

Gestion des PFAS: Per- & Polyfluoro-Alkyl Substances: Pollutions environnementales et Risques pour la Santé



Dr. Frank KARG / CEO (PDG) HPC INTERNATIONAL SAS / France

Scientific Director of HPC-Group International

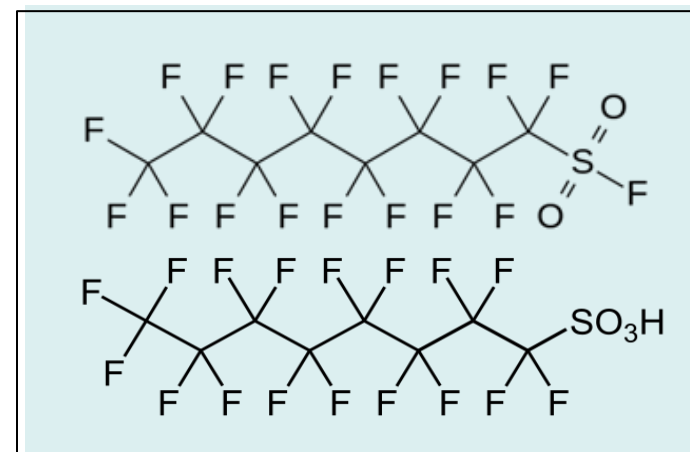
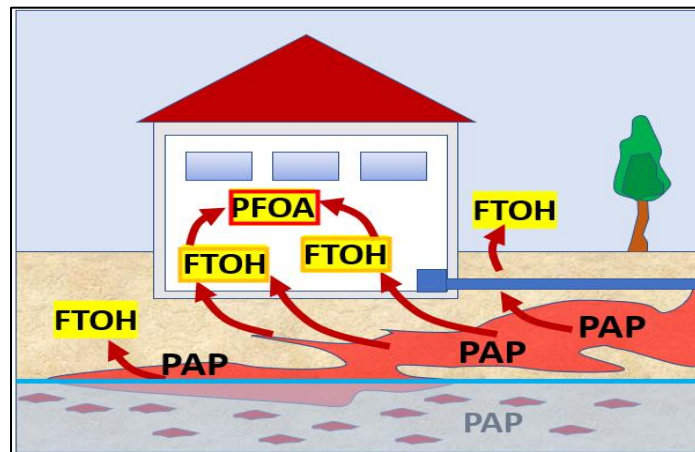
Tél : +33 (0) 607 346 916, Email : frank.karg@hpc-international.com

*Evaluation des risques sanitaires d'une multitude des PFAS par
application des Top Assays sur les substances polyfluorés (Précurseurs)*

*Health Risk Assessments for large PFAS Cocktails by Application of the
Top Assays concerning the poly-fluoro Substances (Precursors)*

Dr. (es. Sc.) Frank Karg / Scientific Director of HPC-Group (INOGEN JV) and
CEO-President of HPC INTERNATIONAL / France, Germany, Suisse, Hungary, Balkan, etc.

Email: frank.karg@hpc-international.com / Tél: +33 607 346 916



PFAS (PFC, PFT) : EQRS

1. PFAS ? : Description des polluants
2. Définition des Scenarios et voies d'exposition
3. Quantification des DJE: Doses journalières d'Exposition
4. Toxicologie & VTR: Valeurs Toxicologiques de Référence
5. Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires
6. Evaluation des Mélanges des PFAS
7. Application du Top Assay et transformation des Poly-fluorés envers les Per-fluorés



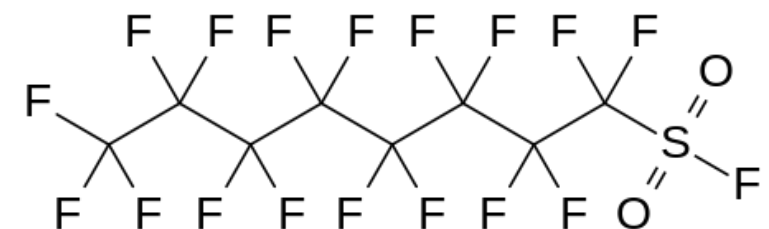
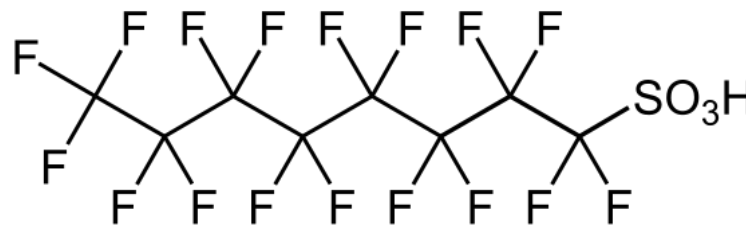
PFAS (PFC, PFT) : EQRS

1. **PFAS ? : Description des polluants**
2. **Définition des Scenarios et voies d'exposition**
3. **Quantification des DJE: Doses journalières d'Exposition**
4. **Toxicologie & VTR: Valeurs Toxicologiques de Référence**
5. **Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires**
6. **Evaluation des Mélanges des PFAS**
7. **Application du Top Assay et transformation des Poly-fluorés envers les Per-fluorés**



PFAS ?

- Il existent **> 9 000 substances** Per- & Polyfluor-akyles (PFAS) en produits synthétiques
- PFAS ont été fabriqués industriellement **depuis** des années **1940s**.
- **PFOA and PFOS** ont été fortement produits et étudiés. Les 2 substances sont très persistents et toxiques pour les organismes, y compris le humains.
- Quelques PFAS sont des **POP**: « Persistent Organic Pollutants » et bannies par la Convention de Stockholm, comme PFOA, PFOS & PFOSF (Perfluoro-octanonic-acid, Perfluoro-octane-sulfonic-acid & Perfluoro-octane-sulfonyl fluorine).



Min:
33
Catégories

1. **Acides Perfluoroalkane-sulfoniques (PFASs),**
2. Perfluoroalkane-sulfonates (sels),
3. Perfluoroalkane-sulfinique-acide/sulfonates,
4. Perfluoro-cycloalkane-sulfonique-acide et dérivés,
5. Perfluoroalkane-sulfonamides (FASAs),
6. Perfluoroalkane-sulfonamide, sels d'ammonium quaternaire,
7. Acrylate de perfluoroalkane-sulfonamide (MeFASACs),
8. Méthacrylates de perfluoroalkane-sulfonamide,
9. Perfluoroalkane-sulfonamide phosphates,
10. Halogénures de perfluoroalkane-sulfonyl,
11. Autres composés polyfluoroalkyl-sulfureux,
12. **Acides perfluoroalkyliques-carboxyliques (PFCA),**
13. Sels perfluoroalkyliques-carboxyliques,
14. Perfluoroalkyliques-alcools/cétones,
15. Halogénures d'acide perfluoroalkyliques-carboxylique,
16. Perfluoroalkyliques-halogénures,
17. Perfluoroalkyliques-alkyl-éthers,
18. Perfluoroalkyliques-amines,
19. Perfluoroalkyliques-amino-acides/sels/esters,
20. **Perfluoroalkyliques-phosphates,**
21. Perfluoroalkyliques-acrylate,
22. Perfluoroalkyliques-méthacrylates,
23. Autres esters perfluoroalkyliques-carboxyliques,
24. Composés perfluoroalkyliques-hétérocycliques,
25. Perfluoroalkyliques-silane,
26. **Fluorotélomère-alcooles,**
27. Fluorotélomériques halogénures,
28. Fluorotélomériques sulfonates, chlorures de sulfonyl et sulfonamides,
29. Acrylate de fluorotélomériques,
30. Méthacrylates de fluorotélomériques,
31. Autres acrylates,
32. Fluorotélomériques phosphates,
33. Autres fluorotélomères.

> 9 000 !

Au total, il existe > 9 000 (- 12 000) PFAS aux caractéristiques chimiques et physiques différentes.

Gestion des PFAS: Per- & Polyfluoro-Alkyl Substances: Pollutions environnementales et Risques pour la Santé

Production & Applications depuis 1960

- Galvanisation
- Production des Textiles
- Food Packaging (Polymers)
- Production des Papiers & Cartons
- Raffineries, Industrie Photographique & incres
- Matériel de Construction (Bétons):
par ex. C₈-C₂₀-gamma-omega-perfluoro Thiols)
- Peintures, Encres & Laces
- Modules électroniques & semi-conducteurs
- Huiles Hydrauliques,
- Production de Teflon (Fluoropolymères)
- Mousses anti-incendie (AFFF)
- Papiers traités en surface & Cartons....



Utilisation des PFAS (AFFF) sur
l'ancienne Base Aérienne
BA 103 (700 ha)



Gestion des PFAS: Per- & Polyfluoro-Alkyl Substances: Pollutions environnementales et Risques pour la Santé

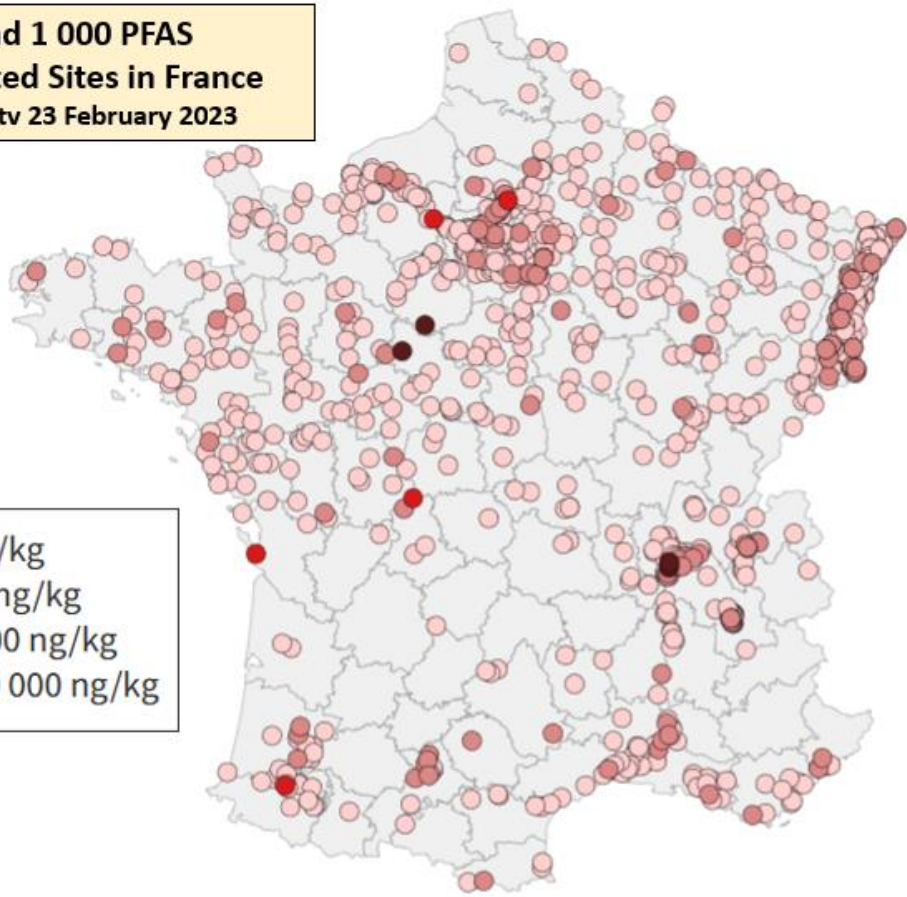
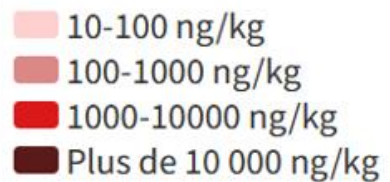
PFAS : la situation au début 2023

Env. 1 000 Sites en France

Env. 1 500 Sites en Allemagne

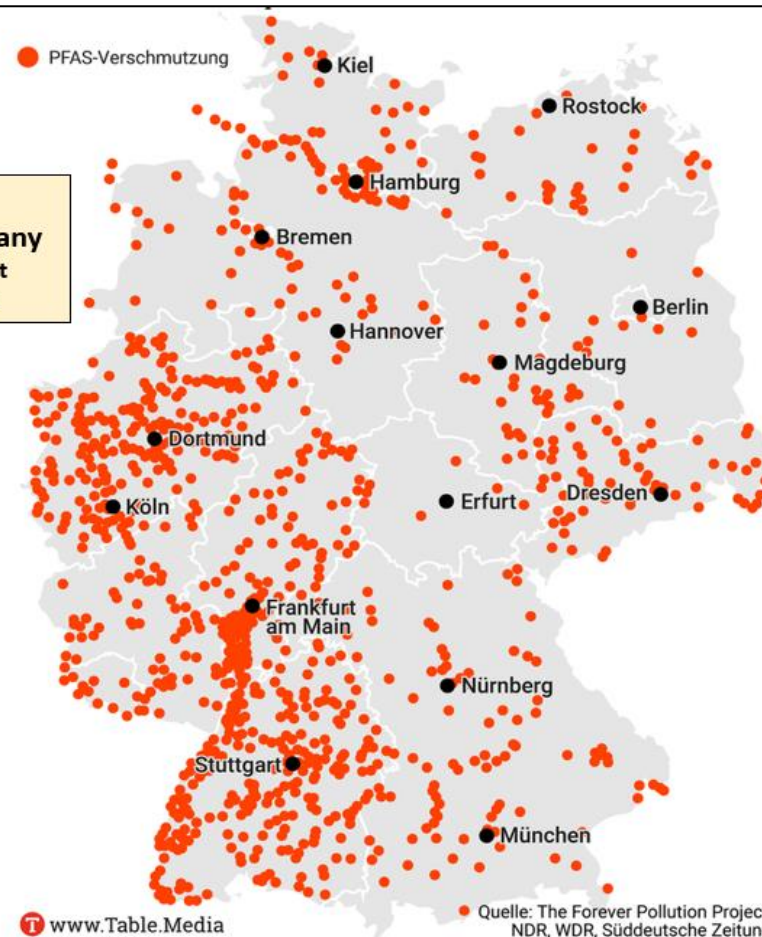
Arround 1 000 PFAS
Contaminated Sites in France

Source: bfmtv 23 February 2023



Arround 1 500 PFAS
Contaminated Sites in Germany

Source: Forever Pollution Project
(NDR, WDR) 23 February 2023



PFAS (PFC, PFT) : EQRS

1. PFAS ? : Description des polluants
2. **Définition des Scenarios et voies d'exposition**
3. Quantification des DJE: Doses journalières d'Exposition
4. Toxicologie & VTR: Valeurs Toxicologiques de Référence
5. Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires
6. Evaluation des Mélanges des PFAS
7. Application du Top Assay et transformation des Poly-fluorés envers les Per-fluorés



Le Guide et Fiches de la SFSE de Management des PFAS :

Afin d'aider les collectivités, industries, bureaux d'études, etc. concernés par la gestion des PFAS, la SFSE a décidé de synthétiser les informations disponibles et d'élaborer un **Guide pratique avec des Fiches thématiques** :

Fiche 1 : Note chapeau : Connaissances générales; identité et chimie des PFAS

Fiche 2 : Cadre réglementaire & juridique des PFAS

Fiche 3 : Sources de contamination des PFAS

Fiche 4 : Devenir dans l'environnement et biotransformation des PFAS

Fiche 5 : Méthodes de prélèvements (sols, eaux souterraines, eaux de surface, gaz du sol, air ambiant, Human Bio-Monitoring)

Fiche 6 : Méthodes d'analyses (sols/eaux souterraines/eaux de surface et autres)

Fiche 7 : Bruits de fond et recommandations pour la détermination du bruit de fond (base de données)

Le Guide et Fiches de la SFSE de Management des PFAS :

Afin d'aider les collectivités, industries, bureaux d'études, etc. concernés par la gestion des PFAS, la SFSE a décidé de synthétiser les informations disponibles et d'élaborer un **Guide pratique avec des Fiches thématiques :**

Fiche 8 : Comportement dans l'environnement – Paramètres physico-chimiques (base des données)

Fiche 9 : Toxicité & Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)

Fiche 10 : Evaluation des Risques Sanitaires (ERS) et effets toxiques de mélange

Fiche 11 : Expositions et Données de bio-monitoring humain (HBM)

Fiche 12 : Méthodes d'assainissement - dépollution des sols

Fiche 13 : Méthodes d'assainissement - dépollution des eaux souterraines

Fiche 14 : Méthodes d'assainissement des gaz du sol et de l'air ambiant

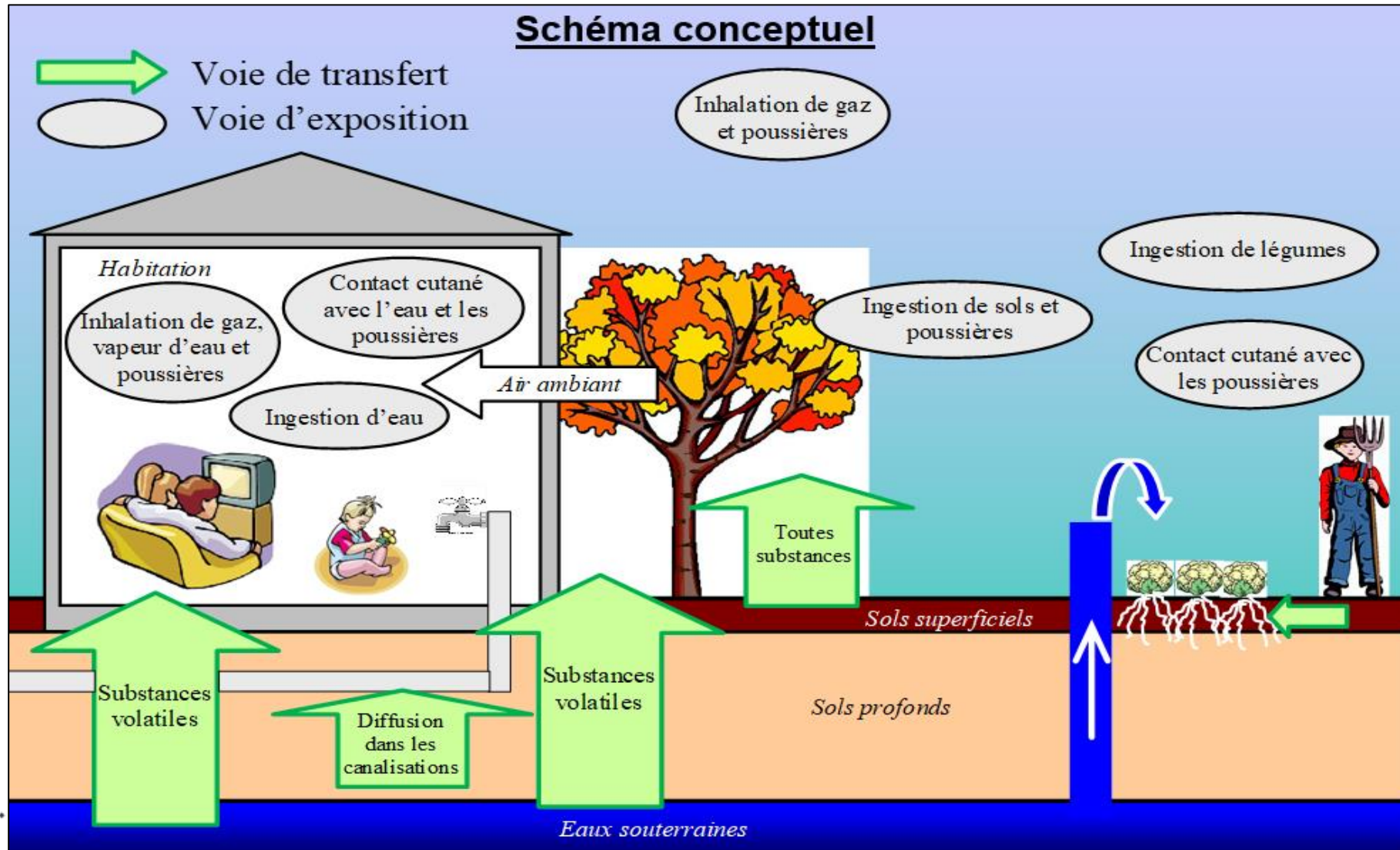
Diagnostics de pollutions: Paramètres pour les Analyses des PFAS recommandés (min.)



PFAS	LQ Eaux		CAS	VTR	Dir. CE EP2020/ 2184	AM 20/06/23 France
PFBA (acide perfluorobutanoïque)	ng/l	1	375-22-4			
PFPeA (acide perfluoropentanoïque)	ng/l	5	2706-90-3			
PFHxA (acide perfluorohexanoïque)	ng/l	1	307-24-4			
PFHpA (acide perfluoroheptanoïque)	ng/l	1	375-85-9			
PFOA linéaire (acide perfluorooctanoïque)	ng/l	1	335-67-1			
PFOA ramifié (acide perfluorooctanoïque)	ng/l	1				
PFOA totale (acide perfluorooctanoïque)	ng/l	1				
PFNA (acide perfluorononanoïque)	ng/l	1	375-95-1			
PFDA (acide perfluorodécanoïque)	ng/l	1	335-76-2			
PFUnDA (acide perfluoroundécanoïque)	ng/l	1	2058-94-8			
PFDoDA (acide perfluorododécanoïque)	ng/l	2	307-55-1			
PFTTrDA (acide perfluorotridécanoïque)	ng/l	1	72629-94-8			
PFTeDA (acide perfluorotétradécanoïque)	ng/l	1	376-06-7			
PFHxDA (acide perfluorohexadécanoïque)	ng/l	2	67905-19-5			
PFODA (acide perfluorooctadécanoïque)	ng/l	1	16517-11-6			
PFBS (acide perfluorobutane sulfonique)	ng/l	1	375-73-5			
PFPeS (acide perfluoropentane sulfonique)	ng/l	1	2706-91-4			
PFHxS (acide perfluorohexane sulfonique)	ng/l	1	355-46-4			
PFHxS ramifié (acide perfluorohexane sulfonique)	ng/l	1				
PFHxS totale	ng/l	1	355-46-4			
PFHpS (acide perfluoroheptane sulfonique)	ng/l	1	375-92-8			
PFOS linéaire (acide perfluorooctane sulfonique)	ng/l	1	1763-23-1			
PFOS ramifié (acide perfluorooctane sulfonique)	ng/l	1				
PFOS totale (acide perfluorooctane sulfonique)	ng/l	1				
PFDS (acide perfluorodécane sulfonique)	ng/l	1	335-77-3			
4:2 FTS (acide 4:2 fluorotelomer sulfonique) H4-PFOS	ng/l	1	757124-72-4			
6:2 FTS (acide 6:2 fluorotelomer sulfonique)	ng/l	1	27619-97-2			
8:2 FTS (acide 8:2 fluorotelomer sulfonique)	ng/l	1	39108-34-4			
10:2 FTS (acide 10:2 fluorotelomer sulfonique)	ng/l	1	120226-60-0			
MePFOSAA (acide N-méthylperfluorooctane sulfonamide acétique)	ng/l	1	2355-31-9			
EtFOSAA (acide N-éthylperfluorooctane sulfonamide acétique)	ng/l	1	2991-50-6			
PFOSA (perfluoro-n-octanesulfonamide)	ng/l	2	754-91-6			
PFOSA ramifié (perfluoro-n-octanesulfonamide)	ng/l	2				
PFOSA totale (perfluoro-n-octanesulfonamide)	ng/l	2				
MeFOSA (N-méthylperfluorooctanesulfonamide)	ng/l	1	31506-32-8			
PFOSA ramifié (perfluoro-n-octanesulfonamide)	ng/l	1				

PFAS	LQ Eaux	CAS	VTR	Dir. CE EP2020/ 2184	AM 20/06/23 France
MeFOSA (N-méthylperfluorooctanesulfonamide)	ng/l	1	31506-32-8		
PFOSA ramifié (perfluoro-n-octanesulfonamide)	ng/l	1			
MePFOSA totale	ng/l	1	31506-32-8		
8:2 DiPAP (8:2 polyfluoroalkyl phosphate diester)	ng/l	1	678-41-1		
HFPO-DA (acide hexafluoropropyleneoxide dimer) Gen X	ng/l	1	13252-13-6		
EtPFOSA linéaire (N-éthylperfluorooctanesulfonamide)	ng/l	1	4151-50-2		
EtPFOSA ramifié (N-éthylperfluorooctanesulfonamide)	ng/l	1	4151-50-2		
EtPFOSA totale (N-éthylperfluorooctanesulfonamide)	ng/l	1	4151-50-2		
MeFBSAA (perfluorobutanesulfonamide(N-méthyl)acetate)	ng/l	5	159381-10-9		
9Cl-PF3ONS (acide 9-chlorohexadecafluoro-3-oxanonane-1-sulfonique)	ng/l	1	73606-19-6		
MeFBSAA (perfluorobutanesulfonamide(N-méthyl)acetate)	ng/l	1	1546-95-8		
MeFBSAA (perfluorobutanesulfonamide(N-méthyl)acetate)	ng/l	1	172155-07-6		
4H-PFUnDa (acide 2H,2H,3H,3H,-perfluoro undécane)	ng/l	5	34598-33-9		
8:2 FTUCA (acide 2H-perfluoro-2-décenoïque)	ng/l	1	70887-84-2		
DONA (acide 4,8-dioxa-3H-perfluorononanoïque)ADONA	ng/l	1	919005-14-4		
MeFBSA (n-méthylperfluorobutanesulfonamide)	ng/l	1	68298-12-4		
PFBSA (perfluorobutanesulfonamide)	ng/l	1	30334-69-1		
PFECHS (acide perfluoro-4-éthylcyclohexanesulfonique)	ng/l	1	646-83-3		
PFNS (acide perfluorononane sulfonique)	ng/l	1	68259-12-1		
PFDoDS (acide perfluorododecane sulfonique)	ng/l	1	79780-39-5		
6:2 diester de phosphate fluorotélomérique. 6:2 diPAP	ng/l	10	57677-95-9		
6:2 8:2 diester de phosphate fluorotélomérique. 6:2 8:2 diPAP	ng/l	10	943913-15-3		
PFHxSA (perfluorohexanesulfonamide)	ng/l	1	41997-13-1		
PFUnDS (acide perfluoroundecane sulfonique)	ng/l	2	749786-16-1		
PFTrDS (acide perfluorotridecane sulfonique)	ng/l	2	791563-89-8		
EtFOSE (2-(N-ethylperfluoro-1-octanesulfonamido)-ethanol)	ng/l	5	1691-99-2		
MeFOSE (2-(N-methylperfluoro-1-octanesulfonamido)-ethanol)	ng/l	5	24448-09-7		
NFDHpA (Nonafluoro-3,6-dioxahéptanoic acid)	ng/l	1	151772-58-6		
PFMPA (Perfluoro-3-methoxypropanoic acid)	ng/l	1	377-73-1		
PFMBA (perfluoro-4-methoxybutanoic acid)	ng/l	1	863090-89-5		
C6O4 (Perfluoro([5-methoxy-1,3-dioxolan-4-yl]oxy)acetic acid)	ng/l	10	1190931-41-9		
6:2-FTOH (6:2 fluorotelemer alcohol) FHET	ng/l	20	647-42-7		
8:2-FTOH (8:2 fluorotelemer alcohol) FOET	ng/l	10	678-39-7		
Parameters for PFAS Source Identification per AI-MVA (Artificial Intelligence Multivector Analysis)					

Définition des Scenarios et voies d'exposition

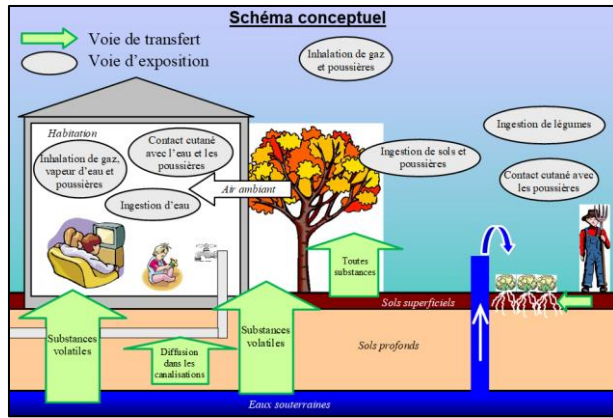


Exemple d'un schéma conceptuel:

Scénario d'exposition résidentiel

Définition des Scenarios et voies d'exposition

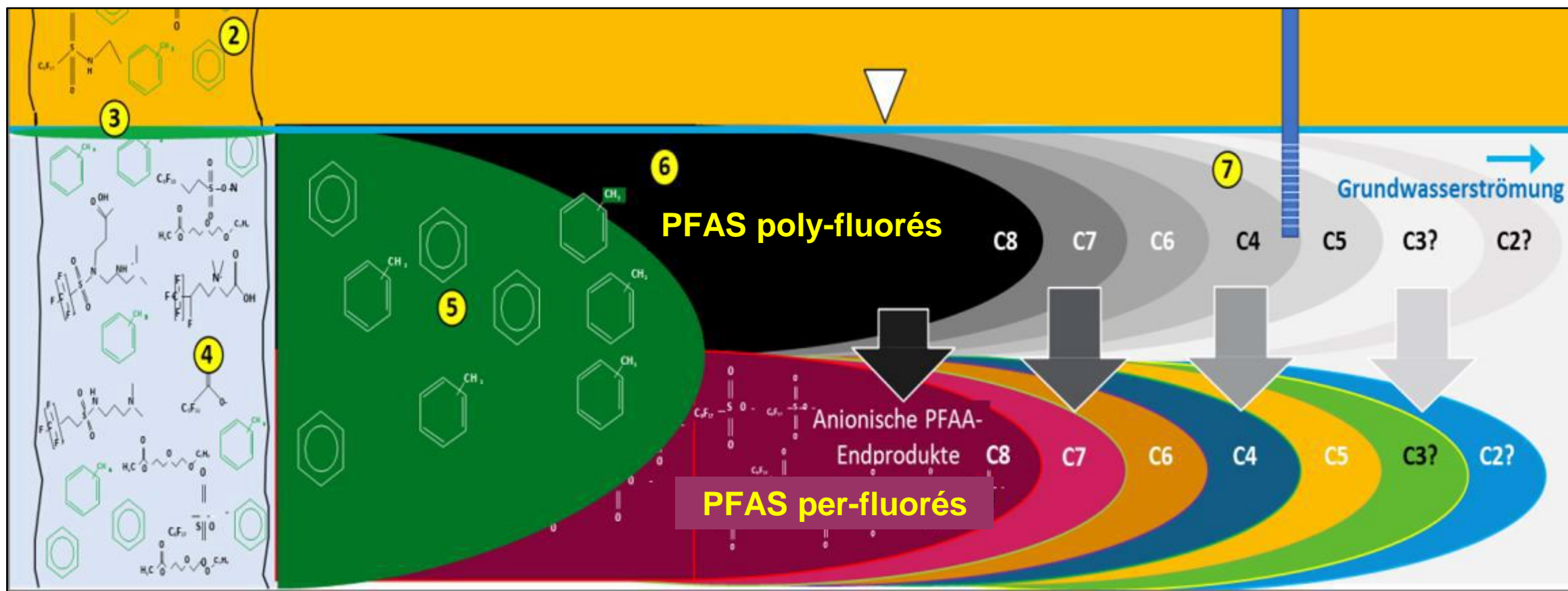
Scénarios d'exposition et voies d'exposition associées



Scénario d'exposition sur site / Voies d'exposition		Industrie et Commerce	Parcs & Loisirs / Activités sportives	Jardins d'enfants	Résidentiel collectif et Crèches & Ecoles	Agricole et production des aliments	Résidentiel avec jardins individuels
Inhalation	Respiration des Vapeurs ou gaz : Gaz du sol → Air Ambient (Intérieur & Extérieur)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Respiration des poussières	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Respiration de la vapeur contaminé pendant la douche ou d'un bain chaud*	(Oui)	(Oui)	Non	Oui	Non	Oui
Oral	Ingestion passive (Enfants & Adultes) ou active (Enfants) du sol contaminé	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Aliments autoproduits	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
	Ingestion de l'eau contaminée*	(Oui)	(Oui)	Non	Oui	Oui	Oui
Dermal	Contact direct au sol pollué	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Contact cutané: douche ou bain	(Oui)	(Oui)	Non	(Oui)	Non	Oui
	Contact cutané: bain dans les eaux superficielles ou eaux souterraines pompées contaminées	Non	Oui	Non	(Non)	(Non)	(Oui)

PFAS : Chimie environnementale

Schema de Biotransformation des PFAS polyfluorés vers des PFAS perfluorés
(Hurst 2017 & UBA 2020)

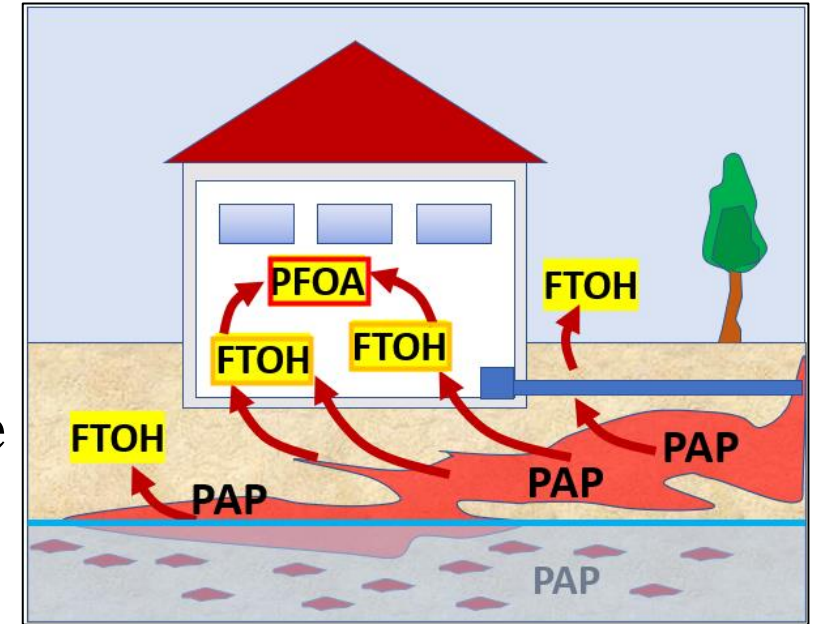


PFAS : Chimie Environnementale

Mécanismes de Biotransformations des PFAS:

→ → par ex.: PAP → FTOH → PFOA, etc.:

- Dans les composés polyfluorés, il existe un processus de transformation fondamental dans lequel les atomes de carbone terminaux non-fluorés sont séparés.
- Cette dégradation partielle est relativement rapide. Les alkylphosphates polyfluorés (PAP), les esters d'acide carboxylique de fluortélomères, etc. peuvent être décomposés en alcools fluorotélomères volatils (FTOH), tels que le 6:2-mono-PAP & 6:2-di-PAP envers le 6:2-FTOH.
- Les FTOH sont transformés microbiologiquement en PFAS perfluorés stables. Par exemple; le 6:2-FTOH est bio-transformé en PFHxA et PFPeA et le 8:2-FTOH en PFOA, PFHpA, PFHxA, PFPeA et 2H-PFOA



PFAS (PFC, PFT) : EQRS

1. PFAS ? : Description des polluants
2. Définition des Scenarios et voies d'exposition
3. **Quantification des DJE: Doses journalières d'Exposition**
4. Toxicologie & VTR: Valeurs Toxicologiques de Référence
5. Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires
6. Evaluation des Mélanges des PFAS
7. Application du Top Assay et transformation des Poly-fluorés envers les Per-fluorés



Quantification des DJE : Doses journalières d'Exposition : Ingestion

Ingestion de sols, d'eaux ou d'aliments

$$DJE_{ing} = Cm \cdot \frac{Q_{ing}}{P} \cdot Fa \cdot \frac{Ex}{Ve} \cdot Fexa \cdot Fexj \cdot Fexv$$

- DJE_{ing} = Dose journalière d'exposition [mg/kg/j]
Cm = Concentration du polluants dans le médium d'exposition : C_{sol} [mg/kg],
Ceau [mg/l], Caliment [mg/kg]
Q_i = Quantité ingérée de sol et/ou aliment [kg/j] et/ou d'eau [l/j], distincte entre les adultes
(Q_{ing}(a)) et les enfants (Q_{ing}(e))
P(a) = Poids corporel d'un adulte [70 kg]
P(e) = Poids corporel d'un enfant [15 kg]
Fa = Facteur d'absorption du polluant (à défaut : 100 % = [1])
Ex = Exposition totale par adulte ou enfant [a]
Ve = Années de la vie entière par adulte ou enfant [a]. En cas d'exposition aux
substances avec seuil : Ve = Ex [a]
Fexa = Fréquence d'exposition annuelle [j/365j]
Fexj = Fréquence d'exposition journalière [hrs/24 hrs]
Fexv = Fréquence d'exposition pendant la vie [a/vie]

Quantification des DJE : Doses journalières d'Exposition : Inhalation

Inhalation

$$DJE_{inh} = Ca \cdot \frac{Q_{inh}}{P} \cdot Fa \cdot \frac{Ex}{Ve} \cdot Fexa \cdot Fexj \cdot Fexv$$

- DJE_{inh} = Dose journalière d'exposition [mg/kg/j]
Ca = Concentration en polluant dans l'air [mg/m³]
Q_{inh} = Quantité inhalée d'air [m³/j], distincte entre adultes (Q_{inh}(a)) et enfants (Q_{inh}(e)).
P(a) = Poids corporel d'un adulte [70 kg]
P(e) = Poids corporel d'un enfant [15 kg]
Fa = Facteur d'absorption d'un polluant (à défaut : 100 % = [1])
Ex = Exposition totale par adulte ou enfant [a]
Ve = Années de la vie entière par adulte ou enfant [a]. En cas d'exposition aux substances avec seuil : Ve = Ex [a]
Fexa = Fréquence d'exposition annuelle [j/365j]
Fexj = Fréquence d'exposition journalière [hrs/24 hrs]
Fexv = Fréquence d'exposition pendant la vie [a/vie]

Quantification des DJE : Doses journalières d'Exposition : Contact cutané

Contact cutané (sol, poussières)

$$DJE_{cut} = Cs \cdot F_{sp} \cdot \frac{Sp_{ex} \cdot Q_{sp}}{P} \cdot Fa \cdot \frac{Ex}{Ve} \cdot F_{exa} \cdot F_{exv}$$

- DJE_{cut} = Dose journalière d'exposition [mg/kg/j]
Cs = Concentration en polluant dans le sol [mg/kg]
F_{sp} = Fraction de sol dans la poussière (à défaut : 100 % = [1])
Sp_{ex} = Surface de peau exposée, distincte entre les adultes et des enfants [m²]
Q_{sp} = Quantité du sol (ou poussières) sur la peau [kg/m²]
P(a) = Poids corporel d'un adulte [70 kg]
P(e) = Poids corporel d'un enfant [15 kg]
Fa = Facteur d'absorption d'un polluant (à défaut : 100 % = [1]) ou vitesse d'absorption [m/h]
Ex = Exposition totale par adulte ou enfant [a]
Ve = Années de la vie entière par adulte ou enfant [a]. En cas d'exposition aux substances avec seuil : Ve = Ex [a]
F_{exa} = Fréquence d'exposition annuelle [j/365j]
F_{exj} = Fréquence d'exposition journalière [hrs/24 hrs]
F_{exv} = Fréquence d'exposition pendant la vie [a/vie]

$$DJE_{tot} = DJE_{ing.} + DJE_{inh.} + DJE_{cont.}$$

PFAS (PFC, PFT) : EQRS

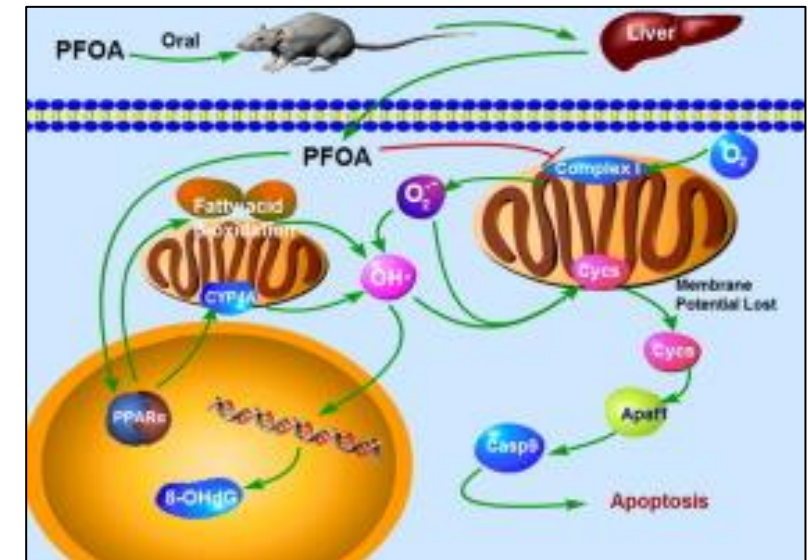
1. PFAS ? : Description des polluants
2. Définition des Scenarios et voies d'exposition
3. Quantification des DJE: Doses journalières d'Exposition
4. **Toxicologie & VTR: Valeurs Toxicologiques de Référence**
5. Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires
6. Evaluation des Mélanges des PFAS
7. Application du Top Assay et transformation des Poly-fluorés envers les Per-fluorés



Toxicologie :

Par ex. PFOA et PFOS:

- **Perturbations endocriniennes** (sur la production d'hormones stéroïde et la diminution des taux de testostérone, etc.): PFOS + FTOH (Alcools fluoro-télomériques),
- **Cancérogénicité**: Développements du Cancer des Seins & Testicules (PFOA...),
- **Tératogénicité** (par ex.: via les taux d'androgènes ou d'hormones thyroïdiennes anormaux, ...),
- **Immunotoxicité** (via des effets thyroïdiens et sur le système immunitaire, gamma-globulines),
- **Neurotoxicité** (troubles d'hyperactivité, etc.). De même que d'autres troubles neurologiques peuvent en résulter.



Molecular mechanisms of PFOA-induced Toxicity

Effets Toxicologiques des PFAS :

Pregnant women, unborn fetus, and infants are most susceptible to adverse health effects once exposed to PFAS.

Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS), two common forms of long-chain PFAS, have been associated with the following



Low Birth Weight



Delayed Puberty



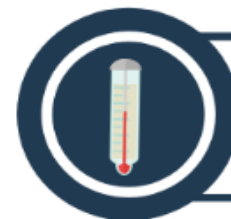
Preterm Birth



Attention deficit/
hyperactivity
disorder (ADHD)



Pregnancy-induced
hypertension/ Pre-
eclampsia



Immune
Response
Suppression

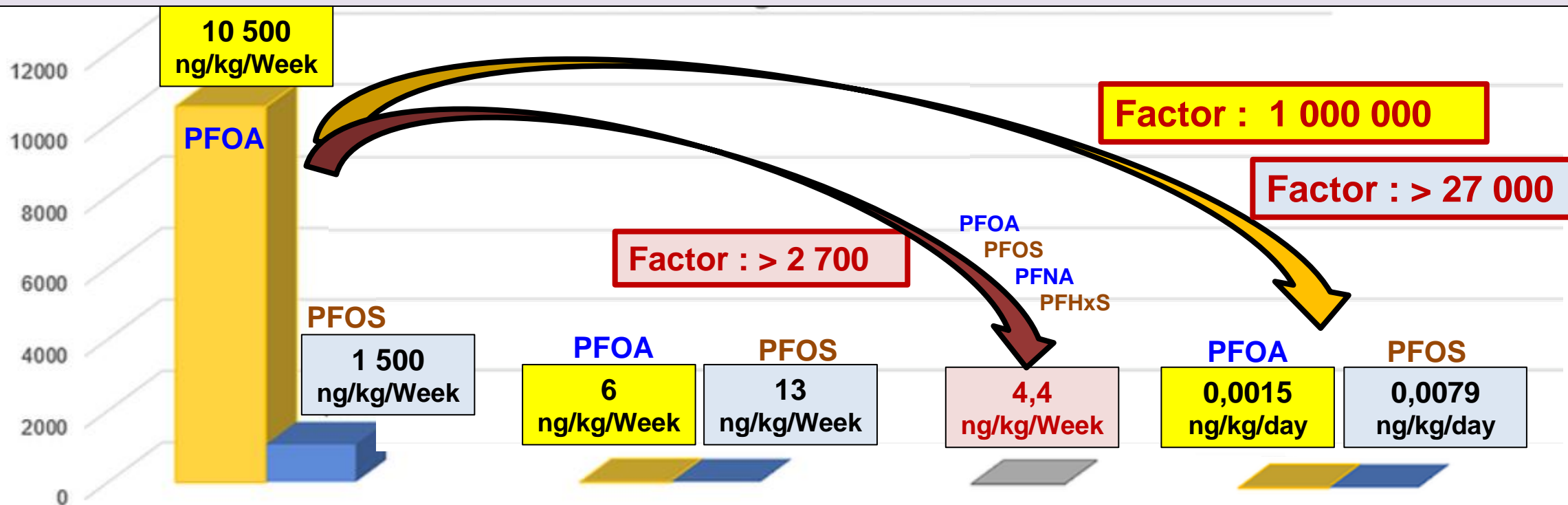


Effets Toxicologiques des PFAS : Résumé (US-EPA)

PFAS	Hépatotoxique	Tératogène	Repro-toxique	Immuno-toxique	Hémato-toxique	Perturba-teur endocrinien (Thyroïde)	Neuro-toxique	Tumeurs
Perfluorcarboxylic acids								
PFBA								
PFPeA								
PFHxA								
PFHpA								
PFOA								
PFNA								
PFDA								
PFUnA								
PFDaA								
Perfluorsulfonic acids								
PFBS								
PFHxS								
PFOS								
Ethersulfonates								
ADONA								
HFPO-DA / GenX								
Tests au Laboratoire aux animaux			Effets évalués			Résultats négatifs		

VTR: EFSA & US-EPA : PFOA & PFOS : Consideration of Higher Toxicity

TWI & TDI: Tolerable Weekly & Daily Intake: 2008 – 2020 & 2022



Gestion des PFAS: Per- & Polyfluoro-Alkyl Substances: Pollutions environnementales et Risques pour la Santé

VTR internationales (env. 170)

ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / France (2017)

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry

EFSA: European Food and Safety Authority (EC)

IRIS : Integrated Risk Information of Substances (U.S. - EPA)

UBA : Umweltbundesamt (Germany)

BfR: Bundesinstitut für Risikobewertung (Germany)

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment

WHO: World Health Organization (OMS)

RIVM : Netherlands Environmental & Health Institute

MDHHS: Michigan Department of Health and Human Services, Division of Environmental Health

TCEQ: Texas Commission on Environmental Quality

NJ-DWQIHES: New Jersey Drinking Water Quality Institute Health Effects Subcommittee

Wieneke et al. 2020 : Toxicological Equivalence factors on PFOA RfD

Exemples →

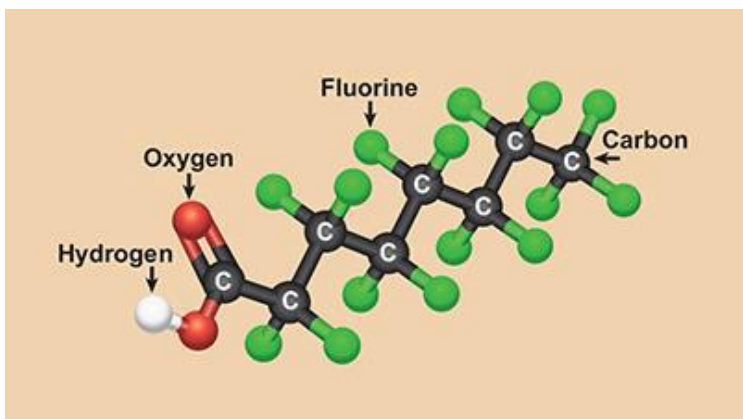
Substance	Cancerogene / not cancerogene	Chronic toxicological value			Species	Sigle	Security Factor	Organization
		Exposure path	Target organ	Value				
PFBA	NC	oral	Hepatic	1 µg/kg/d	Rate	RFD	NOAEL / 2400	TCEQ 2023
		inhalation	Hepatic	3,5 µg/m ³	Rate	RFC	From oral value	TCEQ 2023
PFPeA	NC	oral	Hepatic	0,5 µg/kg/d	Rate	RFD	Same than PFHxS LOAEL/(263*300)	TCEQ 2023
PFHxA	NC	oral	Hepatic	0,5 µg/kg/d	Rate	RFD	Same than PFHxS LOAEL/(263*300)	TCEQ 2023
PFHpA	NC	oral	Hepatic	25 ng/kg/d	Rate	DJT	Extrapolation of DJT of Health Canada	ANSES 2017
PFOA	NC	oral	Hematologic	0,86 ng/kg/d	Rate	TDI	BMDL 5	UBA 2020 BFR & EFSA 2018
			Hepatic, Mammar, Hematologic	12 ng/kg/d	Mice	RFD	LOAEL (81*100)	TCEQ 2016
		inhalation	Hepatic	4,1 ng/m ³	Rate	RFC	NOAEL / (81*3000)	TCEQ 2016
	C	oral	Testicular tumors	2,52 (mg/kg/d) ⁻¹	Epidemio	SF	-	New Jersey 2017
PFNA	NC	oral	Hematologic	2,5 ng/kg/d	Mouse	RFD	NOAEL / 300	EPA IRIS 2019 New Hampshire DES 2019
		inhalation	Lung, respiratory system	28 ng/m ³	Rate	RFC	NOAEL / (81*30 000)	EPA IRIS 2019 TCEQ 2023
PFDA	NC	oral	Hematologic	15 ng/kg/d	Rate	RFD	NOAEL / (81*1000)	TCEQ 2016
		inhalation		53 ng/m ³	Rate	RFC	From oral value	TCEQ 2016
PFBS	NC	oral	Hematologic and renal	1,4 µg/kg/d	Rate	RFD	NOAEL / (142*300)	TCEQ 2016
		inhalation		4,9 µg/m ³	Rate	RFC	From oral value	TCEQ 2016
PFHxS	NC	oral	Hematologic and thyroidale	3,8 µg/kg/d	Rate	RFD	LOAEL / (263*300)	TCEQ 2016
		inhalation		13 ng/m ³	Rate	RFC	From oral value	TCEQ 2016
PFHpS	NC	oral	Hepatic	0,43 ng/kg/d	Rate	TDI	Potency Factor : 0,6-2	UBA 2020, EFSA 2018, BFR 2018
PFOS	NC	oral	Thyroidale, neurological and foetal development	1,86 ng/kg/d	Monkey	TDI	NOAEL	UBA 2020, EFSA 2018, BFR 2018
		inhalation		81 ng/m ³	Rate	RFC	From oral value (23 ng/kg/d)	TCEQ 2016
PFOSA	NC	oral	Mammary glands	12 ng/kg/d	Mice	RFD	Same than PFOA NOAEL/(81*300)	TCEQ 2016
		inhalation		4,1 ng/m ³	Rate	RFC	Same than PFOA NOAEL(81*300)	TCEQ 2016

Quelques VTR des FTOHs

Compound	Inhalation Systemic	Ingestion Systemic	Con- sidered Effect	Tests	Uncertainty (Security) Factor	Reference
6:2 FTOH: Fluorotelomer alcohol	Transposition from RfD to RfC for ex. by 20 m3/d Inhalation	RfD (based on PFOA TDI: 6 ng/kg/week: 0,86 ng/kg/d / RPF 0,02): 43 ng/kg/d	Hepato- toxic	Rat	Relative Potency Factor: RPF = 0,02	Bil et al. 2020: (RfD based on PFOA TDI: UBA 2020, EFSA 2018 & BfR 2018)
8 : 2 FTOH: Fluorotelomer alcohol	Transposition from RfD to RfC for ex. by 20 m3/d Inhalation	RfD (based on PFOA TDI: 6 ng/kg/week: 0,86 ng/kg/d / RPF 0,04): 21,5 ng/kg/d	Hepato- toxic	Rat	Relative Potency Factor: RPF = 0,04	Bil et al. 2020: (RfD based on PFOA TDI: UBA 2020, EFSA 2018 & BfR 2018)
8 : 2 FTOH: Fluorotelomer Alcohol	RfC : 1,5 x 10⁶ pg/kg/d	RfD assimilated to PFOA as biotransformation end-product: 1,5 µg/kg/d	Hepato- toxic	Rat		SLU 2017 (Ingestion based on EFSA 2018)

VTR : Facteurs d'équivalence de toxicité
Exemple: W. Bil et al. (2020):

**RPF : Relative Potency Factors,
Basés sur une Equivalence toxico-
logique par rapport au PFOA**



**Attention: Les RPFs sont seule-
ment utilisables pour
l'hépatotoxicité !**

Per- and polyfluorinated congeners	RPF
Sulfonic acids	
PFBS	0.001
PFPeS*	$0.001 \leq \text{RPF} \leq 0.6$
PFHxS	0.6
PFHpS*	$0.6 \leq \text{RPF} \leq 2$
PFOS	2
PFDS*	2
Carboxylic acids	
PFBA	0.05
PFPeA*	$0.01 \leq \text{RPF} \leq 0.05$
PFHxA	0.01
PFHpA*	$0.01 \leq \text{RPF} \leq 1$
PFOA	1
PFNA	10
PFDA*	$4 \leq \text{RPF} \leq 10$
PFUnDA	4
PFDoDA	3
PFTTrDA*	$0.3 \leq \text{RPF} \leq 3$
PFTeDA	0.3
PFHxDA	0.02
PFODA	0.02
Ether carboxylic acids	
HFPO-DA	0.06
ADONA	0.03
Telomer alcohols	
6:2 FTOH	0.02
8:2 FTOH	0.04

^a RPF values using relative liver weight increase as input. RPFs are presented for 14 perfluoroalkyl acids (PFAAs) and two PFAA precursors (the telomer alcohols).

*RPF based on read-across.

Gestion des PFAS: Per- & Polyfluoro-Alkyl Substances: Pollutions environnementales et Risques pour la Santé

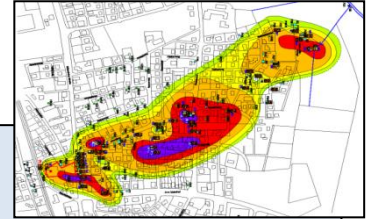
No	<u>TRD: Toxicological Reference Dose</u> <u>Choice Criteria</u>	Appreciation			
		Favorable	Correct	Not favorable	Exclusion
1	Variability of indicated TRD	(+/- 0 %)	≤ (+/- 30 %)	> (+/- 30 %)	
2	Class (potential) Carcinogenic: EC: Class 3/ US-EPA: Class B2, C / IARC: Group 1	3 Organisms : CE, US-EPA, IARC, etc.	2 Organisms	1 Organisms	
3	Several Organisms shows similar TRD (+/- 50 %)	> 3 Organisms	2 Organisms	1 Organism	
4	Age of base Study	≤ 15 a	15 – 25 a	< 25 a	
5	Mechanistic toxicological basement Study (for ex. Genotoxicity):	Epidemiology	Mammal	In-Vitro / In-silico	
6	Basement Study : Klimisch Quality Criteria	Class 1	Class 2	Class 3	Class 3
7	Verified Purity of Compound	Yes	< 95 %	No	
8	Excipient potentially toxic	No		Yes	
9	Presence of population without exposure (test witness)	Yes		No	
10	General Quality Criteria (Klimisch) of toxicological effect studies	Standardized Study (OCDE, UE, US EPA, FDA, etc.)	Standardized Study without Details, but correctly documented	Document insufficient for evaluation, systematic deficiencies	
11	POD : Point of Departure	Quantified Epidemiological Data, BMLD, etc. (PBPK)	NOAEL sensitive NOAEL	LOAEL sensitive, LOAEL, Other	
12	Uncertainty (or Assessment) Factors	1 – 100	> 100 – 1000	> 1 000 – 10 000	> 10 000
13a	Transpositions: Between Exposure Pathways	No		Yes	
13b	Transposition: Animal to Human	No	Yes		
13c	Transpositions : From in-Vitro	N		Yes	
13d	Transpositions : From in-Silico	No		Yes	
14	Study time-representatively	≥ chronic (> 180 d)	sub-chronic (90 d) to c hronic (180 d)	< sub-chronic (< 90 d)	
15	Integration of bio-disponibility / Bio-resorption capacity (ex.: DIN 19 738)	Yes	Not known (100 %)	Known, but not considered	

PFAS (PFC, PFT) : EQRS

1. PFAS ? : Description des polluants
2. Définition des Scenarios et voies d'exposition
3. Quantification des DJE: Doses journalières d'Exposition
4. Toxicologie & VTR: Valeurs Toxicologiques de Référence
5. **Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires**
6. Evaluation des Mélanges des PFAS
7. Application du Top Assay et transformation des Poly-fluorés envers les Per-fluorés



Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires



Les Effets sans seuil de dose :

- En général, il s'agit des **effets génotoxiques (cancérigènes, mutagènes et tératogènes)** à l'exception des effets épigénétiques.
- Dans ce cas, les **Doses Journalières d'Exposition (DJE)** sont **multipliées par la VTR**, (sous forme d'Excès de Risque Unitaire : ERU) ou Slope Factor: SF ou Unit Risk: UR), exprimés par ex. en $[(\text{mg/kg/j})^{-1}]$, soit :

$$\text{ERU } [(\text{mg/kg/j})^{-1}] \bullet \text{DJE (mg/kg/j)} = \text{ERI (-) : Excès de Risque Individuel}$$

- L'ERI doit rester inférieur à « 10^{-5} », sinon le risque est considéré comme
→ non-acceptable.

Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires



Les Effets avec seuil de dose :

- Il s'agit des **effets toxicologiques systémiques** (neurotoxicité, hépatotoxicité, néphrotoxicité, etc.), **non-génotoxiques**.
- Dans ce cas, les **Doses Journalières d'Exposition (DJE)** sont divisées par la **VTR**, sous forme de **DJT (Dose journalière Tolérable)**, exprimée par ex. en [mg/kg/j], soit :

$$\text{DJE (mg/kg/j)} / \text{DJT (mg/kg/j)} = \text{QR (Quotient de Risque)} \text{ ou QD (Quotient de Danger)}$$

- Le QR (ou QD) doit rester inférieur à « 1 », **sinon le risque est considéré comme**
→ non-acceptable.

PFAS (PFC, PFT) : EQRS

1. PFAS ? : Description des polluants
2. Définition des Scenarios et voies d'exposition
3. Quantification des DJE: Doses journalières d'Exposition
4. Toxicologie & VTR: Valeurs Toxicologiques de Référence
5. Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires
6. **Evaluation des Mélanges des PFAS**
7. Application du Top Assay et transformation des Poly-fluorés envers les Per-fluorés



Evaluation des Mélanges des PFAS

Les effets de mélange des polluants (« *Combined Exposure to multiple Chemicals* ») sont considérés depuis 2009 par l'IPCS & OMS (WHO) etc. via une additivité des doses d'exposition et des risques, si les effets toxicologiques sont similaires ou les mêmes.

Les exceptions sont :

- les Synergies (interaction) qui montrent des effets toxicologiques plus importants que l'additivité des doses ou
- les Antagonismes (interaction) qui provoquent des effets toxicologiques moins importants que l'additivité des doses.



Une différence doit être faite entre :

- A. l'exposition agrégée (« Aggregate Exposure ») aux polluants individuels par l'ensemble des voies d'exposition,
 - B. l'exposition cumulée (« Cumulative Exposure ») évaluant un risque combiné par plusieurs polluants.
- Il faut identifier les polluants montrant les mêmes mécanismes toxicologiques (ou organes cibles). Ces groupes de polluants sont appelés les « MOA: Common Toxic Mode of Action ».

Addition pour chaque groupe MOA, par ex. via l'application suivante :

$$\sum_{i=1}^n QD_i = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{VTR_i}$$

Quotient de Risque : QR

= Exposition 1 (DJE)/DJT + Exposition 2 (DJE)/DJT +

Excès de Risque Individuel : ERI

= Exposition 1 (DJE) • ERU + Exposition 2 (DJE) • ERU +

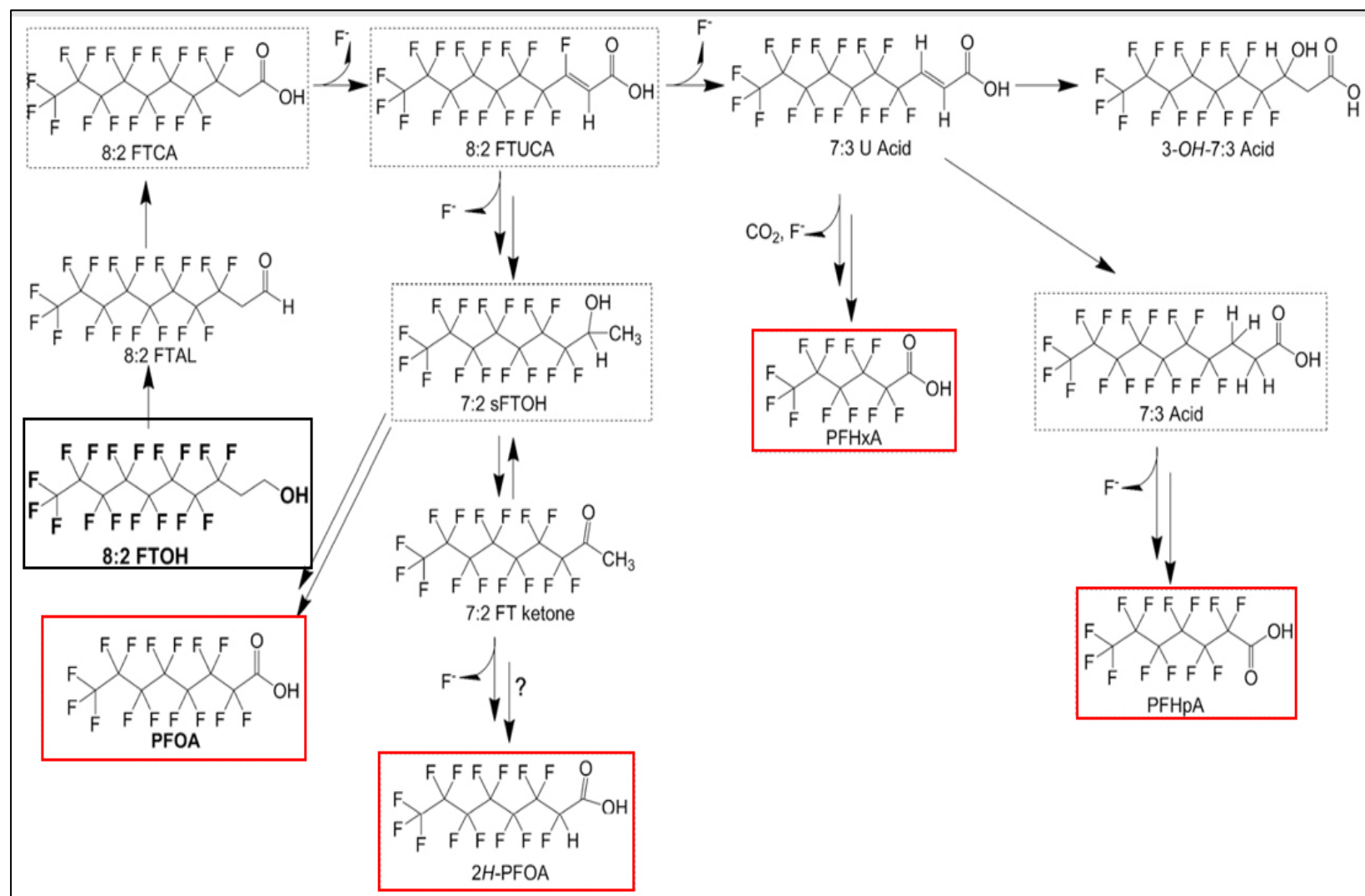
PFAS (PFC, PFT) : EQRS

1. PFAS ? : Description des polluants
2. Définition des Scenarios et voies d'exposition
3. Quantification des DJE: Doses journalières d'Exposition
4. Toxicologie & VTR: Valeurs Toxicologiques de Référence
5. Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires
6. Evaluation des Mélanges des PFAS
7. **Application du Top Assay et transformation des Poly-fluorés envers les Per-fluorés**



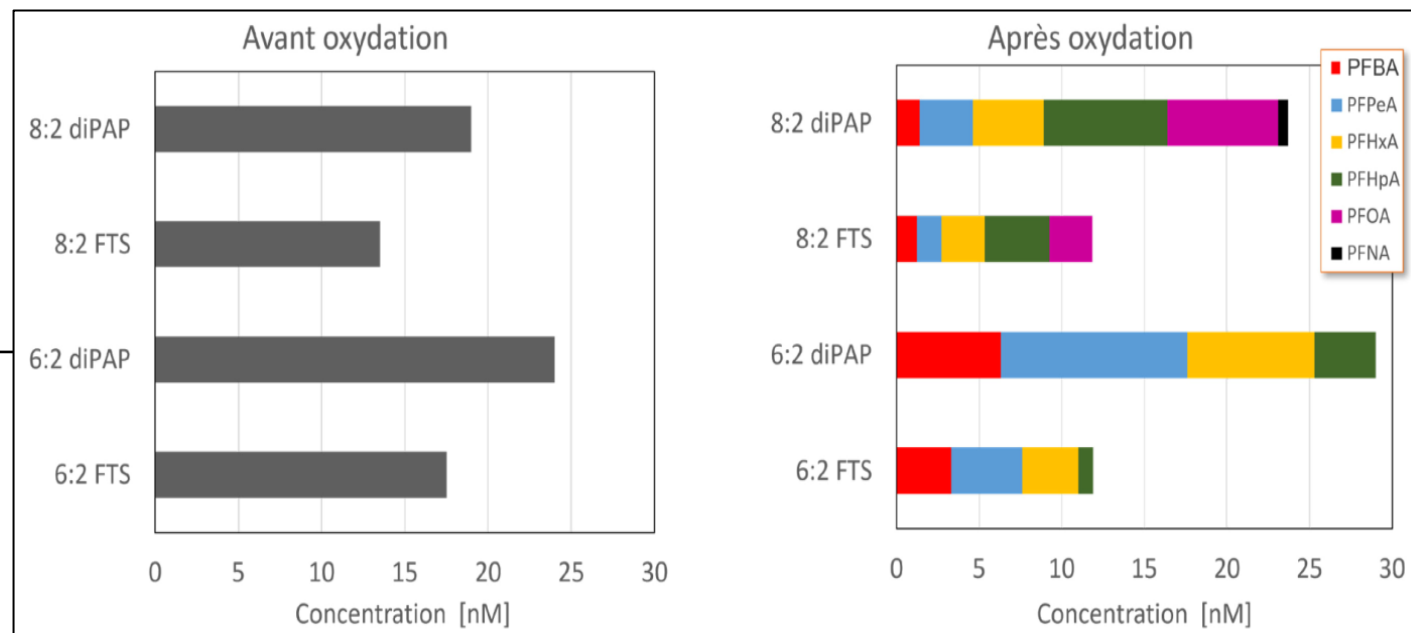
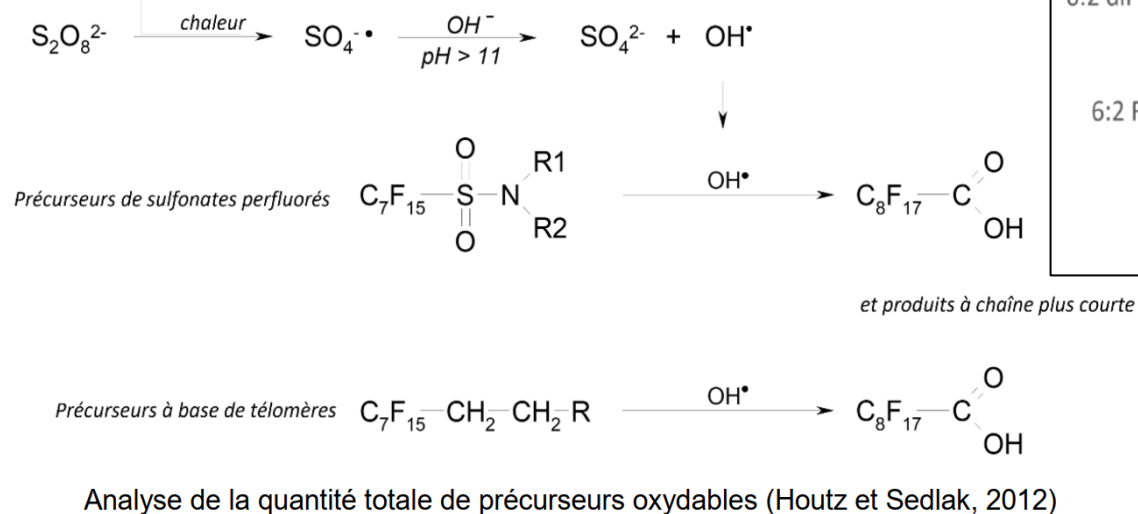
PFAS : Chimie Environnementale

Exemple:
Biotransformation
des Alcools
Fluorotélomères :
8:2 FTOH
envers
PFOA, PFHxA, PFHpA,
2H-PFOA & Acid 7:3
(7:3 FTCA)



Prise en compte de l'ensemble des PFAS poly-fluorés transformables en PFCAs per-fluorés:

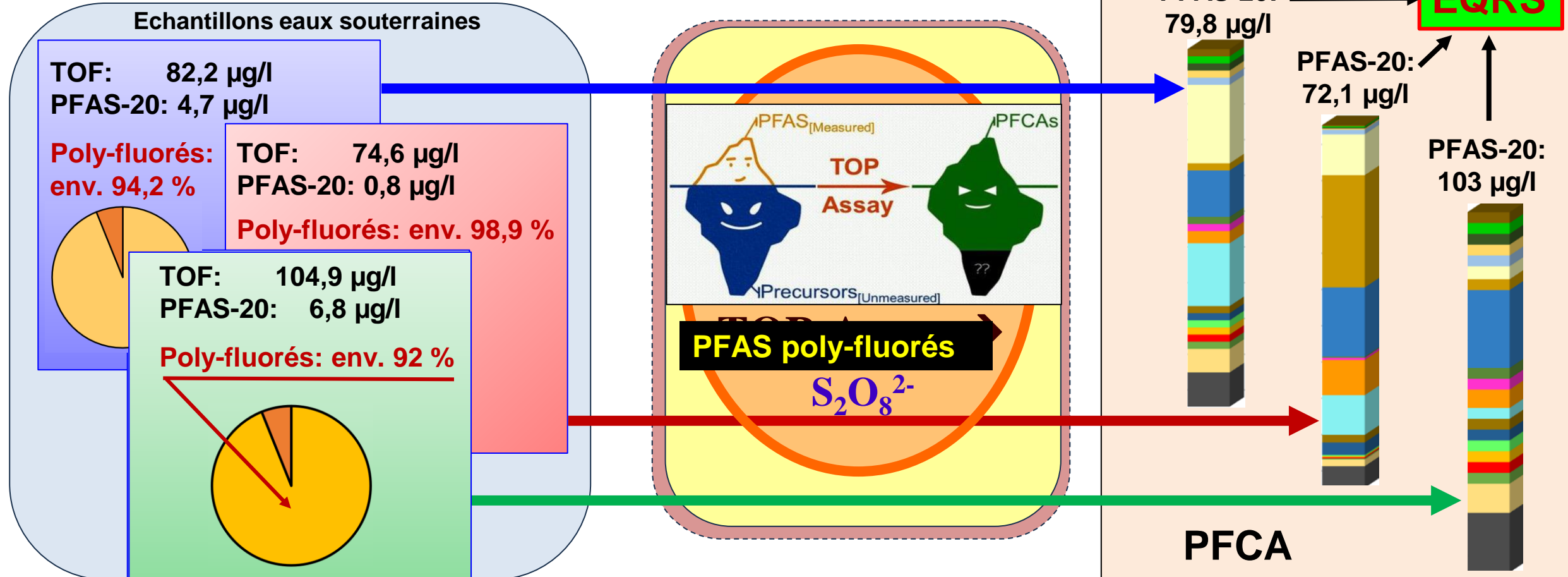
TOP-Assay: Total Oxidizable Precursor



Quantification des PFAS poly-fluorés inconnus et leurs Acides carboxyliques perfluorés finaux correspondants à prendre en compte dans une EQRS.

Gestion des PFAS: Per- & Polyfluoro-Alkyl Substances: Pollutions environnementales et Risques pour la Santé

Prise en compte des PFAS poly-fluorés via Top Assay:

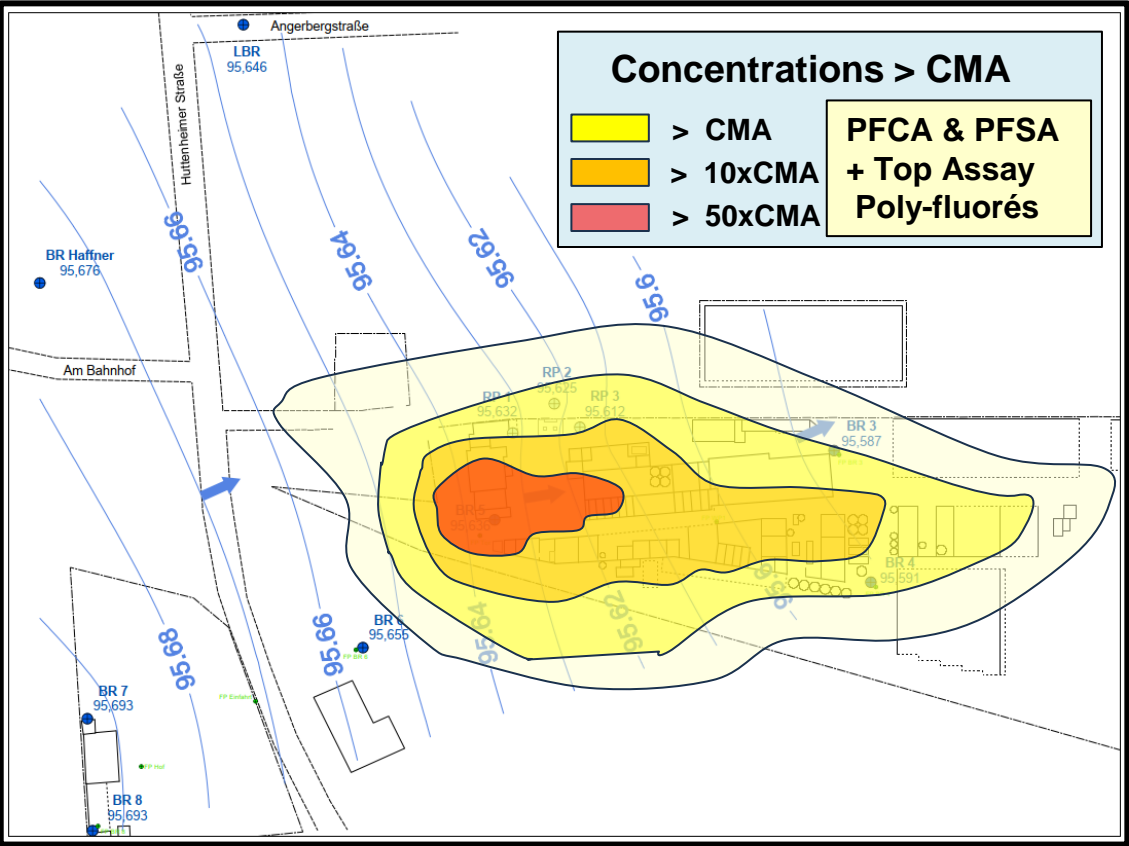


■ Perfluorbutansäure (PFBA)	■ Perfluorbutansulfonsäure (PFBS)	■ Perfluordecansäure (PFDA)	■ Perfluordecansulfonsäure (PFDS)	■ Perfluordodecansäure (PFDoA)
■ Perfluordodecansulfonsäure (PFDoS)	■ Perfluorheptansäure (PFHpA)	■ Perfluorheptansulfonsäure (PFHpS)	■ Perfluorhexansäure (PFHxA)	■ Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS)
■ Perfluorononansäure (PFNA)	■ Perfluorononansulfonsäure (PFNS)	■ Perfluoroctansäure (PFOA)	■ Perfluoroctansulfonsäure (PFOS)	■ Perfluorpentansäure (PFPeA)
■ Perfluorpentansulfonsäure (PFPeS)	■ Perfluortridecansäure (PFTriDA)	■ Perfluortridecansulfonsäure (PFTriDS)	■ Perfluorundecansäure (PFUnA)	■ Perfluorundecansulfonsäure (PFUnS)

Quantification des PFAS poly-fluorés inconnus et leurs Acides carboxyliques perfluorés finaux corres-pondants à prendre en compte dans une EQRS.

Evaluation des Risques: ESO

Definition des CMA: Concentrations
Maximales Admissibles: PFCA & PFSA + TA
Eaux souterraines / Valeurs de contrôle
sanitaires : Exemple site “Ly”: Résidentiel

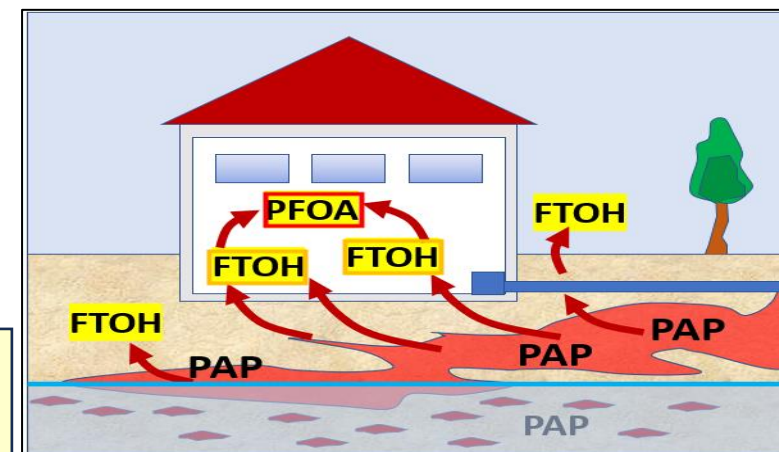
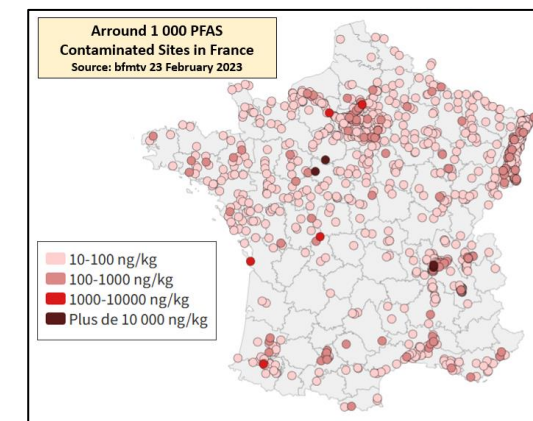


PFAS Sub- stance	GW max. Concentration Site « Ly »	SS-RG: Site Specific Remediation Goals			
		Residential without GW use	Residential GW use for green space	Residential GW use for individual gardens	GW use in Gardens and bathing
	Exposure Pathways →	Inhalation of PFAS with Water Vapors	Inhalation of PFAS with Water Vapors & Skin contact	Inhalation of PFAS with Water Vapors & Skin contact and vegetable consumption	Inhalation of PFAS with Water Vapors & Skin contact and vegetable & GW consumption
	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L
PFBA	0,015	447 (1)	447 (1) (45 000)	447 (1) (40 000)	10 (7) (2)
PFPeA	0,031	3 (2)	3 (2)	3 (2)	3 (2)
PFHxA	0,190	180 000	75 000	70 000	8
PFHpA	0,036	7	6	5	0,3 (0,06) (2)
PFOA	0,350	0,15	0,14	0,12	0,1 (2) (0,03)
PFNA	<0,010	62,5 (1)	15	10	0,06 (2) (0,006)
PFDA	<0,010	4,270 (*)	7,5	7	0,1 (2) (0,03)
PFBS	0,120	6 (2)	6 (2)	6 (2)	6 (2)
PFHxS	6,90	243 (1)	243 (1) (20 000)	243 (1) (15 000)	7
PFHpS	0,530	0,3 (2)	0,3 (2)	0,3 (2)	0,3 (2)
PFOS	6,40	300	25	20	0,1 (2) (0,004)
PFOSA	<0,010	0,1 (2) (0,024)	0,1 (2) (0,023)	0,1 (2) (0,022)	0,1 (2) (0,02)

(1) Limiting at Water Solubility (2) Limiting on German Screening Levels (GFS)

Conclusion :

- Il existe plus que **9 000 composés PFAS**
- Les PFAS sont très solubles mais aussi bio-accumulables
- Les substances per- et polyfluoroalkyles (PFAS) sont non-volatils, à l'exception des **FTOH volatils: Alcools fluorotélomères**,
 - Les PFAS polyfluorés sont bio-transformés en PFAS perfluorés stables
- Il existe des milliers de sites pollués par les PFAS: sites de lutte contre l'incendie (comme sur les aéroports...), sites industriels, terres agricoles avec boues de STEP....
- Des investigations des sites et des évaluations des risques sont nécessaires y compris le Top Assay !
- Des analyses chimiques existent principalement pour les acides perfluoro-alkane carboxyliques et les acides sulfoniques.
- Les eaux souterraines sont immédiatement affectées (y compris l'eau potable)
 - Via le Top Assay et l'approche MOA (common Mode of Action) des ERS – ARR très complètes sont possibles.



**Management des pollutions PFAS: Per- & Polyfluoro-Alkyl Substances:
Santé - Environnement**

Merci !

Questions ? Remarques ?

Dr. (PhD) Frank Karg / Scientific Director of HPC-Group (INOGEN JV) and
CEO-President of HPC INTERNATIONAL / France, Germany, Hungary, Balkan, etc.

Email: frank.karg@hpc-international.com / Phone: +33 607 346 916

