

Note du Conseil Scientifique Indépendant (CSI) PFAS :

Toxicité de l'acide trifluoroacétique (TFA) & réflexion sur une norme de concentration dans l'environnement (et plus spécifiquement dans l'eau)

L'acide trifluoroacétique (TFA)

1. Généralités

L'acide trifluoroacétique (TFA) est le plus petit des acides carboxyliques perfluorés (2 carbones). Il est classé dans les "*ultra-short chain PFAS*" et ne peut pas être apparenté aux PFAS à longue chaîne (nombre de carbone ≥ 6) tels que le PFOS et le PFOA.

L'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) a récemment proposé deux nouvelles définitions (OCDE 2018 et OCDE 2021). La plus récente, qui est aussi la plus inclusive, définit les PFAS comme des "*composés organiques fluorés qui contiennent au moins un atome de carbone méthyle ou méthylène entièrement fluoré (sans autre atome H/Cl/Br/I) soit, à quelques exceptions près, toute substance chimique contenant au moins un groupe méthyle perfluoré (-CF₃) ou un groupe méthylène perfluoré (-CF₂-)*". De cette définition, qui fait majoritairement consensus aujourd'hui dans la communauté scientifique, le TFA est alors inclus dans la famille des PFAS.

Le TFA est utilisé dans de nombreuses applications industrielles (il s'agit d'un acide fort, $pK_a = 0,3$) et pour la production de molécules fluorées.

Dans l'environnement, le TFA, étant un acide relativement fort, est présent sous forme déprotonée (acétate), ou encore sous la forme d'un sel avec un contre-ion sodium (Na⁺) pour former le trifluoroacétate de sodium (TFANa).

Plusieurs sources expliquent sa présence dans l'environnement :

- Plusieurs études suggèrent que le TFA pourrait avoir une origine naturelle, en effet, sa présence a été détectée dans des échantillons d'eau datant de l'époque préindustrielle ainsi que dans des échantillons d'eau océanique prélevés à plusieurs milliers de mètres de profondeur. Dans l'océan, la concentration en TFA est de 200 ng/L et serait originaire des cheminées hydrothermales (Solomon *et al.*, 2016). La contamination des eaux douces de surface serait en revanche d'origine anthropogénique. A noter toutefois que certains auteurs remettent en question l'origine naturelle du TFA (Joudan *et al.*, 2021).
- Le TFA est synthétisé par l'Homme et utilisé pour certaines applications chimiques. Sa production annuelle aux USA était en 2002 estimée entre 450 et 4.500 tonnes.
- Le TFA est également le produit de dégradation de nombreux produits de synthèse tels que les hydrofluorocarbones (utilisés comme gaz réfrigérants), de nombreux pesticides

et produits pharmaceutiques contenant un groupe CF_3 ou encore certains fluoropolymères.

- Le TFA est considéré comme l'un des produits de dégradation ultime des familles de perfluorés les plus persistants, comme les PFCA et PFSA (C_4 à C_{14}) dans l'environnement.

Ce composé est extrêmement stable. Son temps de demi-vie dans l'environnement serait de plusieurs siècles (Ellis *et al.*, 2001). Cependant, le TFA n'est sujet ni à la bioaccumulation, ni à la biomagnification.

Il est très soluble dans l'eau et s'accumule donc dans les océans, les lacs salés et les playas¹. C'est dans ces deux derniers compartiments que l'on rencontre les concentrations environnementales de TFA les plus élevées. Un des taux environnementaux les plus importants (40.900 ng/L) a ainsi été mis en évidence dans le *Pyramid Lake* (un lac salé situé dans le Nevada, USA) (Zehavi and Seiber, 1996).

2. Toxicité du TFA

La toxicité de l'acide trifluoroacétique (TFA) est beaucoup moins bien étudiée que celle des acides perfluorés à longues chaînes. Les informations reprises ci-après proviennent principalement des revues de Solomon *et al.*, 2016 et de Dekant & Dekant, 2023.

L'absorption de TFA peut se faire par :

- voie orale
- voie dermique
- inhalation

Le TFA n'est pas métabolisé et est excrété principalement dans l'urine et dans une moindre mesure par la bile (et subit alors un cycle entérohépatique).

Le temps de demi-vie du TFA dans le plasma est estimé entre 25 et 32 h selon les voies d'exposition (Boutonnet *et al.*, 1999).

Le TFA est un acide fort, suffisamment concentré. Il est donc capable d'induire brûlures et irritations sur la peau ou par inhalation mais ce type de lésion ne concerne pas l'exposition environnementale, d'autant plus que le TFA est présent dans l'environnement sous forme de sels neutres.

a. Effets sur le foie

¹ Selon Wikipédia : En géomorphologie, une playa (ou sebkha, ou plaine basse alcaline), est une dépression à fond plat, généralement inondable, où les sols salés limitent la végétation.



Les quelques données de toxicité du TFA sur des mammifères peuvent être consultées sur le site de l'ECHA ("Registration Dossier - ECHA," n.d.) et sont discutées dans la revue de Dekant and Dekant, 2023 :

- Exposition aiguë :

- Par voie orale, la dose létale 50 chez le rat est comprise entre 500 et 1.000 mg/kg de poids corporel pour la forme acide du TFA. Sous forme de sel, le TFA n'était pas létal pour le rat à une dose de 7.000 mg/kg de poids corporel.
- Par inhalation, une irritation réversible de la cavité nasale est observée chez les rats exposés à des vapeurs de TFA (forme acide) concentrées à 300 mg/m³.

➔ Globalement, d'après les résultats sur animaux, le risque toxique aigu du TFA est jugé comme très faible.

- Exposition subchronique (doses répétées) :

- Par voie orale (pour une exposition quotidienne pendant 90 jours) :

Quantité administrée (mg/kg de poids corporel)		Effets observés
Males	Femelles	
8,4	10	Pas d'effet apparents
84	101	- changements histologiques au niveau du foie chez les mâles - augmentation du poids du foie chez les deux sexes - diminution de la bilirubine totale et du glucose chez les deux sexes - augmentation de l'activité des phosphatases alcalines, des alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase chez les mâles - diminution des taux d'hémoglobine chez les femelles
840	1.010	- diminution du poids corporel chez les deux sexes - aggravation des effets hépatiques chez les deux sexes, qui, chez les mâles, peuvent aller jusqu'à l'apparition de foyers nécrotiques hépatocellulaires

Les effets sur le foie du TFA ont également été mis en évidence dans deux autres études réalisées sur le rat. Toutefois, ces effets hépatiques seraient médiés par une prolifération des peroxysomes ce qui constitue un mécanisme non pertinent chez l'Homme (Dekant and Dekant, 2023).

b. Effets sur la reproduction et le développement

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé pour des concentrations allant jusqu'à 265 mg de TFA sodique/kg de poids corporel/jour. Les seuls effets observés pour une exposition au TFA (à un taux de 150 mg/kg de poids corporel/jour) pendant la grossesse sont une augmentation du poids du foie et des reins chez la mère et la descendance mais ces effets ont été considérés comme non-significatifs par les auteurs car inférieurs à 10% (Dekant and Dekant, 2023).



c. Effets génotoxiques et cancérigènes

Les tests de génotoxicité n'ont pas mis en évidence d'effet du TFA sur le matériel génétique, le TFA n'est donc pas considéré comme génotoxique. Le caractère cancérigène du TFA n'a pas été évalué chez l'animal (Dekant and Dekant, 2023; "Registration Dossier - ECHA," n.d.).

d. Effets perturbateurs endocriniens

Le TFA n'est pas répertorié comme perturbateur endocrinien dans les bases de données DEDUCT ("DEDUCT | Database of Endocrine Disrupting chemicals and their Toxicity profiles," n.d.) et TedX ("Endocrine Disruption," n.d.).

- ⇒ **Dans l'état actuel des connaissances, il apparaît que les effets du TFA sur le foie constituent l'effet le plus critique de ce produit, néanmoins cette toxicité apparaît à des concentrations relativement élevées et impliquerait un mécanisme non pertinent chez l'Homme.**
- ⇒ **Le Conseil Scientifique Indépendant PFAS (CSI) considère donc qu'une toxicité du TFA sur l'Homme aux concentrations environnementales est peu probable.**

3. Le TFA dans les eaux en Wallonie

Il n'existe actuellement aucune limite légale pour le TFA dans les eaux de surface et les eaux souterraines, aussi bien au niveau régional, que national ou même européen. Au niveau de l'eau potable, la directive (UE) 2020/2184 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine et qui entrera en vigueur au 12 janvier 2026 propose la teneur maximale à 100 ng/L pour la somme des 20 PFAS (10 PFCA et 10 PFSA) mais cette norme introduit également une valeur limite à 500 ng/L pour le paramètre 'PFAS totaux'. La transposition de l'un ou l'autre des paramètres était laissée au choix de chaque état membre. Par conséquent, selon la définition OCDE 2021 rappelée en début de note, les méthodes d'analyse pour les "PFAS totaux" devraient également englober le TFA. Au regard des niveaux de TFA mesurés dans l'eau potable, la teneur maximale de 500 ng/L semble difficile tenable. Il n'est pas certain que la Commission européenne ait eu connaissance du niveau de pollution de l'eau par le TFA lorsqu'elle a proposé le paramètre "PFAS total" lors du processus de rédaction de la Directive 2020/2184. Les états membres privilégient aujourd'hui la somme des 20 PFAS à 100 ng/L pour deux raisons. Premièrement, il n'y pas de méthode reconnue et normée pour les PFAS totaux et, deuxièmement, il n'y pas encore de consensus européen sur ce qu'englobe la terminologie "PFAS totaux".



Pour comprendre la situation en Wallonie, il est nécessaire de disposer préalablement d'un état des lieux exhaustif de la teneur en TFA dans l'eau destinée à la consommation humaine. C'est pourquoi la Région wallonne a chargé la SWDE le 6 juin 2024 de coordonner un monitoring du TFA dans les eaux destinées à la consommation humaine de l'ensemble du territoire wallon. Il a été demandé à tous les distributeurs de s'assurer qu'un prélèvement sur chacune des zones de distribution soit réalisé pour le 15 juillet 2024 au plus tard, de manière à pouvoir y inclure l'analyse du TFA. Un rapport dressant l'état des lieux en Wallonie est attendu pour septembre 2024.

Par ailleurs, l'association "Nature et Progrès" (N&P), dans le cadre d'une initiative menée avec d'autres organisations européennes, a publié, le 10 juillet 2024, un rapport sur la présence du TFA dans l'eau de boisson. Ce rapport présente les résultats d'analyse d'échantillons de tous les pays européens participant à l'étude. Pour la Belgique, ce sont 2 échantillons d'eau du robinet (un en Wallonie et un en Flandre) et 4 échantillons d'eau en bouteille qui ont été analysés :

Echantillon analysé en Belgique	Concentration en TFA mesurée (ng/L)
Eau du robinet (Flandre)	300
Eau du robinet (Wallonie)	1.100
Eau en bouteille #1	360
Eau en bouteille #2	70
Eau en bouteille #3	< 50
Eau en bouteille #4	3.200

Selon l'article de Dekant & Dekant de 2023, la valeur de référence pour la toxicité du TFA est, à ce jour, la NOAEL chez le rat qui est de 10 mg par kilo de masse corporelle par jour (mg/kg/jour), soit 10.000.000 ng/kg/jour.

L'eau la plus contaminée dans les résultats ci-dessus est de 3.200 ng/L. Donc, pour un homme de 60 kg qui en boirait 2 L par jour, cela représenterait 107 ng/kg/jour. On a donc une marge de sécurité d'un facteur ~93.500. Il faut ajouter à cela la contribution de l'eau de consommation à la TDI² à 20% maximum (souvent pris comme référence, notamment par des agences réputées comme EFSA et US EPA). On obtient alors une marge de sécurité d'un facteur ~18.700.

Afin de réduire l'incertitude associée aux tests d'évaluation de la toxicité d'une substance, on applique des facteurs d'incertitude. Classiquement, dans ce type de cas, les toxicologues appliquent les facteurs suivants : 3 (inter-espèces) x 10 (intra-espèce) x 10 (subchronique) x éventuellement un facteur d'incertitude complémentaire permettant de tenir compte du manque de quantité ou de qualité de données provenant de la littérature scientifique. Pour ce dernier, la valeur choisie est arbitraire et difficilement basée sur des données scientifiques. Mais choisir une valeur de 10 ou de 100 aboutirait à des conclusions totalement différentes.

² TDI = *tolerable daily intake*, c'est une estimation de la quantité d'une substance dans les aliments ou dans l'eau potable qui peut être ingérée quotidiennement pendant toute une vie sans un risque appréciable pour la santé du consommateur.



Le CSI estime donc qu'au vu du nombre limité de données toxicologiques disponibles dans la littérature, déduire une TDI pour le TFA est très hasardeux. Cela pourrait conduire à définir des valeurs limites dans l'eau de boisson qui auraient tendance à présenter des risques plus importants qu'ils ne le sont en réalité. D'un autre côté, certains se retrancheront derrière le principe de précaution "mieux vaut prévenir que guérir".

Le CSI propose donc une approche différente : utiliser la valeur guide pour le TFA du RIVM (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*) fixée à 2.200 ng/L, pour le suivi de ce dossier du TFA en attente de données toxicologiques qui permettront dans un futur proche d'affiner une valeur guide pour le TFA.

Comment cette valeur a-t-elle été définie ? Le RIVM avait conclu via son approche en 2021 à une valeur recommandée pour le PFOA à 4,4 ng/L dans l'eau potable. Lors de la révision de son rapport sur les PFAS en 2023, le RIVM a proposé une valeur indicative pour le TFA dans l'eau potable exprimée en équivalents PFOA. Les auteurs (dans Bil *et al.*, 2021) utilisent les facteurs de puissance relative (*relative potency factors*, RPF) pour les différents PFAS. Cette méthodologie basée sur les RPF facilite l'évaluation de l'exposition à des mélanges complexes contenant plusieurs PFAS. Cette approche repose sur la connaissance de la toxicité relative des différents PFAS par rapport au PFOA au niveau de la toxicité et des effets sur le foie chez le rat. Elle permet de supposer que les PFAS autres que les quatre PFAS de l'EFSA (PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA) contribuent également à la toxicité mais à un degré de toxicité qui diffère d'un PFAS à l'autre. Il faut bien préciser que cette approche des RPF ne prend en compte que les effets sur le foie chez le rat mais a le mérite d'exister à ce stade des connaissances après une revue approfondie de la littérature scientifique. Le RPF du TFA par rapport au PFOA a été calculé à une valeur de 0,002 (Bil *et al.*, 2021). Le RIVM recommande alors une valeur guide pour le TFA de 2.200 ng/L (= 4,4 ng/L (PFOA)/0,002 (RPF du TFA)).

Le CSI propose à l'unanimité d'utiliser comme valeur guide à ne pas dépasser la concentration de 2.200 ng/L de TFA dans le réseau d'eau potable wallon si seul le TFA est présent dans l'échantillon d'eau en question. La limite maximale pour la somme des 20 PFAS à 100 ng/L reste d'application en parallèle à cette recommandation pour le TFA. La valeur indicative pour le TFA dans l'eau potable proposée par le CSI sert donc de valeur consultative qui pourra être utilisée par l'autorité compétente (SPW-ARNE). Un dépassement de cette valeur guide ne remet pas en cause la potabilité de l'eau mais nécessite un plan de surveillance accru afin d'identifier la source de contamination au TFA et de l'éliminer.

4. Références

- Bil, W., Zeilmaker, M., Fragki, S., Lijzen, J., Verbruggen, E., Bokkers, B., 2021. Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach. *Environ Toxicol Chem.* 40(3):859-870. <https://doi.org/10.1002/etc.4835>.
- Boutonnet, J.C., Bingham, P., Calamari, D., Rooij, C. de, Franklin, J., Kawano, T., Libre, J.-M., McCul-loch, A., Malinverno, G., Odom, J.M., Rusch, G.M., Smythe, K., Sobolev, I., Thompson, R., Tiedje, J.M., 1999.



- Environmental Risk Assessment of Trifluoroacetic Acid. Hum. Ecol. Risk Assess. Int. J. <https://doi.org/10.1080/10807039991289644>
- DEDUCT | Database of Endocrine Disrupting chemicals and their Toxicity profiles [WWW Document], n.d. URL <https://cb.imsc.res.in/deduct/> (accessed 6.17.24).
- Dekant, W., Dekant, R., 2023. Mammalian toxicity of trifluoroacetate and assessment of human health risks due to environmental exposures. Arch. Toxicol. 97, 1069–1077. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03454-y>
- Ellis, D.A., Hanson, M.L., Sibley, P.K., Shahid, T., Fineberg, N.A., Solomon, K.R., Muir, D.C.G., Mabury, S.A., 2001. The fate and persistence of trifluoroacetic and chloroacetic acids in pond waters. Chemosphere 42, 309–318. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00066-7](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00066-7)
- Endocrine Disruption [WWW Document], n.d. TEDX - Endocr. Disrupt. Exch. URL <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/endocrine-basics> (accessed 6.17.24).
- Joudan, S., Silva, A.O.D., Young, C.J., 2021. Insufficient evidence for the existence of natural trifluoroacetic acid. Environ. Sci. Process. Impacts 23, 1641–1649. <https://doi.org/10.1039/D1EM00306B>
- Registration Dossier - ECHA [WWW Document], n.d. URL <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/5203/7/2/1> (accessed 6.17.24).
- RIVM-VSP-Advies 14434A02. Drinkwaterrichtwaarde voor trifluorazijnzuur, versie 2 DMG-2023-0011. (https://www.rivm.nl/sites/default/files/2023-03/DMG-2023-0011%20Bijlage%20Advies%2014434A02_Drinkwaterrichtwaarde%20TFA_07122022.pdf)
- Solomon, K.R., Velders, G.J.M., Wilson, S.R., Madronich, S., Longstreth, J., Aucamp, P.J., Bornman, J.F., 2016. Sources, fates, toxicity, and risks of trifluoroacetic acid and its salts: Relevance to substances regulated under the Montreal and Kyoto Protocols. J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. 19, 289–304. <https://doi.org/10.1080/10937404.2016.1175981>
- Zehavi, D., Seiber, J.N., 1996. An Analytical Method for Trifluoroacetic Acid in Water and Air Samples Using Headspace Gas Chromatographic Determination of the Methyl Ester. Anal. Chem. 68, 3450–3459. <https://doi.org/10.1021/ac960128s>

Fait à liege le 21.08.2024

Pour le Conseil Scientifique Indépendant,


Professeure Corinne CHARLIER

Présidente du CSI PFAS


Professeur Gauthier EPPE

Vice-Président du CSI PFAS