

Maisons-Alfort, le 13 mars 2009

## AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif aux risques potentiels pour la santé humaine liés à la présence résiduelle  
d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) dans les revêtements antiadhésifs des  
ustensiles de cuisson des aliments

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

### Rappel de la saisine :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 13 décembre 2007 par l'association « UFC Que Choisir » de Caen d'une demande relative aux risques potentiels pour la santé humaine liés à la présence résiduelle d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) dans les revêtements antiadhésifs des ustensiles de cuisson des aliments.

### Méthode d'expertise :

L'expertise collective a été réalisée au sein du CES « Matériaux au Contact des Denrées Alimentaires », en s'appuyant notamment sur les évaluations déjà réalisées ou en cours par des autorités compétentes nationales (COT), européennes (AESA) ou internationales (OCDE) :

- en 2005, l'agence européenne de sécurité sanitaire des aliments (AESA) avait classé le PFOA sur la liste 3 du comité scientifique pour l'alimentation (SCF)<sup>1</sup> et ceci sur la base des données d'exposition potentielle (utilisation attendue de la substance, détermination du contenu résiduel dans les matériaux en contact alimentaire et calcul de la migration selon un scénario « worst case »), des propriétés physico-chimiques, et des données de toxicité ;
- en janvier 2005, l'OCDE a publié les résultats d'une étude de surveillance de la production et des usages du PFOA, des substances assimilables et des produits ou mélanges contenant cette substance (OCDE, 2005) ;
- une évaluation des risques du PFOA et de ses sels est en cours par l'agence américaine de l'environnement (US EPA, 2005) ;
- en février 2006, la Norvège (CEE, 2006) a fait une proposition de classement du PFOA et de ses sels et esters auprès du Comité de Classification et d'Etiquetage de la Commission Européenne. En octobre 2006, le classement T, R61-20/22-36-40-48/22-48/23<sup>2</sup> a été adopté par ce même comité ;

<sup>1</sup> aucune DJT n'a pu être établie mais l'usage dans les conditions d'utilisations précises, à savoir dans des articles à usages répétés, peut être accepté étant donné sa non-génotoxicité et son exposition très faible.

<sup>2</sup> T : toxique

R61 : Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant

R20/22 : Nocif par inhalation et par ingestion.

R36 : Irritant pour les yeux

R40 : Possibilité d'effets irréversibles.

R48/22 : Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion.

- en octobre 2006, le comité britannique sur la toxicité des produits chimiques dans l'alimentation, les produits de consommation et l'environnement (COT, 2006) a publié une dose journalière tolérable (DJT) de 3 µg/kg/jour pour le PFOA et ses sels sur la base d'effets toxiques hépatiques, rénaux, hématologiques et immunitaires ;

- un dossier HPV (High Production Volume) a été soumis à l'OCDE (OECD, 2006 et 2007 ; US EPA, 2006) et est en cours de finalisation ;

- en février 2008, l'AESA a réalisé une évaluation des risques du PFOA et de ses sels en déterminant une dose journalière tolérable de 1,5 µg/kg/jour sur la base d'effets toxiques hépatiques.

## 1. Propriétés physico-chimiques et usages

### 1.1. Informations générales

La dénomination chimique IUPAC du PFOA est l'acide perfluorooctanoïque. Sa structure ( $C_8HF_{15}O_2$ , N° CAS 335-67-1) est donnée par la Figure 1, ci-dessous. Les synonymes les plus couramment utilisés sont : acide pentadécafluorooctanoïque, acide pentadécafluoro-n-octanoïque, acide perfluorooctanoïque et PFOA (Perfluorooctanoic acid). **L'APFO qui correspond au sel d'ammonium du PFOA (voir Figure 2) est la forme la plus largement utilisée (N° CAS 3825-26-1). Ces 2 substances sont équivalentes sur le plan métabolique (EFSA 2008).**

Figure 1 (PFOA)

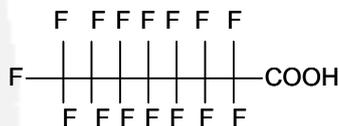
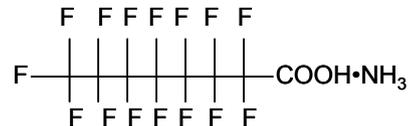


Figure 2 (APFO)



Le coefficient de partage octanol/eau ( $\log P_{o/w}$ ) est impossible à déterminer du fait que le PFOA n'est pas réellement soluble dans l'eau mais forme des micelles de microdispersion (US EPA, 2005). La solubilité du PFOA dans l'eau est de 9,5 g/l (OCDE, 2006). Il est à noter également que lorsqu'il est mélangé en présence d'eau et d'hydrocarbures, le PFOA forme 3 phases non miscibles indiquant qu'il est à la fois hydrophobe et oléophobe (COT, 2006).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du PFOA sont les suivantes (OCDE, 2006) :

Masse moléculaire : 414,09 g.mol<sup>-1</sup>

Température de fusion (°C) : 54,3°C

Température d'ébullition (°C) : 188°C (sous 1013 hPa)

Densité : 1,8 g/cm<sup>3</sup> à + 20°C

Pression de vapeur : 4,2 Pa à 25°C

## 1.2. Type de matériaux au contact des denrées alimentaires

L'APFO est principalement utilisé comme agent émulsifiant/dispersant durant le processus de polymérisation de fluoropolymères [polytétrafluoroéthylène (PTFE), polymères et copolymères de tétrafluoroéthylène avec des éthers hexafluoropropylène et/ou perfluoropropylperfluorovinyle]. Ces fluoropolymères sont utilisés pour produire des articles à utilisations répétées au contact de nombreux types de produits alimentaires (revêtements d'ustensiles de cuisine notamment les batteries de cuisine antiadhésives, parties de fabrication d'équipements alimentaires, tuyaux, ...). Dans ces applications, l'addition maximale est de 0,5 % (AESAs, 2005).

Les procédés de mise en œuvre des revêtements antiadhésifs impliquent des procédés à haute température, classiquement entre 350°C et 450°C (Powley, 2005).

Les principaux ustensiles antiadhésifs possédant un revêtement PTFE sont des poêles et casseroles, ou des moules à gâteaux.

Les aliments au contact sont de tous types nécessitant une cuisson.

Les conditions de contact vont de quelques minutes (pour saisir une viande) à 1 ou 2 heures (pour le mijotage).

Les températures de chauffage sont au maximum de 180°C (pour une poêle) à 250°C (pour une cuisson au four).

## 2. Identification et Caractérisation des dangers du PFOA et de ses sels pour la santé humaine

### 2.1. Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion (ADME)

**Les études ADME disponibles indiquent que le PFOA est rapidement absorbé après administration par voie orale. Le PFOA n'est pas biotransformé ; le foie, le sang et les reins sont les sites majeurs de distribution chez le rat. Sa demi-vie paraît varier de quelques heures à quelques jours chez le rat et le singe, à une année voire plus chez l'homme. Le PFOA peut traverser la barrière hémato-placentaire et est distribué principalement dans le foie fœtal.**

La pharmacocinétique du PFOA chez le primate non-humain a été étudiée au cours d'une étude standard d'élimination après administration (i) par voie intraveineuse sur 3 mâles et 3 femelles *Cynomolgus* et (ii) au cours d'une étude 6 mois sur singe *Cynomolgus* mâle. Ces études confirment l'élimination urinaire comme mode principal d'excrétion. Après administration par voie intraveineuse de 10 mg/kg chez les mâles et femelles, la demi-vie moyenne est de 20,9 jours pour les mâles et 32,6 jours pour les femelles. Dans l'étude 6 mois, les singes ont reçu 3, 10 et 30 mg/kg/j d'APFO. Une concentration sérique stable est atteinte après 4 à 6 semaines, avec des niveaux inférieurs à ceux prédictibles sur la base du taux d'élimination, et non proportionnelle à la dose. Chez les mâles de cette étude « 6 mois » des demi-vies d'élimination d'environ 20 jours sont observées.

Chez le rat adulte, il est absorbé par voie orale. Par voie dermale, l'absorption est plus faible. Les paramètres pharmacocinétiques sériques et la distribution de PFOA ont été examinés dans les tissus de rats adultes suite à des administrations par gavage, intraveineuse (i.v.) et intrapéritonéale (i.p.). Le PFOA est distribué principalement dans le foie, le sérum et les reins, et dans une moindre mesure dans les autres organes. Il n'y a pas d'accumulation préférentielle dans la fraction lipidique ou les tissus adipeux (étant à la fois hydrophobe et lipophile, le PFOA se lie probablement avec les protéines présentes dans le plasma). La distribution du PFOA est majoritairement extracellulaire. Le PFOA n'est pas métabolisé et il existe une circulation entéro-hépatique.

Il est observé des différences inter-sexes dans l'élimination du PFOA chez le rat adulte après administration par gavage, i.v. et i.p. L'urine est la voie majeure d'excrétion du PFOA chez les rats femelles, alors que l'urine et les fèces sont les 2 voies d'excrétion chez les mâles. Chez les rats femelles, après administration orale, les demi-vies sériques estimées sont dépendantes de la dose et s'échelonnent de 2,8 à 16 heures, alors que chez les rats mâles, les demi-vies sériques estimées sont indépendantes de la dose et s'échelonnent de 138 à 202 heures. La demi-vie moyenne du PFOA chez le rat mâle a été trouvée 70 fois plus longue que chez les femelles (5,7 jours versus 1,9 heures). Chez les rats femelles, l'élimination du PFOA apparaît être biphasique (une phase rapide et une phase lente). L'excrétion rapide du PFOA chez les rats femelles est probablement due à la sécrétion tubulaire active (transporteurs d'anion organiques) ; cette sécrétion tubulaire rénale est probablement contrôlée par des hormones. Les modifications hormonales durant la gestation ne semblent pas induire de changement dans le taux d'élimination chez les rats.

Quelques études ont examiné la cinétique du PFOA durant le développement des rats Sprague-Dawley. Le PFOA traverse facilement la barrière hémato-placentaire et est présent dans le lait maternel. La différenciation de l'élimination du PFOA en fonction du sexe survient au cours du développement. A l'âge de 4-5 semaines, l'élimination suit la voie de l'adulte et la différence liée au sexe devient facilement apparente. Des études de distribution chez le rat après sevrage ont montré que le PFOA est distribué principalement dans le sérum, le foie et les reins.

Chez l'Homme, une étude demi-vie a été effectuée chez 27 personnes exposés professionnellement. Au cours de cette étude, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 6 mois pendant une période de 5 ans. Deux rapports intermédiaires décrivant les résultats sont disponibles. Le premier rapport intermédiaire a suggéré une demi-vie sérique médiane de 344 jours, avec des valeurs extrêmes de 109 à 1308 jours (les 2 plus fortes valeurs de 654 et 1308 jours ayant été calculées chez 2 femmes).

## 2.2.. Toxicité aiguë

**Le PFOA est modérément toxique par ingestion et inhalation, et peu nocif par contact cutané.**

Dans les études de toxicité aiguë par voie orale chez le rat, les valeurs de DL50 sont supérieures à 500 mg/kg pour les mâles, comprises entre 250-500 mg/kg pour les femelles chez le Sprague-Dawley et inférieures à 1000 mg/kg pour les Wistar mâles et femelles (Glaza 1997). Aucune mortalité n'a été observée suite à une exposition par inhalation à 18,6 mg/l d'APFO pendant 1 heure chez le rat. Chez le lapin, la DL50 par voie dermique est supérieure à 2000 mg/kg (Glaza, 1995).

## 2.3. Toxicité sub-chronique et chronique

**Les études disponibles sur la toxicité par administration répétée montrent que le foie est l'organe cible principal de la toxicité de l'APFO aussi bien chez le rat que chez le singe.**

Chez le rat et la souris, les études de toxicité itérative montrent que le foie est l'organe cible principal. A cause des différences d'élimination liée au sexe, les effets apparaissent chez les rats mâles adultes à des doses plus faibles que chez les femelles adultes.

L'administration de PFOA par voie alimentaire pendant 90 jours à des rats, provoque une augmentation significative du poids du foie chez les femelles à 1000 ppm (76,5 mg/kg/j) et à partir de 100 ppm (5 mg/kg/j) chez les mâles. De plus, une nécrose hépato-cellulaire est observée chez les mâles à partir de 30 ppm (1,7 mg/kg/j), accompagnée d'une hypertrophie à partir de 100 ppm (5,6 mg/kg/j). Sur la base des effets hépatiques, la dose sans effet (NOAEL) est de 0,6 mg/kg/j pour les mâles et de 22 mg/kg/j pour les femelles (Goldenthal, 1978).

Une étude de toxicité sub-chronique (90 jours) par voie alimentaire chez des rats mâles (doses journalières équivalentes à 0, 0,06, 0,64, 1,94 et 6,4 mg/kg/jour) a montré une réduction de la croissance pondérale à la plus forte dose. Les doses supérieures ou égales à 0,64 mg/kg/jour ont provoqué une augmentation du poids relatif du foie et de l'activité de la palmitoyl-CoA oxydase hépatique (qui est un marqueur de la prolifération des péroxysomes). Les changements histopathologiques ont inclus une hypertrophie et une nécrose hépatocellulaire (Perkins *et al.*, 2004).

Au cours d'une étude 13 semaines effectuées chez le singe Rhésus, l'exposition à des doses supérieures ou égales à 30 mg/kg/j entraînent la mortalité des animaux. Des signes cliniques de toxicité ont été notés à partir de 3 mg/kg/j. Au cours d'une étude 6 mois chez le singe Cynomolgus, des augmentations du poids du foie ont été notées à partir de 3 mg/kg/j, mais sans preuve d'une augmentation de l'activité PPAR $\alpha$ . La plus faible dose ayant entraînée des effets (LOAEL) dans cette étude a été de 3 mg/kg/j, la dose sans effet (NOAEL) n'a pas pu être déterminée (Butenhoff *et al.*, 2002).

## 2.4. Effets sur le développement et la reproduction

**La toxicité de l'APFO pour le développement a été examinée, pour différentes voies d'exposition, chez le rat, le lapin et la souris.**

**Chez le rat, aucun effet sur le développement n'a été observé à la dose maximale testée de 150 mg/kg.**

**Chez le lapin, le seul effet sur le développement induit par l'APFO est une augmentation de la fréquence des variations du squelette chez le petit, la NOAEL pour le développement est 1,5 mg/kg.**

**Chez la souris, la toxicité induite par l'exposition à l'APFO au cours de la gestation inclut une résorption totale de la portée et une mortalité néonatale liée à la dose, une réduction de la survie postnatale, un retard de l'ouverture des yeux, des déficits de croissance et des altérations de la maturité pubertaire sexe-spécifique. La NOAEL pour le développement est inférieure à 1 mg/kg. L'exposition via la lactation n'est pas un facteur majeur dans la survenue de ces événements. La mortalité précoce induite par le PFOA au cours de la gestation est indépendante de l'induction des PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor alpha), la mortalité post-natale induite par le PFOA est dépendante de l'expression des PPAR $\alpha$ .**

**Une étude de reprotoxicité sur 2 générations chez le rat à des doses jusqu'à 30 mg/kg/j a montré sur les petits de la première génération (F1) un effet sur le poids corporel et la maturation sexuelle et l'absence d'effet sur les petits de la seconde génération (F2) jusqu'au sevrage.**

### 2.4.1. Effets sur le développement

Chez le lapin, l'étude de toxicité sur le développement prénatal a permis de démontrer une augmentation significative des variations du squelette après une exposition par voie orale de 5 mg/kg/j d'APFO et la NOAEL est de 1,5 mg/kg/j. Aucune toxicité maternelle à la dose maximale testée de 50 mg/kg/j n'a été observée.

Chez le rat, des études de toxicité du PFOA sur développement prénatal ont été réalisées par voie orale et pulmonaire. Par voie orale, la LOAEL et la NOAEL pour la toxicité maternelle sont respectivement de 150 et 5 mg/kg/j et aucun effet sur le développement n'a été observé à la dose maximale de 150 mg/kg/j (Staples et Burgess, 1984).

Par inhalation, la LOAEL et la NOAEL sont respectivement de 10 et 1 mg/m<sup>3</sup> pour la toxicité maternelle et de 10 et 25 mg/m<sup>3</sup> pour les effets sur le développement.

Chez la souris, l'étude de toxicité du PFOA sur le développement réalisée par voie orale a permis de mettre en évidence une toxicité maternelle : diminution du gain de poids corporel

(conduisant à une Benchmark dose avec un niveau de réponse de 5%, BMD5, de 6,76 mg/kg/j et une Lower Benchmark dose<sup>3</sup>, BMDL5, de 6,76 mg/kg/j) et augmentation du poids du foie (avec des BMD5 et BMDL5 respectives de 0,20 et 0,17 mg/kg/j). Une toxicité sur le développement a également été mise en évidence. Les BMD5 et BMDL5 estimées sur l'incidence de la résorption totale de la portée et sur la mortalité néonatale (déterminée par la survie au sevrage) observée à la dose de 5 mg/kg/j ont été respectivement de 2,84 et de 1,09 mg/kg. Des altérations significatives de la croissance postnatale et du développement ont été observées à 1 et 3 mg/kg/j, avec des BMD5 et BMDL5 estimées respectives de 1,07 et 0,86 mg/kg, pour la diminution du poids des nouveau-nés au sevrage, et de 2,64 et 2,10 mg/kg/j pour le retard à l'ouverture des yeux. Les BMD5 et BMDL5 estimées pour la réduction de l'ossification des phalanges sont inférieures à 1 mg/kg. Les BMD5 et BMDL5 estimées pour la diminution du poids fœtal à terme ont été estimées respectivement à 10,3 et 4,3 mg/kg.

Afin d'examiner l'implication potentielle de l'activation des PPAR $\alpha$  comme mode d'action de la toxicité au cours du développement, une étude dose-réponse réalisée sur souris sauvages (129S1/SvImJ) et knockout (PPAR $\alpha$  null) a été réalisée (Stanley, 2007 ; Andersen *et col.*, 2008).

Les résultats de cette étude montrent que le PFOA : (1) n'affecte pas l'évolution pondérale des souris sauvages ou mutées ; (2) n'affecte ni le nombre d'embryons implantés, ni le nombre et le poids des petits à la naissance aussi bien chez les souris sauvages ou mutantes ; (3) augmente la résorption totale et précoce de la portée chez les souris sauvages et mutées ; (4) réduit la survie néonatale, retarde l'ouverture des yeux et diminue l'évolution pondérale des petits après la naissance chez les souris sauvages mais pas chez les souris PPAR $\alpha$  null.

#### 2.4.2. Effets sur la reproduction

Des rats ont été exposés à 0, 1, 3, 10, et 30 mg/kg/j de PFOA au cours d'une étude de reprotoxicité sur 2 générations (Butenhoff *et al.*, 2004). Dans cette étude, une réduction de la moyenne du poids corporel des petits de la première génération (F1) a été observée durant la lactation (résultats des 2 sexes combinés) à la dose de 30 mg/kg/j. Chez les petits mâles F1 des groupes traités à 10 et 30 mg/kg/j, on note une réduction significative de la croissance pondérale sur la période 8-50 jours après sevrage, et le gain de poids corporel est réduit significativement à 10 mg/kg/j à partir du jour 36 après le sevrage, et à 30 mg/kg/j à partir du jour 8 après sevrage. Les femelles F1 du groupe traité à 30 mg/kg/j ont montré une réduction significative du gain de poids corporel durant les 15 premiers jours suivants le sevrage, et du poids corporel à partir du 8<sup>ème</sup> jour. Les paramètres de fertilité n'ont pas été modifiés chez les animaux de la génération F1. Une augmentation significative de la mortalité, principalement au cours des premiers jours après le sevrage, et un retard significatif de la maturation sexuelle des mâles et femelles F1 ont été notés à 30 mg/kg/j. Aucun effet n'a été observé chez les petits de la 2<sup>ème</sup> génération. Cependant, il est à noter que les petits de la 2<sup>ème</sup> génération ont été sacrifiés au sevrage, il n'a donc pas été possible d'observer de potentiels effets post-sevrage.

#### 2.5. Génotoxicité

**Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, le PFOA et ses sels n'apparaissent pas comme génotoxiques.**

L'APFO n'induit pas de mutation génique vis-à-vis de différentes souches de *Salmonella typhimurium* ou d'*Escherichia coli* ou sur des cellules CHO K-1, ni d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains en culture, que ce soit en présence ou en absence d'activation métabolique (Lawlor, 1995 et 1996).

En revanche, le perfluorooctanoate de sodium induit une augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques et de polyploidie sur cellules CHO en culture. Néanmoins, ces résultats sont discordants (confirmé en présence d'activation métabolique mais pas en absence) et probablement liés à un effet cytotoxique. Enfin, l'APFO est inactif dans le test du micronucleus

<sup>3</sup> Lower Benchmark dose, correspondant à la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD

sur moelle osseuse de souris (Murli, 1996) et dans l'essai de transformation cellulaire sur fibroblastes d'embryons de souris in C3H 10T½ (Garry and Nelson, 1981).

## 2.6. Cancérogénèse

**Le potentiel cancérogène de l'APFO a été étudié dans 2 études chez le rat Sprague-Dawley par exposition chronique via la voie alimentaire. Dans les conditions de ces études, il apparaît être cancérogène, induisant des tumeurs du foie et des tumeurs des cellules de Leydig (LCT) et des cellules acinaires pancréatiques (PACTE) chez les rats mâles. L'augmentation de la fréquence des fibroadénomes mammaires chez les rats femelles est équivoque puisque les incidences étaient comparables à celles des témoins historiques. L'extrapolation à l'homme reste discutable en raison du mécanisme d'action.**

Dans la première étude, l'APFO a été administré chez les rats Sprague-Dawley aux concentrations de 0, 30 ppm (doses journalières moyennes de 1,3 et 1,6 mg/kg/j respectivement chez les mâles et les femelles) et 300 ppm (14,2 et 16,1 mg/kg/j respectivement chez les mâles et les femelles) dans l'alimentation pendant 104 semaines. La toxicité hépatique non néoplasique est fonction de la dose et inclut une mégalocytose, une dégénération cystoïde et une infiltration mononucléaire portale. Chez les femelles, une augmentation non significative de fibroadénomes mammaires est notée. L'APFO induit également une augmentation dose-dépendante mais non significative des adénomes des cellules de Leydig (Sibinski 1987).

Dans une seconde étude, une forte dose d'APFO dans l'alimentation (300 ppm pendant 24 mois soit une moyenne de 13,6 mg/kg/j) augmente l'incidence des adénomes hépatocellulaires et des adénomes des cellules de Leydig et des hyperplasies des cellules acinaires pancréatiques chez le rat mâle (Biegel *et al.*, 2001). L'incidence des tumeurs pancréatiques chez le rat est faible et ne se survient qu'à des doses élevées.

L'EFSA a donc conclu de ces 2 études de cancérogénèse que le PFOA induisait des adénomes hépatocellulaires et adénomes des cellules de Leydig, ainsi que des hyperplasies des cellules acinaires du pancréas (EFSA 2008).

Il est admis par la communauté scientifique depuis de nombreuses années que le mécanisme d'action d'induction des tumeurs du foie médié par la prolifération des peroxysomes est une spécificité d'espèces et que cette prolifération ne se produisait pas chez l'humain (INRS 2003, Lake 1995, Lee 1995, Green 1995, Varanasi 1996, Holden 1999).

De récentes investigations en ont apportés le preuve montrant que les substances responsables de la prolifération de peroxysomes exerçaient leurs effets via l'activation du récepteur PPAR $\alpha$  et que le gène responsable de cette activation ne s'exprimait que très faiblement chez l'homme (INRS 2003, Lake 1995, Lee 1995, Green 1995, Varanasi 1996, Holden 1999).

En conséquence, les effets cancérogènes hépatiques observés chez le rongeur liés à la prolifération des peroxysomes sont considérés comme non extrapolables à l'homme en raison des différences inter-espèces significatives tant sur le plan quantitatif (niveau d'expression hépatique de PPAR $\alpha$ ) que qualitatif (panel de gènes contrôlés par PPAR $\alpha$ ) (INRS 2003, Lake 1995, Lee 1995, Green 1995, Varanasi 1996, Holden 1999).

De même que pour les tumeurs du foie, les tumeurs des cellules de Leydig et les tumeurs des cellules acinaires pancréatiques sont secondaires à l'activation des PPAR $\alpha$  hépatiques ; ceci impliquerait que comme les tumeurs du foie, ces tumeurs ne seraient probablement pas induites chez l'homme.

Néanmoins, à ce jour et comme rappelé par l'EFSA, les données de l'implication de l'induction de la prolifération des peroxysomes comme le mécanisme d'action cancérogène exclusif du PFOA étant discordantes, la possibilité de survenue de ces tumeurs chez l'homme ne peut donc pas être totalement exclue (EFSA 2008).

## 2.7. Etudes épidémiologiques

Quelques études épidémiologiques et de surveillance médicale ont été conduites chez des travailleurs employés à la production du PFOA aux U.S.A. La majorité de ces études étaient des enquêtes sur échantillons représentatifs et ont principalement ciblé les hommes (Gilliland et Mandel, 1993 ; Alexander, 2001a et b). Une étude rétrospective de mortalité a démontré une association statistiquement significative entre la mortalité par cancer de la prostate et la durée d'emploi au poste de fabrication du PFOA (Gilliland et Mandel, 1993). Cependant, lors de l'actualisation de cette étude pour laquelle des mesures d'exposition plus spécifiques et sur une plus longue période ont été utilisées, cette association significative pour le cancer de la prostate n'a plus été observée. Les autres études de mortalité ne contenaient pas de données d'exposition adéquates pouvant être reliées à la survenue d'effets sur la santé. Une étude examinant les niveaux hormonaux des travailleurs a montré une augmentation des niveaux d'œstradiol chez les travailleurs montrant les taux sériques de PFOA les plus élevés ; néanmoins, ces résultats auraient dû être indexés sur la masse corporelle. L'élévation des taux de cholestérol et de triglycéride chez les travailleurs ont également été associés à l'exposition au PFOA, ce qui est discordant avec les effets hypolipémiants observés au cours des études expérimentales chez le rat. Enfin, une association positive statistiquement significative a été rapportée chez les travailleurs entre l'exposition au PFOA et les niveaux de T3 (triiodothyronine) exclusivement (Olsen et Zobel, 2007).

## 2.8. Valeur Toxicologique de Référence

L'ensemble des publications scientifiques relative au PFOA indique que les effets hépatotoxiques chez les rongeurs peuvent se produire à des doses inférieures à celles des effets non-hépatiques. La plus faible NOAEL est 0,06 mg/kg/j pour l'augmentation du poids du foie observée à 0,64 mg/kg/j dans une étude de toxicité sub-chronique chez le rat. La BMDL10, définie comme la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la dose provoquant une variation de 10% du poids du foie par rapport aux animaux témoins, est de 0,4, 0,3 et 0,44 mg/kg/j aux semaines 4, 7 et 13, respectivement. Une BMDL10 de 0,74 mg/kg/j a été estimée pour la mégaloctose hépatocytaire chez les rats mâles de l'étude de deux ans de cancérogenèse (Sibinski 1987). Une LOAEL de 1 mg/kg/j a été identifiée pour l'augmentation du poids du foie, et la nécrose hépatique focale à multifocale chez les rats mâles des générations P et de F1 de l'étude de reprotoxicité sur deux générations (Butenhoff *et al.*, 2004), et les BMDL10 étaient de 0,31 mg/kg/j dans les deux générations. Une augmentation du poids du foie maternel a été également rapportée dans l'étude de reprotoxicité chez la souris, les BMD10 et BMDL10 étaient de 0,52 et 0,46 mg/kg/j, respectivement.

### Evaluation du "Committee On Toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment" (COT, 2006)

En se basant sur ces études, la BMDL10 de 0,3 mg/kg/j a été sélectionnée par le COT (2006) pour établir une dose journalière tolérable (DJT). Un facteur d'incertitude de 100 a ensuite été appliqué pour tenir compte des variations inter- et intra-espèces. En conséquence, la DJT indiquée par le COT pour le PFOA est 3 µg/kg pc.

### Evaluation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA, 2008)

L'AESA, en se fondant des mêmes données que le COT, a elle aussi conclu que la BMDL10 de 0,3 mg/kg pc était un point de départ robuste pour l'établissement d'une DJT. Cette valeur de 0,3 a été divisée par un facteur de sécurité de 200 (10 pour les différences inter-espèces ; 10 pour les différences intra-espèces et 2 pour compenser les incertitudes sur les vitesses d'élimination) pour aboutir à une **DJT de 1,5 µg/kg pc**.

### 3. Données d'exposition :

#### 3.1. Exposition via l'environnement

Le spectre d'utilisation des dérivés perfluorés est large. Le PFOA/APFO est utilisé principalement dans la production de fluoropolymères et de fluoroélastomères. La contamination environnementale survient durant la production et l'utilisation de PFOA / APFO. Les autres sources de relargage dans l'environnement sont liées aux résidus de PFOA contenus dans les produits fluoropolymériques et fluoroélastomériques, les produits et mousses anti-feu contenant des perfluorocarboxylates, les produits à base de perfluorooctylsulfonyle (PFOS), et les produits à base de fluorotélomères. Une source indirecte de PFOA dans l'environnement est la dégradation (biotique et abiotique) de certains produits à base de fluorotélomères.

Des concentrations élevées de PFOA ont été mesurées à proximité de régions industrialisées et urbanisées. Des concentrations de PFOA allant jusqu'à 67 µg/l et 3 200 µg/l ont été analysées dans des effluents de rejets et de décharges. Dans des échantillons d'eaux naturelles (rivières, lacs, eau de pluie) la concentration maximale déterminée de PFOA a été de 11,3 µg/l. Des concentrations élevées de PFOA ont également été détectées dans les eaux côtières proches de sites industrialisés et urbanisés, avec une concentration maximale de 15,3 µg/l.

#### 3.2. Exposition via les denrées alimentaires

Considérant la présence de traces de PFOA essentiellement dans le poisson et l'eau de boisson et les données de consommation de 4 pays européens (l'Italie, les Pays-Bas, la Suède et l'Angleterre), l'AESA (2008) a estimé que l'exposition moyenne au PFOA via ces denrées était de l'ordre de 2 ng/kg pc/j et que l'exposition maximum était égale à 6 ng/kg pc/j.

#### 3.3. Exposition via les matériaux aux contacts des denrées alimentaires (MCDA)

Les quantités employées de dérivés perfluorés pour la fabrication de matériaux ou emballages destinés au contact alimentaire sont relativement faibles.

Le sel d'ammonium de l'acide perfluorooctanoïque (APFO) est employé comme aide à la polymérisation dans la fabrication de matériaux à base de fluoropolymères (PTFE) notamment les revêtements anti-adhésifs pour les ustensiles de cuisine.

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la migration des composés perfluorés des matériaux au contact vers les denrées alimentaires et ce, compte tenu notamment des difficultés associées à leur analyse (AESA 2008).

Dans l'avis de l'AESA de 2005, la migration maximale possible a été estimée sur la base de la détermination du PFOA et de l'APFO résiduels dans un échantillon homogène fluoropolymérique contenant la substance et obtenu par extrusion et frittage à haute température (permettant l'obtention d'un agglomérat de la matière traitée afin de lui donner une cohésion et une rigidité suffisantes). Bien que la méthode analytique n'ait pas été clairement décrite, le PFOA et l'APFO résiduels n'ont jamais été détectés dans l'échantillon. Toutefois, afin d'être le plus sécuritaire possible, une quantité maximale transférable à l'aliment a été estimée à **17 µg/kg d'aliment**, sur la base de la limite de détection de la méthode de 0,022 mg/kg polymère et l'hypothèse d'un revêtement de 0,6 cm d'épaisseur et de densité 2,1 g.cm<sup>-3</sup> (AESA 2005).

Les études de Begley *et al.* (Begley 2005) ont défini une migration maximale de **0,9 µg/kg d'aliment** déterminée à partir de teneurs résiduelles de PFOA allant de 4 à 75 µg/kg de revêtement dans l'hypothèse d'un transfert de 100% à l'aliment. Pour ce faire, les postulats suivants ont été considérés : une poêle de 28 cm de diamètre, avec un revêtement uniforme de 75 µm, d'une densité supposée de 2,2 g .cm<sup>-3</sup>, au contact de 1200 g d'aliment.

Cependant, il a pu être montré que lors du chauffage de films PTFE à des températures de cuisson de 175°C pendant 2 h, seuls 17% du PFOA total contenu dans le film migrent vers le simulant. La migration dans les conditions précitées est alors de **0,15 µg/kg aliment**. Les travaux de E. Sinclair (ES&T 2007) ont conduit à la même conclusion.

Pour compléter ces résultats et évaluer le cas échéant si un emploi non approprié par surchauffe peut conduire à des transferts plus importants, des poêles ont été soumises à un gradient de température comprenant notamment une plage de 1,5 minutes à une température croissante de 270°C à 320°C. Le PFOA n'a pas été détecté dans les revêtements « surchauffés » (Begley 2005). Ces résultats ont été confirmés par Charles *et al.* (2005). L'absence de PFOA dans le revêtement à l'issue d'un traitement à ces hautes températures peut laisser supposer la volatilisation totale de la quantité maximale de PFOA contenu dans le revêtement et un passage total à l'aliment, soit au maximum une quantité transférable à 1 kg d'aliment de 0,9 µg de PFOA.

**En conclusion, deux valeurs maximales de migration théoriques sont disponibles : 17 µg/kg (AESA 2005) et 0,9 µg/kg (Begley 2005). La valeur de migration observée dans des conditions réalistes est de 0,15 µg/kg aliment (Begley 2005).**

**Dans son avis de 2008, l'AESA considère que les données sont globalement insuffisantes pour permettre une évaluation globale de la contribution du PFOA dans l'alimentation provenant des matériaux au contact des denrées alimentaires (AESA 2008).**

**Cependant, en considérant qu'un adulte de 60 kg consomme par jour un kilogramme de nourriture cuisinée avec des ustensiles de cuisine recouverts d'un revêtement en PTFE et en se fondant sur une migration théorique maximale de 17 µg/kg aliment (AESA 2005), l'exposition via les matériaux au contact serait de 0,3 µg/kg pc/j.**

**Une estimation plus réaliste, fondée sur une migration observée de 0,15 µg/kg aliment (Begley 2005), conduirait à une exposition via les matériaux au contact de 0,0025 µg/kg pc/j.**

**Ces expositions via les MCDA restent très inférieures à la DJT de 1,5 µg/kg pc/j retenue par l'AESA.**

Ces estimations sont réalisées à partir de scénarios maximalistes car basés sur un contact avec l'aliment ayant lieu tous les jours avec une ration de 1kg d'aliment en contact (très élevée pour de la cuisson). De plus, ces scénarios ne prennent pas en compte la décroissance de la quantité de PFOA avec le nombre d'utilisations de l'ustensile.

#### **4. Conclusions :**

Le PFOA est un composé perfluoroalkylé, appartenant à la classe des produits organiques persistants.

Considérant (1) que le PFOA et ses sels ne sont pas génotoxiques, (2) que le mécanisme de cancérogenèse chez les rongeurs n'est pas extrapolable à l'Homme, (3) que la DJT dérivée par l'AESA (2008) pour le PFOA est de 1,5 µg/kg/j, (4) que l'exposition réaliste au PFOA via les matériaux au contact des aliments serait de 0,0025 µg/kg/j et l'exposition théorique maximale de 0,3 µg/kg pc/j et (5) que l'exposition maximale via les denrées alimentaires est estimée par l'AESA à 6 ng/kg pc/j (AESA 2008), le risque pour la santé des consommateurs relatif à la présence résiduelle de PFOA dans les revêtements anti-adhésifs des ustensiles de cuisson des aliments est considéré comme négligeable.

#### **Mots clés**

PFOA, revêtement antiadhésif, MCDA, composés perfluorés.

**Références bibliographiques**

- AESA Journal (2005) 248, 1-16 : Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 9th list of substances for food contact materials.
- AESA Journal (2008) 653, 1-131 : Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts : Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain.
- Alexander, B.H. 2001a. Mortality study of workers employed at the 3M Cottage Grove facility. Final Report. Division of Environmental and Occupational Health, School of Public Health, University of Minnesota. April 26, 2001. US EPA AR226-1030a018.
- Alexander, B.H. 2001b. Mortality study of workers employed at the 3M Decatur facility. Final Report. Division of Environmental and Occupational Health, School of Public Health, University of Minnesota. April 26, 2001. US EPA AR226-1030a019.
- Andersen ME, Butenhoff JL, Chang SC, Farrar DG, Kennedy JL, Lau C, Olsen GW, Seed J et Wallace KB (2008) Perfluoroalkyl Acids and Related Chemistries—Toxicokinetics and Modes of Action. *Toxicological Sciences* 102(1), 3–14.
- Begley T.H, Hsu W, Noonan G., Diachenko G. (2008), Migration of fluorochemical paper additives from food-contact paper into foods and food simulants. *Food Additives & Contaminants*; 25(3): 384-390.
- Biegel, L.B., Hurtt, M.E., Frame, S.R., O'Connor, J.C., Cook, J.C. (2001). Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicological Sciences* 60, 44-55.
- Butenhoff, J., Costa, G., Elcombe, C., Farrar, D., Hansen, K., Iwai, H., Jung, R., Kennedy, G., Lieder, P., Olsen, G. et Thomford, P. 2002. Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months, *Toxicological Sciences* 69:244-257.
- Garry, V.F. et R.L. Nelson. 1981. An assay of cell transformation and cytotoxicity in C3H10T $\frac{1}{2}$  clonal cell line for the test on chemical T-2942 CoC. Stone Research Laboratories, Minneapolis, MN, March 4, 1981. US EPA AR226-0428.
- CEE (2006) (Commission of the European Communities) ECBI/18/06 : Follow-up of Perfluorooctanoic acid (PFOA) (EC No: 206-397-9, Cas No: 335-67-1) from the meeting of the Technical Committee on Classification and Labelling in Arona 21-24 March 2006. Norwegian Institute of Public Health (Juin 2006).
- Gilliland, F.D. et Mandel, J.S. 1993. Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *J Occup Med* 35(9):, 950-954.
- Glaza, S. 1995. Acute dermal toxicity study of T-6342 in rabbits. Corning Hazelton Inc., Madison, WI., 3M Company, St Paul. USEPA AR226-0427.
- Glaza, S.M., 1997. Acute oral toxicity study of T-6669 in rats. Corning Hazelton Inc. CHW61001760. Sponsored by 3M Company, St. Paul, Minnesota. January 10. USEPA AR226-0420.
- Goldenthal, E.I., 1978. Final Report, Ninety Day Subacute Rat Toxicity Study on Fluorad Fluorochemical FC-143, International Research and Development Corporation, Study No. 137-089, November 6, 1978. U.S. EPA Public Docket AR-226-441.
- COT (2006) (Committee On Toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment) : COT statement on the tolerable daily intake for perfluorooctanoic acid First draft working paper on the tolerable daily intake for perfluorooctanoic acid, (October 2006).
- Green S (1995). PPAR: a mediator of peroxisome proliferator action. *Mutation Research* 333(1-2):101-109.
- ICSC (International Chemical Safety Cards) N° 1613.

Holden P R et Tugwood J D, Peroxisome proliferator-activated receptor alpha: role in rodent liver cancer and species differences (1999), *Journal of Molecular Endocrinology* (1999) 22, 1–8.

Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts RA, and Fenner-Crisp PA (2003). PPAR $\alpha$  agonist-induced rodent tumors: Mode of action and human relevance. *Crit Rev Toxicol* 33, 655-780.

Lake BG (1995) Peroxisome proliferation : current mechanisms relating to non-genotoxic carcinogenesis. *Toxicol Lett*, 82/83: 673-681.

Lawlor, T.E. 1995. Mutagenicity test with T-6342 in the Salmonella-Escherichia coli/mammalian microsome reverse mutation assay. Laboratory Number: 17073-0-409. Corning Hazleton, Inc., Vienna, VA. 3M Company St. Paul, MN. US E.PA. AR226-0436.

Lawlor, T.E. 1996. Mutagenicity test with T-6564 in the Salmonella-Escherichia coli/mammalian-microsome reverse mutation assay. with a confirmatory assay. Corning Hazleton Inc., Final Report.

Lee SS, Pineau T, Drago J, Lee EJ, Owens JW, Kroetz DL, Fernandez-Salguero PM, Westphal H, et Gonzalez FJ (1995) Targeted disruption of the isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol Cell Biol*, 15: 3012-3022.

Murli, H. 1996b. Mutagenicity test on T-6564 in an in vivo mouse micronucleus assay. Corning Hazleton Inc., Vienna, VA. Study Number: 17750-0-455, November 1, 1996. U.S. EPA AR226-0430.

OECD (2005) ENV/JM/MONO(2005)1 : Results of survey on production and use of PFOs, PFAs and PFOA, related substances and products/mixtures containing these substances (Jan 2005). Joint meeting of the chemicals committee and the working party on chemicals, pesticides and biotechnology. ENV/JM/MONO(2005)1, January 2005 (OCDE).

OECD (2006) Draft SIAR (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report of Ammonium perfluorooctanoate & Perfluorooctanoic Acid for SIAM 22, Paris, April 18-21, 2006.

OECD (2007) SIAR (Screening Information Data Set) Initial Assessment Profile of Ammonium perfluorooctanoate & Perfluorooctanoic Acid (version of December, 2007).

Olsen, G.W. and Zobel, L.R. 2007. Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 81, 231-246.

Perkins, R.G., Butenhoff, J.L., Kennedy, G.L. et Palazzolo, M. 2004. 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol.* 27, 361-378.

Powley CR, Michalczyk MJ, Kaiser MA, Buxton LW. Determination of perfluorooctanoic acid (PFOA) extractable from the surface of commercial cookware under simulated cooking conditions by LC/MS/MS. *Analyst.*, Sep;130(9):1299-302, 2005.

Purchase IF. (1994). Current knowledge of mechanisms of carcinogenicity: genotoxins versus non-genotoxins. *Hum Exp Toxicol* 13(1):17-28.

RTECS (The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) N° RH0781000.

Sibinski, L.J. 1987. Final report of a two-year oral (diet) toxicity and carcinogenicity study of fluorochemical FC-143 (perfluorooctane ammonium carboxylate) in rats.. Vol. 1-4, 3M Company/RIKER, Exp. No. 0281CR0012; 8 EHQ-1087-0394, October 16, 1987.

Silva Lima B. et Van der Laan J.W. (2000) Mechanisms of nongenotoxic carcinogenesis and assessment of the human hazard. *Regulatory Toxicology et Pharmacology*, 32, 135-143.

Stanley L (2007) ACHS/07/26 A – Rapporteur's feedback from the British Toxicology Society Workshop on Perfluorooctanoic acid: Toxicokinetics and mechanisms of toxicity, (November 2007.)

Staples, R.E. et Burgess, B.A. 1984. The embryo-fetal toxicity and teratogenic potential of ammonium perfluorooctanoate in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 4, 429-440.

US EPA (2006) Human Health Section of PFOA Assessment, January 2006.

US EPA (Environmental Protection Agency)(2005) Draft risk assessment of the potential human health effects associated with exposure to perfluorooctanoic acid and its salts. U.S. Environmental Protection Agency, Office of pollution Prevention and toxics Risk assessment division, January 4, 2005 : Basic information on PFOA (Dernière mise à jour le 31 août 2007).

Varanasi U, Chu RY, Huang Q, Castellon R, Yeldandi AV, et Reddy JK(1996) Identification of a peroxisome proliferator-responsive element upstream of the human peroxisomal fatty acyl coenzyme A oxidase gene. *J Biol. Chem.* 271:2147-2155.

**Pascale BRIAND**