) et de son sel de potassium,
- la publication décrivant la méthode d'analyse utilisée pour déterminer les impuretés des deux substances (Larsen *et al.* 2006),
- le rapport d'essai d'évaluation du potentiel génotoxique de l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique selon le test des comètes réalisé par le laboratoire Covance.

3.1. Analyse des documents reçus

Identité :

- Bulletin d'analyse de l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique et de son sel de potassium

La pureté de l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique et de son sel de potassium est supérieure à 95 %.

L'acide perfluorohexyléthyl sulfonique et de son sel de potassium étant habituellement synthétisés à partir d'une réaction de télomérisation aboutissant à la production d'une molécule de formule $C_6F_{13}CH_2CH_2I$ (6:2 fluorotéromer iodure), il est par conséquent étonnant que ne soient mentionnées dans le bulletin d'analyse que des impuretés en C8 et pas d'impuretés en C6 (Buck *et al.* 2011, Kissa 2001).

Cependant, les composés en C8 sont réputés plus bioaccumulables que ceux en C6.

Génotoxicité :

- Test des comètes *in vivo* (Étude n° 8298990 du 01/07/2015 réalisée par le laboratoire Covance - Royaume-Uni, pureté du sel de potassium de l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique : 97,6 %)

Le test des comètes *in vivo* dans sa version alcaline a été réalisé sur le foie et l'estomac de rats en suivant la ligne directrice 489 de l'OCDE (OCDE, 2014) et les recommandations de l'EFSA (EFSA, 2012). Cette étude a été effectuée dans le respect des bonnes pratiques de laboratoires (OCDE, 1998 ; MHRA, 1999 ; MHRA, 2004).

L'essai a été réalisé par voie orale chez les rats Sprague Dawley mâles uniquement (6 animaux/groupe). Le sel de potassium de l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique a été dilué dans l'eau et la solution administrée à la dose maximale de 2000 mg/kg/j (2 traitements à 21 heures d'intervalle) sous un volume de 10 mL/kg. La stabilité des solutions de traitement a été vérifiée (85 à 100% de la concentration théorique le premier jour et 89,5 à 120,4 % le deuxième jour).

L'acide perfluorohexyléthyl sulfonique ayant montré, lors des essais *in vitro* des effets génotoxiques aussi bien en présence qu'en absence d'action métabolique (*cf.* avis 2012-SA-0235), le choix des organes étudiés est judicieux. Le foie est l'organe le plus actif dans la métabolisation des substances chimiques (organe systémique) et l'estomac est le premier site de contact pour les substances chimiques après une exposition par voie orale (organe local).

Des essais préalables de toxicité ont permis de déterminer que la dose maximale tolérée (DMT) de l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique par voie orale chez le rat Sprague Dawley était supérieure à 2000 mg/kg/j. L'essai principal de génotoxicité a donc été réalisé aux doses de 2000 (DMT), 1000 (DMT/2) et 500 (DMT/4) mg/kg/j (X2). Les animaux ont été sacrifiés 3 heures après le deuxième traitement.

Des groupes témoins positifs (éthyl méthane sulfonate à 150 mg/kg) et négatifs (eau) ont été inclus dans l'étude principale, les résultats sont dans les gammes attendues et habituelles (*cf.* données des témoins historiques). En effet, le laboratoire en charge des essais a communiqué les données des témoins historiques démontrant sa compétence dans l'exécution du test des comètes sur le foie et l'estomac de rats.

Les concentrations plasmatiques (preuves de l'exposition systémique du foie) n'ont pas été contrôlées. Cependant, des données indépendantes dont une étude de toxicocinétique, ont montré que le foie de rats mâles était exposé après administration par voie orale.

Aucune augmentation significative du pourcentage de cellules fortement endommagées n'a été observée aussi bien pour le foie que pour l'estomac témoignant que l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique administré par voie orale n'a pas provoqué de toxicité excessive pouvant interférer avec l'évaluation de l'activité génotoxique (pourcentages de cellules « fantômes » nettement < 30 %).

L'évaluation de l'activité génotoxique a été réalisée en examinant 900 cellules par groupe.

Au niveau du foie et de l'estomac, aucune augmentation statistiquement significative du taux de fragmentation de l'ADN n'a été observée dans les 3 groupes de rats mâles traités aux doses de 2000, 1000 et 500 mg/kg/j (X2). En effet, les proportions d'ADN présent dans la queue, ou intensité de la queue (Tail intensity) et les pourcentages de moment de la queue (Olive Tail Moment) sont similaires aux témoins négatifs et se situent dans les mêmes ordres de grandeur que les valeurs des témoins historiques : Au niveau du foie, les pourcentages moyens d'ADN dans la queue (% Tail DNA) vont de $0,25 \pm 0,06$ à $0,48 \pm 0,13$ *versus* $0,37 \pm 0,09$ pour le témoin négatif. Au niveau de l'estomac, les pourcentages moyens d'ADN dans la queue vont de $0,47 \pm 0,05$ à $1,18 \pm 0,27$ *versus* $1,31 \pm 0,26$ pour le témoin négatif.

- Conclusion

L'étude a été réalisée en suivant la ligne directrice de l'OCDE N°489 et en respectant les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) par un organisme ayant démontré sa compétence dans la réalisation du test des comètes sur le foie et l'estomac de rats. Dans ces conditions expérimentales, l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique n'a pas induit de dommages à l'ADN au niveau du foie et de l'estomac des rats traités jusqu'à 2000 mg/kg/j (X2). Par conséquent, l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique peut être considéré comme n'ayant aucune activité génotoxique *in vivo* sur ces deux organes.

3.2. Conclusions

Au vu du dossier soumis par le pétitionnaire, le CES « Eaux » émet un avis favorable à la demande d'autorisation d'emploi de l'acide perfluorohexyléthyl sulfonique (n° CAS : 27619-97-2) pour la fabrication de matériaux organiques entrant au contact d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH), avec une concentration maximale tolérable au robinet du consommateur (CMT_{robinet}) de 2,5 µg/L.

Son sel de potassium (n° CAS : 59587-38-1) est autorisé de fait au regard du règlement (UE) n° 10/2011 et n'a pas besoin d'être mentionné dans les listes positives de substances autorisées.

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'acide perfluorohexyléthylsulfonique appartient à la famille des composés per- et polyfluorés (PFAS). Aussi, l'Agence signale que des travaux d'expertise et des études portant sur cette famille de substances se poursuivent au regard de leur potentiel de bioaccumulation, de leur présence dans les eaux et de leurs possibles effets perturbateurs endocriniens (Saisines 2009-SA-0331 et 2015-SA-0105). À la lumière des connaissances acquises lors de ces travaux, les conclusions ci-dessus pourraient être éventuellement revues et donner lieu à un nouvel avis.

MOTS-CLES

Eau destinée à l'alimentation humaine, matériaux au contact de l'eau, matériaux organiques, listes positives, autorisation d'une substance.

BIBLIOGRAPHIE

Publications

4MS (Décembre 2011). Positive Lists for Organic Materials – 4MS Common Approach – Part A : Compilation and management of a suite of Positive Lists (PLs) for organic materials – Part B : Assessment of products for compliance with Positive List requirements (Conversion Factors – CFs).

www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/419/dokumente/4ms_positive_list_0.pdf

Buck R.C., Franklin J., Berger U., Conder J.M., Cousins I.T., de Voogt P., Jensen A.A., Kannan K., Mabury S.A. and van Leeuwen S.P. (2011). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integrated environmental assessment and management*, 7(4), 513-541.

Burlinson B., Tice R.R., Speit G., Agurell E. *et al.* (2007). Fourth International Workgroup on Genotoxicity testing: results of the in vivo comet assay workgroup. *Mutat. Res.*, 627: 31-5.

COM (2011). Guidance on a strategy for genotoxicity testing of chemical substances.

www.iacom.org.uk/guidstate/documents/COMGuidanceFINAL.pdf

DGS (Mars 1999). Guide pratique pour la constitution des dossiers relatifs à la conformité sanitaire des matériaux placés en contact avec les eaux d'alimentation.

www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/1999/99-25/a0251660.htm

EFSA (30 July 2008). Note for guidance for petitioners presenting an application for the safety assessment of a substance to be used in food contact materials prior to its authorisation.

www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/21r.pdf

EFSA (2011). Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. *EFSA Journal* 2011, 9(9), 2379.

www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2379.htm

EFSA (2012). Scientific opinion on minimum criteria for the acceptance of *in vivo* alkaline Comet Assay Reports. *EFSA Journal* 2012, 10(11), 2977.

www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2977.pdf

Hartmann A., Agurell E., Beevers C., Brendler-Schwaab S., Burlinson B., Clay P., Collins A., Smith A., Speit G., Thybaud V., Tice R.R. (2003). 4th International Comet Assay Workshop. Recommendations for conducting the in vivo alkaline Comet assay. *Mutagenesis*, 18, 1:45-51.

Hartmann A., Schumacher M., Plappert-Helbig U., Lowe P., Suter W., Mueller L. (2004). Use of the alkaline in vivo Comet assay for mechanistic genotoxicity investigations. *Mutagenesis*, 19, 1:51-9.

Kissa E. (2001). Fluorinated Surfactants and Repellents. *Marcel Dekker, Inc., New York*.

Larsen B. S., Stchur P., Szostek B., Bachmura S. F., Rowand R. C., Prickett K. B., Korzeniowski S. H., Buck R. C. (2006). Method development for the determination of residual fluorotelomer raw materials and perfluorooctanoate in fluorotelomer-based products by gas chromatography and liquid chromatography mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1110, 117-124.

MHRA (1999). Good Laboratory Practice Regulations No. 3106.
www.legislation.gov.uk/ukxi/1999/3106/made

MHRA (2004). Good Laboratory Practice Regulations No. 3994.
www.legislation.gov.uk/ukxi/2004/994/pdfs/ukxi_20040994_en.pdf

Tice R.R., Agurell E., Anderson D., Burlinson B., Hartmann A., Kobayashi H., Miyamae Y., Rojas E., Ryu J.C., Sasaki Y.F. (2000). Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ. Mol. Mutagen.*, 35, 3:206-21.

Normes

OCDE 489 (26 septembre 2014). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Test des Comètes *in vivo* en conditions alcalines sur cellules de mammifères.
www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9714512e.pdf?expires=1447318320&id=id&accname=guest&checksum=8C0EB46EB096DD1927FA87E7A260B8F4

OCDE ENV/MC/CHEM(98)17 (26 janvier 1998). Principles of good laboratory practice and compliance monitoring.
[www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)

Législation et réglementation

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

Arrêté du 29 mai 1997 relatif aux matériaux et objets utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine modifié par les arrêtés du 24 juin 1998, 13 janvier 2000, 22 août 2002 et 16 septembre 2004 (publiés aux Journaux Officiels des 1^{er} juin 1997, 25 août 1998, 21 janvier 2000, 3 septembre 2002 et 23 octobre 2004).