

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 mai 2024

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

relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2023-2024
de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH :

Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque (n° CE 308-662-5 ; n° CAS 98171-53-0) et
Masse de réaction du p-t-butylphényldiphényl phosphate et du bis(p-t-butylphényl) phényl phosphate (n° CE 939-505-4)

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de la procédure d'évaluation des substances prévue par le Règlement REACH n°1907/2006 (articles 44 à 48), les Etats Membres de l'Union Européenne et des pays de l'Espace économique européen (à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein) évaluent chaque année des substances jugées prioritaires, dans le but de clarifier une (des) préoccupation(s) émanant de la fabrication et/ou de l'utilisation de ces substances et qui pourrai(en)t entraîner un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement. Ces substances sont inscrites sur le plan d'action continu communautaire (CoRAP¹), publié² sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initialement identifiées pour chacune des substances qui va être évaluée. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales émanent de données

¹ CoRAP: *Community Rolling Action Plan*.

² Pour le plan triennal 2023-2025 : https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/corap_update_2023-2025_en.pdf/1979dfdc-5412-b7a7-4dc2-2be90623d63e?t=1670912130379

démontrant une toxicité de la substance, associées ou renforcées par des caractéristiques d'exposition telles que : usages générant une dispersion des substances ou usages par des travailleurs et/ou les consommateurs.

Les Etats Membres peuvent cibler leur évaluation sur la préoccupation initiale, mais peuvent aussi l'élargir à tout ou partie des autres propriétés de la substance. A l'issue des 12 mois d'évaluation par l'Etat Membre évaluateur deux situations peuvent se présenter :

- a) des informations supplémentaires peuvent être demandées aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour lever un doute sur un danger suspecté. Dans ce cas, un projet de décision est discuté au sein du Comité des Etats Membres (CEM) de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ;
- b) il peut être conclu qu'aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Il peut alors être accompagné ou suivi d'une analyse des options de gestion réglementaires à mettre en œuvre si des dangers ou des risques ont été identifiés lors de l'évaluation ou si une préoccupation particulière est confirmée.

Le CoRAP incluait en 2023 deux substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses.

Les substances « Butanoic acid, 4-amino-4- oxosulfo-, N-coco alkyl derivs., monosodium salts, compds. with triethanolamine ou Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque (n° CE 308-662-5 ; n° CAS 98171-53-0) » et « tert-butylphényldiphényl phosphate (ou tBuTPP) (n° CE 939-505-4) » ont été initialement inscrites au CoRAP sur la base des préoccupations suivantes :

Substance	Préoccupations initiales
Butanoic acid, 4-amino-4- oxosulfo-, N-coco alkyl derivs., monosodium salts, compds. with triethanolamine ou Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque	Reprotoxique suspecté Possible perturbateur endocrinien Exposition des travailleurs Usages consommateurs Exposition de l'environnement
Reaction mass of p-t-butylphényldiphényl phosphate and bis(p-t-butylphényl) phenyl phosphate ou Masse de réaction du p-t-butylphényldiphényl phosphate et du bis(p-t-butylphényl) phényl phosphate (ou tBuTPP)	Possible perturbateur endocrinien Exposition de l'environnement

Ces substances sont enregistrées auprès de l'ECHA dans le cadre de l'application du règlement REACH, ce qui signifie que des industriels ont déposé des dossiers d'enregistrement contenant les données requises en fonction du tonnage auquel la substance est produite ou importée sur le marché européen.

Le présent avis a pour objet de résumer les principales étapes de l'analyse de ces deux substances évaluées par l'Anses en 2023-2024 et les décisions ou conclusions issues de ces expertises. L'évaluation détaillée de chacune de ces substances fera l'objet d'un avis dédié à sa conclusion.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ Organisation générale

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'Anses a confié l'instruction de cette expertise au Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP). Les travaux d'expertise ont été présentés au CES REACH-CLP entre juin 2023 et janvier 2024.

Concernant le volet perturbation endocrinienne, l'analyse des données concernant la substance « Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo, N-coco alkyl butanoïque (n° CE 308-662-5 ; n° CAS 98171-53-0) » a été réalisée avec l'appui du groupe de travail (GT) « perturbateurs endocriniens » (« GT PE »). Les travaux ont été présentés et discutés au GT PE le 5 septembre 2023 et le 10 novembre 2023.

Cet avis a été adopté par le CES REACH-CLP le 25 mars 2024.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr>.

■ Démarche suivie pour les travaux d'expertise

L'évaluation de ces substances est basée sur les données disponibles dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels auprès de l'ECHA en application du règlement REACH, dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) du dossier d'enregistrement et sur les données disponibles dans la littérature scientifique.

Afin de recueillir des contributions d'experts sur les questions d'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne et PBT de la substance, les travaux ont été présentés au groupe européen d'experts sur les perturbateurs endocriniens (ED Expert Group) le 4 octobre 2023 concernant la substance « Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque (n° CE 308-662-5 ; n° CAS 98171-53-0) ». Concernant la substance tBuTPP, les travaux ont été présentés au groupe européen d'experts sur les PBT (PBT Expert Group) du 26 septembre 2023 et ont fait l'objet d'une consultation écrite du groupe européen d'experts sur les perturbateurs endocriniens (ED Expert Group) du 18 octobre au 8 novembre 2023.

Sur la base des travaux validés par le CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) émet l'avis suivant.

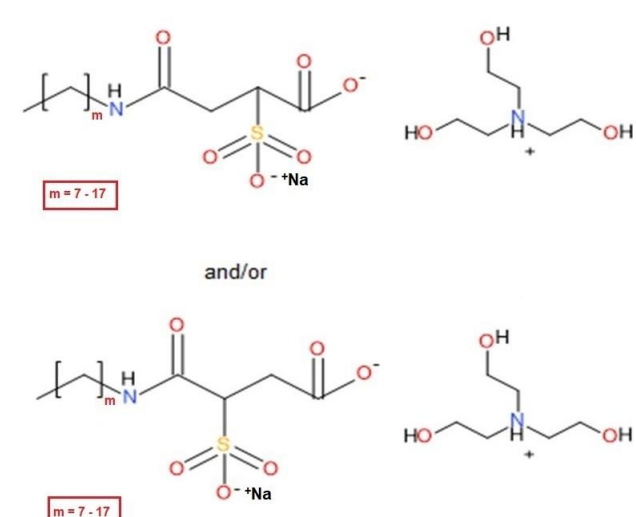
3. ANALYSE DES SUBSTANCES

3.1. Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque (n° CE 308-662-5 ; n° CAS 98171-53-0)

■ Identité et usages de la substance

La substance « Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl - butanoïque » est une substance UVCB. La substance est un solide blanc, faiblement soluble dans l'eau. Elle est non inflammable, non comburante et non explosive.

Tableau 1 : Identité et caractéristiques

Nom	Butanoic acid, 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl derivs., monosodium salts, compds. with triethanolamine ou Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque
N° EC	308-662-5
N° CAS	98171-53-0
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	UVCB
Formule structurale	 <p style="text-align: center;">and/or</p>
Masse molaire	-
Synonymes	-

La substance « Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque et de triéthanolamine » est produite et/ou importée dans l'espace économique européen à hauteur de 10-100 tonnes par an.

Cette substance est utilisée comme agent dispersant dans les mélanges et ce pour des usages industriels, professionnels et des consommateurs. La substance est utilisée dans le domaine des colles et adhésifs, fabrication du bois, fabrication de produits en plastique. Les consommateurs pourraient être exposés via les revêtements, les peintures, les diluants et décapants pour peintures avec un usage intérieur menant à une exposition possible des populations sensibles comme les femmes enceintes et les enfants.

■ Dangers pour l'Homme

La substance « Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque » était initialement suspectée comme toxique pour le reproduction et le développement sur la base des effets observés sur une autre substance, le « Butanoic acid, 4-amino-4-oxo-2(or 3)-sulfo-,N-(C16-C18 (even numbered), C18 unsaturated alkyl)), disodium salts », ayant une structure chimique similaire. En effet, pour cette substance, des augmentations des pertes pré- et post-implantatoires et une réduction des index de gestation et de naissance ont été retrouvées dans une étude OCDE LD³ 422 (étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement). De plus, cette substance analogue possède une auto classification comme reprotoxique Cat. 1B. Une évaluation approfondie d'une éventuelle lecture croisée entre les deux substances a donc été réalisée. Au-delà de leur similitude structurelle et malgré des similitudes dans les propriétés physico-chimiques, la comparaison de leurs données de toxicologie existantes, en particulier leurs études OCDE LD 422 a montré des différences majeures de résultats : une lecture croisée entre les deux substances a été considérée comme non valide. En effet, le mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque a induit uniquement des modifications de poids des organes reproducteurs mâles (vésicules séminales et testicules) sans aucun autre effet sur la reproduction ou le développement. Ainsi, la préoccupation pour la reproduction, basée sur une lecture croisée jugée comme non-valide, n'est plus considérée comme pertinente.

La préoccupation de possibles propriétés comme perturbateur endocrinien de la substance « Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque », repose sur les modifications de poids des organes reproducteurs mâles dans la génération des parents (P0) et principalement sur la diminution statistiquement significative de la distance anogénitale (AGD) et d'une tendance à l'augmentation de la rétention des mamelons chez les rats mâles F1 décrits dans une étude OCDE LD 422. Une rétention accrue des mamelons et une réduction de l'AGD chez les descendants mâles sont des caractéristiques de mécanisme anti-androgénique de perturbation endocrinienne. Cette préoccupation mérite d'être évaluée plus avant.

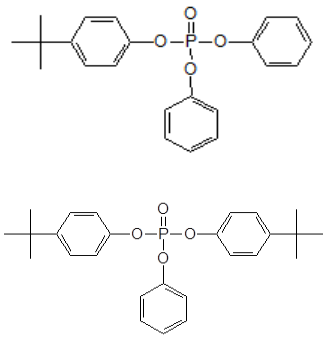
³ Ligne directrice

3.2. Masse de réaction du p-t-butylphényldiphényl phosphate et du bis(p-t-butylphényl) phényl phosphate (n° CE 939-505-4)

■ Identité et usages de la substance

La substance « Masse de réaction du p-t-butylphényldiphényl phosphate et du bis(p-t-butylphényl) phényl phosphate » est une substance multi-constituants composée d'un constituant majeur (p-tert-butylphényl diphenyl phosphate), d'un constituant mineur (bis (p-tert-butylphényl) phényl phosphate) et d'impuretés (pureté comprise entre 50 et 80%). La substance est un liquide clair, faiblement soluble dans l'eau. Elle est non inflammable, non comburante et non explosive.

Tableau 2 : Identité et caractéristiques

Nom	Reaction mass of p-t-butylphenyldiphenyl phosphate and bis(p-t-butylphenyl) phenyl phosphate ou Masse réactionnelle du p-t-butylphényldiphényl phosphate et du bis(p-t-butylphényl) phényl phosphate
N° EC	939-505-4
N° CAS	-
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	-
Formule structurale	 <p>The image shows two chemical structures. The top structure is p-tert-butylphenyldiphenyl phosphate, consisting of a central phosphorus atom double-bonded to an oxygen atom and single-bonded to three other oxygen atoms. One oxygen is bonded to a phenyl ring, and the other two are bonded to p-tert-butylphenyl groups. The bottom structure is bis(p-tert-butylphenyl) phenyl phosphate, where the central phosphorus atom is double-bonded to an oxygen atom and single-bonded to three other oxygen atoms. One oxygen is bonded to a phenyl ring, and the other two are bonded to p-tert-butylphenyl groups.</p>
Masse molaire	-
Synonymes	p-t-butylphényl diphenyl phosphate and Bis (p-t-butylphényl) phényl phosphate

Cette substance est produite et/ou importé dans l'espace économique européen à hauteur de 100 - 1000 tonnes par an.

La substance est utilisée dans la formulation de fluides hydrauliques, de lubrifiants, de graisses, de polymères avec des usages industriels et professionnels. Cette substance est utilisée comme retardateur de flamme, inhibiteur de la corrosion et comme adoucisseur.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

La Substance « Masse de réaction du p-t-butylphényldiphényl phosphate et du bis(p-t-butylphényl) phényl phosphate » (n° CE 939-505-4) (tBuTPP) a été initialement inscrite au CoRAP sur la base de la préoccupation d'un possible effet perturbateur endocrinien (PE). L'évaluation s'est concentrée prioritairement sur de possibles effets PE pour l'environnement. Les possibles effets PE pour la santé pourront être évalués par la suite.

Les informations disponibles suggèrent que la substance peut conduire à la formation du produit de dégradation p-tert-butylphénol (n° CE 202-679-0) qui a été identifié comme SVHC conformément à l'article 57(f) de REACH pour ses propriétés de perturbateur endocrinien pour l'environnement⁴. De plus, une de ses impuretés qui est aussi un produit de dégradation potentiel, le triphényl phosphate (n° CE 204-112-2), a été proposé par l'Anses pour son identification SVHC en tant que perturbateur endocrinien pour l'environnement avec des effets néfastes sur la fertilité et la reproduction⁵.

L'hypothèse de formation de ces produits de dégradation dans l'environnement repose sur l'étude de biodégradation de Heitkamp *et al.* (1986). La biodégradation du [¹⁴C]tert-butylphényl diphényl phosphate (dont la pureté dépassait 99%) a été analysée dans des microcosmes d'eau et de sédiments provenant de cinq écosystèmes différents. Chacun de ces écosystèmes a été exposé ou non à différentes concentrations de substances. Après 8 semaines d'exposition, les analyses chimiques des résidus de ¹⁴C dans les microcosmes ont indiqué la présence de tert-butylphényl diphényl phosphate non dégradé ainsi que de tert-butylphénol et de triphényl phosphate en tant que produits de biodégradation. Les données reportées dans l'article permettent de calculer qu'entre 0,4 et 15,8 % de la radioactivité totale appliquée a été détectée sous forme de triphényl phosphate et entre 0.07 et 0.2% sous forme de tert-butylphénol. Cependant, comme il n'y a pas d'informations concernant la teneur en impuretés de la substance testée, il n'est pas possible de déterminer si le tert-butylphénol détecté provient d'impuretés présentes dans la substance ou s'il s'agit bien d'un produit de dégradation.

Des modèles de voies de dégradation, tel que EAWAG-BBD Pathway Prediction Systems⁶ et CATALOGIC⁷ ont permis de prédire, avec une grande certitude, la formation du p-tert-butylphénol mais pas celle du triphényl phosphate à partir du constituant majeur, du constituant mineur et d'une des impuretés de la substance.

Le dossier du déclarant ne fournit aucune information pertinente sur les propriétés PE de la substance pour l'environnement. Un examen des informations QSAR pertinentes pour chaque constituant de la substance n'a pas permis d'identifier un potentiel d'induction d'un mécanisme d'action PE ou d'un effet néfaste associé (sources : CompTox Chemicals Dashboard v2.3.0 EPA, Danish Qsar Database et Ecotox knowledgebase).

Dans l'ensemble, les informations disponibles et actuelles ne sont pas suffisantes pour tirer une conclusion sur les dangers potentiels PE sur la base des produits de dégradation prédits de la substance. Par conséquent, de plus amples informations sont nécessaires sur la voie de dégradation des principaux constituants (majeur et mineur) et d'une des impuretés d'intérêt, afin de confirmer la formation de produits de dégradation ayant des propriétés PE.

⁴ <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table/-/dislist/details/0b0236e180e2295b>

⁵ <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-svhc-intentions/-/dislist/details/0b0236e188d9b6a8>

⁶ <http://eawag-bbd.ethz.ch/index.html>

⁷ OASIS CATALOGIC v.5.15.2, model Catalogic 301C v. 12.17

Le caractère PBT potentiel de la substance a également été étudié. Afin d'identifier une substance comme persistante, bioaccumulable et toxique (PBT) et/ou très persistante, très bioaccumulable (vPvB), la substance doit remplir les critères décrits dans l'annexe XIII du règlement REACH pour chaque propriété.

Deux études de biodégradation facile fournies dans le dossier du déclarant principal montrent que la substance testée (substance ayant une composition similaire à la substance tBuTPP) est facilement biodégradable. Cependant, certaines informations sont manquantes et une modification du milieu ne permet pas de garantir la validité de l'étude. Par ailleurs, pour les substances complexes (i.e. UVCB⁸ ou substances multi-constituants), un essai de biodégradabilité facile de la substance entière ne permet pas de conclure à la biodégradabilité facile de tous les constituants. Il n'est donc pas exclu qu'un ou plusieurs constituants remplissent les critères de P/vP.

Les prédictions de biodégradabilité facile, de BIOWIN (v4.11), confirment que le taux de dégradation de chaque constituant de la Substance pourrait être différent, et les modèles BIOWIN 6 et 3 prédisent que le constituant mineur et l'impureté pertinente et ses produits de dégradation sont potentiellement P ou vP.

Une étude portant sur la biodégradation d'un multi-constituant S-154 (mélange dont la composition est similaire à celle de la Substance tBuTPP) dans l'eau du fleuve Mississippi (Saeger, 1982) indique que le constituant majeur et le constituant mineur se dissipent rapidement. Cependant, le bilan de masse n'est pas fourni et il n'y a pas d'information sur les produits de dégradation. Une autre étude, sur la biodégradation du constituant majeur dans des microcosmes de sédiment et d'eau provenant d'écosystèmes différents indique que le constituant majeur pourrait être P/vP dans l'eau (Heitkamp *et al.*, 1986). Cependant, certaines informations importantes manquent dans cette étude. Par conséquent, des informations supplémentaires relatives à la dégradation des constituants de la substance sont nécessaires pour conclure sur le critère P/vP.

Concernant le potentiel de bioaccumulation, le caractère hydrophobe des constituants de la substance ($\log K_{ow} > 4$ pour le constituant majeur, le constituant mineur et l'impureté d'intérêt de la substance) indique que ces constituants peuvent être considérés comme potentiellement bioaccumulables/très bioaccumulables (B/vB).

Des valeurs expérimentales de facteur de bioconcentration aquatique (BCF) sont reportées dans un rapport d'étude et deux publications (Heidolph *et al.*, 1980) ; Muir *et al.*, 1983) ; Cleveland *et al.*, 1986) fournis dans le dossier des déclarants. Les valeurs de bioaccumulation de l'étude d'Heidolph *et al.*, 1980) sont proches du seuil de 2000 pour le critère B mais ne prennent pas en compte la normalisation de la teneur en lipides et la correction de croissance. Muir *et al.* (1983) et Cleveland *et al.* (1986) montrent des BCF > 2000 pour le constituant majeur de la Substance. Cependant, ces deux publications comportent beaucoup de déviations comparées à la ligne directrice OCDE 305 (Bioaccumulation chez le poisson). Par ailleurs, les valeurs BCF estimées (selon BCFBAF model v3.02 et REACH guidance R7c, 2023) sont disparates. Certaines d'entre elles sont > 2000 ou > 5000 d'autres <2000. Ces prédictions ne permettent donc pas d'exclure le potentiel caractère B/vB. Par conséquent, des informations supplémentaires relatives à la bioaccumulation des constituants de la substance sont nécessaires pour conclure sur le critère B/vB

⁸ Substance of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials

En ce qui concerne le critère de toxicité, les études de toxicité aquatique fournies dans le dossier d'enregistrement confirment que la substance ne remplit pas le critère de toxicité aquatique. Néanmoins, ces essais sont réalisés avec la substance entière et aucune information n'est disponible dans le dossier d'enregistrement pour chaque constituant.

En outre, les données relatives à la toxicité de la substance pour les mammifères n'ont pas été évaluées dans le cadre de cette phase de l'évaluation et aucune conclusion ne peut être tirée à ce stade en ce qui concerne le critère T de toxicité pour les mammifères.

L'analyse des informations disponibles indique une préoccupation additionnelle concernant le potentiel PBT de cette substance. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de conclure sur le caractère PBT et/ou vPvB de la substance et de ses constituants. Par conséquent, des données complémentaires concernant dans un premier temps la dégradation de la substance sont nécessaires.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'ANSES portant sur les deux substances chimiques inscrites au programme de travail pour 2023 dans le cadre des évaluations de substances sous REACH, l'Agence émet les conclusions suivantes :

- Concernant la substance « Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque » :
 - à l'issue de la période d'évaluation réglementaire, il n'est pas possible de conclure sur les possibles propriétés de la substance comme perturbateur endocrinien.
 - Des données additionnelles sont nécessaires. Plusieurs stratégies vont être discutées avec le Comité des Etats Membres (MSC) de l'ECHA. Sont envisagées :
 - une étude OCDE LD 443 (étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération) qui concerne la reproduction, l'activité la plus sensible pour détecter une perturbation endocrinienne ; ou,
 - une étude OCDE LD 441 (bio-essai de Hershberger sur le rat), puisque la substance pourrait avoir un mécanisme anti-androgène . Ceci devrait alors être combiné avec des tests *in vitro* tels que le test OCDE 458 (essai d'activation transcriptionnelle faisant intervenir le récepteur des androgènes humain transfecté de façon stable pour la détection de l'activité androgénique agoniste et antagoniste des produits chimiques) et le test OCDE 456 (essai de stéroïdogénèse H295R) qui seraient pertinents pour pouvoir déterminer le mécanisme d'action de la substance.
- Concernant la substance Masse de réaction du p-t-butylphényldiphényl phosphate et du bis(p-t-butylphényl) phényl phosphate :

- à l'issue de la période d'évaluation réglementaire, il n'est pas possible de conclure sur les propriétés de perturbation endocrinienne pour l'environnement et sur la préoccupation additionnelle identifiée concernant les propriétés PBT/vPvB potentielles de la substance. Des informations supplémentaires sont nécessaires pour conclure ;
- l'Anses considère que des études additionnelles (selon les lignes directrices OCDE 301C ou 301F ou 310, correspondant aux tests de biodégradation facile pour les essais MITI modifiés, les essais de respirométrie manométrique et les essais de « l'espace libre au-dessus du liquide ») doivent être demandées aux déclarants. Des analyses supplémentaires du tert-butylphénol et du triphényl phosphate devront être effectuées pour clarifier rapidement la préoccupation liée aux propriétés de perturbation endocrinienne pour l'environnement. En outre, ces tests devraient permettre d'identifier le constituant le plus pertinent à étudier pour le caractère persistant/très persistant de la substance.
- le caractère PE pour la santé humaine pourra être examiné, selon les besoins et au vu des résultats des études additionnelles, dans une phase ultérieure de l'évaluation.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, perturbateur endocrinien

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2022-2023 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH :

Mélange de sels de sodium et de triéthanolamine de l'acide 4-amino-4-oxosulfo-, N-coco alkyl butanoïque (n° CE 308-662-5 ; n° CAS 98171-53-0) et Masse de réaction du p-t-butylphényldiphényl phosphate et du bis(p-t-butylphényl) phényl phosphate (n° CE 939-505-4). (2023-REACH-0125 et 2024-REACH-0033). Maisons-Alfort : Anses, 16 p.

RÉFÉRENCES

- Arnie J.R., Kendall T.Z. et Porch J.R. 2013. « 3 G FF: a 96-hour toxicity test with the freshwater alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*) » (study report), Testing laboratory: Wildlife International, 8598 Commerce Drive, Easton, Maryland 21601, USA, Report no: 238P-103. Owner company; Bromine Compounds Ltd., Report date: Feb 6, 2013
- Cleveland L., Mayer F.L., Buckler D.R. et Palawski D.U. 1986. « Toxicity of Five Alkyl-Aryl Phosphate Ester Chemicals to Four Species of Freshwater Fish ». *Environmental Toxicology and Chemistry* 5 (3): 273-82. <https://doi.org/10.1002/etc.5620050306>.
- Gerke, A.K., Sneckenberger, G.W., Schneider, S.Z. et Zhang L. 2020. « tBuTPP low TPP: AN EARLY LIFE-STAGE TOXICITY TEST WITH THE FATHEAD MINNOW (*Pimephales promelas*) » (study report), Testing laboratory: Eurofins EAG Agrosience, LLC 8598 Commerce Drive Easton, Maryland 21601 USA, Owner company; Bromine Compounds Ltd. Health, Environment and Regulatory Affairs Division POB 180 Beer-Sheva 84101 Israel, Study number: 238A-150
- Gerke, A.K., Sneckenberger, G.W., Schneider, S.Z. et Zhang L. 2020. « tBuTPP low TPP:A FLOW-THROUGH LIFE-CYCLE TOXICITY TEST WITH THE CLADOCERAN (*Daphnia magna*) » (study report), Testing laboratory: Eurofins EAG Agrosience, LLC 8598 Commerce Drive Easton, Maryland 21601 USA, Owner company; Bromine Compounds Ltd. Health, Environment and Regulatory Affairs Division POB 180 Beer-Sheva 84101 Israel, Study number: 238A-149
- Heidolph B.B., Dixon J.A., Hicks O. et Steger P.L. 1980. « Bioconcentration of triphenyl phosphate (TPP), t-butyl-phenyl-diphenyl phosphate (TBDPP), and di-t-butylphenyl phenyl phosphate (DTBPPP), three major components of Santicizer 154 by bluegill (*Lepomis macrochirus*) » (study report), Testing laboratory: MIC Environmental Sciences, 800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri 63166, USA, Report no: ES-80-SS-28. Owner company; Ferro (Belgium) s.p.r.l., Study number: MO-81-163, Report date: Dec 29, 1980
- Heitkamp M.A., Freeman J.P. et Cerniglia C.E. 1986. « Biodegradation of tert-butylphenyl diphenyl phosphate. » *Applied and Environmental Microbiology* 51 (2): 316-22.

- Muir D.C.G., Yarechewski A.L. et Grift N.P. 1983. « Environmental dynamics of phosphate esters. III. Comparison of the bioconcentration of four triaryl phosphates by fish ». *Chemosphere* 12 (2): 155-66. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(83\)90159-5](https://doi.org/10.1016/0045-6535(83)90159-5).
- Saeger V.W., Davis J.L., Keuhnel R.G. Lewis M.A., Linck C., et Adams W.J. 1982. « Santicizer 154 River die-away biodegradation rate study » (study report), Testing laboratory: Monsanto Company, Environmental Sciences Section - N1B, 800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri 63167, USA, Report no: ES-82-SS-39. Owner company; ICL-IP Bitterfeld GmbH, Report date: Nov 30, 1982

ANNEXE 1

Présentation 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.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*quatrième mandature, du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2023*)

Président

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université Le Havre - Normandie.

Vice-président

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS.

Membres

Mme Sylvie BALTORA-ROSSET – Professeur des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : chimie analytique et évaluation des risques.

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences (Université Paris-Saclay) – Compétences : chimie organique, chimie analytique, propriétés physico-chimiques des substances.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférences (Université de Perpignan Via Domitia) – Compétences : chimie analytique, devenir environnemental, dégradation biotique et abiotique, microbiologie, écologie microbienne.

M. Gwenaél CORBEL – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : chimie des matériaux inorganiques, microparticules et nanoparticules.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des Universités (Université d'Orléans / AgroParisTech) - Compétences : biochimie, chimie organique, enzymes, cosmétiques.

M. Franck-Olivier DENAYER – Maître de conférences (Université de Lille) - Compétences : écotoxicologie, toxicologie, évaluation des risques sanitaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, nanoparticules, métaux, végétaux.

Mme Laure GEOFFROY – écotoxicologue (INERIS) - Compétences : environnement, écotoxicologie, nanomatériaux, perturbateurs endocriniens.

M. René HABERT – Professeur des Universités émérite (Université Paris Diderot) - Compétences : endocrinologie, reproduction, développement, perturbateurs endocriniens.

M. Philippe JUVIN – Pharmacien toxicologue - Compétences : réglementations françaises et européennes, toxicologie, prévention des risques professionnels.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) - Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme.

M. Nicolas LOISEAU – Directeur de recherche (INRAE) - Compétences : chimie, toxicologie, hépatotoxicologie, QSAR, pharmacologie.

M. Jean MARTINEZ – Professeur émérite (Université de Montpellier (Faculté de Pharmacie) - Compétences : chimie, pharmacologie, endocrinologie.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités (Université Le Havre – Normandie) - Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie, perturbateurs endocriniens.

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

M. Vincent RICHARD – Ingénieur de prévention (DRTS de Normandie) - Compétences : risque chimiques, réglementations, risques sanitaire, ICPE.

M. Bernard SALLES – Professeur émérite de l'Université de Toulouse, - Compétences : toxicologie, environnement et santé, cancérogenèse, NAMs.

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie émérite de l'Université de Lorraine, chercheur toxicologue écotoxicologue - Compétences : toxicologie, santé publique, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire (INRAE) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « perturbateur endocrinien » (*quatrième mandature, du 1er janvier 2021 au 31 août 2024*)

Présidente

Mme Sakina MHAOUTY-KODJA – Directeur de recherche – CNRS – Compétences : neuro-endocrinologie, comportement, système nerveux central, reproduction, perturbation endocrinienne.

Vice-président

M. René HABERT – Retraité de l'université Paris-Diderot – Compétences : endocrinologie, reproduction, développement, perturbateurs endocriniens, testicule, ovaire.

Membres

Mme Sylvie BABAJKO – INSERM – Paris – Compétences : perturbateurs endocriniens, bisphénols, fluor, tissus minéralisés, pathologies dentaires – cancers.

Mme Isabelle BEAU – INSERM – Paris Saclay – Compétences : reproduction, endocrinologie, ovaire, cellules germinales, autophagie.

M. Nicolas CABATON – INRAE – Toulouse – Compétences : toxicologie des contaminants chimiques alimentaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, xéno-métabolisme, métabolomique et lipidomique, systèmes *in vitro*.

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER – INRAE – Dijon – Compétences : phyto-estrogènes, mélanges de perturbateurs endocriniens, exposition précoce et biais expérimentaux, santé buccale et PE, métabolisme oxydatif, physiologie animale.

Mme Anne CHAUCHEREAU – INSERM, Institut Gustave Roussy, Villejuif – Compétences : cancer de la prostate, résistance, signalisation cellulaire, récepteur des androgènes, modèles cellulaires, modèles murins.

M. Nicolas CHEVALIER – CHU de Nice – Compétences : endocrinologie, clinique, translationnelle, thyroïde, testicule, épidémiologie.

M. Jean-Baptiste FINI – CNRS – Paris – Compétences : perturbateurs endocriniens, thyroïde, écotoxicologie, reproduction, tests.

M. Guillaume GRENET – Université de Lyon 1 – Endocrino-diabétologue – Compétences : méthodologie en recherche clinique, méta-recherche (revue systématique et méta-analyse), évaluation et modélisation de l'effet clinique des médicaments, toxicologie clinique.

M. Matthieu KELLER – CNRS – Tours – Compétences : neuroendocrinologie, comportement animal, physiologie de la reproduction, perturbateurs endocriniens, biodiversité.

Mme Brigitte LE MAGUERESSE BATTISTONI – INSERM – Lyon – Compétences : métabolisme, obésité, endocrinologie, environnement, toxicologie, développement.

M. Christophe MINIER – Université du Havre – Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie.

Mme Hélène MOCHE – Institut Pasteur de Lille – Compétences : toxicologie, perturbation endocrinienne.

Mme Claire PHILIPPAT – INSERM – Grenoble – Compétences : épidémiologie environnementale, santé publique, neurodéveloppement, fonction thyroïdienne, biosurveillance, biostatistiques.

M. Laurent SACHS – CNRS – Paris Santé et environnement – Compétences : endocrinologie expérimentale, identification et caractérisation des effets sur la santé : endocrinologie, perturbations endocrines (thyroïde), identification et évaluation des dangers, méthodes alternatives.

M. Nicolas VENISSE – CHU de Poitiers – Compétences : pharmacocinétique, toxicocinétique, perturbateurs endocriniens, santé environnementale, bioanalyse.

Mme Catherine VIGUIE – INRAE – Toulouse – Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

Mme Charline WAREMBOURG – l'UMR 1085 Inserm (Irset, Rennes) – Compétences : épidémiologie, environnement, biostatistiques, santé publique, reproduction, métabolisme.

M. Ludovic WROBEL – Biologiste de Recherche – Hôpital Universitaire de Genève – Compétences : oncologie, neurobiologie, neurotoxicité, immunotoxicité, statistiques

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique, contribution scientifique et validation

Mme Johanna BERNERON - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

Mme Karen BURGA - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

Mme Juliette DEWEIRDT – Coordinatrice d'étude et d'appuis scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

Mme Violaine MARTIN DE LAGARDE, Coordinatrice d'étude et d'appuis scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

Mme Cécile MICHEL-CAILLET – Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE.

Mme Elodie PASQUIER – Adjointe à la Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE.

Agents de l'Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Réglementés et de l'Unité Evaluation Ecotoxicologie Environnement Biocides REACH (Direction de l'Evaluation des Produits Règlementés).

Secrétariat administratif

Agents du Service d'Appui à l'Expertise (Direction de l'Evaluation des Risques).