

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 décembre 2018

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

relatif à la « Pertinence de la ré-évaluation de la valeur guide pour les ions perchlorate dans l'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 à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation des expertises suivantes :

- Le 4 juillet 2016, « Pertinence de la ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine ». Cette saisine est accompagnée par la transmission d'une note technique intitulée « Étude de la relation entre la concentration en ions perchlorate dans l'eau de distribution publique et le niveau de l'hormone thyro-stimulante (TSH) des nouveau-nés, région Nord-Pas de Calais, 2004-2012 » du 29 avril 2016, produite par Santé publique France (ex Institut de veille sanitaire) en réponse à une demande de la DGS ;
- Le 28 juillet 2017, « Pertinence de la ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine », suite à la publication en 2016, par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), d'une valeur guide fixée à 70 µg.L⁻¹ pour les ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH).

L'Anses répond à ces deux saisines par le présent avis intitulé : « Pertinence de la ré-évaluation de la valeur guide pour les ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Concernant la contamination de l'eau de distribution contaminée par des ions perchlorates

Le 31 janvier 2011, suite aux signalements de la présence d'ions perchlorate dans des EDCH en régions Aquitaine et Midi-Pyrénées, due à une pollution d'origine industrielle à l'amont hydraulique de plusieurs points de captage d'eaux servant à la production d'EDCH, l'Anses a été saisie par la DGS d'une demande d'avis sur l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

L'Anses, dans ses conclusions, a estimé que la consommation d'EDCH dont la concentration en ions perchlorate est inférieure à $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ ne présentait pas de risque sanitaire pour le consommateur adulte dans les conditions habituelles d'utilisation.

L'Anses conseillait également de ne pas utiliser une eau présentant une contamination par les ions perchlorate pour la préparation des biberons des nourrissons âgés de moins de 6 mois (cf. infra). Cette dernière recommandation avait été émise par précaution, du fait de l'absence de données de concentration en ions perchlorate dans les laits infantiles commercialisés en France (Anses 2011).

Sur la base de cette expertise, la DGS a transmis aux Agences régionales de santé (ARS) des valeurs limites de gestion pour la concentration en ions perchlorate dans l'eau de boisson respectivement de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les adultes et de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les nourrissons¹ (RESE 2011).

Des concentrations en ions perchlorate supérieures aux valeurs de gestion proposées par la DGS ont été mises en évidence dans des EDCH dans la région Nord-Pas de Calais en lien avec la présence de résidus d'explosifs de la première guerre mondiale.

Le 27 avril 2012, la DGS a de nouveau saisi l'Anses afin qu'elle évalue, sur la base des données épidémiologiques disponibles, les risques sanitaires potentiels liés aux ions perchlorate lors d'un dépassement des limites de gestion dans l'eau de boisson qu'elle avait fixées.

Un avis portant sur l'analyse des données épidémiologiques relatives à la recherche d'une association entre une exposition hydrique aux ions perchlorate et des modifications des concentrations de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) et des hormones thyroïdiennes chez les populations *a priori* les plus sensibles (femmes enceintes, fœtus et nouveau-nés) a ainsi été publié par l'Anses le 20 juillet 2012 (Anses 2012). Ses principales conclusions étaient les suivantes:

« Les résultats des études épidémiologiques examinées par les experts ne permettent pas de conclure quant à l'existence ou à l'absence d'une association chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés entre les niveaux de TSH et des concentrations en perchlorate dans les eaux de boisson s'étendant dans la plupart des études épidémiologiques de concentrations inférieures aux limites de détection analytiques (le plus souvent de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$) jusqu'à une centaine de $\mu\text{g.L}^{-1}$. L'absence d'information concernant le statut en iode des populations étudiées rend difficile l'interprétation des données épidémiologiques publiées.

Les situations d'hypothyroïdies montrent que la préoccupation principale liée au déficit de production d'hormones thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant concerne le développement neurocomportemental, qui pourrait être altéré en cas de dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Haddow et al. 1999, Pop et Vulmsma 1999). Le constat de ces altérations, fait chez des enfants dont les mères présentaient pendant la grossesse une hypothyroïdie sévère, relève de situations extrêmes au regard des modifications subtiles des niveaux de TSH et d'hormones thyroïdiennes qui pourraient éventuellement être imputables à une exposition environnementale au perchlorate.

Par conséquent, au vu des données disponibles à ce jour, si un dépassement modéré de la valeur de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'adulte, notamment chez la femme enceinte, et de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez le nouveau-né ne semble pas associé à des effets cliniquement décelables, il n'est pas possible de quantifier le

¹ Valeur de gestion retenue par la DGS pour les enfants âgés de moins de six mois (RESE 2011).

risque sanitaire lié à un dépassement des seuils de 15 µg.L⁻¹ pour les adultes et de 4 µg.L⁻¹ pour les enfants de moins de 6 mois et donc, de fixer des valeurs dérogatoires. »

En conséquence, l'Anses recommandait de « *Réaliser une étude de faisabilité sur le statut en iode des populations des zones dans lesquelles l'eau de distribution publique est la plus contaminée en perchlorate. Celle-ci permettrait de discuter la pertinence de l'application d'une mesure de gestion qui consisterait à restreindre la consommation d'eau du robinet d'une partie de la population du Nord-Pas de Calais exposée à des niveaux de perchlorate dans l'eau supérieurs aux valeurs sanitaires précisées dans l'avis du 18 juillet 2011. »*

Elle rappelait également que « *L'utilisation des informations recueillies dans le cadre du dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale dans le Nord-Pas de Calais pour la mise en œuvre d'une étude épidémiologique visant à quantifier le lien entre la fonction thyroïdienne des nouveau-nés et les niveaux de contamination des eaux de boisson par le perchlorate fait par ailleurs l'objet d'une étude de faisabilité actuellement en cours de réalisation par l'InVS. Les résultats d'une telle étude permettraient éventuellement à terme de contribuer à la révision des valeurs de gestion actuellement retenues par la DGS. »*

Enfin, faisant suite à une saisine de la DGS du 20 février 2018 demandant un appui scientifique et technique relatif à la refonte de la Directive 98/83/CE modifiée relative à la qualité des EDCH, l'Agence estimait, dans sa note du 23 mars 2018 révisée, qu'« *au regard de leurs effets potentiels sur la santé, [...] la recherche des ions perchlorates serait pertinente dans le cadre de la mise en place des PGSSE² et qu'une valeur paramétrique devrait être fixée pour l'EDCH* » (Anses 2018).

Concernant la contamination de laits infantiles commercialisés en France et contaminés par des ions perchlorates

Le 1^{er} août 2011, l'Anses a été saisie par la DGS pour apporter des éléments de connaissance sur la contamination moyenne en ions perchlorate des laits infantiles commercialisés en France et estimer les niveaux d'exposition aux ions perchlorate des nourrissons de moins de six mois.

Le 12 décembre 2011, l'Agence a été saisie à nouveau pour évaluer la pertinence à prendre en compte l'ensemble des anions goitrogènes présents dans l'environnement dans l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'EDCH. Un avis portant sur la présence d'ions perchlorate dans le lait infantile et dans l'EDCH en France a ainsi été publié par l'Anses le 8 avril 2014 (Anses 2018). L'Anses concluait, entre autres, que : « *les apports journaliers en ions perchlorate, calculés sur la base des teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles disponibles sur le marché français, ne dépassent pas la VTR de 0,7 µg kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour 95 % de la population des enfants âgés de moins de 6 mois consommateurs de laits infantiles sur la base d'une concentration moyenne en ions perchlorate dans l'EDCH de 1 µg.L⁻¹ pour la reconstitution des biberons. En revanche, sur la base des simulations effectuées, il a été estimé que la reconstitution du lait pour les biberons avec une eau présentant une teneur en ions perchlorate supérieure à 2 µg.L⁻¹ peut conduire à un dépassement de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez 5 % de cette population d'enfants de moins de 6 mois ».*

L'Institut de veille sanitaire (InVS) a, par ailleurs, été saisi, en décembre 2011, par la DGS sur la pertinence et la faisabilité de la réalisation d'une étude permettant d'identifier un éventuel excès de pathologies thyroïdiennes liées à la consommation d'eau contaminée par les ions perchlorate en Aquitaine, Midi-Pyrénées et Nord-Pas de Calais. En réponse à cette demande, l'InVS, devenue

² Plan de gestion de la sécurité sanitaire de l'eau (Water safety plan).

depuis Santé publique France, a remis à la DGS le 29 avril 2016, une note technique relative à l'étude de la relation entre la concentration en ions perchlorate dans l'eau de distribution publique et le niveau de l'hormone thyro-stimulante (TSH) des nouveau-nés, région Nord-Pas de Calais, 2004-2012 (InVS 2016b, a).

Le 4 juillet 2016, à la suite de cette étude, l'Anses a été saisie par la DGS pour « indiquer [à la lumière de résultats de cette étude] si une ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'EDCH et notamment des seuils de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ et $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ qui posent des difficultés de gestion eu égard à l'étendue des territoires concernés, semble pertinente ».

Le 28 juillet 2017, par ailleurs, à la suite de la publication par l'OMS début 2017 d'une valeur guide (VG) de $70 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les ions perchlorate dans les EDCH, la DGS a saisi l'Anses afin d'« indiquer si une ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'EDCH paraît pertinente, en considérant notamment la valeur guide proposée par l'OMS ».

La présente expertise répond ainsi à ces deux dernières saisines de la DGS datées du 4 juillet 2016 et du 28 juillet 2017.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité(s) d'experts spécialisé(s) (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH, mandature 2017-2020).

Cette expertise a également mobilisé :

- Un rapporteur externe, médecin endocrinologue, pour analyser le rapport intitulé « Étude de la relation entre la concentration en ions perchlorate dans l'eau de distribution publique et le niveau de l'hormone TSH des nouveau-nés, région Nord-Pas de Calais, 2004-2012 » (InVS 2016b) ;
- Deux rapporteurs, membres du CES « Évaluation des risques physico-chimiques dans l'alimentation » (CES ERCA), nommés pour expertiser les données de contamination des aliments en ions perchlorate issues des enquêtes nationales de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) afin de déterminer si ces données permettaient de calculer des expositions alimentaires pour la population française, et dans l'affirmative, de définir selon quelles modalités.

Des appuis scientifiques et techniques ont été sollicités auprès de :

- L'Unité observatoire des aliments de la direction de l'évaluation des risques (DER) de l'Anses pour l'extraction des données de contamination des aliments par les ions perchlorate, disponibles dans la base de données CONTAMINE.
- L'Unité méthodologie et études de la DER (Anses) pour estimer l'exposition alimentaire de la population française adulte à partir des données de contamination alimentaire en ions perchlorate disponibles en France, et la contribution hydrique à cette exposition.

L'expertise a été menée sur la base des rapports et avis précédents de l'Anses, de l'étude de l'InVS (Santé publique France), d'une revue des rapports des agences spécialisées européennes, nord-américaines et internationales et des articles scientifiques publiés depuis les derniers travaux de l'Anses.

Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 6 mars 2018 et le 4 décembre 2018. Ils ont été adoptés à l'unanimité par le CES « Eaux » réuni le 4 décembre 2018.

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 publiées sur le site internet de l'Anses (<https://dpi.sante.gouv.fr>). L'analyse des liens déclarés a mis en évidence un lien susceptible d'engendrer un risque de conflit d'intérêt pour un membre du GT ERS EDCH et pour trois membres du CES « Eaux ». Les experts concernés n'ont donc ni participé aux travaux, ni assisté aux réunions sur ce dossier, dans leur collectif d'experts respectif.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

Les limites de gestion de concentration des ions perchlorate dans l'eau de boisson fixées par DGS sont de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les adultes et de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les nourrissons de moins de 6 mois³ (RESE 2011). Pour mémoire, l'Anses, dans son avis du 18 juillet 2011, préconisait une valeur limite pour les ions perchlorate dans l'EDCH de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ (Anses 2011), considérant une exposition chronique par l'eau de boisson d'un individu de 70 kg consommant 2 litres d'eau par jour et sur la base d'une VTR chronique par voie orale de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

3.1. Études épidémiologiques

3.1.1. Étude « Perchlorate et fonction thyroïdienne » réalisée par l'agence Santé publique France (InVS 2016b)

Les citations présentées en italiques ci-après aux sous-chapitres 3.1.1.1. Objectifs de l'étude, 3.1.1.2 Méthode et 3.1.1.3. Résultats, reproduisent des extraits du rapport (InVS 2016b) et de la note technique (InVS 2016a) relatifs à cette étude.

3.1.1.1. Objectif de l'étude

« L'objectif de l'étude était d'évaluer l'association entre la concentration en ions perchlorate contenus dans l'eau du robinet du réseau de distribution de la commune du domicile de la mère pendant sa grossesse et le taux de TSH des nouveau-nés, indicateur du fonctionnement thyroïdien » (InVS 2016b). La population étudiée était constituée des nouveau-nés des maternités du Nord-Pas de Calais nés entre le 1^{er} décembre 2004 et le 16 octobre 2012, et dont la mère résidait dans l'une des communes de la région.

3.1.1.2. Méthode

L'étude, de type écologique, a recherché une association entre les concentrations en ions perchlorate mesurées dans l'EDCH dans le cadre d'analyses réalisées par l'ARS dans les communes de résidence (identifiées ou imputées) des mères, et les données existantes du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitales ($\text{TSH} \geq 25 \text{ mUI.L}^{-1}$) par mesure de la concentration sérique en TSH chez les nouveau-nés. Les variables suivantes ont également été prises en compte : sexe, âge du nouveau-né au moment du prélèvement, terme à la naissance, masse corporelle de naissance, mois de naissance, concentration en nitrates dans l'EDCH

³ Valeur dérivée par la DGS à partir de la VTR retenue par l'Anses (2011)

théoriquement consommée par la mère pendant la grossesse, commune de résidence de la mère pendant la grossesse et indice de défaveur sociale.

Les auteurs précisent qu'ont été exclus de l'étude :

- « *Les cas d'hypothyroïdies congénitales ($TSH \geq 25 \text{ mUI.L}^{-1}$) car (i) une étiologie environnementale n'est que rarement évoquée, (ii) les valeurs parfois extrêmes de TSH auraient pesé abusivement sur les analyses statistiques et (iii) les études épidémiologiques n'ont jamais montré de lien entre les ions perchlorate et l'hypothyroïdie congénitale* » ;
- Les nouveau-nés dont la mère résidait dans des « *communes qui ont connu des changements importants de leur mode d'alimentation en eau (changement de captage, interconnexion, etc.) sur la période d'étude [...] (une trentaine de communes dont Lens et Valenciennes)* » ;
- « *Les nouveau-nés dont la mère ne résidait pas dans la région lors de la grossesse* ;
- *Les prélèvements réalisés en dehors du 3^e ou 4^e jour de vie [...] ou dont la date était inconnue* ;
- *Les prélèvements insuffisants ou non-technicables* ;
- *Les nouveau-nés transfusés, dans la mesure où la transfusion était susceptible d'influencer la fonction thyroïdienne* ;
- *Les prématurités extrêmes (< 32 semaines d'aménorrhée) ainsi que les termes supérieurs à 42 semaines d'aménorrhée car suspectées d'être liées à une erreur de saisie* ;
- *Les naissances multiples du fait de l'absence d'indépendance des mesures entre deux jumeaux.* »

« *La base de données était constituée de 615 238 prélèvements, dont 395 016 ont été inclus après application des critères d'exclusion.* »

Pour la période d'étude comprise entre le 1^{er} janvier et le 16 octobre 2012, la commune de résidence de la mère a été saisie de manière exhaustive à partir des fiches de renseignements accompagnant les prélèvements sanguins effectués à la maternité et conservés pendant un an par l'Association régionale de dépistage et de prévention du handicap de l'enfant (ARDPHE).

« *Pour la période d'étude comprise entre le 1^{er} décembre 2004 et le 31 décembre 2011, la commune de résidence de la mère a été imputée à partir d'un algorithme d'attribution basé sur les bassins d'attraction des maternités issues du [programme de médicalisation des systèmes d'information] (PMSI)⁴.* »

Les données environnementales disponibles à l'échelle de la commune étaient :

- La concentration en ions perchlorate dans l'eau du réseau de distribution de la commune de résidence du domicile de la mère durant sa grossesse, transmise par le Département santé environnement de l'ARS Nord - Pas-de-Calais ;
- L'indice de défaveur sociale (noté FDep09, pour French Deprivation 09), basé sur le recensement 2009 en France métropolitaine, utilisé comme proxy des habitudes alimentaires et notamment de la consommation d'EDCH distribuée (eau du robinet) ;
- Les concentrations en ions nitrate obtenues pour chaque commune et moyennées par année entre 2008 et 2012 à partir des données de la base SISE-Eaux.

⁴ À partir de la maternité de naissance, la commune de résidence de la mère est imputée en deux temps (i) tirage au sort d'un code postal pondéré de la probabilité de naissance, (ii) tirage au sort de la commune, pondéré par le nombre de naissances.

« Pour les autres variables [masse corporelle, sexe, terme, etc.], les données manquantes (pourcentage de valeurs manquantes maximal de 11,8 % pour le terme) ont été imputées par équations chaînées multiples. »

L'étude de référence est basée sur les données de l'année 2012 (1^{er} janvier au 16 octobre) pour lesquelles les communes de résidence du domicile de la mère ont été saisies. Une étude complémentaire est basée sur les données de 2004-2011 (1^{er} décembre 2004 au 31 décembre 2011) pour lesquelles une méthode d'imputation a été appliquée pour compenser le manque de renseignement de la commune de résidence du domicile de la mère.

« Le modèle statistique retenu envisageait la possibilité de l'existence d'une relation non linéaire (modèle mixte additif généralisé). » Les variables suivantes ont été intégrées au modèle : sexe, âge du nouveau-né au moment du prélèvement, terme, masse corporelle de naissance, mois de naissance, concentration en ions nitrate dans l'eau de la commune de résidence de la mère, commune de résidence (identifiée ou imputée) de la mère pendant la grossesse et indice de défaveur sociale.

3.1.1.3. Résultats

L'analyse des données de l'année 2012 (N = 37 218) montre que « la moyenne de la TSH augmente graduellement d'environ 10 % lorsque la concentration [en ions perchlorate dans l'eau de boisson] passe d'un niveau inférieur au seuil de détection à la concentration de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Le niveau moyen maximal de TSH est alors de 1,67 mUI.L^{-1} [1,62 ; 1,72]. Au-delà de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ [en ions perchlorate] (N = 3 295 ; 9,3 %), le sens de la relation s'inverse » (InVS 2016a), mais le faible nombre de données rend cette tendance difficilement interprétable en raison d'un intervalle de confiance très large (Figure 1).

L'analyse des données de 2004-2011 (N = 357 798) montre « une relation positive presque linéaire. Jusqu'à 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ [d'ion perchlorate dans l'eau de boisson], l'augmentation du taux moyen de TSH est de 7,1 % [- 3,1 ; 18,3], soit légèrement inférieure à celle observée en 2012 mais tout-à-fait cohérente (Figure 2) avec celle-ci. Au-delà de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$, l'augmentation se poursuit de manière presque linéaire mais l'intervalle de confiance s'élargit fortement, rendant l'interprétation délicate » (InVS 2016a).

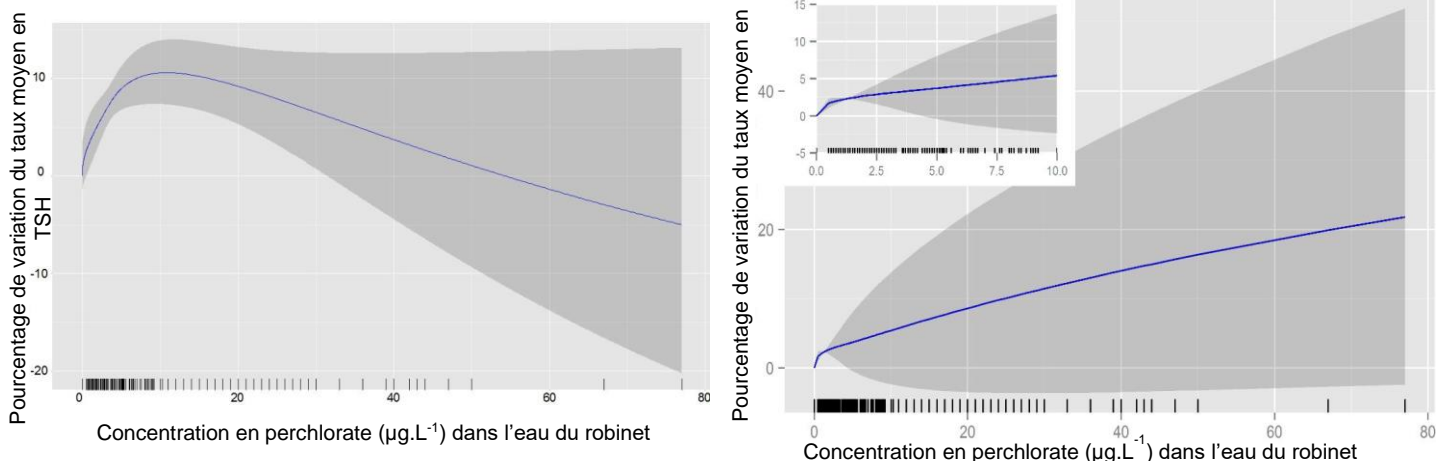


Figure 1. Pourcentage (%) de variation de l'estimation centrale (ligne bleue) du taux moyen de TSH des nouveau-nés (mUI.L⁻¹) et intervalle de confiance à 95 % (aire en grisé plus sombre) en fonction de la concentration en perchlorate (µg.L⁻¹), Nord Pas-de-Calais, 2012, N = 37 218 (InVS 2016b).

Figure 2. Pourcentage (%) de variation de l'estimation centrale (ligne bleue) du taux moyen de TSH des nouveau-nés (mUI.L⁻¹) et intervalle de confiance à 95 % (aire en grisé plus sombre) en fonction de la concentration en perchlorate (µg.L⁻¹), Nord Pas-de-Calais, 2004-2011, N = 357 798 (InVS 2016b)

L'InVS (2016b) conclut que « *L'étude met en évidence une relation positive entre les concentrations en perchlorate en-dessous de 15 µg.L⁻¹ dans la commune de résidence des mères et le niveau moyen de la TSH de leurs nouveau-nés. [...] La quantité consommée d'eau du robinet et le statut iodé, qui sont des déterminants importants, respectivement de l'exposition aux perchlorates et de la fonction thyroïdienne, n'ont pas pu être pris en compte individuellement. Cependant, l'incorporation dans l'analyse de 3 variables⁵ liées aux habitudes alimentaires compense au moins partiellement leur effet sur les résultats.*

Au final, l'étude suggère un effet modéré des perchlorates sur le fonctionnement thyroïdien aux concentrations de perchlorates dans l'eau les plus basses (inférieures à 15 µg.L⁻¹). Au-delà de 15 µg.L⁻¹, le nombre de données est plus faible et rend l'interprétation des résultats délicate.

Ces résultats n'apportent pas d'éléments de connaissance nouveaux justifiant de faire évoluer l'évaluation du risque et les recommandations présentées dans l'avis de l'Anses du 8 avril 2014 ainsi que les mesures de gestion actuelles mises en place. »

3.1.1.4. Remarques sur la méthodologie et les conclusions sur l'étude de l'InVS

La méthodologie de l'étude est bien décrite. Cependant, plusieurs limites sont à souligner :

- L'exposition aux ions perchlorate utilisée dans cette étude est estimée en se basant sur le lieu de résidence de la mère pendant la grossesse (identifié ou imputé), les concentrations connues dans l'eau du robinet sur ce même lieu de résidence et une estimation des quantités d'EDCH distribuées (eau du robinet) consommées ;
- Aucune indication n'est fournie sur les variabilités / reproductibilités de la méthode de dosage du TSH avec la trousse de dosage utilisée et de celle des ions perchlorate dans les EDCH ;
- Seule la TSH est analysée dans le cadre du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale. Si ce paramètre reflète globalement l'homéostasie de l'axe thyroïdien, même lors de variations modestes de la thyroxine (T4) libre, il ne permet pas de vérifier que le *set point* de l'axe thyroïdien n'est pas altéré. La perturbation *in utero* de cette homéostasie conduit à l'établissement d'un niveau de régulation différent. La TSH à un niveau donné peut alors être le reflet d'une valeur différente de T4 libre. Si un tel « décalage » de ce *set point* est en soi sans conséquence clinique, il n'en est pas moins le reflet d'une imprégnation tissulaire en hormones thyroïdiennes différente pendant la période fœtale ;
- Les co-expositions d'autres anions potentiellement goitrogènes (thiocyanates, par exemple) ne sont pas toutes connues ni prises en compte ;

⁵ Commune de résidence de la mère, indice de défaveur sociale, mois de naissance

- Les statuts en iode et en fer des nouveau-nés et/ou de leur mère ne sont ni connus, ni pris en compte dans l'analyse statistique ;
- L'analyse des données n'est statistiquement fiable que jusqu'à une exposition inférieure à 15 µg.L⁻¹. Au-delà, la dispersion des valeurs est trop importante eu égard aux faibles effectifs.

L'augmentation moyenne de la TSH néonatale de 0,15 mUI.L⁻¹, observée lors du passage d'une concentration en ions perchlorate dans l'EDCH inférieure au seuil de détection (< 0,5 µg.L⁻¹) à une concentration de 15 µg.L⁻¹, peut être considérée comme modeste au regard des seuils de détection de l'hypothyroïdie congénitale et de la variabilité intra et interindividuelle. Toutefois, elle traduit une perturbation *in utero* des concentrations en hormones thyroïdiennes (triiodothyronine (T3), T4) ou de leurs effets sur la TSH. Un décalage de cet ordre du « set point » n'est pas inquiétant si la TSH est considérée comme un marqueur d'imprégnation tissulaire en T4 et T3 ; cependant un impact sur d'autres cibles, parmi lesquelles le développement du système nerveux central, ne peut être exclu. Cette variation de la concentration moyenne de la TSH néonatale de 0,15 mUI.L⁻¹ ne peut donc pas être considérée comme négligeable.

3.1.2. Autres études épidémiologiques publiées depuis 2014

De récentes revues de la littérature (Leung, Pearce, et Braverman 2014, Steinmaus *et al.* 2016, Pleus et Corey 2018) soulignent l'exposition ubiquitaire aux ions perchlorate, principalement par l'alimentation et, dans certains cas, par l'eau de boisson, et la difficulté de mettre en évidence leurs potentiels effets thyroïdiens dans des populations adultes en bonne santé. Le principal effet considéré dans les études est l'interférence avec le métabolisme thyroïdien maternel. Lors de la grossesse, les ions perchlorate peuvent agir de façon directe sur le fœtus après passage de la barrière placentaire, ou indirecte par interférence avec le métabolisme thyroïdien de la mère, avec à terme, un impact possible sur le neurodéveloppement de l'enfant. Cet effet reste encore controversé (Brent 2014).

De ce fait, les études épidémiologiques cherchant des associations entre une exposition hydrique aux ions perchlorate et des modifications des paramètres thyroïdiens publiées depuis l'avis de l'Anses du 8 avril 2014 (Anses 2018) ont été analysées par le GT ERS EDCH.

3.1.2.1. Études en population générale

La majorité des études épidémiologiques récentes ont porté sur l'impact d'une exposition environnementale chronique aux ions perchlorate sur les fonctions thyroïdiennes, sans identification des sources d'exposition.

Plusieurs études américaines de type transversales sont basées sur les données recueillies lors des études *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* réalisées en population générale (Pleus et Corey 2018). Les résultats des études portant sur les relations entre les biomarqueurs urinaires (concentrations en ions perchlorate, thiocyanate et/ou nitrate) et les concentrations en hormones thyroïdiennes (principalement TSH et T4 libre) divergent entre les études et selon le genre, et l'état ou non de grossesse.

Dans l'étude NHANES 2001-2002, Suh *et al.* (2014) détectent une association entre les concentrations urinaires en ions perchlorate, nitrate et thiocyanate et la concentration sérique en T4 libre chez les femmes non enceintes, mais pas chez les femmes enceintes et les hommes.

Dans l'étude NHANES 2007-2008, Przybyla *et al.* (2018) observent des concentrations en ions perchlorate urinaires (moyennes géométriques) plus élevées chez les hommes (4,37 ng.L⁻¹; IC95 % = [3,97 ; 4,82]) que chez les femmes (3,48 ng.L⁻¹; IC95 % = [3,08 ; 3,94]). Des associations significatives entre ces concentrations associées à un mélange d'autres perturbateurs

endocriniens (dont des phtalates et des phénols) et les concentrations en T4 sont détectées uniquement chez les hommes.

Parmi les sujets intégrés dans l'étude NHANES 2005-2008 (3 705 hommes, 2 967 femmes non enceintes et 356 femmes enceintes), Schreinemachers *et al.* (2015) détectent diverses associations (négatives (-) ou positives (+), variant selon le genre) entre les concentrations urinaires en ions perchlorate et des marqueurs du stress oxydant et du métabolisme du fer. Chez les hommes et les femmes non enceintes, des associations sont détectées avec l'acide urique sérique (-), le fer sérique (-), les numérations des hématies (-) et des lymphocytes (+) et l'uricémie (+). Chez les femmes enceintes, les ions perchlorate urinaires sont significativement associés au fer sérique (-) et à l'uricémie (+), suggérant une action des ions perchlorate sur le métabolisme ferrique.

Lors d'une étude transversale incluant 814 femmes vivant dans des zones résidentielles proches de Sacramento (USA), où les sols ont été contaminés par les ions perchlorate pendant la période 1988-1996 (zone d'activités industrielles), Gold *et al.* (2013) n'observent aucune association avec la fonction thyroïdienne (dosages de TSH et T4 libre chez 431 femmes).

Ces résultats divergents ne permettent pas de conclure formellement sur le rôle des ions perchlorate dans les dysfonctionnements thyroïdiens.

En Chine, à partir d'une étude cas-témoins (116 cas/116 témoins : 24 % hommes et 76 % de femmes), Zhang *et al.* (2018) observent un risque accru de cancer thyroïdien papillaire associé aux concentrations urinaires ajustées sur la créatinine en ions perchlorate (médiane = 6,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$; OR = 2,27 ; IC95 % = [1,03 ; 5,03]) et en iode (médiane = 517,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$; OR = 11,01 ; IC95 % = [1,97 ; 30,52]). Inversement, un risque diminué est associé aux concentrations urinaires en thiocyanates (médiane = 468,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$; OR = 0,24 ; IC95 % = [0,09 ; 0,65]).

3.1.2.2. Études ciblant la femme enceinte et le nouveau-né

La majorité des récentes études, ciblant la femme enceinte, ont été réalisées aux États-Unis. Seule l'étude transversale de Mortensen *et al.* (2016), portant sur 359 femmes au 3^e trimestre de grossesse, ne détecte aucune association entre les concentrations urinaires en ions perchlorate et les paramètres thyroïdiens mesurés (TSH et T4 libre).

Lors d'une enquête transversale, portant sur 284 femmes américaines à 12 \pm 2,8 semaines de grossesse, Horton *et al.* (2015) décrivent, à l'aide d'un modèle de régression multiple pondéré, une relation positive significative entre les concentrations urinaires combinées en ions perchlorate, thiocyanate et nitrate, et les concentrations sériques en TSH. Selon ces auteurs, la concentration urinaire en ions perchlorate contribuerait pour 75 % dans la relation identifiée par le modèle. Aucune relation n'a été détectée entre les biomarqueurs urinaires et les concentrations sériques en T4 libre.

Dans une autre étude transversale incluant 1 880 femmes enceintes californiennes (âge gestationnel médian de 7 semaines), potentiellement exposées aux ions perchlorate par l'eau de boisson (médiane : 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$, concentration maximale : 8 $\mu\text{g.L}^{-1}$), Steinmaus *et al.* (2016) observent, à l'aide d'un modèle de régression, une augmentation des concentrations urinaires maternelles en ions perchlorate associée à une diminution des concentrations en T4 totale et T4 libre, ainsi qu'à une augmentation de la TSH. Ces résultats sont constatés après ajustement sur la créatinine urinaire, la concentration urinaire en thiocyanates, l'ethnie, l'âge et le niveau d'éducation de la mère, et la période de grossesse. La co-exposition aux ions perchlorate et thiocyanate majorent les associations décrites précédemment avec les hormones thyroïdiennes (T4 totale, T4 libre et TSH). De plus, les auteurs considèrent que les femmes pour lesquelles des anticorps anti-thyroïdes ont été détectés présentent une sensibilité accrue aux ions perchlorate.

Rubin *et al.* (2017) ont utilisé les sujets de l'étude PPB (*Project Baby's Breath* / San Diego County 2000-2003, visant à caractériser les expositions au tabac et à divers contaminants

environnementaux de 1 957 femmes enceintes/fœtus) pour évaluer l'association entre une exposition aux ions perchlorate et l'issue de grossesse. Au moment des prélèvements, l'âge gestationnel de la mère est de $30,32 \pm 1,87$ semaines. Les concentrations urinaires en ions perchlorate, thiocyanate, nitrate et iodure sont respectivement de $8,57 \pm 9,99 \mu\text{g.L}^{-1}$, $1\,328 \pm 1\,519 \mu\text{g.L}^{-1}$, $66,14 \pm 57,71 \mu\text{g.L}^{-1}$, et $216,61 \pm 256,81 \mu\text{g.L}^{-1}$. Après ajustement sur le genre, une analyse par régression linéaire met en évidence une association positive significative entre les concentrations urinaires en ions perchlorate de la mère et la masse corporelle à la naissance pour les garçons, mais pas pour les filles. Cette association est plus marquée, d'une part pour la sous-population des garçons nés prématurément (< 37 semaines), et d'autre part pour les enfants nés de mères ayant des concentrations urinaires en iode inférieures à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$ ou supérieures à $300 \mu\text{g.L}^{-1}$. De plus, les concentrations urinaires en ions perchlorate sont associées à une augmentation de la TSH et à une diminution de la T4 totale et de la T4 libre. Après ajustement sur les concentrations en T4 totale, la relation entre perchlorates urinaires et poids de naissance est significative, suggérant un « effet indirect » des ions perchlorate (Sobel value = 16,2 ; $p = 0,05$). Cet effet n'est pas constaté après ajustement sur les concentrations en T4 libre et TSH.

En Grande-Bretagne, lors d'une étude transversale incluant 308 femmes enceintes (âge gestationnel de 37 semaines), Knight *et al.* (2018) constatent une association négative entre de faibles concentrations urinaires en ions perchlorate (médiane : $2,1 \mu\text{g.L}^{-1}$; 0,3 - 143) et les concentrations en T4 libre. Aucune association n'est mise en évidence avec la TSH. Les concentrations en thiocyanates urinaires ne sont pas significativement associées aux concentrations en T4 et TSH.

Dans un sous-échantillon de 487 femmes enceintes de l'étude en population CATS (*Controlled Antenatal Thyroid Screening Study*) réalisée au Royaume-Uni et en Italie entre 2002 et 2006 (inclusion de 21 846 femmes à moins de 16 semaines de grossesse), Taylor *et al.* (2014) mettent en évidence une association positive entre les concentrations urinaires en ions perchlorate les plus élevés (10 % des 487 femmes considérées) et le développement neurocomportemental de l'enfant à 3 ans déterminé par le test *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (OR = 3,14 ; IC95 % = [1,38 ; 7,13]). Une association négative avec le développement verbal de l'enfant est également soulignée (OR = 3,14 ; IC95 % = [1,42 ; 6,90]). Les concentrations urinaires médianes en ions perchlorate sont respectivement de $2,20 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes britanniques et de $3,43 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes italiennes.

En Thaïlande, lors d'une enquête transversale incluant 200 femmes au premier trimestre de grossesse, Charatcharoenwitthaya *et al.* (2014) ont mis en évidence une association positive entre les ions perchlorate urinaires ($3,0 \pm 3,9 \mu\text{g.L}^{-1}$) et, d'une part la TSH sérique, et d'autre part la T4 libre (test de corrélation de Spearman : $r = 0,20$; $p = 0,005$). Après ajustement sur les concentrations urinaires en thiocyanates, en iode et l'âge gestationnel, les auteurs confirment l'association significative décrite entre les ions perchlorate urinaires et la T4 libre (association négative) et la TSH (association positive). Ils décrivent également une association entre les concentrations de thiocyanates urinaires ($624,9 \pm 435,9 \mu\text{g.L}^{-1}$) et la TSH sérique chez les femmes ayant un statut en iode peu élevé (concentration urinaire en iode inférieure à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$).

En Turquie, 185 femmes enceintes sont recrutées à 38 semaines de grossesse lors d'une consultation de suivi obstétrical. Dans les 48 heures en *post-partum*, Ucal *et al.* (2018) dosent les ions perchlorate, thyocyanate et nitrate dans les urines maternelles (respectivement, les médianes sont de $4,0 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine, $403 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine et $49,1 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine). Pour ces trois ions, les concentrations les plus élevées (75^e percentile) sont corrélées aux concentrations sériques en TSH des nouveau-nés. Les concentrations en ions perchlorate dans le colostrum sont corrélées à celles mesurées dans les urines ($r = 0,32$; $p < 0,001$), ainsi qu'à la TSH maternelle ($r = 0,21$; $p < 0,01$). Cette étude souligne la possible exposition des nouveau-nés *via* l'allaitement maternel (colostrum), bien qu'aucun impact sur la TSH de l'enfant ne soit perceptible.

En Iran, lors d'une étude transversale portant sur 25 nouveau-nés, Javidi *et al.* (2015) analysent, dans le sang du cordon, les ions perchlorate ($3,59 \pm 5,10 \mu\text{g.L}^{-1}$), ainsi que les hormones TSH ($7,81 \pm 4,14 \text{ mIU.mL}^{-1}$), T4 ($6,06 \pm 0,85 \text{ mg.dL}^{-1}$) et T3 ($63,46 \pm 17,53 \text{ mg.dL}^{-1}$). Parallèlement, les ions perchlorate ont été dosés dans 25 ressources souterraines en eau présentes dans les zones de résidence des mères. Les concentrations mesurées ne sont pas modifiées par le niveau d'exposition potentielle aux ions perchlorate de la mère pendant la grossesse.

3.1.2.3. Conclusion

Les études épidémiologiques publiées depuis l'avis de l'Anses du 8 avril 2014 :

- Sont principalement de types transversales ou écologiques ;
- Portent majoritairement sur l'impact des ions perchlorate sur les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes (principalement TSH et/ou T4 libre) ;
- Documentent peu l'exposition aux ions perchlorate (origine alimentaire dont hydrique, circonstances domestique ou professionnelle) qui est principalement estimée par la mesure d'un biomarqueur urinaire (concentration urinaire en ions perchlorate ajustée ou non sur la créatinine urinaire). Dans le meilleur des cas, l'exposition hydrique aux ions perchlorate est estimée en considérant la concentration mesurée dans l'eau distribuée dans la zone de résidence des sujets, sans prendre en compte leur consommation réelle.

Concernant les potentiels facteurs de confusion pouvant interférer avec le métabolisme thyroïdien, ces études :

- Prennent fréquemment en compte la co-exposition aux ions nitrate et thiocyanate ;
- Prennent parfois en compte le trimestre de grossesse ou le statut en iode ;
- Considèrent assez rarement les variations physiologiques des concentrations sériques en hormones thyroïdiennes, en particulier en période de grossesse.

Plusieurs études ont observé une association entre l'exposition aux ions perchlorate, estimée à partir des concentrations urinaires mesurées, et des dysfonctionnements biologiques thyroïdiens. Toutefois, les études réalisées en population générale présentent des résultats divergents et ne permettent pas de conclure de manière univoque sur le rôle des ions perchlorate dans l'apparition de dysfonctionnements biologiques thyroïdiens.

Plusieurs études ont été réalisées chez la femme enceinte qui, à l'exception de l'étude de Mortensen *et al.* (2016), détectent une association entre l'exposition aux ions perchlorate mesurée par des concentrations urinaires et des effets sur les paramètres thyroïdiens mesurés.

Parmi les études portant sur l'impact d'une exposition aux ions perchlorate au cours de la grossesse, deux d'elles traitent de possibles effets cliniques : une sur l'issue de grossesse (Rubin *et al.* 2017), l'autre sur le neurodéveloppement des enfants à 3 ans (Taylor *et al.* 2014).

À ce jour les données épidémiologiques ne permettent pas de conclure sur l'existence ou non d'une relation entre l'exposition aux ions perchlorates et la survenue de manifestations cliniques.

3.2. Valeurs toxicologiques de référence des ions perchlorate pour une exposition chronique par voie orale

Le Tableau I présente les valeurs toxicologiques de référence (VTR) des ions perchlorate pour une exposition chronique par voie orale, publiées par des agences spécialisées nord-américaines, européennes ou internationale. La construction de ces VTR est détaillée ci-après sur la base des précédents avis de l'Anses (Anses 2011, 2012, 2018) mis à jour.

Ces VTR sont toutes basées sur la même étude pivot et le même effet critique. Toutefois, les conclusions des organismes diffèrent par le choix de la dose critique pour la construction de la VTR et par sa méthode d'élaboration.

Tableau I : Valeurs toxicologiques de référence des ions perchlorate publiées par des agences spécialisées d'évaluation des risques sanitaires, nord-américaines, européennes ou internationale.

Organismes	Étude pivot	Effet	Dose critique (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Facteur d'incertitude	VTR (µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)
NRC (2005), US EPA (2005)	Greer <i>et al.</i> , 2002	Inhibition de l'absorption d'ions iode radiomarqués par la thyroïde	DSEO = 0,007	10	0,7
ATSDR (2009)			Idem US EPA (2005)		0,7
JECFA (2011)			BMDL ₅₀ = 0,11	10	10 (provisoire)
Anses (2011)			DSEO = 0,007	10	0,7
OEHHA (2015)			BMDL ₅ = 0,0037	10	0,37
Efsa (2015)			BMDL ₅ = 0,0012	4	0,3
OMS (2016)			Idem JECFA (2011)		11 (provisoire)

3.2.1. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA 2005)

En se basant sur les travaux du NRC (2005) des États-Unis, l'US EPA a calculé une dose de référence (RfD) pour l'exposition chronique par voie orale aux ions perchlorate à partir de l'étude de Greer *et al.* (2002) réalisée chez des volontaires sains (21 femmes et 16 hommes) exposés aux ions perchlorate dans l'eau de boisson à des doses de 0,007 – 0,02 – 0,1 et 0,5 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pendant 14 jours et chez lesquels une diminution de l'incorporation thyroïdienne de l'iode radiomarqué a été mesurée. L'effet retenu est l'inhibition de l'absorption d'ions iode par la thyroïde, avec une dose sans effet observable (DSEO) de 0,007 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. En effet, le NRC (2005) considère que l'inhibition de l'incorporation de l'iode est la première étape, mesurable de manière fiable, de potentiels effets du perchlorate sur la fonction thyroïdienne, pouvant aboutir à l'hypothyroïdie.

Un facteur d'incertitude (FI) de 10 a été appliqué pour prendre en compte la variabilité de la réponse au sein de la population exposée. L'US EPA propose donc de retenir comme RfD des ions perchlorate et des sels de perchlorate la valeur de **0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (US EPA 2005).

L'US EPA poursuit ses travaux pour mieux prendre en compte les effets sanitaires des ions perchlorate. Ainsi, en 2017, l'US EPA a mené une évaluation, à l'aide d'un panel d'experts externes, d'un modèle dose-réponse biologique (*Biologically Based Dose Response* : BBDR) pour prédire l'effet des ions perchlorate sur la thyroïde des femmes enceintes et des nourrissons. Une approche en deux étapes est proposée associant les résultats du modèle BBDR aux données quantitatives issues des études épidémiologiques sur l'impact des ions perchlorate sur le neurodéveloppement. Enfin, l'US EPA met au point une approche alternative qui utilise uniquement le modèle BBDR pour prédire l'évolution du pourcentage de la population présentant une hypothyroïdisme chez les femmes enceintes, attribuable à l'exposition aux ions perchlorate (US EPA 2017, 2018b).

3.2.2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR 2009)

En 2009, à l'instar de l'US EPA (2005), l'ATSDR (2009) a adopté comme niveau de risque minimal (MRL) chronique par voie orale pour les ions perchlorate la RfD du NRC (2005) de **0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹**.

3.2.3. Anses (2011)

Dans son avis du 18 juillet 2011, l'Anses a proposé une VTR par voie orale pour les ions perchlorate de **0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Anses 2011).

Elle s'appuie sur l'étude de Greer *et al.* (2002) réalisée chez des volontaires sains (21 femmes et 16 hommes) exposés aux ions perchlorate dans l'eau de boisson à des doses de 0,007 – 0,02 – 0,1 et 0,5 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pendant 14 jours et chez lesquels une diminution de l'incorporation thyroïdienne de l'iodure radiomarqué a été mesurée. La dose de 7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ n'entraîne qu'une diminution marginale de l'incorporation des ions iodure (1,8 %), considérée comme non néfaste, et a donc été retenue comme DSEO. La VTR a été construite en appliquant un FI intra-spécifique de 10, pour rendre compte de la susceptibilité d'individus plus sensibles (Anses 2011, 2012, 2018).

Par ailleurs, aucune modification significative des concentrations sériques en hormones thyroïdiennes n'a été mise en évidence y compris aux plus fortes doses.

Cette DSEO de 7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ a été retenue pour l'élaboration de la VTR dans l'avis de l'Anses de juillet 2011 pour les raisons suivantes :

- L'incorporation de l'iode dans la thyroïde est l'une des premières étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes ;
- Le fœtus possède une thyroïde fonctionnelle dès la fin du premier trimestre de grossesse et l'activité thyroïdienne fœtale est élevée, même en situation d'apports satisfaisants en iode. Les situations d'hypothyroïdie montrent que la préoccupation principale liée au déficit en hormones thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant concerne le développement neurocomportemental, qui pourrait être altéré en cas de dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Haddow *et al.* 1999, Pop et Vulsma 1999). Il apparaît, au vu de ces résultats, que le fœtus et le nouveau-né sont *a priori* les plus sensibles aux effets d'une déplétion d'hormones thyroïdiennes ;
- Le choix de l'effet critique, de l'étude pivot, de la dose critique servant à calculer la VTR et du FI intra-spécifique de 10 retenus dans l'avis de l'Anses de juillet 2011 ont également été proposés par d'autres agences dont le NRC (2005), l'US EPA (2005), l'ATSDR (2009) et l'INERIS (2011).

L'adoption de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ constitue un choix conservateur, dans le sens où l'effet retenu ne s'appuie pas sur une observation clinique (hypothyroïdie) ou sur une altération biologique (diminution des taux des hormones thyroïdiennes) mais sur un indicateur précoce d'une modification de la fonction thyroïdienne. Comme pour d'autres VTR calculées selon le même type d'approche, il est donc difficile d'estimer le risque sanitaire lié à un dépassement de cette VTR en termes d'effets cliniquement observables (Anses 2011, 2012, 2018).

3.2.4. Joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA 2011)

Le JECFA a élaboré une VTR pour les ions perchlorate ayant pour point de départ une benchmark dose (BMD) construite sur la base de la relation dose-réponse de l'étude de Greer *et al.* (2002) pré-citée dans le but de refléter une variation significative des concentrations en hormones thyroïdiennes comme effet néfaste. La « benchmark response » (BMR) retenue par le JECFA est une inhibition de 50 % de l'incorporation des iodures dans la thyroïde censée ne pas entraîner de conséquences sur les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes chez l'adulte, sur la base des données cliniques associées à des expositions chroniques et sub-chroniques chez l'adulte sain (JECFA 2011). En effet, le JECFA a considéré que bien que l'inhibition de l'absorption des ions iodure par la thyroïde puisse constituer un effet précurseur d'effets néfastes sur la fonction thyroïdienne, elle ne peut être considérée comme indésirable si les concentrations d'hormones thyroïdiennes circulantes restent stables. La BMDL₅₀ correspondante est de 0,11 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

Après application d'un FI de 10 pour l'incertitude intra-spécifique, le JECFA a proposé de retenir une dose journalière tolérable (DJT) maximale provisoire (*provisional maximum tolerable daily intake* : PMTDI) de **10 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹**.

3.2.5. Office of environmental health hazard assessment (OEHHA 2015)

En 2015, l'OEHHA a confirmé la VTR qu'elle avait établie en 2004 (OEHHA 2004). L'OEHHA retient l'étude de Greer *et al.* (2002) comme étude pivot afin d'établir comme point de départ pour la fixation d'une VTR chronique par voie orale des ions perchlorate, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMD₅ (BMDL₅) de 0,0037 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. L'OEHHA a appliqué un FI de 10, pour prendre en compte la variabilité de la réponse au sein de la population. Ainsi, la VTR retenue pour les ions perchlorate par l'OEHHA est de **0,37 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (OEHHA 2015).

Lors de la mise à jour de ses travaux en 2015, l'OEHHA souligne que les nourrissons sont probablement beaucoup plus sensibles aux ions perchlorate que les adultes en bonne santé.

3.2.6. Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa 2015)

Le point de départ retenu pour la construction de la VTR établie par l'Efsa (2015) est la BMDL₅ modélisée à partir de l'étude de Greer *et al.* (2002). En effet, l'Efsa a considéré que les modifications d'adaptation chroniques destinées à compenser une inhibition durable de l'absorption d'iode par la thyroïde pourraient induire des effets à long terme, tels que le développement de goitres multinodulaires toxiques, en particulier chez les populations présentant un déficit léger ou modéré en iode.

En se basant sur la modélisation PBPK, qui met en évidence une différence d'inhibition de l'incorporation de l'iode d'au maximum un facteur quatre, quelle que soit la population considérée, l'Efsa a appliqué un FI de 4 à cette BMDL₅ pour prendre en compte le volet toxicocinétique de la variabilité intraspécifique. Aucun FI n'a été appliqué pour tenir compte du volet toxicodynamique de la variabilité intraspécifique puisque l'Efsa a considéré qu'une inhibition de 5 % de l'incorporation de l'iode n'entraînerait pas d'effet néfaste, quelle que soit la population.

La dose journalière acceptable (DJA) obtenue est de **0,3 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Efsa 2015).

3.2.7. Organisation mondiale de la santé (OMS 2016)

L'OMS (2016) a adopté la PMTDI établie par le JECFA (2011), sans l'arrondir, et retient donc une PMTDI de **11 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹**. La construction de cette VTR est décrite ci-dessus (§ 3.2.4).

3.2.8. Conclusions sur le choix de la VTR

La VTR retenue par l'OMS (2016) correspond à celle élaborée par le JECFA (2011) qui avait été examinée et rejetée lors du choix de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ par l'Anses (Anses 2011, 2012, 2018).

Les VTR actuellement disponibles sont toutes basées sur l'étude de Greer *et al.* (2002). La principale différence entre les VTR retenues par l'Anses (2011), l'US EPA (2005), l'ATSDR (2009), l'OEHHA (2015) et l'Efsa (2015) et celles retenues par le JECFA (2011) et l'OMS (2016) réside dans le choix de l'effet critique : les premiers organismes retiennent l'absence d'effet significatif sur l'inhibition de l'incorporation des ions iodure par la thyroïde (DSEO ou BMDL₅) alors que les seconds retiennent une inhibition de 50 % de cette incorporation. L'Efsa (2015) estime qu'une inhibition prolongée de 50 % de l'incorporation de l'iode par la thyroïde peut accroître le risque de goitre multinodulaire toxique. Calculer la VTR sur la base de l'absence d'effet significatif sur l'inhibition de l'incorporation de l'iode par la thyroïde constitue un choix conservateur, protecteur pour la santé.

Le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » confirment le choix de la VTR par voie orale pour les ions perchlorate de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

Le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » soulignent que la VTR retenue par l'Anses en 2011 est basée sur une DSEO. Des travaux plus récents (Efsa 2015, OEHHA 2015) et en cours (US EPA 2018a) utilisent la modélisation toxicocinétique de la relation dose-réponse pour établir la dose critique servant à la construction de la VTR.

Le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » estiment qu'en cas de future évaluation des risques sanitaires liés à l'ingestion d'ions perchlorate postérieure à la publication des travaux en cours de l'US EPA, il sera nécessaire de réexaminer le mode de détermination de la dose critique et de construction de la VTR des ions perchlorate.

3.3. Valeur guide des ions perchlorate dans les EDCH

3.3.1. Valeurs guide (VG) des ions perchlorate dans les EDCH publiées par des organismes d'évaluation des risques sanitaires

Le Tableau II résume les VG des ions perchlorate dans les EDCH, publiées par les organismes d'évaluation des risques sanitaires. Les modes de calcul sont similaires et correspondent tous à :

$$VG = \frac{VTR \times p.c. \times P}{C}$$

où :

- « p.c. » est la masse corporelle (en kg),
- « C » est la consommation hydrique journalière (eau de boisson) (en L.j⁻¹),
- « P » est la part de la VTR allouée à l'exposition hydrique (en %).

Bien que la majorité des VG ainsi établies reposent sur un scénario adulte (US EPA 2008, Anses 2011, OMS 2016), certaines sont construites sur un scénario nourrisson (OEHHA 2015).

Tableau II : Valeurs guides des ions perchlorate publiées par des agences spécialisées nord-américaines, internationale et par l'Anses entre 2008 et 2016.

Organismes	VTR en µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Part de la VTR allouée à l'exposition hydrique	Masse corporelle en kg	Consommation hydrique journalière en L.j ⁻¹	VG dans l'EDCH en µg.L ⁻¹
US EPA (2008)	0,7	62 %	70	2	15 (provisoire)
Anses (2011)	0,7	60 %	70	2	15
OEHHA (2015)	0,37	73 %	4,2 kg.j.L ⁻¹		1
OMS (2016)	11	20 %	60	2	70

3.3.1.1. Anses (2011)

En 2011, l'Anses avait établi une valeur limite pour le perchlorate dans l'EDCH de 15 µg.L⁻¹ pour l'adulte en considérant :

- La VTR chronique par voie orale de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ ;
- Une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 2 L.j⁻¹ ;

- Une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 60 %, retenue sur la base d'une étude américaine (NRC 2005, US EPA 2008), en l'absence de données françaises.

En 2011, en l'absence de données nationales de contamination en ions perchlorate dans les préparations pour biberon, et au regard des données bibliographiques disponibles, l'Anses déconseillait la consommation d'eau contaminée en ions perchlorate pour les enfants de 0 à 6 mois (Anses 2011).

En 2014, l'Anses a estimé que la reconstitution du lait pour les biberons avec une eau présentant une teneur en ions perchlorate de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ n'entraînait pas de dépassement de la VTR de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour 95 % de la population des nourrissons de 0 à 6 mois nourris avec des laits infantiles reconstitués. En revanche, la reconstitution du lait pour les biberons avec une eau présentant une teneur en ions perchlorate supérieure à $2 \mu\text{g.L}^{-1}$ peut conduire à un dépassement de la VTR de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez 5 % de cette population d'enfants de moins de 6 mois (Anses 2018).

3.3.1.2. US EPA (2008)

En 2008, l'US EPA a établi une valeur limite provisoire pour les ions perchlorate dans l'EDCH de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ en considérant :

- La VTR chronique par voie orale de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$;
- Une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 2L.j^{-1} ;
- Une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par défaut de 60 %, retenue sur la base d'une étude américaine (NRC 2005, US EPA 2008).

L'US EPA poursuit ses travaux pour établir une concentration maximale cible (*maximum contaminant level goal* : MCLG) pour les ions perchlorate dans l'eau de boisson. Pour cela, elle a mené une évaluation par un panel d'experts externes des approches qu'elle envisage pour construire cette valeur (voir § 3.2.1). Les populations prises en compte dans ses travaux sont les femmes enceintes, particulièrement dès le premier trimestre de grossesse, mais aussi les nourrissons et les enfants (US EPA 2018a).

3.3.1.3. OEHHA (2015)

En 2015, considérant que les nourrissons sont probablement beaucoup plus sensibles aux effets des ions perchlorate que les adultes en bonne santé, l'OEHHA a établi un objectif de santé publique (*public health goal* : PHG) dans l'EDCH de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ en se basant sur un scénario nourrissons de moins de 6 mois. Pour cela, il a retenu :

- Une VTR chronique par voie orale de $0,37 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$;
- Le ratio masse corporelle sur consommation journalière d'eau de boisson de $4,2 \text{kg.j.L}^{-1}$ correspondant au 95^e percentile de ce ratio pour les nourrissons de 0 à 6 mois estimé par l'OEHHA (2012),
- Une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique de 73 % calculée en prenant en compte les concentrations médianes d'ions perchlorate dans les poudres de lait infantile (Schier et al. 2009).

3.3.1.4. OMS (2016)

En 2016, l'OMS a établi une valeur limite pour le perchlorate dans l'EDCH de **$70 \mu\text{g.L}^{-1}$** en retenant :

- Une VTR chronique par voie orale de $11 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$;

- Une exposition chronique par l'eau de boisson d'un individu de 60 kg de masse corporelle consommant 2 L.j⁻¹ ;
- Une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par défaut de 20 %.

3.3.2. Part de la VTR allouée à l'eau de boisson pour la construction de la VG

En complément de la divergence dans le choix de la VTR, une des autres différences entre les VG de l'OMS et de l'Anses réside dans le choix de la part de la VTR allouée à l'exposition hydrique : 20 % pour l'OMS et 60 % pour l'Anses.

3.3.2.1. Revue de la littérature portant sur la contribution de l'eau de boisson à l'exposition alimentaire totale aux ions perchlorates

Aux États-Unis, plusieurs auteurs ont utilisé les données de surveillance sanitaire issues des études NHANES 2001-2002 et 2003-2004.

L'approche par modélisation a été privilégiée par Mendez, Dederick, et Cohen (2010) dont l'étude s'est appuyée sur un échantillon de 471 femmes en âge de procréer, pour lesquelles un dosage urinaire des ions perchlorate a été réalisé. Mendez, Dederick, et Cohen (2010) ont constaté que la prise en compte de l'eau de boisson dans l'estimation de l'exposition aux ions perchlorate majore de 3 à 24 % l'exposition définie à partir des seuls apports alimentaires. Dans la majorité des cas, les apports totaux estimés étaient inférieurs à la RfD de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

À partir des concentrations urinaires en ions perchlorate de sujets de la cohorte NHANES 2001-2002, Huber *et al.* (2011) ont estimé que l'exposition alimentaire moyenne aux ions perchlorate était de l'ordre de 0,061 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. L'eau de boisson représente 15 à 25 % des apports totaux en ions perchlorate, soit 2 à 5 % de la RfD. La contribution prépondérante des aliments dans l'exposition aux ions perchlorate des sujets nord-américains a été confirmée par Lau *et al.* (2013), les aliments les plus contributeurs étant les produits laitiers, les œufs, les matières grasses, les huiles et sauces salade, les fruits et les légumes.

Dans un échantillon de 13 femmes allaitantes, Kirk *et al.* (2013) ont utilisé un journal alimentaire pour estimer les apports en ions perchlorate. Parallèlement, un dosage des ions perchlorate a été effectué dans les urines de 24 heures et dans le lait maternel. Pour ces auteurs, l'exposition aux ions perchlorate se fait principalement par les aliments (de 0,06 à 0,36 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹). Selon les individus, la contribution de l'eau varie de 0 à 36 %.

Au Japon, Asami *et al.* (2013) se sont basés sur une analyse du panier moyen du consommateur (étude de type étude de l'alimentation totale (EAT)) pour estimer la part de l'eau de boisson dans l'exposition aux ions perchlorate des individus de dix communautés. Les apports totaux estimés en ions perchlorate sont de 14 µg.j⁻¹ (2,5 - 84). Les apports par l'eau de boisson, estimés à 0,7 µg.j⁻¹ (0,1 - 4,4), représentent de 0,5 à 22 % des apports totaux en ions perchlorate.

En Autriche, une étude de type EAT a permis de quantifier les ions perchlorate dans 1 121 aliments, dont l'eau de boisson. Vejdvovszky *et al.* (2018) se sont appuyés sur ces données pour identifier les aliments les plus contributeurs à l'exposition aux ions perchlorate des adultes, enfants et nourrissons, en tenant compte des habitudes de consommation alimentaire de la population autrichienne. Les aliments les plus contributeurs identifiés sont les épinards, les légumes à feuilles et le thé. Selon un scénario « moyen », les apports alimentaires des adultes, enfants et nourrissons, représentent respectivement 12 %, 26 % et 24 % de la DJA de l'EFSA (0,3 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹). Selon un scénario « forts consommateurs », les apports alimentaires chez les adultes, enfants et nourrissons, atteignent respectivement 132 %, 161 % et 156 % de la DJA. Cette étude souligne la forte contribution des denrées alimentaires dans l'exposition aux ions perchlorate, mais ne détaillent pas la contribution spécifique de l'eau de boisson.

Les données disponibles au niveau international indiquent une contribution de l'exposition hydrique allant de quelques pourcents à 30 % de l'exposition alimentaire totale aux ions perchlorate [Japon : 0,5 à 22 % (Asami *et al.* 2013) ; États-Unis : 3 à 24 % (Mendez, Dederick, et Cohen 2010), 14 % (Huber *et al.* 2011) et 0 à 36 % (Kirk *et al.* 2013)].

3.3.2.2. Estimation de la contribution hydrique à l'exposition alimentaire totale en France

L'Anses ayant précédemment évalué l'exposition alimentaire (incluant l'eau) des nourrissons aux ions perchlorate et les risques sanitaires associés (Anses 2018), l'estimation de la contribution hydrique à l'exposition aux ions perchlorate a été ciblée sur la population adulte.

Afin de déterminer la contribution hydrique à l'exposition alimentaire totale et d'évaluer la part de la VTR à allouer à l'eau pour le calcul de la VG, l'exposition alimentaire de la population française a été estimée en se basant sur les données françaises disponibles⁶, suivant deux hypothèses de traitement des données censurées dite « à gauche » correspondant aux valeurs inférieures aux limites analytiques du laboratoire (OMS 2003) :

- L'hypothèse basse (HB) pour laquelle les données censurées ont été remplacées par zéro,
- L'hypothèse haute (HH) pour laquelle elles ont été remplacées par la limite analytique annoncée par le laboratoire ayant pratiqué l'analyse.

Bien que le nombre de données françaises de contamination des aliments et des eaux de boissons soit limité (cf. annexe 3), celui-ci permet néanmoins d'estimer l'exposition alimentaire totale car les principaux contributeurs suspectés de l'exposition alimentaire aux ions perchlorate, à l'exception des viandes, sont représentés avec un nombre d'échantillons suffisants.

L'annexe 4 présente la méthode d'estimation de l'exposition alimentaire de la population adulte française aux ions perchlorate et de la contribution hydrique. Cette estimation est réalisée dans un contexte maximaliste puisque la majorité des données de contamination utilisées ont été recueillies dans un contexte d'échantillonnage ciblé visant des types de denrées et des zones potentiellement contaminées.

Par ailleurs, des choix méthodologiques ont dû être réalisés concernant l'appariement des données de consommation et de contamination en ions perchlorate (cf. annexe 4). Cette estimation fournit des éléments d'information permettant de mieux appréhender l'exposition alimentaire moyenne aux ions perchlorate et la contribution hydrique à l'exposition alimentaire moyenne de la population française adulte.

Compte tenu des limites exprimées ci-dessus, l'exposition alimentaire a été estimée pour la population générale adulte sans prendre en compte des populations spécifiques comme les femmes enceintes.

L'exposition alimentaire moyenne aux ions perchlorate estimée chez les adultes en France métropolitaine (hors Corse) est comprise entre 0,11 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (hypothèse basse) et 0,13 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (hypothèse haute).

⁶ Sources des données :

- Consommation alimentaire et de masse corporelle : INCA 2,
- Contamination alimentaire (hors eau) : Enquêtes nationales de la DGCCRF (base CONTAMINE)
- Contamination des EDCH distribuées en réseaux : base SISE-Eaux (Ministère chargé de la santé, ARS)
- Contamination des eaux conditionnées : campagne du LHN.

La contribution hydrique à l'exposition alimentaire moyenne aux ions perchlorate est de l'ordre de 25 %. Elle se divise en une part attribuable aux eaux conditionnées (< 0,5 %) et une part attribuable aux EDCH distribuées en réseau (24 %) (cf. annexe 5).

3.3.2.3. Conclusion sur le pourcentage de la VTR allouée à l'exposition hydrique pour la construction de la VG dans les EDCH

La contribution hydrique à l'exposition alimentaire totale en ions perchlorate estimée à partir de données françaises étant du même ordre de grandeur que celle décrite pour d'autres pays, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » estiment que la part de la VTR allouée à l'exposition hydrique pour les adultes, initialement fixée par l'Anses en 2011, à 60 %, doit être abaissée. Cette part avait, à l'époque, été fixée à partir de données américaines.

Pour le calcul de la valeur guide dans les EDCH, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » constatent que les valeurs estimées pour la population française sont proches de la valeur par défaut de l'OMS de 20 % de la VTR allouée à l'exposition hydrique et retient donc cette valeur.

3.3.3. Conclusions sur la valeur guide des ions perchlorate dans les EDCH

Sur la base d'une VTR chronique par voie orale de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (§ 3.2.3 et 3.2.8) et en retenant une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique de 20 % (§ 3.3.2.3), pour un adulte de 70 kg de masse corporelle consommant 2 litres d'eau par jour, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » proposent une **valeur guide pour la population adulte dans l'EDCH pour les ions perchlorate de $5 \mu\text{g.L}^{-1}$** .

3.4. Conclusions et recommandations

Le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » :

- Recommandent d'abaisser la valeur de gestion de la teneur en ions perchlorate dans l'EDCH à **$5 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la population d'âge adulte** (§ 3.3.3) ;
- Rappellent que, pour les **nourrissons âgés de moins de 6 mois**, les apports journaliers en ions perchlorate, calculés sur la base des teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles disponibles sur le marché français et d'une concentration moyenne dans l'EDCH utilisée pour la reconstitution des biberons de **$1 \mu\text{g.L}^{-1}$** , ne dépassent pas la VTR de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour 95 % des consommateurs de laits infantiles (Anses 2018) ;
- Recommandent de prendre en compte les ions perchlorate lors de la prochaine étude de l'alimentation totale (EAT) afin de documenter précisément l'exposition alimentaire et d'évaluer les risques sanitaires associés y compris pour les populations les plus sensibles aux effets des ions perchlorate (dont nourrissons, enfants et femmes enceintes) et pour les personnes les plus exposées ;
- Si une nouvelle étude épidémiologique devait être menée, recommandent d'inclure, *a minima*, le recueil de données individuelles d'exposition, le dosage de la TSH et de la T4 libre et la prise en compte des facteurs pouvant influencer sur les paramètres biologiques considérés (par exemple le statut en iode et en fer des individus et les co-expositions à d'autres anions potentiellement goitrogènes, notamment les ions thiocyanate, nitrate, chlorate (voir § 3.1.1.4).

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 GT ERS EDCH et du CES « Eaux ».

Depuis 2011, l'Anses a été saisie à plusieurs reprises sur les risques sanitaires liés aux ions perchlorate dans les EDCH suite à la mise en évidence de situations de contamination de ressources utilisées pour la production d'EDCH. En 2011, l'Agence avait alors préconisé, une valeur limite pour les ions perchlorate dans l'eau potable de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les adultes, définies à partir de la VTR de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

En 2012, dans son avis relatif aux études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne dans des populations spécifiques, l'Agence concluait que « *les résultats des études épidémiologiques [...] ne permett[ai]ent pas de conclure quant à l'existence ou à l'absence d'une association chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés entre les niveaux de TSH et des concentrations en perchlorate dans les eaux de boisson [...]. L'absence d'information concernant le statut en iode des populations étudiées rend[ait] difficile l'interprétation des données épidémiologiques publiées.* »

Dans son avis du 8 avril 2014 relatif à la présence d'ions perchlorate dans le lait infantile et dans l'EDCH, l'Agence relevait les mêmes limites relatives aux études épidémiologiques disponibles⁷ et insistait sur la nécessité de prendre en compte le statut en iode pour l'évaluation de l'impact sanitaire des ions perchlorate chez l'Homme et pour l'interprétation des données épidémiologiques publiées.

Les études épidémiologiques récentes, y compris l'étude de l'InVS (2016b), n'apportent pas d'éléments conclusifs supplémentaires sur les effets biologiques ou cliniques des ions perchlorate par rapport à celles prises en compte dans les précédents avis de l'Anses (Anses 2011, 2012, 2018). Les données examinées dans le présent avis ne sont pas de nature à remettre en cause les conclusions des avis précédents de l'Anses, concernant la caractérisation des dangers et la VTR pour les ions perchlorate de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Une estimation de l'exposition moyenne de la population adulte aux ions perchlorate par voie orale a été réalisée. Cette estimation se base sur les données de contamination des aliments par les ions perchlorate (produites par la DGCCRF dans le cadre de ses enquêtes nationales) et sur les données de contamination des EDCH pour la période 2014 - 2017 (produites par les Agences régionales de santé (ARS) et disponibles dans la base de données SISE-Eaux). Sur cette base, l'Anses estime que la contribution de l'exposition liée à la consommation d'EDCH représente environ 25 % de l'exposition alimentaire totale. Cette estimation concorde avec les données de la littérature. Sur la base de ces différentes données, l'Agence considère nécessaire d'abaisser la part de la VTR allouée à l'exposition hydrique pour le calcul de la valeur guide (VG) des ions perchlorate dans les EDCH pour les adultes. En conséquence, la VG est fixée à $5 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la population d'âge adulte. L'Anses souligne que les données existantes de contamination des aliments sont toutefois trop parcellaires pour caractériser la distribution de l'exposition de la population générale aux ions perchlorate par voie orale et évaluer le risque sanitaire.

Par ailleurs, en l'absence de nouvelles données de contamination des laits infantiles par les ions perchlorate, l'Agence rappelle les conclusions de l'expertise de 2014 : « *les apports journaliers en ions perchlorate, calculés sur la base des teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles disponibles sur le marché français, ne dépassent pas la VTR de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour 95 % de la population des enfants âgés de moins de 6 mois consommateurs de laits infantiles sur la base d'une concentration moyenne en ions perchlorate dans l'EDCH de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la reconstitution des biberons* » (Anses 2018).

⁷ « *Les résultats des études épidémiologiques disponibles, ne permettent pas de conclure quant à l'existence ou à l'absence d'une association entre les niveaux de TSH mesurés chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés et des concentrations en ions perchlorate dans l'eau de boisson jusqu'à une centaine de $\mu\text{g.L}^{-1}$* » (Anses 2018).

Au vu de ces données, l'Anses insiste sur la nécessité de documenter la contamination des aliments représentatifs du régime alimentaire de l'ensemble de la population, y compris les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants, afin de pouvoir mener des évaluations de risques robustes pour la population générale et pour les populations les plus sensibles aux effets des ions perchlorate.

Ainsi, l'Anses se propose d'inclure les ions perchlorate dans les contaminants étudiés lors de la prochaine étude alimentation totale (EAT 3). De plus, l'Agence rappelle que « *chez les enfants âgés de plus de 6 mois, la diversification du régime alimentaire entraîne une augmentation de la consommation de fruits et légumes, de produits laitiers et d'eau* » (Anses 2018), qui sont des aliments susceptibles d'être des contributeurs majeurs à l'exposition au regard de leurs niveaux de contamination par les ions perchlorate (voir Tableau X de l'annexe 4).

Considérant la part de l'exposition due à l'alimentation hors EDCH, l'Anses recommande de mieux maîtriser les concentrations en ions perchlorate dans les aliments, estimant que cette action pourrait être un levier permettant de diminuer les expositions de la population aux ions perchlorate. En effet, l'Anses rappelle la difficulté d'éliminer les ions perchlorate par les procédés utilisés dans les filières de traitement de l'EDCH (Anses 2011).

Enfin, l'Anses souligne que le perchlorate de sodium a fait l'objet, dans le cadre du Règlement européen Reach⁸, d'une évaluation par l'Allemagne qui a rédigé un document de conclusion sur l'évaluation de la substance et un rapport d'évaluation (BAuA 2016). Le rapport d'évaluation, publié sur le site internet de l'ECHA⁹, conclut qu'il existe des preuves scientifiques d'effets graves probables sur l'environnement par le biais de perturbation du système endocrinien, et indique que ces éléments pourraient être étudiés dans le cadre d'un processus d'identification de substances extrêmement préoccupantes (*Substance of very high concern ou VHC*). Les réflexions menées par l'Allemagne pour mettre en œuvre la mesure de gestion adéquate l'ont conduite à préconiser l'acquisition de données de surveillance dans l'Union européenne avant de choisir l'option la plus efficace pour gérer ce risque avéré pour l'environnement. La restriction des usages qui pourrait conduire à une éventuelle interdiction de l'émission des ions perchlorate dans l'environnement pourrait se révéler en effet plus efficace *in fine*, selon les procédures appliquées dans le cadre du Règlement Reach.

L'Agence souligne enfin la nécessité du maintien d'une surveillance des ions perchlorate dans les eaux. Cette surveillance fait, par ailleurs, l'objet de deux actions du plan micropolluants 2016 - 2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité¹⁰ :

- L'action 26 qui vise à mener une surveillance prospective sur des molécules émergentes dans les rivières, nappes, eaux littorales et dans les EDCH et notamment à surveiller les molécules émergentes prioritaires, dont les ions perchlorate, dans les captages d'EDCH ;
- L'action 28 qui vise à établir une cartographie des eaux souterraines impactées par les ions perchlorate d'origine agricole et ceux issus de la destruction des munitions des grandes guerres et à définir d'éventuels cortèges de micropolluants associés.

⁸ Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).

⁹ <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807ea4f2>

¹⁰ Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, Ministère des affaires sociales et de la santé, et de l'agroalimentaire et de la forêt Ministère de l'agriculture. 2016. Plan micropolluants 2016 - 2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité.

Avis de l'Anses

Saisines n° 2016-SA-0155 et 2017-SA-0170

Saisines liées n° 2011-SA-0024 ; 2011-SA-0208 ; 2011-SA-0336 ; 2012-SA-0119

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Ion perchlorate, eau de boisson

Perchlorate ion, drinking water

BIBLIOGRAPHIE

Afssa. 2009. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) 2006-2007. Maisons-Alfort: Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

Anses. 2011. Avis du 18 juillet 2011 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2011-SA-0024). Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Anses. 2012. Avis du 20 juillet 2012 relatif aux études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne dans des populations spécifiques (saisine 2011-SA-0119). Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Anses. 2018. Note du 23 mars 2018 révisée relative à une demande d'appui scientifique et technique relatif à la refonte de la Directive 98/83/CE modifiée relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2018-SA-0027). Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Asami, M., N. Yoshida, K. Kosaka, K. Ohno, et Y. Matsui. 2013. "Contribution of tap water to chlorate and perchlorate intake: A market basket study." *Science of the Total Environment* 463-464:199-208.

ATSDR. 2009. Toxicological profile for perchlorates. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

BAuA. 2016. Substance evaluation conclusion document as required by Reach Article 48 and Evaluation Report for sodium perchlorate - EC N°231-511-9, CAS N°7601-89-0. Federal Institute for Occupational Safety and Health.

Brent, G. A. 2014. "Perchlorate exposure in pregnancy and cognitive outcomes in children: it's not your mother's thyroid." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 (11):4066-8.

Charatcharoenwiththaya, N., B. Ongphiphadhanakul, E. N. Pearce, C. Somprasit, A. Chanthasenont, X. He, L. Chailurkit, et L. E. Braverman. 2014. "The association between perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant Thai women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 (7):2365-71.

Commission Européenne. 2015. Recommandation (UE) 2015/682 de la Commission du 29 avril 2015 sur le suivi de la présence de perchlorate dans les denrées alimentaires. Dans *Journal Officiel de l'Union Européenne* L111/32-33.

Efsa. 2009. "General Principles for the Collection of National Food Consumption Data in the View of a pan-European Dietary Survey." *EFSA Journal* 7 (12):1435.

Efsa. 2015. "Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables." *EFSA Journal* 12 (10):3869.

- Gold, E. B., B. C. Blount, M. O'Neill Rasor, J. S. Lee, U. Alwis, A. Srivastav, et K. Kim. 2013. "Thyroid hormones and thyroid disease in relation to perchlorate dose and residence near a superfund site." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 23 (4):399-408.
- Greer, M. A., G. Goodman, R. C. Pleus, et S. E. Greer. 2002. "Health effects perchlorate contamination: The dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans." *Environmental Health Perspectives* 110 (9):927-937.
- Haddow, James E., Glenn E. Palomaki, Walter C. Allan, Josephine R. Williams, George J. Knight, June Gagnon, Cheryl E. O'Heir, Marvin L. Mitchell, Rosalie J. Hermos, Susan E. Waisbren, James D. Faix, et Robert Z. Klein. 1999. "Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child." *New England Journal of Medicine* 341 (8):549-555.
- Horton, M. K., B. C. Blount, L. Valentin-Blasini, R. Wapner, R. Whyatt, C. Gennings, et P. Factor-Litvak. 2015. "Co-occurring exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate alters thyroid function in healthy pregnant women." *Environmental Research* 143 (Pt A):1-9.
- Huber, D. R., B. C. Blount, D. T. Mage, F. J. Letkiewicz, A. Kumar, et R. H. Allen. 2011. "Estimating perchlorate exposure from food and tap water based on US biomonitoring and occurrence data." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 21 (4):395-407.
- INERIS. 2011. Profil toxicologique et choix de valeur de référence pour le perchlorate lors d'expositions chroniques par voie orale. . Dans *Rapport d'étude*: Institut national de l'environnement industriel et des risques.
- InVS. 2016a. Note technique relative à l'étude de la relation entre la concentration en ions perchlorate dans l'eau de distribution publique et le niveau de l'hormone thyro-stimulante (TSH) des nouveau-nés (dénommée antérieurement Étude individuelle de la relation TSH/perchlorate). Institut de veille sanitaire (devenu Santé Publique France).
- InVS. 2016b. Perchlorate et fonction thyroïdienne. Etude de la relation entre la concentration en ions perchlorate dans l'eau de distribution publique et le niveau de l'hormone thyro-stimulante (TSH) des nouveau-nés, région Nord Pas-de-Calais, 2004-2012.: Institut de veille sanitaire (devenu Santé Publique France).
- Javidi, A., N. Rafiei, M. M. Amin, S. Hovsepian, M. Hashemipour, R. Kelishadi, Z. Taghian, S. Mofateh, et P. Poursafa. 2015. "The relationship between perchlorate in drinking water and cord blood thyroid hormones: First experience from Iran." *International Journal of Preventive Medicine* 6:17.
- JECFA. 2011. Safety evaluation of certain contaminants in food. FAO JECFA monographs 8. Dans *WHO Food Additives Series 63*: Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture / Organisation mondiale de la santé.
- Kirk, A. B., J. V. Dyke, S. I. Ohira, et P. K. Dasgupta. 2013. "Relative source contributions for perchlorate exposures in a lactating human cohort." *Science of the Total Environment* 443:939-943.
- Knight, B. A., B. M. Shields, X. He, E. N. Pearce, L. E. Braverman, R. Sturley, et B. Vaidya. 2018. "Effect of perchlorate and thiocyanate exposure on thyroid function of pregnant women from South-West England: a cohort study." *Thyroid Res* 11:9. doi: 10.1186/s13044-018-0053-x.
- Lau, F. K., B. R. deCastro, L. Mills-Herring, L. Tao, L. Valentin-Blasini, K. U. Alwis, et B. C. Blount. 2013. "Urinary perchlorate as a measure of dietary and drinking water exposure in a representative sample of the United States population 2001–2008." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 23:207.
- Leung, A. M., E. N. Pearce, et L. E. Braverman. 2014. "Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 21 (5):372-376.

- Mendez, W., E. Dederick, et J. Cohen. 2010. "Drinking water contribution to aggregate perchlorate intake of reproductive-age women in the United States estimated by dietary intake simulation and analysis of urinary excretion data." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 20:288-297.
- Mortensen, M. E., R. Birch, L. Y. Wong, L. Valentin-Blasini, E. B. Boyle, K. L. Caldwell, L. S. Merrill, J. Moye, Jr., et B. C. Blount. 2016. "Thyroid antagonists and thyroid indicators in U.S. pregnant women in the Vanguard Study of the National Children's Study." *Environmental Research* 149:179-188.
- NRC. 2005. Health Implications of Perchlorate Ingestion. Washington, DC: National research council of the national academies.
- OEHHA. 2004. Public health goal for perchlorate in drinking water. Office of environmental health hazard assessment.
- OEHHA. 2012. Air toxics hot spots program risk assessment guidelines - Technical support document for exposure assessment and stochastic analysis. Office of environmental health hazard assessment.
- OEHHA. 2015. Public health goal : Perchlorate in drinking water. Office of environmental health hazard assessment.
- OMS. 2003. Reliable Evaluation of Low-level Contamination of Food - Addendum of the report on GEMS/Food-EURO Second Workshop of the 26-27th May 1995.: Organisation mondiale de la santé.
- OMS. 2016. Perchlorate in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. Organisation mondiale de la santé.
- Pleus, R. C., et L. M. Corey. 2018. "Environmental exposure to perchlorate: A review of toxicology and human health." *Toxicology and Applied Pharmacology* 358:102-109.
- Pop, V. J., et T. Vulmsa. 1999. "Impact of maternal thyroid function in pregnancy on subsequent infant health." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 6 (4):301.
- Przybyla, J., G. J. Geldhof, E. Smit, et M. L. Kile. 2018. "A cross sectional study of urinary phthalates, phenols and perchlorate on thyroid hormones in US adults using structural equation models (NHANES 2007-2008)." *Environmental Research* 163:26-35.
- RESE. 2011. "Ions perchlorates dans les eaux destinées à la consommation humaine." Réseau d'échanges en santé environnementale - Ministère chargé de la santé Consulté le 16 novembre 2018. <http://rese.sante.gouv.fr/>.
- Rubin, R., M. Pearl, M. Kharrazi, B. C. Blount, M. D. Miller, E. N. Pearce, L. Valentin-Blasini, G. DeLorenze, J. Liaw, A. N. Hoofnagle, et C. Steinmaus. 2017. "Maternal perchlorate exposure in pregnancy and altered birth outcomes." *Environmental Research* 158:72-81.
- Schier, J. G., A. F. Wolkin, L. Valentin-Blasini, M. G. Belson, S. M. Kieszak, C. S. Rubin, et B. C. Blount. 2009. "Perchlorate exposure from infant formula and comparisons with the perchlorate reference dose." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 20:281.
- Schreinemachers, D. M., A. J. Ghio, J. R. Sobus, et M. A. Williams. 2015. "Perchlorate Exposure is Associated with Oxidative Stress and Indicators of Serum Iron Homeostasis Among NHANES 2005-2008 Subjects." *Biomarker Insights* 10:9-19.
- Steinmaus, C., M. Pearl, M. Kharrazi, B. C. Blount, M. D. Miller, E. N. Pearce, L. Valentin-Blasini, G. DeLorenze, A. N. Hoofnagle, et J. Liaw. 2016. "Thyroid Hormones and Moderate Exposure to Perchlorate during Pregnancy in Women in Southern California." *Environmental Health Perspectives* 124 (6):861-7.

- Suh, M., L. Abraham, J. G. Hixon, et D. M. Proctor. 2014. "The effects of perchlorate, nitrate, and thiocyanate on free thyroxine for potentially sensitive subpopulations of the 2001-2002 and 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Surveys." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 24 (6):579-87.
- Taylor, P. N., O. E. Okosieme, R. Murphy, C. Hales, E. Chiusano, A. Maina, M. Joomun, J. P. Bestwick, P. Smyth, R. Paradise, S. Channon, L. E. Braverman, C. M. Dayan, J. H. Lazarus, et E. N. Pearce. 2014. "Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study." *J Clin Endocrinol Metab* 99 (11):4291-8. doi: 10.1210/jc.2014-1901.
- Ucal, Y., O. N. Sahin, M. Serdar, B. Blount, P. Kumru, M. Muhcu, M. Eroglu, C. Akin-Levi, Z. Z. Y. Keles, C. Turam, L. Valentin-Blasini, M. Morel-Espinosa, M. Serteser, I. Unsal, et A. Ozpinar. 2018. "Exposure to Perchlorate in Lactating Women and Its Associations With Newborn Thyroid Stimulating Hormone." *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:348. doi: 10.3389/fendo.2018.00348.
- US EPA. 2005. Perchlorate and perchlorate salts. Dans *Integrated Risk Information System*. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2008. Interim drinking water health advisory for perchlorate Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2017. Technical fact sheet - Perchlorate. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2018a. External peer review for EPA's proposed approaches to inform the derivation of a maximum contaminant level goal for perchlorate in drinking water. Dans *Post-meeting peer review summary report*. Washington, DC: U.S. Environmental protection agency.
- US EPA. 2018b. "Perchlorate in drinking water." U.S. Environmental protection agency Consulté le 16 novembre 2018. <https://www.epa.gov/dwstandardsregulations/perchlorate-drinking-water>.
- Vejdovszky, K., R. Grossgut, H. Unterluggauer, N. Inreiter, et J. Steinwider. 2018. "Risk assessment of dietary exposure to perchlorate for the Austrian population." *Food Additives and Contaminants: Part A* 35 (4):623-631.
- Zhang, L., C. Fang, L. Liu, X. Liu, S. Fan, J. Li, Y. Zhao, S. Ni, S. Liu, et Y. Wu. 2018. "A case-control study of urinary levels of iodine, perchlorate and thiocyanate and risk of papillary thyroid cancer." *Environment International* 120:388-393.

ANNEXE 1 - PRESENTATION DES INTERVENANTS

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES ASSOCIES AUX PARAMETRES CHIMIQUES DES EAUX DESTINEES A LA CONSOMMATION HUMAINE - 2017-2020 »

Président

M. Yves LÉVI - Professeur, Université Paris Sud - Santé publique et environnementale, qualité des eaux

Membres

M. Edmond CREPPY - Professeur, Université de Bordeaux - Toxicologie

M. Fabrice DASSONVILLE - Ingénieur du génie sanitaire, ARS PACA - Réglementation sur l'eau - Santé environnementale - Gestion des risques sanitaires

M. Joseph DE LAAT - Professeur, Université de Poitiers - Chimie de l'eau, génie des procédés, chimie réactionnelle

Mme Laetitia KNOCKAERT - Référente pharmacie, Collège des Hautes Études en Médecine – Toxicologie, hépatotoxicité

M. Patrick LEVALLOIS - Médecin spécialiste, Institut national de santé publique du Québec - Épidémiologie, santé environnementale, évaluation des risques sanitaires

M. Benjamin LOPEZ - Chef de projet, BRGM - Hydrogéologie, ressources en eau, modélisation.

M. Jean-Michel MAIXENT - Professeur, Université de Poitiers - Biochimie et mécanisme cellulaire, toxicocinétique

M. Daniel PERDIZ - Maître de conférences, Université Paris Sud - Toxicologie, génotoxicité

M. Christophe ROSIN - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, Anses - Chimie analytique, contrôle sanitaire des eaux

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur, Université d'Auvergne - Santé publique, santé environnementale, épidémiologie

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée - Produits et procédés de traitement de l'eau, filières, chimie de l'eau

RAPPORTEURS

M. Éric MARCHIONI - Professeur, Université de Strasbourg - Chimie analytique, membre du CES ERCA

M. Patrice RODIEN - PU-PH d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, CHU d'Angers - Endocrinologie, diabète, maladies métaboliques

M. Alain-Claude ROUDOT - Professeur, Université de Bretagne Occidentale - Biomathématiques et applications en évaluation du risque, membre du CES ERCA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- CES « Eaux » – Validation le 4 décembre 2018

Président

M. Gilles BORNERT – Chef de service, Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Microbiologie, réglementation, situations dégradées, water defense.

Membres

Mme Claire ALBASI - Directrice de recherche / Docteur ingénieur - UMR 5503, Laboratoire de génie chimique, CNRS-INPT-UPS, Toulouse - Produits et procédés de traitement de l'eau dont membranes, assainissement, chimie de l'eau, utilisation de ressources en eau alternatives.

Mme Sophie AYRAULT - Chef d'équipe / Docteur habilité à diriger des recherches, CEA, Gif-sur-Yvette - Géochimie des métaux dans l'environnement.

M. Jean BARON - Responsable de département / Ingénieur de recherche, Eau de Paris - Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filiales de traitement), corrosion.

M. Jean-Luc BOUDENNE - Professeur - Université Aix-Marseille - Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux. Laboratoire Chimie de l'environnement.

Mme Corinne CABASSUD - Professeure - INSA, Toulouse - Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, UMR INSA-CNRS-INRA - Produits et procédés de traitement de l'eau dont membranes, chimie de l'eau.

Mme Véronique CARON – Expert médical en santé au travail - INRS - Médecin du travail en charge du risque biologique (zoonotique) et milieu de travail.

M. Jean CARRÉ – Retraité, Docteur en sciences – Hydrogéologie, ressources en eau, périmètres de protection des captages et expérience terrain.

Mme Hélène CELLE-JEANTON - Professeure - Université Franche Comté - Hydrogéologie, hydrogéochimie.

M. Nicolas CIMETIÈRE – Enseignant chercheur - Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes - Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Christophe DAGOT - Directeur adjoint / Professeur - ENSIL, Limoges - Eaux usées, procédés de traitement, Antibiorésistance, environnement, utilisation de ressources en eau alternatives.

Mme Isabelle DUBLINEAU - Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme / Docteur habilité à diriger des recherches - IRSN, Fontenay-aux-Roses – Toxicologie, Radioéléments.

M. Johnny GASPÉRI - Chercheur - Université Paris Est Créteil – LEESU - Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Jean-Louis GONZALEZ – Chercheur HDR - IFREMER - Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Jean-François HUMBERT - Directeur de recherche / Docteur habilité à diriger des recherches - UMR BIOENCO, INRA, Paris - Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

M. Frédéric HUNEAU – Chef du département Géologie Hydrogéologie - Université de Corse - Hydrogéologie, hydrogéochimie.

M. Yves LÉVI – Professeur de santé publique et environnement – Université Paris Sud – Santé publique, Santé environnement, polluants émergents, évaluation de risques sanitaires, écologie microbienne.

M. Laurent MOULIN – Responsable du département recherche et développement - Eau de Paris - Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Daniel PERDIZ - Maître de conférences / Pharmacien toxicologue - Université Paris 11 Sud - Toxicologie, génotoxicité, perturbateurs endocriniens dans l'eau.

Mme Fabienne PETIT - Enseignant chercheur / Professeur - Université de Rouen / UMR CNRS M2C - Écologie microbienne.

M. Mohamed SARAKHA - Professeur - Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, Université Blaise Pascal - Produits et procédés de traitement de l'eau, photochimie, oxydation avancée, chimie réactionnelle de l'eau.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur - Université d'Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand - Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Anne TOGOLA - Chef de projet de recherche, BRGM - Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines

Mme Michèle TREMBLAY - Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses - Institut de santé publique du Québec / Direction de santé publique de Montréal - Santé travail, microbiologie de l'eau.

Mme Michèle VIALETTE - Chef de service / Docteur habilité à diriger des recherches, Institut Pasteur de Lille - Microbiologie de l'eau dont virologie.

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée, Docteur en sciences - Produits et procédés de traitement de l'eau (tous procédés, filières de traitement).

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Thomas CARTIER - Coordinateur d'expertise collective - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques - Anses

Contribution scientifique

Mme Morgane BACHELOT - Coordinatrice d'expertise collective - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques - Anses

Mme Sabrina HAVARD - Chargée de projet scientifique - Unité méthodologie et études - Direction de l'évaluation des risques - Anses

M. Julien JEAN - Coordinateur d'expertise scientifique - Unité d'évaluation des risques liés aux aliments - Direction de l'évaluation des risques - Anses

Mme Pascale PANETIER - Chef d'unité - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques - Anses

M. Jean-Cédric RENINGER - Chef de projet scientifique - Unité observatoire des aliments - Direction de l'évaluation des risques - Anses

M. Gilles RIVIERE - Adjoint au chef d'unité en charge des risques chimiques - Unité d'évaluation des risques liés aux aliments - Direction de l'évaluation des risques - Anses

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ - Anses

ANNEXE 2 - SIGLES ET ABREVIATIONS

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA)
ARDPHE : Association régionale de dépistage et de prévention du handicap de l'enfant
ARS : Agence régionale de santé
BAuA : Federal Institute for Occupational Safety and Health (Allemagne)
BBDR : Dose-réponse biologique (biologically based dose response)
BMD : Benchmark dose
BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMD
BMR : Benchmark response
CAP : Captage d'eau destinée à la consommation humaine
CES : Comité d'experts spécialisé
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGS : Direction générale de la santé
DJT : Dose journalière tolérable
DMENO : Dose minimale avec effet nocif observé
DSEO : Dose sans effet observé
EAT : Étude de l'alimentation totale
EDCH : Eau destinée à la consommation humaine
Efsa : European Food Safety Authority
ERCA : Évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments
ERS : Évaluation des risques sanitaires
ERS EDCH : Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine
GT : Groupe de Travail
HB : Hypothèse « basse » selon laquelle les données censurées ont été remplacées par la valeur zéro pour un scénario dit « minimaliste »
HH : Hypothèse « haute » selon laquelle les données censurées ont été remplacées par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire pour un scénario dit « maximaliste »
INCA : Étude individuelle nationale des consommations alimentaires
JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
HB : hypothèse basse (pour le traitement des données censures)
HH : hypothèse haute (pour le traitement des données censures)
LQ : Limite de quantification
MCA : Mélange de captages
MCLG : Concentration maximale cible (maximum contaminant level goal)
MRL : Niveau de risque minimal
NRC : National Research Council of the National Academies (USA)
OEHHA : Office of environmental health hazard assessment (USA, Californie)
OMS : Organisation mondiale de la santé
PGSSE : Plan de gestion de la sécurité sanitaire de l'eau (Water safety plan)
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PMTDI : Dose journalière tolérable maximale provisoire
RfD : Dose de référence (reference dose)
T3 : Triiodothyronine
T4 : Thyroxine
TSH : Thyroïdostimuline
UDI : Unité de distribution d'eau destinée à la consommation humaine
US EPA : United States environmental protection agency (USA)
VG : Valeur guide
VTR : Valeur toxicologique de référence

ANNEXE 3 - DONNEES UTILISEES POUR L'ESTIMATION DE L'EXPOSITION ALIMENTAIRE AUX IONS PERCHLORATE DE LA POPULATION FRANÇAISE ADULTE

■ Données de consommations alimentaires et masse corporelle : Étude INCA 2

Les données de consommations alimentaires utilisées proviennent de l'étude INCA 2 réalisée en 2006-2007 en 3 vagues auprès de 4 079 individus âgés de 3 à 79 ans, répartis en deux échantillons de 1 455 enfants de 3-17 ans et de 2 624 adultes de 18-79 ans, vivant en France métropolitaine (hors Corse) (Afssa 2009).

Conformément à l'avis de l'Efsa (2009), les individus, ayant volontairement ou non sous-déclarés leurs consommations alimentaires, ont été identifiés et conservés pour les analyses réalisées. Dans l'étude INCA2, les sous-déclarants représentent environ 26,9% de l'échantillon adulte et 0,8% de l'échantillon enfant.

Seuls les individus appartenant à l'échantillon adulte ont été considérés.

En vue d'estimer l'exposition alimentaire aux ions perchlorate de la population adulte, les masses corporelles des individus recueillis dans l'étude INCA2 ont également été utilisés. Les données manquantes sur la masse (28 au total) ont été complétées par les masses moyennes estimées par tranche d'âge et par sexe.

■ Sources et « nettoyage » des données de contamination alimentaire

Plusieurs sources de données de contamination ont été combinées. Celles-ci diffèrent selon le type de denrées alimentaires échantillonnées et permettent ainsi de couvrir l'alimentation dans sa quasi-intégralité du point de vue de l'exposition potentielle aux ions perchlorate.

▶ Données de contamination alimentaire : Enquêtes nationales de surveillance de la DGCCRF

Les données de contamination relatives aux denrées alimentaires (à l'exception des EDCH et eaux conditionnées) utilisées sont issues des enquêtes nationales de la DGCCRF. L'objectif de ces enquêtes est de recueillir des données de contamination par les ions perchlorate (Commission Européenne 2015) pour permettre aux agences d'évaluation des risques sanitaires, de mieux caractériser l'exposition des consommateurs à ces contaminants et contribuer, à terme, à l'établissement ou à la révision de mesures de gestion des risques. Ces données ont été extraites de la base CONTAMINE, gérée par l'Anses. Toutes les données de contamination disponibles ont été collectées, elles portent sur l'année 2012 et sur la période 2014-2017.

Les denrées alimentaires échantillonnées par la DGCCRF en 2012 correspondaient uniquement à des laits et préparations infantiles qui ne sont pas à prendre en considération pour estimer l'exposition des adultes. Par conséquent, seules les données de la période 2014-2017 ont été utilisées pour le calcul de l'exposition alimentaire aux ions perchlorate.

L'analyse descriptive de ces données a permis d'identifier que les principaux contributeurs suspectés de l'exposition aux ions perchlorate étaient bien représentés avec un nombre d'échantillons suffisants (Tableau III), à l'exception des viandes, et qu'ils couvraient l'ensemble du territoire français.

Tableau III. Nombre d'analyses réalisées par groupes alimentaires (et % de la base totale) entre 2014 et 2017

Groupes d'aliments (exemples d'aliments)	Nb total d'échantillons (%)
Légumes (laitue, épinard, courgette)	488 (69,2 %)
Féculents (patate douce)	1 (0,1 %)
Fruits (citron, clémentine, orange)	64 (9,1 %)
Produits laitiers (lait)	14 (2,0 %)
Jus de fruits et autres boissons sans alcool	24 (3,4 %)
Boissons alcoolisées (bière)	23 (3,3 %)
Herbes et épices (persil, basilic, thé)	89 (12,6 %)
Graines et fruits oléagineux (graines de sésame)	1 (0,1 %)
Plats composés (salade d'encornets)	1 (0,1 %)
Total	705 (100 %)

Source : DGCCRF - Traitement : Anses

Environ 75 % des données ont été analysées dans le cadre d'un échantillonnage sélectif ciblé sur des denrées susceptibles d'être contaminées en ions perchlorate.

Le « nettoyage » des données a été fait comme suit :

- Harmonisation des unités de mesure des concentrations en ions perchlorate ;
- Les échantillons pour lesquels le résultat analytique est nettement supérieur à la concentration moyenne du groupe ou sous-groupe auquel ils appartiennent ont été supprimés. Deux échantillons (soit 0,2 % du nombre total d'échantillons) ont été concernés par cette correction. Il s'agissait d'un échantillon d'épinards frais (concentration égale à 3 305 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ vs. concentration moyenne des légumes feuilles égale à 94 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) et d'un échantillon de basilic séché (concentration égale à 6 256 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ vs. concentration moyenne des herbes égale à 77 $\mu\text{g.kg}^{-1}$).

► Données de contamination des EDCH : Base SISE-Eaux

Les données de contamination des EDCH utilisées proviennent d'une extraction de la base de données du Système national d'Information en Santé-Environnement sur les Eaux (SISE-Eaux), demandée par l'Anses et réalisée par le Pôle d'Administration des Données sur l'Eau (PADSE) du Ministère chargé de la santé. Celle-ci concerne l'ensemble des prélèvements et analyses réalisés en France (métropole et départements et régions d'outre-mer) entre 2011 et 2017 pour les ions perchlorate (ClO_4^-). Les caractéristiques de l'extraction sont présentées dans le Tableau IV.

Les ions perchlorate ne constituent pas un paramètre réglementaire recherché lors du contrôle sanitaire des EDCH. Les données disponibles dans la base SISE-Eaux sont, par conséquent, issues de campagnes de prélèvements réalisées à la demande des ARS, dans le cadre d'arrêtés préfectoraux, dans des zones pour lesquelles une contamination locale en ions perchlorate est suspectée.

Tableau IV. Caractéristiques de l'extraction SISE-Eaux demandée dans le cadre de cette saisine.

Zone géographique	France métropolitaine et départements et régions d'outre-mer
Période	2011-2017
Paramètre	ClO ₄ ⁻
Usage	Unités de distribution collectives publiques (AEP)
Types d'installations	Unité de distribution (UDI) ou à défaut, installation en amont de niveau 1 (UDI logique : UDL ¹¹)
Sélection des installations	Au moins une analyse des ions perchlorate l'année considérée
État des installations	Actives l'année du prélèvement
Type d'eau	Eau distribuée sans désinfection, eau distribuée après désinfection, eau distribution après traitement
Type de ressource	Eau souterraine (ESO), eau superficielle (ESU), eau mixte (EMI), eau de mer (MER)
Motif de prélèvement	Tous motifs (contrôle sanitaire, recontrôle...)
Représentativité¹	Prélèvement et/ou paramètre représentatif(s) de l'installation

¹ La représentativité signifie que le prélèvement ou le paramètre est bien caractéristique de l'eau de l'installation principale, fonctionnant dans le cadre de son usage normal.

De manière comparable avec les données de consommations alimentaires disponibles, seules les analyses réalisées en France métropolitaine (hors Corse) ont été considérées.

Plus de 90% des analyses concernent des eaux souterraines.

L'analyse descriptive de ces données a permis d'identifier que très peu d'analyses avaient été réalisées entre 2011 et 2012 (Tableau V). Par ailleurs, ces prélèvements avaient été effectués dans très peu de départements (uniquement la Gironde et la Haute-Garonne) et n'assuraient donc pas une bonne représentativité spatiale de la contamination des EDCH en ions perchlorate en France. Au vu de ces éléments et afin de traiter de façon cohérente les données de contamination des EDCH et celles issues de la base CONTAMINE, seules les concentrations mesurées entre 2014 et 2017 ont été utilisées pour le calcul de l'exposition alimentaire aux ions perchlorate.

¹¹ Les UDL correspondent aux unités de distribution (UDI) ou aux installations localisées en amont des UDI (ex : station de traitement et de production (TTP)) quand les prélèvements des UDI ne sont pas disponibles.

Tableau V. Nombre d'analyses en ions perchlorate (et % de la base totale) réalisées par année entre 2011 et 2017.

Année	Nb total Analyses (%)
2011	300 (2,9 %)
2012	548 (5,2 %)
2013	1 759 (16,8 %)
2014	2 317 (22,1 %)
2015	1 656 (15,8 %)
2016	1 814 (17,3 %)
2017	2 097 (20,0 %)
2011-2017	10 491 (100 %)

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement Anses

Le « nettoyage » des données a été fait comme suit :

- Seuls les résultats représentatifs du paramètre ont été conservés ;
- Seuls les résultats représentatifs de l'installation ont été conservés, les résultats représentatifs du prélèvement uniquement ont donc été supprimés ;
- Les résultats en doublons ont été supprimés ;
- Un résultat ($337 \mu\text{g.L}^{-1}$) très nettement supérieur aux autres résultats pour la même UDI ($< 0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$), et non confirmé lors d'une nouvelle analyse, a été supprimé.

Le Tableau VI synthétise le nombre de prélèvements concernés par les différentes étapes de nettoyage. Globalement, il est à noter que peu de données ont été supprimées.

Tableau VI. Nombre de résultats supprimés à chaque étape de gestion des données pour la base SISE-Eaux sur la période 2014-2017.

Base initiale	Représentativité	Doublon	Résultats >>> aux autres	Base finale
7 884	10	850	1	7 023

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses

► **Données de contamination des eaux conditionnées : campagne de mesures du Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN, Anses)**

Les données de contamination relatives aux eaux conditionnées utilisées sont issues d'une campagne de prélèvements de 160 échantillons d'eaux conditionnées réalisée par le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) en 2013. Quatre types d'eaux conditionnées différents ont été échantillonnés : des eaux minérales naturelles plates, des eaux minérales naturelles gazeuses, des eaux de source plates et des eaux de source gazeuses. La dénomination commerciale des eaux conditionnées a permis de les distinguer selon leur type et leur marque.

ANNEXE 4 - METHODE D'ESTIMATION DE L'EXPOSITION ALIMENTAIRE AUX IONS PERCHLORATE DE LA POPULATION FRANÇAISE ADULTE ET DE LA CONTRIBUTION HYDRIQUE

■ Traitement des données censurées

Selon les recommandations établies par l'OMS dans le cadre des évaluations du risque sanitaire, deux hypothèses de traitement de la censure « à gauche »¹² ont été considérées : l'hypothèse basse (HB) et l'hypothèse haute (HH) (OMS 2003).

Dans le scénario HB, les données censurées ont ainsi été remplacées par zéro (scénario minimaliste) tandis que dans le scénario HH, elles ont été remplacées par la limite analytique annoncée par le laboratoire ayant pratiqué l'analyse (limite de détection (LD) ou limite de quantification (LQ)) (scénario maximaliste).

Quelle que soit la base de contamination considérée, les données censurées « à gauche » représentent une part non négligeable de l'ensemble des données disponibles (Tableau VII).

Tableau VII. Nombre total d'analyses réalisées et taux de censure (%) selon la source de données de contamination.

SISE-Eaux		LHN		DGCCRF	
Nb Analyses	Taux de censure	Nb Analyses	Taux de censure	Nb Analyses	Taux de censure
7 023	41 %	160	97 %	703	29 %

Traitement Anses

■ Décomposition des données de consommation en ingrédients

En vue d'améliorer l'estimation de l'exposition alimentaire aux ions perchlorate, certains aliments de la nomenclature INCA2 ont été décomposés en ingrédients. Plusieurs critères successifs ont été considérés pour sélectionner les aliments à décomposer :

- Aliments pour lesquels il existait une décomposition en ingrédients ;
- Aliments pour lesquels aucune donnée de contamination en ions perchlorate n'était disponible ;
- Aliments pour lesquels la décomposition semblait pertinente du point de vue de leurs ingrédients (c.-à-d. part non négligeable d'aliments fortement contaminés en ions perchlorate d'après les données de contamination disponibles).

Sur la base de ces critères les groupes d'aliments suivants ont ainsi été décomposés en ingrédients :

- Les plats composés (à base de viandes, légumes, céréales, œufs) ;
- Les pizzas, sandwichs et quiches ;
- Les soupes et bouillons ;
- Les légumes cuisinés (ex : ratatouille, macédoine...) ;
- Les eaux aromatisées ;

¹² Les données dites « censurées à gauche » correspondent à des concentrations inférieures à la limite analytique du laboratoire, donc non quantifiées voire non détectées.

- Les entremets et les desserts lactés ;
- Les glaces ;
- Les compotes de fruits et les fruits au sirop.

■ Appariement des données de consommation et de contamination

Les consommations d'eau du robinet déclarées dans l'étude INCA 2 ont été appariées aux données de contamination en ions perchlorate extraites de la base SISE-Eaux. À chaque acte de consommation a ainsi été attribuée la moyenne de contamination en ions perchlorate estimée à partir de l'ensemble des données disponibles et ce, pour chaque scénario de censure précédemment définis. Le Tableau VIII présente les niveaux moyens de contamination en ions perchlorate estimés dans les EDCH selon les scénarios de censure HB et HH.

Tableau VIII. Moyenne de contamination en ions perchlorate estimée dans les EDCH entre 2014 et 2017.

HB	HH
Moyenne de contamination (\pm ET ¹)	Moyenne de contamination (\pm ET)
2,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (\pm 5,6)	3,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (\pm 5,5)

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses

Les consommations d'eaux conditionnées collectées dans l'étude INCA 2 ont été appariées aux données de contamination en ions perchlorate extraites de la campagne du LHN en fonction de la marque et du type d'eaux conditionnées (eau minérale naturelle vs. eau de source, eau plate vs. eau gazeuse). 34 des 55 eaux conditionnées consommées dans l'étude INCA 2 ont ainsi été directement associées à une concentration spécifique en ions perchlorate. Pour les 21 eaux consommées restantes (cas d'eaux génériques et de quelques eaux conditionnées spécifiques), la moyenne de contamination en ions perchlorate estimée par type d'eau conditionnée leur a été attribuée et ce, pour chaque scénario de censure précédemment définis. Le Tableau IX présente les niveaux moyens de contamination en ions perchlorate estimés dans les eaux conditionnées selon les scénarios de censure HB et HH.

Tableau IX. Moyenne de contamination en ions perchlorate estimée dans les eaux conditionnées en 2013.

HB	HH
Moyenne de contamination (\pm ET ¹)	Moyenne de contamination (\pm ET ¹)
0,003 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (\pm 0,019)	0,522 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (\pm 0,044)

¹ ET : écart-type

Source : Campagne LHN (2013) - Traitement : Anses

Les autres aliments consommés dans l'étude INCA2 ont été appariés aux données de contamination en ions perchlorate extraites de la base SISE-Eaux et/ou de la base CONTAMINE selon une stratégie dépendant du type de denrées alimentaires considérés.

Ainsi, l'ensemble des consommations de café en tant que boisson a été apparié aux données de la base SISE-Eaux et à chaque consommation a été attribuée, comme dans le cas de l'eau du robinet, la moyenne de contamination en ions perchlorate estimée à partir de l'ensemble des données disponibles et ce, pour chaque scénario de censure précédemment défini.

En ce qui concerne les thés et infusions consommés comme boissons, les concentrations en ions perchlorate échantillonnées dans les feuilles séchées (issues de la base CONTAMINE) ont été combinées aux concentrations en ions perchlorate échantillonnées dans l'eau du robinet (issues

de la base SISE-Eaux) en appliquant un facteur de dilution de 100 aux échantillons solides de thés ou d'infusions comme préconisé dans le rapport de l'Efsa (Efsa, 2017). Ainsi, à chaque consommation de thés ou d'infusion a été attribuée la moyenne de contamination en ions perchlorate estimée à partir des données de la base CONTAMINE diluée d'un facteur 100 à laquelle a été ajoutée la moyenne de contamination en ions perchlorate estimée à partir des données disponibles dans la base SISE-Eaux et ce, pour chaque scénario de censure précédemment défini.

Pour les autres denrées alimentaires, les consommations ont été appariées aux données de contamination en ions perchlorate extraites de la base CONTAMINE en s'appuyant sur le système de classification des aliments FoodEx2 de l'Efsa. L'appariement a été réalisé sur la base du « *Baseterm* » du code FoodEx2 et en prenant en compte autant que possible les informations fournies sur le mode de conservation (ex : frais, séché, surgelé) et le mode de cuisson (ex : cru, cuit).

Pour chaque aliment consommé apparié il a ainsi été attribué la moyenne de contamination en ions perchlorate des échantillons associés (ex : moyenne de contamination en ions perchlorate de tous les échantillons d'épinards attribuée à l'aliment « épinard cru » de la nomenclature INCA2).

Pour les aliments consommés mais non appariés à la base CONTAMINE une stratégie différente selon le type de données disponibles a été proposée pour les deux scénarios de censure précédemment définis.

Ainsi, la moyenne de contamination en ions perchlorate a été estimée par groupe ou sous-groupe d'aliments à partir des échantillons disponibles et attribuée à tous les aliments non appariés du groupe ou sous-groupe considéré (ex : moyenne de contamination de tous les échantillons appartenant au sous-groupe des légumes feuilles attribués à toutes les consommations de légumes feuilles non appariées). Cette approximation n'a été réalisée que pour les sous-groupes pour lesquels elle semblait pertinente (ex : moyenne de contamination de tous les échantillons de légumes attribués à toutes les consommations de champignons).

À l'inverse, une contamination nulle a été attribuée à l'ensemble des groupes ou sous-groupes d'aliments pour lesquels aucun aliment n'a été apparié avec la base CONTAMINE. Ce cas correspondait soit à des groupes complets (ex : pain, céréales, chocolat) soit à des sous-groupes pour lesquels il ne paraissait pas pertinent d'attribuer la moyenne du groupe (ex : sous-groupe des sauces pour lequel il ne paraissait pas pertinent d'attribuer la moyenne des échantillons d'herbes aromatiques et d'épices).

Enfin, dans le cas des produits laitiers, principal contributeur suspecté à l'exposition aux ions perchlorate, la moyenne de contamination en ions perchlorate a été estimée à partir des échantillons de lait et attribuée à l'ensemble des aliments appartenant aux groupes des ultra-frais laitiers (yaourts, fromages blancs et crèmes fraîches), fromages et beurres. L'utilisation de facteurs de conversion entre le lait et les produits laitiers n'a pas été considérée en raison du caractère hydrophile des ions perchlorate. Cette hypothèse correspond à un scénario maximaliste de la contribution des produits à l'exposition totale aux ions perchlorate.

Le Tableau X présente les niveaux moyens de contamination en ions perchlorate estimés par groupe ou sous-groupe d'aliments INCA2 selon les scénarios de censure HB et HH.

Tableau X. Moyenne de contamination en ions perchlorate estimée par groupe ou sous-groupe d'aliments INCA2 entre 2014 et 2017.

Groupes et sous-groupes d'aliments	HB	HH
	Moyenne de contamination (\pm ET ¹)	Moyenne de contamination (\pm ET)
Pain et panification sèche	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Céréales pour petit déjeuner	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$

Avis de l'Anses

Saisines n° 2016-SA-0155 et 2017-SA-0170

Saisines liées n° 2011-SA-0024 ; 2011-SA-0208 ; 2011-SA-0336 ; 2012-SA-0119

Groupes et sous-groupes d'aliments	HB	HH
	Moyenne de contamination (\pm ET ¹)	Moyenne de contamination (\pm ET)
Pâtes	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Riz et blé dur ou concassé	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Autres céréales	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Viennoiserie	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Biscuits sucrés ou salés et barres	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Pâtisseries et gâteaux	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Lait	3,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 0,1$)	3,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
Ultra-frais laitier	3,2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)	3,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
Fromages	3,2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)	3,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
Œufs et dérivés	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Beurre	3,2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)	3,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
Huile	0 $\mu\text{g.L}^{-1}$	0 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Margarine	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Autres graisses	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Viandes	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Volaille et gibier	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Abats	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Charcuterie	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Poissons	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Crustacés et mollusques	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Légumes (hors pommes de terre)	27,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 74,1$)	28,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 74,1$)
<i>Légumes racines</i>	2,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,1$)	3,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,2$)
<i>Légumes feuilles</i>	94,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 159,0$)	94,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 159,0$)
<i>Légumes fruits</i>	8,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 3,5$)	8,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 3,4$)
<i>Légumes tiges</i>	3,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 3,0$)	4,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 2,3$)
<i>Choux</i>	13,6 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 30,5$)	14,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 29,9$)
<i>Champignons</i>	36,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)	36,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
<i>Haricots verts et petits pois</i>	10,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 7,0$)	10,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 7,1$)
<i>Mélange de légumes</i>	36,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)	36,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
Pommes de terre et apparentés	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Légumes secs	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Fruits	4,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 2,0$)	6,2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 1,9$)
Fruits secs et graines oléagineuses	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)	2,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
Chocolat	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Sucres et dérivés	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$
Boissons fraîches sans alcool	4,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 9,6$)	5,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 9,4$)
<i>Jus de fruits</i>	3,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 0,9$)	3,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 0,9$)
<i>Nectars</i>	0 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 0,0$)	0,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
<i>Boissons aux fruits</i>	4,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 0,0$)	4,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 0,0$)
<i>Sodas et colas</i>	16,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 19,5$)	17,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\pm 18,9$)

Groupes et sous-groupes d'aliments	HB	HH
	Moyenne de contamination (± ET ¹)	Moyenne de contamination (± ET)
<i>Autres boissons fraîches</i>	0,6 µg.L ⁻¹ (± 0,2)	1,6 µg.L ⁻¹ (± 0,1)
Boissons alcoolisées	0,3 µg.L⁻¹ (± 0,7)	0,4 µg.L⁻¹ (± 1,1)
<i>Vin</i>	0 µg.L ⁻¹	0 µg.L ⁻¹
<i>Bière</i>	2,0 µg.L ⁻¹ (± 0,0)	3,2 µg.L ⁻¹ (± 0,0)
<i>Cidre</i>	0 µg.L ⁻¹	0 µg.L ⁻¹
<i>Spiritueux et vins cuits</i>	0 µg.L ⁻¹	0 µg.L ⁻¹
<i>Cocktails et mélanges</i>	0 µg.L ⁻¹	0 µg.L ⁻¹
Boissons chaudes	26,8 µg.L⁻¹ (± 59,6)	27,0 µg.L⁻¹ (± 60,1)
<i>Cacao, poudres et boissons cacaoitées</i>	0 µg.L ⁻¹	0 µg.L ⁻¹
<i>Chicorée et poudre maltée</i>	0 µg.L ⁻¹	0 µg.L ⁻¹
<i>Thé et infusion (feuilles séchées)</i>	147,2 µg.kg ⁻¹ (± 9,1)	148,5 µg.kg ⁻¹ (± 10,5)
Condiments et Sauces	25,0 µg.kg⁻¹ (± 50,0)	25,1 µg.kg⁻¹ (± 50,0)
<i>Sauces</i>	0 µg.kg ⁻¹	0 µg.kg ⁻¹
<i>Herbes aromatiques</i>	77,0 µg.kg ⁻¹ (± 52,7)	77,2 µg.kg ⁻¹ (± 52,4)
<i>Sel et épices</i>	92,4 µg.kg ⁻¹ (± 68,1)	92,5 µg.kg ⁻¹ (± 68,2)
<i>Condiments d'accompagnement</i>	0 µg.kg ⁻¹	0 µg.kg ⁻¹
<i>Condiments d'assaisonnement</i>	0 µg.kg ⁻¹	0 µg.kg ⁻¹
Aliments destinés à une alimentation particulière	0 µg.kg ⁻¹	0 µg.kg ⁻¹

¹ET : écart-type

■ Analyses statistiques

À partir des appariements réalisés, l'exposition alimentaire individuelle aux ions perchlorate a été calculée pour chaque adulte de l'étude INCA2 et chaque scénario de censure selon la formule suivante :

$$Expo_i = \frac{1}{Poids_i} \sum_{k=1}^N (Conso_{i,k} \times Conta_k)$$

Où :

- $Expo_i$ est l'exposition aux ions perchlorate de l'individu i ;
- $Conso_{i,k}$ est la quantité consommée de l'aliment k par l'individu i (k variant entre 1 et N) ;
- $Conta_k$ est la concentration en ions perchlorate de l'aliment k ;
- N est le nombre total d'aliments consommés par l'individu i ;
- $Poids_i$ est la masse corporelle de l'individu i .

À partir de ces estimations individuelles, l'exposition alimentaire moyenne aux ions perchlorate de la population française adulte a été calculée pour chaque scénario de censure précédemment définis.

La contribution (en %) de chaque groupe et/ou sous-groupe d'aliments INCA2 à l'exposition moyenne totale en ions perchlorate a ensuite été calculée pour chacun des scénarios de censure. La contribution hydrique (définie comme la part de l'exposition totale aux ions perchlorate

Avis de l'Anses

Saisines n° 2016-SA-0155 et 2017-SA-0170

Saisines liées n° 2011-SA-0024 ; 2011-SA-0208 ; 2011-SA-0336 ; 2012-SA-0119

attribuable à la consommation d'eau) a, par ailleurs, été décomposée selon le type d'eau (EDCH vs. eaux conditionnées) et d'aliments (café, thés et infusions) consommés.

L'ensemble des analyses statistiques a été conduit à l'aide du logiciel STATA V.14 en prenant en compte les pondérations individuelles et le plan de sondage de l'étude INCA2 (procédures *survey*).

ANNEXE 5 - EXPOSITION ALIMENTAIRE AUX IONS PERCHLORATE DE LA POPULATION FRANÇAISE ADULTE ET DE LA CONTRIBUTION HYDRIQUE

Le Tableau XI présente l'exposition moyenne aux ions perchlorate estimée chez les adultes selon les deux scénarios de censure précédemment définis.

Tableau XI. Exposition moyenne aux ions perchlorate de la population française adulte selon les deux scénarios de censure.

HB	HH
Exposition moyenne (ET ¹)	Exposition moyenne (± ET)
0,11 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ (0,002)	0,13 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ (0,002)

¹ET : écart-type

La contribution hydrique totale à l'exposition totale aux ions perchlorate est respectivement de 24,8 % en HB et 27,7 % en HH. Cette contribution se divise en une part attribuable aux eaux conditionnées (0,4 % en HB et 2,9 % en HH) et une part attribuable aux EDCH distribuées en réseaux (24,4 % en HB et 24,8 % en HH). Pour les EDCH distribuées en réseaux, cette contribution comprend la consommation d'eau du robinet comme eau de boisson et utilisée pour la préparation de café et de thé.