

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1^{er} août 2017

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 2016 de l'Agence dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) : triclocarban (n°CAS 101-20-2), sulfate d'étain (n°CAS 7488-55-3), dicyclopentadiène (n°CAS 77-73-6), RDP (Tétraphényl m-phénylène bis(phosphate)) (n°CAS 57583-54-7) et TMBPF (4,4'-méthylènedi-2,6-xylénol) n°CAS 5384-21-4).

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 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 rendus publics.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Il est largement admis que de nombreuses substances chimiques peuvent modifier le fonctionnement du système hormonal et que certaines substances sont suspectées d'entraîner des effets néfastes pour la santé humaine et l'environnement *via* ce mode d'action. Face à ce défi, de nombreuses mesures ont été mises en place notamment au cours de la dernière décennie. La Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) adoptée en 2014 s'articule autour des axes suivants : la pérennisation du soutien à la recherche sur les perturbateurs endocriniens (PE), la poursuite des démarches de surveillance dans la population et dans l'environnement, la mise en œuvre d'un programme d'expertise sur des substances, la prise en compte des PE dans la réglementation, notamment au niveau européen, et l'information du public.

Le Plan national santé environnement (PNSE3) 2015-2019 se donne pour ambition de contribuer à la mise œuvre de la SNPE et prévoit notamment de confier à l'Anses à l'action n°14 la charge « d'évaluer de manière plus précise et ciblée, le danger et l'exposition des populations et de l'environnement à certaines substances PE pour mieux les gérer ».

Dans ce cadre, l'Anses s'est vue confier le soin d'expertiser au moins cinq substances par an durant les trois années de la SNPE de 2014 à 2016.

A l'issue d'une consultation des parties prenantes organisée par l'Anses le 9 septembre 2014, les ministères de tutelle ont demandé à l'agence d'évaluer en 2015 cinq substances en vue d'identifier leurs éventuels effets néfastes pour la santé de l'Homme et des espèces présentes dans l'environnement, en lien avec une perturbation endocrinienne. En cas de dangers avérés, l'Anses

devait proposer des mesures de gestion des risques dans le cadre des réglementations européennes adaptées (REACH¹, Biocides², Produits phytopharmaceutiques³, Produits cosmétiques⁴ ou toute autre réglementation pertinente).

Les cinq substances sont les suivantes :

- le triclocarban (n°CAS 101-20-2),
- le sulfate d'étain (n°CAS 7488-55-3),
- le dicyclopentadiène (n°CAS 77-73-6),
- le RDP (Tétraphényl m-phénylène bis(phosphate)) (n°CAS 57583-54-7) et
- le TMBPF (4,4'-méthylènedi-2,6-xylénol) (n°CAS 5384-21-4).

Ces cinq substances sont enregistrées auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) dans le cadre de l'application du règlement REACH.

En réponse à la demande des ministères de tutelle, l'Anses a réalisé pour trois de ces substances (triclocarban, RDP, TMBPF) une analyse des meilleures options de gestion des risques (*Risk management option analysis ou RMOA*), suivant la procédure en vigueur utilisée par l'ECHA et les Etats membres de l'Union européenne pour présenter l'évaluation effectuée sur ces substances. Le dicyclopentadiène et le sulfate d'étain ont fait l'objet d'une évaluation au titre de l'article 44 du règlement REACH en raison d'une suspicion d'effet reprotoxique et en raison d'une suspicion de propriétés cancérigène mutagène reprotoxique (CMR) et d'effet sensibilisant respectivement.

Le présent avis a pour objet de résumer les principales étapes de l'analyse des cinq substances et les conclusions issues de l'expertise.

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) ».

Les RMOA ont été réalisées par la Direction de l'évaluation des risques (DER) avec l'appui du comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques dans le cadre de la mise en œuvre du règlement REACH » (« CES-REACH ») et du groupe de travail (GT) « perturbateurs endocriniens » (« GT PE »).

Pour le dicyclopentadiène et le sulfate d'étain, l'évaluation des propriétés physicochimiques, de l'écotoxicologie, de l'exposition et des risques pour l'environnement a été réalisée par la Direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR) de l'Anses. Cette évaluation a été faite avec l'appui du CES-REACH et du GT PE.

¹ REACH règlement CE/1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances

² Règlement des produits biocides N°528/2012

³ Règlement (CE) N°1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

⁴ Règlement (CE) Cosmétique N°1223/2009 du 30 Novembre 2009

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

■ Démarche des travaux d'expertise

L'évaluation des 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 de la littérature scientifique.

Pour certaines substances, en raison de l'insuffisance des données disponibles propres à la substance étudiée, l'analyse s'est également appuyée sur une lecture croisée avec d'autres substances analogues, c'est le cas notamment du sulfate d'étain.

Après consultations du GT PE et du groupe d'experts sur les PE (ED-EG⁵) de l'ECHA et sur la base des rapports validés par le CES REACH, l'Anses émet l'avis suivant.

3. ANALYSE DES SUBSTANCES

3.1. Le TMBPF (4,4'-méthylènedi-2,6-xylénol) (n°CAS 5384-21-4)

Le TMBPF entre dans la composition d'autres substances chimiques à usage industriel principalement pour la fabrication de résines. La substance est utilisée comme monomère précurseur du tétraméthyl bisphenol F diglycidyl éther (TMBPF-DGE - CAS n° 113693-69-9) et tétraméthyl bisphenol F cyano ester (CAS n° 101657-77-6). Le TMBPF-DGE est un monomère utilisé pour la fabrication de résines époxydes pour le revêtement d'emballages métalliques pour le conditionnement des denrées alimentaires.

Le TMBPF est également utilisé comme matière première pour la fabrication des retardateurs de flamme polycarbonate et comme antioxydant dans les composés de caoutchouc.

Les tonnages renseignés par les industriels sur le site internet de l'ECHA sont, dans l'Union européenne, compris entre 100 à 1000 tonnes/an.

■ Dangers pour l'Homme

- Les propriétés des dangers pour l'Homme présentées sont basées sur les données disponibles dans le rapport de sécurité chimique du déclarant principal (CSR, 2014). Des informations supplémentaires provenant de sources externes (articles scientifiques, rapports des études, etc.) ont été identifiées et ajoutées au présent avis.

⁵ <http://echa.europa.eu/addressing-chemicals-of-concern/substances-of-potential-concern/endocrine-disruptor-expert-group>

- le TMBPF se présente sous forme d'une poudre blanche annoncée comme pure à 98,5% au minimum et dans laquelle les impuretés suivantes sont présentes : 2,6 xylénol (2,6-diméthyl phénol) : 0,07%_m max, trimères : 0,48 %_m max et eau : 0,50%_m max.
- En ce qui concerne l'activation des récepteurs ER, AR, AhR, les tests réalisés ne mettent pas en évidence d'effet PE du TMBPF. Sur la base du test utéro-trophique sur rongeurs (Ligne Directrice OCDE 440), le TMBPF n'a pas montré d'effet œstrogénique *in vivo*. En ce qui concerne les tests d'inhibition enzymatique, le TMBPF ne présente pas d'activité inhibitrice de l'enzyme aromatasase. Néanmoins, un P. peut aussi agir par activation/inhibition impliquant d'autres types d'enzymes et de récepteurs que ceux évalués dans le présent dossier et selon des modes d'action différents. Il est à noter que l'activité anti-androgénique n'a pas été mesurée et que la signalisation *via* le récepteur ER β n'a pas été recherchée, ni les médiations non génomiques.
- Des données récentes basées sur des modèles prédictifs de type *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR), suggèrent que le TMBPF pourrait agir comme un antagoniste des récepteurs aux androgènes.
- Dans l'état actuel des connaissances et au regard des lignes directrices de l'OCDE (OCDE, 2012) pour l'évaluation des PE, on ne peut écarter que le TMBPF puisse agir comme un PE par un mode d'action anti-androgénique ou par une signalisation *via* les récepteurs bêta aux œstrogènes.

■ **Dangers et devenir dans l'environnement**

- Les propriétés de dangers et devenir dans l'environnement présentées ci-après sont basées sur les données disponibles dans le rapport de sécurité chimique du déclarant principal (CSR, 2014). Aucune information complémentaire provenant de sources externes (articles scientifiques et rapports des études) n'a été identifiée.
- Le TMBPF est une substance soluble dans l'eau et non volatile. D'après des données estimées provenant de modélisation (la substance rejetée dans l'air devrait subir une oxydation atmosphérique avec une demi-vie estimée d'environ 0,3 jours). En cas de rejet dans l'eau, il est peu probable que la substance se volatilise et sa demi-vie estimée dans l'eau est de 2,8 heures à 25 ° C.
- Concernant les propriétés PBT⁶ de la substance, les informations présentées dans le dossier d'enregistrement sont basées sur des estimations provenant de modélisation (QSAR *toolbox*, *Miljøstyrelsen/ Danish environment protection agency*, EPI suite). D'après ces modèles, le TMBPF s'hydrolyse rapidement, il n'est pas facilement biodégradable et il remplirait le critère P/vP pour le compartiment sédimentaire. Aucune information n'est disponible concernant les produits de dégradation. Concernant les données sur la bioaccumulation et l'écotoxicité, la validité de ces informations reste discutable en raison des contradictions liées aux paramètres utilisés dans les estimations, tels que le log K_{ow} et la solubilité dans l'eau par rapport aux données physico-chimiques déclarées dans le dossier d'enregistrement. En conclusion, des données expérimentales sont nécessaires pour clarifier les préoccupations concernant la persistance, la bioaccumulation et la toxicité pour les organismes de l'environnement

⁶ PBT : Persistant, Bioaccumulable et Toxique selon le Règlement (CE) n° 1907/2006 du 18/12/06 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

- En ce qui concerne le caractère PE pour l'environnement du TMBPF, aucune information n'a été identifiée spécifiquement pour l'environnement. Par contre, des données basées sur des modèles prédictifs de QSAR danois suggèrent que le TMBPF pourrait agir comme un antagoniste des récepteurs aux androgènes. D'autre part, il n'est pas possible d'exclure une activité de type PE provenant des produits de dégradation, du fait qu'aucune information concernant les produits de dégradation n'est disponible.

3.2. Le RDP (Tétraphényl m-phénylène bis (phosphate)) (n°CAS 57583-54-7)

- Le tétraphényl m-phénylène bis (phosphate) est présentée par l'industrie comme un retardateur de flamme alternatif. Il est utilisé dans le traitement ignifuge de plusieurs polymères et dans plusieurs applications d'ignifugation. Le produit commercial se présente sous forme d'un mélange contenant une forme monomérique (Formule brute $C_{30}H_{24}O_8P_2$, et n°CAS : 57583-54-7) à une teneur moyenne de 72%, une forme dimérique à 17%, une forme trimérique à 4%, et une forme tetramérique à 1%. Le mélange contient en impureté de fabrication un autre retardateur de flamme, le TPP ($C_{18}H_{15}O_4P$ et n° CAS : 115-86-6) dans une proportion variant de 1 à 5%. Le tonnage annuel est compris entre 1000 et 10 000 tonnes.
- Il n'existe pas de classification harmonisée pour le RDP, mais un grand nombre de fabricants l'ont notifié dans le cadre du règlement européen REACH : « Toxicité aquatique chronique catégorie 3 - H412 » et « Toxicité aquatique chronique catégorie 2 - H411 ».

■ Dangers pour l'Homme

- L'analyse des données toxicologiques du RDP a montré qu'elles sont limitées majoritairement à quelques rapports fournis par les fabricants et qui concernent des études animales réalisées avec le produit commercial. Ces rapports manquent parfois de précisions sur les protocoles d'études utilisés et sur les résultats obtenus.
- Les quelques données de toxicité disponibles montrent que la substance pourrait avoir un effet neurotoxique, un effet sur les glandes surrénales, et un effet sur le développement. Cependant les effets décrits dans ces études expérimentales ne sont pas suffisamment probants pour conclure. Deux études seulement ont recherché d'éventuels effets de perturbation endocrinienne du RDP. Elles montrent que l'exposition par voie orale ou par inhalation de rongeurs pendant 28 jours, n'a pas d'effet sur le poids et sur la structure de la thyroïde et du thymus. Des études supplémentaires sont nécessaires pour se prononcer sur ces différents effets.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

- Les données relatives aux effets du RDP sur l'environnement sont plus nombreuses. Les résultats de plusieurs tests convergent vers les effets suivants :
 - Le RDP est facilement biodégradable avec 61% de biodégradation après 28 jours.
 - Les critères P (persistant) et vP (très persistant) de la classification PBT ne sont pas remplis.
 - Les critères B (bioaccumulable) et vB (très bioaccumulable) de la classification PBT ne semblent pas être remplis. Cependant une présomption du caractère bioaccumulable persiste, du fait d'une alerte identifiée par modélisation. Des tests complémentaires sont nécessaires pour se prononcer.

- Les critères T (toxique) de la classification PBT ne semblent pas être remplis. Cependant, une étude QSAR indique l'existence possible d'une toxicité en milieu aquatique sous la forme monomérique. Des données complémentaires sont nécessaires pour conclure.
- Sur la base des données du CSR, il est possible de classer le RDP « toxique aigu » de catégorie 1 (H400) pour le milieu aquatique et toxique chronique de catégorie 2 (H411) pour le milieu aquatique.
- Aucune donnée n'a été identifiée en ce qui concerne l'existence d'un effet éventuel perturbateur endocrinien pour l'environnement.

3.3. Le Triclocarban (n°CAS 101-20-2),

Le triclocarban, ou 3,4,4'-trichlorocarbanilide, de formule $C_{13}H_9Cl_3N_2O$ est une substance chimique principalement utilisée en tant qu'agent antibactérien et antifongique.

Le tonnage annuel est compris entre 100 et 1000 tonnes.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour cette substance mais il existe néanmoins des propositions de classification dans les dossiers industriels pour classer la substance en tant que :

- Toxicité aquatique aiguë catégorie 1 - H400 – Très toxique pour les organismes aquatiques.
- Toxicité aquatique chronique catégorie 1 - H410 – Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
- Irritation cutanée, catégorie 2 - H315
- Irritation oculaire catégorie 2 - H319

■ Dangers pour l'Homme

Une analyse du profil toxicologique du triclocarban a été réalisée, en particulier sur :

- la toxicocinétique,
- la toxicité aiguë,
- l'irritation et la sensibilisation,
- la toxicité par administration répétée,
- la reprotoxicité,
- la mutagénicité et la cancérogénicité.

Les informations sur le danger pour la santé étant principalement basées sur des données expérimentales, une approche par lecture croisée avec le triclosan a été envisagée mais n'a pas été jugée pertinente.

Les résultats *in vitro* suggèrent que le triclocarban pourrait agir comme perturbateur endocrinien par la voie androgénique, l'axe thyroïdien ou par action sur la stéroïdogénèse. Les résultats sur cellules de glandes mammaires suggèrent également une activité co-carcinogène possible du triclocarban potentiellement médiée par un mode d'action perturbateur endocrinien.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

Les propriétés de dangers et de devenir dans l'environnement présentées sont basées sur les données disponibles dans le rapport de sécurité chimique. Le triclocarban est un composé solide faiblement soluble dans l'eau (<0,01 mg/L). La substance n'est pas facilement biodégradable et elle remplit le critère P/vP. La valeur élevée du Koc (entre 4057 et 64037) indique une forte affinité du triclocarban pour la matière organique. Les valeurs du facteur de bioconcentration (BCF) disponibles dans le CSR (jusqu'à 800), indiquent que la substance ne présente pas de caractère de bioaccumulation. Les données de toxicité disponibles pour les organismes aquatiques indiquent des NOECs comprises entre 0,01 et 0,032 mg/L. La substance remplit donc le critère T et doit être classée très toxique pour les organismes aquatiques (H410).

En ce qui concerne le caractère perturbateur endocrinien du Triclocarban pour les organismes environnementaux, la littérature scientifique rapporte quelques essais *in vivo* chez le poisson adulte *Pimephales promelas*, ainsi que chez le mollusque *Potamopyrgus antipodarum*. Ces études suggèrent que le Triclocarban pourrait avoir une activité de perturbation endocrinienne pour les organismes de l'environnement *via* les récepteurs androgéniques et œstrogéniques ou *via* une régulation de la synthèse des stéroïdes. Cependant des données supplémentaires et des lignes directrices reconnues sont nécessaires pour pouvoir infirmer ou confirmer ces hypothèses.

3.4. Le sulfate d'étain (n°CAS 7488-55-3),

Le sulfate d'étain est utilisé dans les secteurs de la construction (préparation pour ciment), dans l'industrie chimique, ainsi que pour la galvanoplastie.

Le tonnage annuel est compris entre 100 et 1000 tonnes.

Le sulfate d'étain a fait l'objet d'une évaluation au titre de l'article 44 du règlement REACH en raison d'une suspicion de propriétés CMR et d'un effet sensibilisant.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour cette substance mais il existe néanmoins des propositions de classification dans les dossiers industriels pour classer la substance en tant que :

- Nocif par inhalation (toxicité aiguë, catégorie 4, H332),
- Peut irriter les voies respiratoires suite à une exposition unique (STOT SE catégorie 3, H335).
- Provoque une irritation cutanée (irritation cutanée, catégorie 2, H315),
- Provoque des lésions oculaires graves (lésions oculaires graves, catégorie 1, H318),
- Peut provoquer une allergie cutanée (sensibilisation cutanée, catégorie 1, H317),
- Risque présumé d'effets graves pour les organes (système cardio-vasculaire) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée par voie orale, (STOT RE, catégorie 2, H373),
- Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme, (danger pour le milieu aquatique- danger chronique, catégorie 3, H412)

■ Dangers pour l'Homme

Une analyse du profil toxicologique du sulfate d'étain a été réalisée, en particulier concernant :

- la toxicocinétique,
- la toxicité aiguë,

- l'irritation et la sensibilisation,
- la toxicité par administration répétée,
- la reprotoxicité,
- la mutagénicité et la cancérogénicité.

L'acceptabilité de l'approche par lecture croisée a été évaluée considérant le fait que les informations sur le danger pour la santé humaine sont principalement basées sur des lectures croisées.

Les études de toxicité disponibles par administration répétée portant sur les effets sur la reproduction et la cancérogénicité sont de faible qualité ou réalisées à des niveaux de doses trop faibles. L'existence d'un éventuel effet de type reprotoxique ou mutagène n'a donc pu être écarté. De nouvelles études ont donc été demandées aux déclarants de la substance par l'Anses en mars 2017 suite à l'évaluation, dans le cadre du règlement REACH.

Dans l'attente de la communication des résultats de ces nouvelles études, il n'est pas possible de conclure quant à l'existence d'éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne de cette substance pour la santé humaine.

■ **Dangers et devenir dans l'environnement**

Les propriétés de dangers et le devenir dans l'environnement du sulfate d'étain ont été évalués sur la base des données disponibles dans le rapport de sécurité chimique du déclarant principal dans le dossier d'enregistrement. Les données de toxicité sur les micro-organismes et les macro-organismes du sol n'étaient pas encore disponibles lors de cette évaluation, il n'a donc pas été possible de finaliser l'évaluation des propriétés de dangers de la substance.

En ce qui concerne le caractère perturbateur endocrinien pour l'environnement du sulfate d'étain, les données disponibles dans la littérature ne soulèvent pas de préoccupations particulières.

3.5. Le dicyclopentadiène (n°CAS 77-73-6),

Le dicyclopentadiène est utilisé comme intermédiaire de synthèse pour la fabrication d'autres substances et en tant que monomère pour la fabrication de polymères. Le tonnage annuel est supérieur à 100 000 tonnes.

Le dicyclopentadiène a fait l'objet d'une évaluation au titre de l'article 44 du règlement REACH en raison d'une suspicion d'effet reprotoxique.

La classification harmonisée du dicyclopentadiène est la suivante :

- nocif en cas d'ingestion (toxicité aiguë, catégorie 4, H302),
- provoque une irritation cutanée (irritation cutanée, catégorie 2, H315),
- provoque une sévère irritation des yeux (irritation oculaire, catégorie 2, H319),
- nocif par inhalation (toxicité aiguë, catégorie 4, H332),
- peut irriter les voies respiratoires (toxicité spécifique pour certains organes cibles-exposition unique STOT SE, catégorie 3, H335).

Les propositions de classification suivantes ont été faites par le déclarant principal dans son dossier d'enregistrement :

- mortel par inhalation (toxicité aiguë, catégorie 2, H330),
- susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus (toxicité pour la reproduction, catégorie 2, H361),
- peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires (toxique en cas d'aspiration, catégorie 1, H304).

En outre, d'autres notifications de classification figurent dans l'inventaire de classification sur le site de l'ECHA pour cette substance, incluant des classifications en tant que toxique pour la reproduction (catégorie 1A, H360F).

Il n'a pas été possible pendant cette phase d'évaluation de caractériser de manière adéquate la substance et ses impuretés. Aussi de nouvelles données sur la composition de la substance, notamment ses impuretés et ses données physico-chimiques ont été demandées.

■ **Dangers pour l'Homme**

Une analyse du profil toxicologique du dicyclopentadiène a été réalisée sur la base des données disponibles, en particulier sur :

- la toxicocinétique,
- la toxicité aiguë,
- l'irritation et la sensibilisation,
- la toxicité par administration répétée,
- la reprotoxicité,
- la mutagénicité et la cancérogénicité.

Concernant la reprotoxicité, les données disponibles ne permettent pas de conclure, mais soulèvent néanmoins des préoccupations sur la fertilité et le développement justifiant la nécessité de demander de nouvelles études. Une demande d'études complémentaires et un rapport d'évaluation ont été soumis à l'ECHA à l'issue de la procédure d'expertise produite par l'Anses en mars 2017.

Dans l'attente de ces nouvelles études, il n'est pas possible de conclure quant à l'existence d'éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne de cette substance pour la santé humaine.

■ **Dangers et devenir dans l'environnement**

Lors de l'évaluation de cette substance, les données de caractérisation physico-chimique initialement fournies par le déclarant n'ont pas permis une évaluation de cette substance. L'ensemble des requis à son évaluation n'ayant été adressé à l'Anses, cette évaluation n'a pu être réalisée dans les temps impartis. Aussi il n'est pas possible pour le moment de conclure sur les possibles propriétés de perturbation endocrinienne de la substance pour l'environnement.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise, portant sur les cinq substances chimiques inscrites au programme de travail de l'Anses pour 2016 dans le cadre de la SNPE, l'Agence émet les conclusions et recommandations suivantes:

- **Le TMBPF (n°CAS 5384-21-4)**

Le TMBPF est le monomère précurseur du TMBPF-DGE. Le TMBPF-DGE est un monomère utilisé pour la fabrication de résines époxydes dans lesquelles sont aussi incorporées des additifs. Ces résines sont utilisées pour le revêtement d'emballages métalliques légers prévus pour conditionner tout type de denrées alimentaires.

Concernant les effets du TMBPF sur la santé humaine, les tests réalisés sur l'activation des récepteurs ER, AR, AhR ne mettent pas en évidence d'effet PE du TMBPF. A l'issue d'un test utéro-trophique sur rongeurs (Ligne Directrice OCDE 440), le TMBPF n'a pas montré d'effet œstrogénique *in vivo*. En ce qui concerne les tests d'inhibition enzymatique, le TMBPF ne présente pas d'activité inhibitrice de l'enzyme aromatasase. Néanmoins, un PE peut aussi agir par activation/inhibition impliquant d'autres types d'enzymes et de récepteurs que ceux évalués dans le présent dossier et selon des modes d'action différents. Il est à noter que l'activité anti-androgénique n'a pas été mesurée et que la signalisation *via* le récepteur ER β n'a pas été recherchée, ni les médiations non génomiques. Des données récentes basées sur des modèles prédictifs de QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*), suggèrent que le TMBPF pourrait agir comme un antagoniste des récepteurs aux androgènes. Dans l'état actuel des connaissances et au regard des lignes directrices de l'OCDE (OCDE, 2012⁷) pour l'évaluation des PE, on ne peut écarter que le TMBPF puisse agir comme un PE par un mode d'action anti-androgénique ou par une signalisation *via* les récepteurs bêta aux œstrogènes.

Concernant les effets du TMBPF sur l'environnement, la substance est très peu documentée et les informations qui sont présentées dans le dossier d'enregistrement du déclarant principal proviennent principalement d'estimations obtenues à partir de modélisations. D'après les modèles utilisés, le TMBPF n'est pas facilement biodégradable et il remplirait le critère P/vP pour le compartiment sédimentaire. Par ailleurs, certaines incohérences ont été retrouvées concernant les paramètres utilisés pour évaluer la bioaccumulation et l'écotoxicité de la substance. Ainsi, aucune conclusion finale ne peut être rendue concernant les propriétés PBT / vPvB et l'évaluation des risques environnementaux.

Aucune donnée de la littérature n'a été identifiée permettant de soulever une préoccupation sur un potentiel effet PE sur les organismes de l'environnement. Cependant une alerte par les modèles prédictifs QSAR danois suggère que le TMBPF pourrait agir comme un antagoniste des récepteurs aux androgènes. D'autre part, il n'est pas possible d'exclure des propriétés PE provenant des produits de dégradation, du fait qu'aucune information concernant les produits de dégradation ne soit disponible.

⁷ OECD GUIDANCE DOCUMENT ON STANDARDISED TEST GUIDELINES FOR EVALUATING CHEMICALS FOR ENDOCRINE DISRUPTION Series on Testing and Assessment No. 150.

En conclusion, l'Agence recommande que des études soient requises par l'ECHA dans le cadre d'un contrôle de conformité (*compliance check ou CCH*) afin d'obtenir des informations sur la génotoxicité et sur la reprotoxicité du TMBPF ainsi qu'un dossier plus robuste afin de lever les incertitudes concernant les propriétés PBT/vPvB et de pouvoir évaluer les risques pour l'environnement.

▪ **Le RDP (n°CAS 57583-54-7)**

Le RDP est un polymère, dont le produit commercial se présente sous forme d'un mélange contenant une forme monomérique majoritaire (60 – 75 %), une forme dimérique (15 – 25 %), une forme trimérique (3 - 6 %), et une forme tétramérique (0.5 – 2 %). Il contient aussi sous forme d'impureté (1 – 5 %) un autre produit chimique, le triphénylphosphate (TPP).

Le RDP (ainsi que le TPP) sont principalement utilisés comme retardateurs de flamme. Ils servent au traitement d'ignifugation des polymères et d'autres matériaux. Les données disponibles montrent qu'ils peuvent migrer à la surface des matériaux traités et se retrouver dans l'air et les poussières des domiciles contenant des objets traités (dont les meubles rembourrés).

Concernant les effets du RDP sur la santé humaine, les données sont assez limitées. Elles montrent que la substance pourrait avoir un effet neurotoxique, un effet sur les glandes surrénales, et un effet sur le développement. Cependant les effets décrits dans ces quelques études expérimentales semblent toujours incertains et ne permettent pas de conclure, en particulier sur l'existence éventuelle de risques à long terme pour la santé humaine. D'autres données sont nécessaires en complément. Pour ce qui concerne l'existence d'éventuels effets de perturbation endocrinienne du RDP, peu de données sont disponibles, et ne permettent pas de conclure.

Concernant les effets du RDP sur l'environnement, les données ne permettent pas de considérer de RDP comme une substance PBT bien que des préoccupations persistent concernant son potentiel de bioaccumulation dans l'environnement (du fait des propriétés physico-chimiques) et une toxicité (modèles prédictifs QSAR). Les données permettent de classer le RDP comme toxique aiguë de catégorie 1 (H400) pour le milieu aquatique et toxique chronique de catégorie 2 (H411) pour le milieu aquatique. Pour les éventuels effets de perturbation endocrinienne du RDP, il n'y a pas de données disponibles, ce qui ne permet pas de se prononcer.

En conclusion, l'Agence propose de soumettre le RDP dans le cadre de l'évaluation du « Plan d'action continu communautaire » du règlement REACH (CoRAP). Cette proposition est justifiée par les données disponibles qui suggèrent l'existence d'effets neurotoxiques et de toxicité du développement.

▪ **Le Triclocarban (n°CAS 101-20-2)**

Le triclocarban, est principalement utilisée en tant qu'agent antibactérien et antifongique.

Concernant les effets du triclocarban sur la santé humaine et l'environnement, les données disponibles dans le dossier du déclarant ainsi que les données de la littérature suggèrent l'existence d'un possible effet PE pour la santé humaine et l'environnement. Ainsi, le triclocarban est proposé pour l'évaluation dans le cadre de REACH.

▪ **Le Sulfate d'étain (n°CAS 7488-55-3)**

Le sulfate d'étain est une substance utilisée dans les secteurs de la construction (préparation pour ciment), dans l'industrie chimique, ainsi que pour la galvanoplastie.

Concernant les effets du sulfate d'étain sur la santé humaine, sachant que les études sur la toxicité par administration répétée, sur la reproduction et de cancérogénicité disponibles dans les dossiers des industriels étaient de faible fiabilité ou à des niveaux de doses trop faibles, les préoccupations initiales sur des possibles propriétés CMR de la substance n'ont pu être écartées, notamment pour la reprotoxicité et la mutagenicité. De nouvelles études pour la santé humaine visant à investiguer ces effets ont donc été demandées par l'Anses suite à l'évaluation des données disponibles pour la substance. Dans l'attente de ces nouvelles études, il n'est pas possible de conclure quant à l'existence d'éventuelles propriétés PE de cette substance pour la santé humaine.

Concernant les effets du sulfate d'étain sur l'environnement, les données disponibles dans la littérature ne soulèvent pas de préoccupations particulières.

En conclusion, il ne sera possible de conclure sur l'existence d'un éventuel effet PE de la substance que lorsque les nouvelles données demandées dans le cadre de l'évaluation de la substance sous REACH pour la santé humaine auront été reçues et analysées.

▪ **Le Dicyclopentadiène (n°CAS 77-73-6)**

Le dicyclopentadiène est utilisé comme intermédiaire de synthèse pour la fabrication d'autres substances et en tant que monomère pour la fabrication de polymères.

Concernant les effets du dicyclopentadiène sur la santé humaine, les données disponibles n'ont pas permis de conclure sur l'existence d'effets reprotoxiques, mais ont soulevé des interrogations quant à l'existence d'effets sur la fertilité et le développement. Ces interrogations justifient la nécessité de demander au déclarant de nouvelles études. Ainsi, dans l'attente de ces nouvelles études, il n'est pas possible de conclure quant à l'existence d'éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne de cette substance pour la santé humaine.

Concernant les effets du dicyclopentadiène sur l'environnement, les données de caractérisation physico-chimique initialement fournies par le déclarant n'ont pas permis d'effectuer une évaluation complète de cette substance. L'ensemble des données requises pour l'évaluation est parvenu tardivement à l'Anses, faisant obstacle à la réalisation de l'évaluation dans les temps impartis par la réglementation. Aussi, il n'est pas possible, en l'état, de conclure quant à l'existence d'éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne de la substance pour l'environnement.

En conclusion, il ne sera possible de conclure sur l'existence d'un éventuel effet PE de la substance, tant pour la santé humaine que pour l'environnement, que lorsque les nouvelles données demandées dans le cadre de l'évaluation de la substance sous REACH pour la santé humaine auront été reçues et analysées.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

TMBPF, RDP, triclocarban, sulfate d'étain, dicyclopentadiène, REACH, Perturbateur endocrinien, RMOA