

NOTE MÉTHODOLOGIQUE ASSOCIÉE AU TABLEAU DES FRR DES PFAS : PRÉSENTATION DE LA MÉTHODE DE DÉTERMINATION DES FRR ET DES NIVEAUX DE ROBUSTESSE ASSOCIÉS

* Indiquer si besoin la référence unique du(des) document(s) ou copier l'(les) hyperlien(s)

1. Contexte

A la demande de l'administration, l'Ineris a réalisé une recherche de Facteur de réponse relative (FRR) ou RPF pour « Relative Potency Factor ».

Cette action a été réalisée par l'Ineris dans le cadre de son programme d'appui au Ministère en charge de l'écologie dans le contexte du plan Interministériel sur les PFAS de l'année 2025. L'action « C.3.1 (sous action 1) : réglementation sur les émissions : fixation de valeurs limites d'émission (VLE) dont le respect peut être attesté par des mesures ». Cette demande a été reprise dans le contexte du traitement des déchets liquides (eaux d'extinction) dans le cadre du programme SIT-06.

En préambule, l'Ineris souhaite rappeler qu'il **n'existe pas de valeur seuil robuste pour les substances extrêmement persistantes comme les PFAS**, car leurs effets à long terme, résultant de leur accumulation ne peuvent être prédits. Aussi, en toutes circonstances, **les émissions doivent être maintenues aussi basses que possible** (selon le principe ALARA¹) (Wuijts, Naus et al. 2024, ECHA 2025).

L'Ineris reconnaît toutefois que tous les PFAS n'ont pas la même toxicité, et que dans le cadre de la gestion des émissions, il peut être utile de prendre en compte leurs effets, par des valeurs différenciées.

Cette note accompagne la publication du tableau référencé [Déchets liquides PFAS_FRR.xlsx](#) sur le Portail Substances Chimiques (PSC) de l'Ineris (www.ineris.fr/substances). Ce tableau se limite à ce jour aux PFAS de la directive cadre sur l'eau 2026/805 (DCE) et à certains PFAS spécifiques aux eaux d'extinction. Les connaissances sur la dangerosité des PFAS évoluant rapidement, une mise-à-jour régulière est prévue, au fur et à mesure que des données deviendront disponibles. **Les RPF sont proposés avec des niveaux de confiance qui reflètent les connaissances et incertitudes actuelles** (Tableau 1).

¹ ALARA : As Low As Reasonably Achievable

Tableau 1 : Niveau de robustesse associé aux RPF proposés pour les PFAS de la directive cadre sur l'eau (DCE) et pour certains PFAS spécifiques aux eaux d'extinction.

Niveau de robustesse	Signification
Niveau #1a	<p>RPF inclus dans la Directive Cadre sur l'eau 2026/805</p> <p>L'approche a fait l'objet d'un consensus européen et a été validée par le SCHEER².</p> <p>Ces valeurs ont été déterminées sur la base d'essais sur animaux, incluant la toxicocinétique, à partir d'effets sur le foie.</p>
Niveau #1b :	<p>RPF déterminés par le RIVM³ selon la même méthode que celle utilisée pour le niveau #1a, mais dont la publication a été postérieure aux travaux pour la révision de la DCE.</p> <p>Ces valeurs ont été déterminées sur la base d'essais sur animaux, incluant la toxicocinétique et fondées sur des effets sur le foie.</p> <p>Bien qu'ils ne soient pas inclus dans la 2026/805 Directive 2026/805, leur niveau de robustesse est considéré équivalent.</p>
Niveau #2	<p>RPF déterminés expérimentalement lors d'essai <i>in vitro</i>.</p> <p>Le critère d'effet (récepteur thyroïdien) sélectionné est celui pour lequel le plus grand nombre de PFAS étudiés expérimentalement a répondu et semble en l'état actuel des connaissances le plus pertinent. Toutefois, ces RPF ne prennent pas en compte le métabolisme.</p> <p>Pour cette raison, ils sont retenus en seconde intention.</p>
Niveau #3a	<p>RPF prédits à partir des données expérimentales du niveau 2 sur récepteur thyroïdien.</p> <p>Le modèle utilisé (Multiple Regression Model) possède une meilleure précision car il s'appuie sur un nombre de descripteurs plus important et a été établi à partir d'un ensemble plus homogène de substances (notamment PFAS) que celui du Niveau #3b.</p> <p>Il peut être utilisé, avec précaution et en fonction du contexte, en l'absence de données expérimentales.</p>
Niveau #3b	<p>RPF modélisés à partir des données expérimentales du niveau 2 sur récepteur thyroïdien.</p> <p>Le modèle utilisé (Multiple Lineal Regression Model) possède une moindre précision que celui du Niveau #3a, mais un domaine d'applicabilité plus large, permettant de compléter les valeurs mises à disposition.</p> <p>Il peut être utilisé avec précaution et en fonction du contexte, en l'absence de données expérimentales.</p>

² SCHEER : Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks, Commission Européenne

³ RIVM : National Institute for Public Health and the Environment, Pays bas

2. Rappel sur l'introduction des facteurs de réponse relative (FRR ou en anglais RPF) dans le contexte de la Directive Cadre sur l'Eau (DCE)

2.1. Définition

Les facteurs de réponse relative (RPF) sont des coefficients utilisés pour comparer la toxicité relative de différentes substances chimiques au sein d'un même groupe (US-EPA 2002).

Le RPF est un facteur de pondération qui permet d'exprimer la concentration d'un composé en équivalent toxicologique d'une substance de référence, en particulier dans une somme de substances.

Dans le cas des PFAS, la substance de référence est le PFOA (acide perfluorooctanoïque), à laquelle on attribue un RPF de 1.

2.2. Norme de qualité environnementale (NQE) pour la somme de 25 PFAS dans le contexte de la Directive Cadre sur l'Eau 2026/805 et utilisation des RPF

L'utilisation de RPF est l'approche suivie par la DCE pour la surveillance de la somme de 25 PFAS. Ces RPF sont utilisés pour pondérer chacun des 25 PFAS dans le calcul de la somme des concentrations environnementales en PFAS qui est comparée à la NQE. Ceux-ci ayant fait l'objet d'une validation au niveau européen, et ayant une portée réglementaire, ils doivent être utilisés en priorité.

Ils correspondent au niveau #1a dans notre approche.

Niveau #1a	RPF inclus dans la Directive Cadre sur l'eau 2026/805 L'approche a fait l'objet d'un consensus européen et a été validée par le SCHEER. Ces valeurs ont été déterminées sur la base d'essais sur animaux incluant la toxicocinétique, à partir d'effets sur le foie.
-------------------	--

La révision de la DCE (2026/805) garantit que les listes de polluants seront alignées sur les dernières recommandations scientifiques. Trois textes législatifs de l'UE sont concernés : la directive-cadre sur l'eau, la directive sur les normes de qualité environnementale et la directive sur les eaux souterraines.

Pour les PFAS en particulier, la Directive 2026/805 inclut :

- Une nouvelle norme de qualité pour la somme de 25 PFAS dans les eaux de surface, incluant l'acide trifluoroacétique (TFA) suivant l'avis du SCHEER publié en avril 2025 (SCHEER 2025).
- La même norme s'appliquera à la somme des 4 PFAS les plus nocifs dans les eaux souterraines.
- Une somme élargie de 20 PFAS, conforme à la directive sur l'eau potable, sera également surveillée dans les eaux souterraines, qui constituent la principale source d'eau potable dans de nombreux États membres.

La norme de qualité pour la somme de 25 PFAS dans les eaux de surface, dans la révision de la DCE 2026/805, est égale à 0,0044 µg/L, la contribution de chaque PFAS dans la somme étant pondérée par un facteur de réponse relative (RPF).

Cette valeur provient de l'avis scientifique de l'EFSA⁴ publié en septembre 2020 (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain 2020). Elle a été déterminée pour un groupe de 4 PFAS :

- PFOA (acide perfluorooctanoïque)
- PFOS (acide perfluorooctane sulfonique)
- PFNA (acide perfluorononanoïque)
- PFHxS (acide perfluorohexane sulfonique)

L'effet critique retenu est la diminution de la réponse immunitaire à la vaccination.

Un RPF est assigné à chaque autre PFAS que le PFOA choisi comme PFAS de référence ; il indique à quel point il est plus ou moins toxique que le PFOA (un PFAS avec un RPF de 0,5 est considéré comme deux fois moins toxique que le PFOA).

Ces RPF sont issus d'études initialement réalisées par le RIVM (Bil 2022, Bil 2022, Smit and Verbruggen 2022), dont l'applicabilité a été discutée par un groupe d'experts européens piloté par le Joint Research Center (JRC) sous l'égide de la Commission Européenne (Common Implementation Strategy (CIS) for the Water Framework Directive – Working Group Chemical). Le dossier est disponible sur l'espace public de la commission (CIRCABC). La proposition de NQE a ensuite été soumise à l'évaluation du SCHEER qui a publié son avis en avril 2025 (SCHEER 2025).

3. Autres sources considérées

Afin de compléter par d'autres RPF ceux de la DCE, des sources additionnelles ont été utilisées et sont présentées ci-après.

3.1. Autres RPF déterminés par le RIVM

Le RIVM a conduit plusieurs études successives visant à déterminer des RPF, certaines postérieures aux travaux techniques européens ayant conduit à la NQE. Ces RPF ayant été déterminés par le RIVM selon la même méthode que celle utilisée pour le niveau #1a, ils sont utilisés, lorsqu'ils sont disponibles, en seconde intention.

Ils correspondent au niveau #1b dans notre approche.

Niveau #1b :	<p>RPF déterminés par le RIVM selon la même méthode que celle utilisée pour le niveau #1a, mais dont la publication a été postérieure aux travaux pour la révision de la DCE.</p> <p>Ces valeurs ont été déterminées sur la base d'essais sur animaux, incluant la toxicocinétique et fondées sur des effets sur le foie.</p> <p>Bien qu'ils ne soient pas inclus dans la Directive 2026/805, leur niveau de robustesse est considéré équivalent.</p>
---------------------	---

Plus de détails sur la détermination des RPF peuvent être trouvés dans :

1/ Bil et al., 2022 - Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach <https://doi.org/10.1002/etc.4835>

2/ RIVM. 2022. RIVM-VSP (Veiligheid Stoffen en Producten) Advies 14434A02–Drinkwaterrichtwaarde voor trifluorazijnzuur, 02-02-2022.

3/ Smit E, Verbruggen EMJ. 2022. Risicogrenzen voor PFAS in oppervlaktewater. Doorvertaling van de gezondheidskundige grenswaarde van EFSA (Europese Voedselveiligheidsautoriteit) naar concentraties in water. RIVM Briefrapport 2022-0074.

Bil et al., 2022 - Internal relative potency factors based on immunotoxicity for the risk assessment of mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in human biomonitoring <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107727>

Résumé dans : Smit E, Verbruggen E, Bokkers B. 2025. Aanvulling Relatieve Potentie Factoren en Relatieve Bioaccumulatie Factoren voor PFAS. RIVM Kennisnotitie KN-2025-0053.

⁴ EFSA : Autorité Européenne de sécurité des aliments

Pour une information actualisée des travaux du RIVM, on se reportera au site : [Relative potency factors PFAS | RIVM](#)

NB #1 : Il existe parfois une différence entre les valeurs affichées par le RIVM sur son site et les valeurs reprises dans la DCE. En effet, lorsque la réponse expérimentale est comprise dans un intervalle, le RIVM a repris la valeur la plus pénalisante, alors que la DCE a repris la valeur moyenne.

Dans ce cas, l'Ineris reprendra l'approche suivie par la DCE, c'est-à-dire la valeur moyenne.

NB #2 : Le RIVM propose 2 tableaux de RPF, le second étant applicable aux PFAS qui se dégradent en d'autres PFAS dans l'environnement. Ce sont donc les RPF de ce tableau qu'il est recommandé d'utiliser pour la surveillance des rejets dans le milieu.

3.1. RPF issus de bioessais *in vitro* (projet PROMISCES)

Le projet PROMISCES (Preventing Recalcitrant Organic Mobile Industrial chemicalS for Circular Economy in the soil-sediment-water System - [Promisces | Home](#)), coordonné par le BRGM, a été financé par le programme Horizon 2020 en réponse au besoin de recherche identifié par le Pacte Vert Européen pour les substances persistantes, mobiles et toxiques (PMT), y compris les PFAS (Call: H2020-LC-GD-2020-3, Topic: LC-GD-8-1-2020 - Innovative, systemic zero-pollution solutions to protect health, environment, and natural resources from persistent and mobile chemicals).

Ce projet a permis d'apporter de nombreux résultats innovants concernant les PFAS, allant au-delà du simple recueil de données. En effet, en plus des résultats expérimentaux, le projet a développé et appliqué des modèles QSPR (Quantitative Structure-Property Relationship) et QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) (Mudlaff et al., 2024) sur la prédiction des caractéristiques physico-chimiques - assez méconnues - ainsi que des modèles de régression linéaire pour prédire les facteurs de réponse relative (RPF) des PFAS (Sosnowska et al., 2025). Ces approches complémentaires enrichissent l'évaluation toxicologique des PFAS, notamment pour l'analyse des risques toxiques environnementaux des différents PFAS qui restent peu connus, tout en favorisant les méthodes qui réduisent l'expérimentation sur animaux vivants.

Le projet a conduit à l'élaboration de 2 documents à l'intention des décideurs (Policy Briefs) :

- Le premier "[Achieving zero pollution by 2050 needs regulatory change: a call for policy support of New Approach Methodologies \(NAMs\)](#)", réalisé en collaboration avec les partenaires du Green Deal Support Office – ZeroPM et SCENARIOS, recommande l'utilisation de nouvelles approches méthodologiques, comme la modélisation ou les approches expérimentales n'ayant pas recouru à l'expérimentation sur animaux vivants.
- Le second "[Developing effective strategies to tackle persistent, mobile and toxic substances in the soil-sediment-water system: Tools and boundary conditions from the Horizon 2020 Project PROMISCES](#)" (Wuijts et al., 2024) identifie plusieurs lacunes dans la réglementation actuelle liée aux PMT et recommande la détermination rapide de valeurs afin de gérer les rejets de substances, tout en maintenant ceux-ci aussi bas que possible.

Dans ce contexte, les approches *in vitro* et par modélisation ont été développées afin d'accroître la disponibilité des données sur les PFAS. Ces méthodes sont introduites ci-dessous, le détail étant disponible dans les publications d'origine, citées dans le texte.

3.1.1. Approche expérimentale *in vitro*



Les méthodes *in vitro* correspondent aux activités expérimentales réalisées sur des micro-organismes, des organes ou des cellules en dehors de leur contexte naturel dans des conditions de laboratoire définies et contrôlées.

Les RPF issus des méthodes *in vitro* correspondent au niveau #2 dans notre approche.

Niveau #2	RPF déterminés expérimentalement lors d'essai <i>in vitro</i> . Le critère d'effet (récepteur thyroïdien) sélectionné est celui pour lequel le plus grand nombre de PFAS étudiés expérimentalement a répondu et semble en l'état actuel des connaissances le plus pertinent. Toutefois, ces RPF ne prennent pas en compte le métabolisme.
------------------	--

Pour cette raison, ils sont retenus en seconde intention.

Avantages

Les essais *in vitro* présentent plusieurs atouts dans l'évaluation de la toxicité des substances chimiques, notamment :

- Ils fournissent une réponse rapide, pour un effet (récepteur) unique.
- Ils permettent ainsi de disposer de valeurs additionnelles basées sur un résultat expérimental.
- Ils contribuent à la réduction des essais sur animaux vivants.
- Le critère d'effet (endpoint) sélectionné dans cette étude est celui qui a répondu au plus grand nombre de PFAS étudiés, permettant une évaluation ciblée et pertinente.

Limites

Malgré leurs avantages, les essais *in vitro* présentent des limites :

- L'effet est généralement mesuré pour une propriété ou un récepteur unique, et il est nécessaire de conduire une batterie de bioessais afin de sélectionner l'effet le plus pertinent (ici le TTR-beta).
- Ces essais réalisés en dehors d'un organisme vivant entier ont une pertinence biologique plus limitée.
 - Limitation dans l'extrapolation des résultats. Ces valeurs ne prennent pas en compte le potentiel d'absorption orale.
 - Ils ne prennent pas en compte le métabolisme des substances. Dans un organisme vivant, une substance peut être transformée (métabolisée) en d'autres composés, parfois plus ou moins toxiques. Les essais *in vitro* ne modélisent pas ces transformations, ce qui peut limiter la pertinence des résultats pour l'évaluation du risque réel.
- Comme les RPF déterminés par le RIVM, ceux-ci s'appliquent sur la valeur de toxicité déterminée par l'EFSA (immunodéficience) sans toutefois être fondés sur cet effet.

3.1.2. Approche par modélisation (prédiction)



Les **modèles QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)** permettent de relier quantitativement la structure chimique d'un composé à son activité biologique ou à ses propriétés. En d'autres termes, ils permettent de prédire comment une molécule se comportera biologiquement pour à une propriété ou un effet (récepteur) unique en fonction de sa structure chimique. Ils ne sont utilisables que dans les limites du domaine d'applicabilité du modèle.

Les RPF prédits par modélisation correspondent aux niveaux #3a et #3b dans notre approche.

Niveau #3a	<p>RPF prédits à partir des données expérimentales du niveau 2 sur récepteur thyroïdien.</p> <p>Le modèle utilisé (Multiple Regression Model) possède une meilleure précision car il s'appuie sur un nombre de descripteurs plus important et a été établi à partir d'un ensemble plus homogène de substances (notamment PFAS) que celui du Niveau #3b.</p> <p>Il peut être utilisé, avec précaution et en fonction du contexte, en l'absence de données expérimentales.</p>
Niveau #3b	<p>RPF modélisés à partir des données expérimentales du niveau 2 sur récepteur thyroïdien.</p> <p>Le modèle utilisé (Multiple Lineal Regression Model) possède une moindre précision que celui du Niveau #3a, mais un domaine d'applicabilité plus large, permettant de compléter les valeurs mises à disposition.</p> <p>Il peut être utilisé avec précaution et en fonction du contexte, en l'absence de données expérimentales.</p>

Deux types d'approches ont été proposées dans le projet : un modèle de classification et deux modèles de régression.

- **Modèle de Classification (Decision Tree Classifier, DTC)**

Il s'agit d'un algorithme d'apprentissage supervisé utilisé pour classer les substances selon leur activité potentielle vis-à-vis du récepteur **TTR-TR β** . Il renvoie une classification en 2 modalités qualitatives des PFAS comme Active / Non Active sur ce récepteur avec une précision de 91–97%.

Les modèles de régression présentés ci-dessous permettent de prédire un RPF pour les substances qui sont prédites comme « actives ». Pour les substances classées comme « inactives » par le modèle de classification, la plus faible valeur de RPF telle que prédite par le modèle 1 ci-dessous, est appliquée par défaut, et non zéro, en raison des incertitudes résiduelles (autre mode d'action possible, effet à long termes en raison de la persistance).

Le modèle peut être dans l'impossibilité de classer la substance si elle est en dehors de son domaine d'applicabilité, c'est-à-dire lorsque que la prédiction n'est pas fiable car les caractéristiques de la substance sont trop éloignées de celles des substances qui ont été utilisées pour construire le modèle.

- **Deux modèles de régression**

Deux modèles de régression permettent une prédiction quantitative des RPF pour les PFAS et sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Modèles de régression (QSAR) proposés pour la détermination de RPF pour les PFAS actifs vis-à-vis du récepteur TTR-TR β (Sosnowska et al., 2025).

Modèle 1 (dit MRM pour Multiple Regression Model)
Ce modèle est plus précis car un nombre plus élevé de descripteurs ⁵⁵ est requis (15 descripteurs), avec des performances nettement supérieures à celles du modèle MLM, ce qui en fait le modèle le plus robuste et fiable lorsque la prédiction est disponible. En revanche, les prédictions sont possibles pour un nombre limité de substances (domaine d'applicabilité restreint).
Modèle 2 (dit MLM pour Multiple Lineal Regression Model)
Le domaine d'applicabilité de ce modèle est moins exigeant que le MRM avec seulement 2 descripteurs requis, ce qui permet de prédire un RPF pour davantage de substances, en revanche, ses performances sont plus faibles ce qui le rend moins fiable que le MRM.

Le choix d'utiliser le modèle MRM (Multiple Regression Model) (**Niveau #3a**) avant le modèle MLM (Multiple Lineal Regression Model) (**Niveau #3b**) repose sur une évaluation de leurs performances respectives pour la prédiction des RPF. Les auteurs (Sosnowska et al., 2025) montrent que le MRM surpasse le MLM en termes de précision. Contrairement au MLM, qui s'appuie sur un nombre limité de variables explicatives, le MRM intègre un ensemble plus large de descripteurs moléculaires et parvient à mieux capturer les interactions entre variables explicatives (descripteurs moléculaires et structuraux). Cette capacité se traduit par une meilleure prédictivité, aussi bien sur les jeux de données d'entraînement que sur les validations externes, y compris pour les substances présentant des RPF modérés. Le MLM, quant à lui, se révèle plus sensible aux valeurs aberrantes et moins performant, notamment pour les niveaux d'activité faibles. Ainsi, lorsque les deux modèles fournissent une prédiction pour une même substance, il est recommandé de privilégier celle issue du MRM, jugée plus fiable.

⁵⁵ Un descripteur dans un modèle QSAR est une valeur numérique qui traduit une caractéristique d'une molécule (par exemple sa taille, sa forme, sa polarité, ou la distribution des électrons). Ces descripteurs permettent au modèle de relier la structure chimique à une activité biologique ou une propriété physico-chimique.

Avantages

Les modélisations présentent plusieurs atouts dans l'évaluation de la toxicité des substances chimiques, notamment :

- Elles permettent d'évaluer rapidement et à grande échelle le potentiel toxique ou l'activité de nombreuses substances.
- Elles réduisent le recours aux essais expérimentaux, ce qui économise du temps et des ressources.

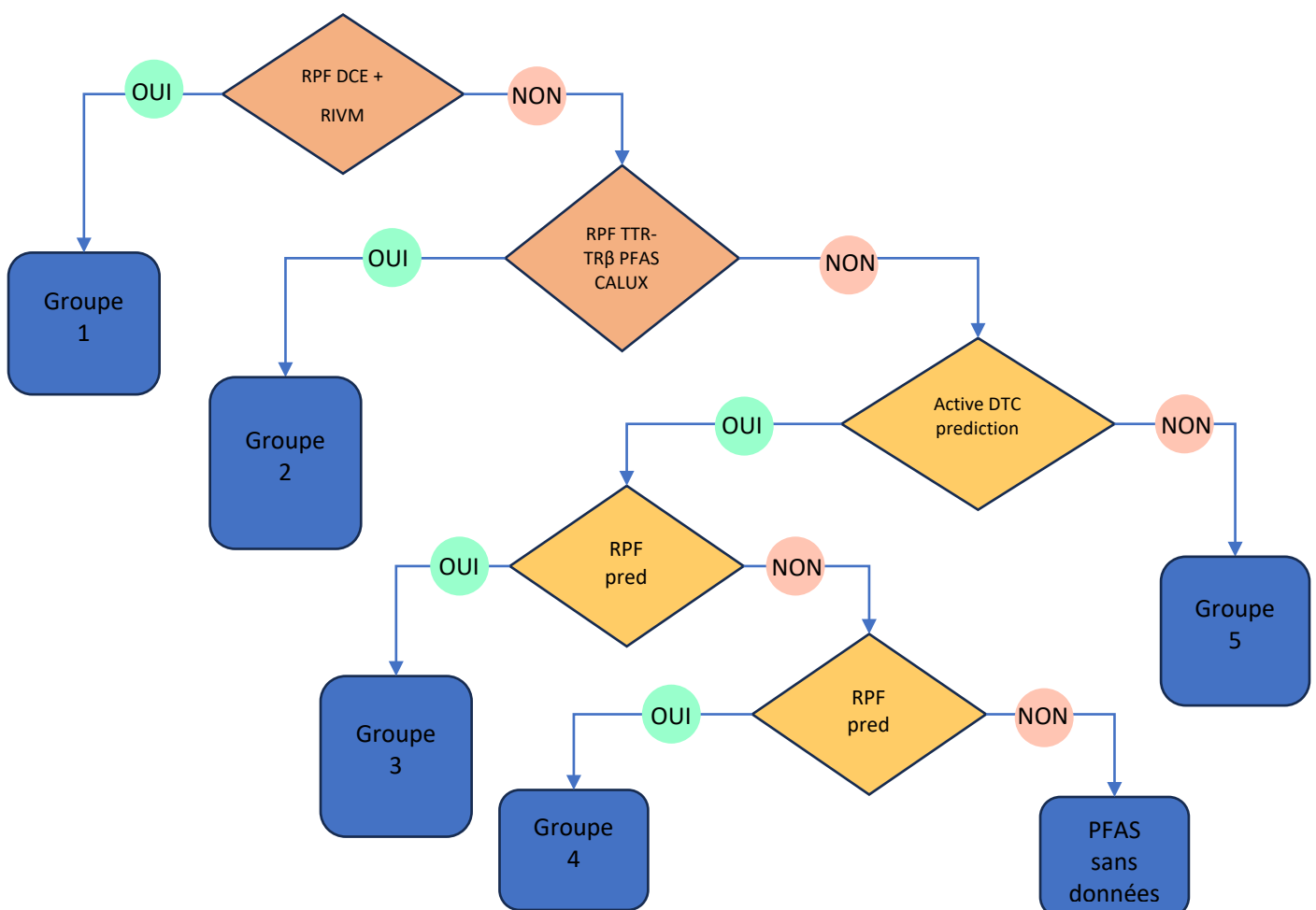
Limites

Malgré leurs avantages, les modélisations présentent des limites :

- La fiabilité des prédictions dépend fortement de la qualité et de la représentativité des données d'entraînement.
- Ces valeurs ne prennent pas en compte le potentiel d'absorption orale.
- La prédiction de toxicité est liée à un seul critère d'effet.
- Les valeurs sont modélisées avec plus ou moins d'incertitudes.

4. Synthèse de l'approche suivie (Logigramme)

L'arbre de décision ci-dessous résume la démarche proposée sur le choix de RPF.



References

Bil, W. (2022). "Internal relative potency factors based on immunotoxicity for the risk assessment of mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in human biomonitoring." Environment International.

Bil, W. (2022). "Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach." Environmental Toxicology and Chemistry.

ECHA (2025). Updated PFAS restriction proposal (Draft Background Document). D. submitters:, Denmark, Germany et al., European Chemicals Agency (ECHA).

Smit, E. and E. M. J. Verbruggen (2022). Risicogrenzen voor PFAS in oppervlaktewater. Doorvertaling van de gezondheidkundige grenswaarde van EFSA naar concentraties in water, RIVM Briefrapport 2022-0074.

US-EPA (2002). US EPA: Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity'.

Wuijts, S., et al. (2024). Policy brief on PM(T) concerns and actions in EU. PROMISCES (Preventing Recalcitrant Organic Mobile Industrial chemicals for Circular Economy in the Soil-sediment-water system) Deliverable D5.3, European Commission.