

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 mars 2021

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 2018-2019 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH : l'oxyde de chrome (III) (n°CAS 1308-38-9), le triclocarban (n°CAS 101-20-2), le resorcinol (n°CAS 108-46-3) et le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol (n°CAS 85-60-9)

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 évaluent chaque année des substances jugées prioritaires, dans le but de clarifier une ou 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. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales sont liées aux propriétés de danger potentiel, en combinaison avec une utilisation

¹ CoRAP : *Community Rolling Action Plan*.

² <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table>; pour le plan triennal 2015-2017 : https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/corap_list_2015-2017_en.pdf/892a4849-8c2e-4abd-9ec9-98bb546a6479

susceptible de conduire à une dispersion environnementale ou des usages générant une exposition pour les consommateurs.

Chaque année, 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 les substances inscrites au CoRAP dans le but de clarifier la ou les préoccupation(s) initiale(s) émanant de la fabrication et/ou l'utilisation de ces substances et qui pourraient représenter un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement. Le CoRAP en 2019 incluait quatre substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses. La liste de ces substances figure sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initiales pour chacune des substances.

Les Etats membres peuvent cibler leur évaluation sur la préoccupation initiale, mais peuvent aussi l'élargir à tout ou partie des propriétés de la substance. A l'issue des 12 mois d'évaluation, l'Etat membre évaluateur peut demander des informations supplémentaires aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour clarifier une ou des préoccupation(s). Dans ce cas, un projet de décision est soumis aux Etats membres et aux déclarants pour commentaires, puis ce projet de décision peut être discuté au Comité des Etats Membres (CEM) de l'ECHA en cas d'avis divergents entre les Etats membres. Alternativement, il peut être conclu qu'aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire pour clarifier le risque. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Le cas échéant, si des préoccupations sont confirmées, la rédaction d'une analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) peut être proposée.

Les quatre substances évaluées en 2019 par la France ont été les suivantes :

Substance	Préoccupations initiales
Oxyde de chrome III (n°CAS 1308-38-9)	Reprotoxique suspecté Sensibilisant suspecté Tonnage important
Resorcinol (n°CAS 108-46-3)	Possible perturbateur endocrinien Tonnage important
Triclocarban (n°CAS 101-20-2)	Reprotoxique suspecté Possible perturbateur endocrinien Usages dispersifs
6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol (n°CAS 85-60-9)	Reprotoxique suspecté Possible perturbateur endocrinien PBT/vPvB suspecté Usages consommateurs Exposition de l'environnement Exposition des travailleurs Usages dispersifs

Ces quatre 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 de leur bande de tonnage.

Le présent avis a pour objet de résumer les principales étapes de l'analyse des quatre substances évaluées par l'Anses en 2019 et les décisions ou conclusions issues de cette 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) ».

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 le 2 avril 2019 et le 24 février 2020.

Si des rapporteurs sont nommés sur les substances, l'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

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

■ Démarche suivie pour les 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 disponibles dans 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 croisée³ avec d'autres substances analogues ; c'est le cas notamment de l'oxyde de chrome III (n°CAS 1308-38-9) et le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol.

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 Expliciter (lecture croisée est une traduction directe de « read across ») => je propose (mais c'est perfectible) : démarche visant à induire des propriétés de toxicité à partir de données disponibles pour une substance proche ou homologue

3. ANALYSE DES SUBSTANCES

3.1. Oxyde de chrome III (n°CAS 1308-38-9)

La substance est un mono-constituant avec un tonnage supérieur à 10 000 tonnes par an. Un grand nombre de compositions différentes (57) ont été enregistrées avec des puretés allant de 80% à supérieure à 97%. Pour certaines compositions, les impuretés n'ont pas fait l'objet d'une identification puisqu'à des concentrations inférieures au seuil légal de 1%.

■ Risques pour l'Homme

Les propriétés des dangers de l'oxyde de chrome III ont été évaluées sur la base des données disponibles sur la substance dans le rapport de sécurité chimique du déclarant principal, ainsi qu'à partir des informations complémentaires fournies par le déclarant principal suite à son audition, et des données issues de la littérature. Par ailleurs, les déclarants ont proposé une lecture croisée avec les données d'autres composés du chrome III (ex : sels de chrome III, complexes de chrome III) considérant que la toxicité serait portée par l'ion Cr^{3+} . La lecture croisée⁴ a été jugée acceptable pour identifier les effets systémiques potentiels de la substance.

L'Anses a évalué la globalité du profil toxicologique de la substance, sans aborder le volet environnemental.

Les éléments disponibles concernant les préoccupations ayant justifié l'évaluation de la substance (suspectée reprotoxique, suspectée sensibilisante et tonnage agrégé important) et les préoccupations supplémentaires identifiées au cours de l'évaluation (suspecté cancérigène et mutagène) ont conduit aux observations suivantes :

- Concernant les aspects analytiques, au lieu de la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (en anglais : Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICPMS) habituellement utilisée par les industriels pour doser le chrome VI résiduel, le CES recommande l'usage de la spectrométrie photoélectronique X, ou spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (en anglais, X-Ray photoelectron spectrometry : XPS) pour doser les résidus de Chrome VI dans du Chrome III. En effet, le CES considère que l'XPS est une technique analytique plus précise que l'ICPMS, car elle ne nécessite pas d'étape d'extraction qui engendre des incertitudes sur le résultat final.
- Sur la base des données disponibles au moment de l'évaluation initiale de la substance, les experts ont conclu que la substance possède un caractère sensibilisant cutané, et ont validé la proposition de classification Skin Sens 1 (H317). Cette classification serait pertinente pour l'ensemble du groupe des composés du chrome III.
- Des effets locaux pulmonaires ont été observés dans une étude 90j. Une classification STOT RE 2 de l'oxyde de chrome III (n°CAS 1308-38-9) obligerait les industriels à fournir une analyse des risques.
- Concernant la génotoxicité de l'oxyde de chrome III, il existe des preuves que les composés du chrome (III) sont capables d'induire des dommages au niveau chromosomique et une mutation génique *in vitro* dans des conditions particulières (par exemple, une concentration élevée). Les données *in vivo* sur les sels solubles de chrome ou sur les complexes de chrome (ex : picolinate de chrome) sont dans l'ensemble négatives. Cependant, deux études récentes de la littérature indiquent que le chrome(III) oxyde sous forme nanoparticulaire pourrait être génotoxique *in vivo*. Sur

⁴ Lecture croisée (*read across*) : démarche visant à induire des propriétés de toxicité à partir de données disponibles pour une substance proche structurellement ou homologue.

cette base, le CES conclut qu'une nouvelle étude doit être demandée et valide une approche par étapes, à savoir identifier dans un premier temps la substance la plus pertinente à tester (proportion de CrIII à l'état nano, pureté de la substance à tester...).

- Pour la toxicité sur la reproduction : du fait d'un manque de donnée à des doses suffisantes, une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS) doit être demandée par l'ECHA dans le cadre d'une analyse de la complétude (CCH). Toutefois, le CES ne s'est pas prononcé sur la nature du sel de chrome III soluble à utiliser pour cette étude.
- Concernant l'exposition : lors de son audition, le déclarant principal a indiqué disposer d'études de biomonitoring sur 50 travailleurs allemands avec une distinction CrIII/CrVI. Mais ces données étant confidentielles, il ne les communiquera pas à l'Etat membre évaluateur.

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

Cette partie n'a pas été évaluée car l'évaluation de la substance ne concernait que les effets sur la santé humaine.

3.2. Resorcinol (n°CAS 108-46-3)

Le résorcinol est un perturbateur endocrinien avéré chez l'homme en raison de ses propriétés de perturbation de la fonction thyroïdienne et l'Anses a recommandé son identification en tant que SVHC pour ses propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine dans le cadre du Règlement REACH⁵.

Une évaluation antérieure menée par la Finlande⁶ avait conclu en 2017 que, pour l'environnement, le résorcinol est vraisemblablement une substance PE pour la thyroïde par inhibition de la thyroperoxydase (TPO) mais les effets apicaux n'ont pas été étudiés, ne permettant pas de démontrer un effet adverse populationnel pour l'environnement. La Finlande estimait cependant qu'aucun test réglementaire n'était validé pour explorer des effets adverses liés à une perturbation thyroïdienne et n'avait demandé aucune information complémentaire lors de son évaluation.

Le document cadre de l'OCDE⁷ relatif aux lignes directrices évaluant la perturbation endocrinienne a été mis à jour en 2018 et propose maintenant une étude pertinente pour étudier les effets apicaux liés à la perturbation thyroïdienne chez les non-mammifères (test LAGDA, OCDE 241). L'Anses, pour le compte des autorités françaises a donc ré-engagé en 2019 une évaluation du résorcinol ciblée uniquement sur ses propriétés PE pour l'environnement.

■ **Propriétés PE pour l'environnement**

⁵ Avis de l'Anses du 9 mars 2020 relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC⁵) du résorcinol pour son caractère de perturbateur endocrinien
<https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2018SA0110-1.pdf>

⁶ Tukes - Finnish Safety and Chemicals Agency (2017). Substance Evaluation Conclusion as required by REACH Article 48 and Evaluation Report for Resorcinol, EC No 203-585-2, CAS No 108-46-3. Evaluating Member State(s): Finland. 24 October 2017 <https://echa.europa.eu/documents/10162/fedfa3b0-f8a2-66b4-2a08-7f686df46994>

⁷ OCDE (2018), Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, OECD Series on Testing and Assessment, OECD Publishing, Paris.
<https://doi.org/10.1787/9789264304741-en>

L'effet inhibiteur du résorcinol sur l'enzyme TPO est documenté dans plusieurs études *in vitro* conduites sur la TPO purifiée à partir de tissus thyroïdiens porcins, de lignées cellulaires thyroïdiennes humaines ou de fraction microsomale thyroïdienne de rat. En raison de la conservation de la régulation hormonale chez les vertébrés, le résorcinol est susceptible d'interagir avec les systèmes thyroïdiens de toutes les espèces vertébrées de l'environnement. En effet, le conservatisme des systèmes thyroïdiens et l'effet de l'inhibition de la TPO sont décrits chez les poissons (Nelson *et al.*, 2014) et chez les amphibiens (Optiz *et al.*, 2005 et 2006).

Dans un test court terme sur les éléuthéroembryons de poisson zèbre (Thienpont *et al.*, 2011), la concentration en T4 intrafolliculaire (IT4C) a été significativement diminuée à la concentration maximale tolérée en résorcinol de 200 mg/L. Dans la deuxième partie de l'expérience, une valeur d'EC50 de $82 \pm 37 \mu\text{M}$ (environ 9,02 mg/L) et une valeur d'EC10 de $2 \pm 4 \mu\text{M}$ (environ 0,22 mg/L) ont été rapportées pour la capacité de perturbation thyroïdienne du résorcinol. Pour la toxicité systémique, la CL50 était de $5003 \pm 100 \mu\text{M}$ (environ 550 mg/L), ce qui se traduit par un indice de perturbation thyroïdienne (CL50/EC50) de 61.

Un autre test à court terme a été réalisé sur des éléuthéroembryons de poisson zèbre d'une lignée transgénique Tg (tg: mCherry) dans laquelle l'expression du gène rapporteur codant pour la protéine fluorescente mCherry est corrélée à l'expression de la thyroglobuline (Tg) dans la thyroïde. La Tg est induite en réponse à une stimulation de la TSH secondaire à la répression de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Jarque *et al.*, 2018). À 120 h post-fertilisation, une induction de fluorescence par le résorcinol a été observée, avec un facteur d'induction maximal de 2,1 par rapport au témoin négatif. Une valeur d'EC50 de $3,4 \pm 1,6 \mu\text{M}$ (environ 0,37 mg/L) pour l'induction de fluorescence et une valeur CL50 de $5197 \mu\text{M}$ (environ 572,2 mg/L) ont été observées, entraînant un indice de perturbation thyroïdienne (CL50/EC50) de 1529. Pour les autres inhibiteurs de TPO testés, l'EC50 variait de $279 \mu\text{M}$ pour le méthimazole, $366 \mu\text{M}$ pour l'éthylèneéthiourée à $1096 \mu\text{M}$ pour le phloroglucinol. Cette étude indique donc que le résorcinol modifie la synthèse des hormones thyroïdiennes *in vivo* chez les poissons.

Les autres tests de toxicité aquatique disponibles n'ont pas été spécifiquement conçus pour détecter des effets indésirables thyroïdiens.

Aucun effet indésirable n'a été observé lors d'un test de reproduction de *Daphnia magna* de 21 jours réalisé conformément à la ligne directrice 211 de l'OCDE (dossier d'enregistrement).

Une étude long terme sur les premiers stades de vie des poissons, dont le protocole est basé sur le projet de ligne directrice *Fish early life stages* (FELS) d'alors (OCDE TG 210), a été réalisée avec le poisson zèbre et la truite arc-en-ciel, respectivement (Van Leeuwen 1990). Le résorcinol a induit des effets tératogènes chez le poisson zèbre et la truite arc-en-ciel. Pour le poisson zèbre, l'EC50 à 7 jours était de 54,8 mg/L pour l'embryotoxicité totale (léthalité et malformations), la CL50 à 7 jours était de 262 mg/L et la LOEC de 100 à 320 mg/L. Dans l'étude de 60 jours sur la truite arc-en-ciel, l'EC50 était de 260 mg/L pour l'embryotoxicité totale (léthalité et malformations) et la LOAEC de 32 à 320 mg/L. L'effet observé peut indiquer une perturbation thyroïdienne mais ne constitue pas un diagnostic car il peut être induit par d'autres modes d'action (médié ou non via une perturbation endocrinienne). Ces informations ne constituent donc pas la preuve d'un effet apical lié à une perturbation thyroïdienne.

Par ailleurs, les travaux précédents de l'Anses ont établi que le résorcinol est un PE avéré chez l'Homme. Le résorcinol induit des effets sur le poids de la thyroïde, des modifications histologiques (déplétion du colloïde, hyperplasie) et une modification des concentrations en hormones thyroïdiennes dans certaines études chez les rongeurs. De plus, l'induction d'un goitre et une hypothyroïdie sévère ont été rapportées dans plusieurs cas humains après exposition thérapeutique chronique par voie cutanée sur une peau endommagée. Ces données appuient la conclusion que le résorcinol peut être un perturbateur thyroïdien chez les vertébrés de l'environnement.

Pris dans leur ensemble, les éléments disponibles montrent qu'il existe des preuves que le résorcinol a des propriétés de perturbation des hormones thyroïdiennes. La diminution de l'IT4C chez les éléuthéroembryons de poisson zèbre et l'induction de fluorescence dans la glande thyroïde d'éléuthéroembryons de poisson zèbre génétiquement modifiés mettent en effet en évidence les effets du résorcinol sur la fonction de la glande thyroïde au niveau des individus, mais ne fournissent pas d'indication sur les effets potentiels au niveau de la population.

Ces effets doivent donc être explorés par la conduite d'études complémentaires dans le but de vérifier si le résorcinol remplit, pour l'environnement, la définition d'un PE telle que formulée par l'OMS/IPCS en 2002, ce qui ouvrirait la possibilité à une identification SVHC dans REACH à ce titre. Il est possible d'obtenir de telles informations avec la réalisation d'un essai de croissance et de développement de larves d'amphibiens (LAGDA, OCDE 241) qui comprend des paramètres apicaux et mécanistiques liés à la perturbation des hormones thyroïdiennes et permettrait de confirmer ou non les propriétés PE du résorcinol pour l'environnement. Cette nécessité est également soutenue par le tonnage élevé et les utilisations dispersives du résorcinol. Un projet de décision a donc été préparé pour demander la conduite de cette étude aux déclarants.

3.3. Triclocarban (n°CAS 101-20-2)

Le triclocarban (n° EC 202-924-1, n° CAS 101-20-2) est une substance mono-constituant avec une pureté supérieure à 97%. La substance est solide, faiblement soluble dans l'eau (0,624 mg/L à 25 °C). Elle est non comburante et non explosive.

Les usages du triclocarban apparaissent très limités dans l'Union Européenne, ce qui est cohérent avec le fait que les enregistrements sous REACH soient inactifs. La conséquence de l'absence d'enregistrement actif sous REACH et d'approbation comme biocide est qu'aucun produit contenant du triclocarban (y compris produit cosmétique) ni article traité avec ou contenant du triclocarban ne peut être mis sur le marché européen (y compris importé) au-delà d'une tonne de triclocarban par an et par industriel, en application des articles 5, 6(1) et 7(1) du règlement REACH.

Le triclocarban ne fait actuellement pas l'objet de classification harmonisée européenne, dans le cadre du règlement (CE) n°1272/2008 dit règlement CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Seules les possibles caractéristiques de perturbation endocrinienne de la substance ont fait l'objet de l'évaluation.

■ Dangers pour l'Homme

Le triclocarban est modérément absorbé par voie orale et par inhalation. Après une application cutanée, des niveaux d'absorption faibles à modérés sont observés. Sur la base de ces données sur la métabolisation et de l'élimination du triclocarban, la bio-accumulation du triclocarban est peu probable.

Les préoccupations initiales pour la santé humaine concernaient une possible toxicité pour la reproduction et des possibles propriétés de perturbation endocrinienne.

Les données humaines ne montrent pas de lien entre l'exposition au triclocarban et des événements de santé pendant la grossesse.

Prises dans leur ensemble, les études sur les rongeurs montrent des effets reprotoxiques du triclocarban chez les mâles à des doses d'environ 75 mg/kg/j ou 300 mg/kg/j, et suggèrent des effets possibles chez la femelle sur le maintien de la gestation, mais ne révèlent aucun effet sur le développement et la fonction des organes sexuels féminins.

Compte tenu des nombreuses observations d'effets néfastes sur la fonction de reproduction chez les mâles (altération testiculaire et fertilité) et les femelles (diminution du nombre de sites de pré-implantation et/ou d'implantation) dus au triclocarban, et sur la progéniture via la lactation (ulcérations gastriques et taux élevés de triclocarban au niveau plasmatique et dans le lait maternel), cette substance est considérée comme présentant un potentiel de toxicité pour la reproduction. Ainsi, un processus de classification devrait être prévu pour proposer une classification harmonisée et classer le triclocarban comme reprotoxique (fertilité et effets indésirables via la lactation).

Le triclocarban semble interagir avec le système endocrinien selon différents mécanismes. Cependant, les données disponibles, et en particulier les données *in vivo*, sont actuellement trop parcellaires pour identifier des séquences d'événements allant d'une modification d'une activité endocrinienne initiale induite par le triclocarban vers une altération de la fonction de reproduction chez le mâle.

En réalité, les analyses utilisées ne mettent en évidence qu'une détérioration massive de la spermatogenèse, sans qu'une analyse histologique complète ait été réalisée.

Les données chez la femelle sont fragmentaires et inconsistantes selon les études, qu'il s'agisse du développement des organes reproducteurs, de la glande mammaire ou des données de fertilité: Il n'y a pas de suivi des cycles œstraux, que peu de données sur les ovaires et l'histologie des glandes mammaires, peu de données sur les paramètres de la gestation. Cependant, un effet sur la mise en place de la gestation ne peut être exclu au vu des pertes préimplantatoires induites par le triclocarban chez deux espèces de rongeurs.

Par ailleurs, de récentes études épidémiologiques ont évalué la fonction thyroïdienne de différentes cohortes de femmes enceintes exposées au triclocarban. Cependant ces études n'ont pas permis de fournir d'information pertinente concernant la capacité du triclocarban à induire un effet néfaste sur la fonction thyroïdienne durant la grossesse.

Plusieurs études en santé humaine sur modèles animaux investiguant l'activité biologique du triclocarban ont été réalisées sur des lignées cellulaires thyroïdiennes et des microsomes de thyroïde de rats sains. Les résultats montrent un effet du triclocarban sur l'activité du transporteur du sodium / iode sur une lignée cellulaire thyroïdienne avec un bon niveau de

preuve, et suggèrent que le triclocarban pourrait altérer la biosynthèse des hormones thyroïdiennes en modulant la concentration en iode dans les thyrocytes sous certaines conditions. Cependant, du fait du manque d'investigations *in vivo* sur les effets du triclocarban sur la fonction thyroïdienne, il est difficile de conclure sur les conséquences de telles altérations biochimiques sur la glande thyroïde dans son ensemble.

Concernant l'effet perturbateur endocrinien (PE) du triclocarban sur le métabolisme énergétique, une attention particulière doit être portée sur l'accumulation ectopique de lipides dans le foie, connue sous le nom de stéatose, et qui constitue un effet indésirable du triclocarban. La stéatose NAFLD⁸ est une maladie très courante dans les pays industriels avec une prévalence de 30%. Il s'agit de la première étape d'un processus pathologique pouvant conduire à la fibrose, la cirrhose et au cancer du foie.

Chez la souris, l'exposition au triclocarban pendant les 10 premiers jours de la vie néonatale, via les mères allaitantes recevant des doses inférieures à 5 µg/kg/jour par l'eau de boisson, a provoqué un triplement des taux de triglycérides hépatiques chez les femelles à l'âge adulte. Cette stéatose hépatique est corrélée avec une baisse de l'expression des acteurs et des marqueurs hépatiques de bêta-oxydation des acides gras.

Une accumulation de lipides hépatiques a également été observée chez des souris mâles adultes après une exposition à 50 µg / kg de triclocarban tous les deux jours pendant 8 semaines. Cela a été associé à une activité agoniste sur les récepteurs AhR qui est également décrite dans des études *in vitro*. Il est connu que l'activation des récepteurs AhR favorise l'accumulation de lipides dans le foie comme cela a été observé pour certaines dioxines chez la souris.

Les observations disponibles permettent de faire l'hypothèse que ce composé peut présenter un mode d'action PE dans plusieurs systèmes. Cependant, les données disponibles, et en particulier les données *in vivo*, sont actuellement trop parcellaires pour identifier précisément des séquences d'événements. Des données *in vivo* seraient nécessaires pour confirmer le mode d'action PE du triclocarban, en particulier vis-à-vis du foie et du système reproducteur.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

Concernant le potentiel de perturbation endocrinienne du triclocarban pour les organismes de l'environnement, les seules études disponibles proviennent de la littérature. L'une d'entre elles suggère que chez le poisson, le triclocarban pourrait amplifier la réponse aux récepteurs androgéniques lors de leur activation par des androgènes.

D'autres études chez le poisson suggèrent que le triclocarban pourrait avoir une activité androgénique *via* la régulation de l'expression du récepteur androgénique ou une activité œstrogénique identifiée par l'expression accrue du gène de la vitellogénine. Un effet sur la stéroïdogénèse a également été exploré chez le poisson, avec un impact sur les taux de cholestérol et une inhibition de l'expression du gène de la protéine star. Un effet du triclocarban sur la reproduction des poissons est également reporté, avec une diminution significative du nombre d'œufs pondus reliée à une augmentation du nombre d'atrésies des follicules préovulatoires. Enfin, une exposition des poissons au triclocarban semble retarder faiblement le développement des ovocytes et la spermatogénèse. Certains essais montrent également un effet chronique sur la reproduction de mollusques, avec une augmentation du nombre d'embryons.

⁸ *Non-alcoholic fatty liver disease* (stéatose hépatique non-alcoolique).

Cependant, ces études sont trop peu nombreuses et trop parcellaires pour permettre de conclure définitivement sur le potentiel de perturbation endocrinienne du triclocarban.

3.4. 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol (n°CAS 85-60-9)

Le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol est une substance produite et/ou importée dans l'espace économique européen à hauteur de 100 à 1000 tonnes par an.

La substance a des usages tant industriels, que pour les travailleurs et les consommateurs. Elle est utilisée dans les désinfectants, les produits de nettoyage et désinfectants, de désodorisation de l'air, dans les cires, les parfums pour les produits cosmétiques.

Le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol ne fait actuellement pas l'objet d'un classement harmonisé européen dans le cadre du règlement No 1272/2008 dit CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Il existe néanmoins un certain nombre de notifications dans l'inventaire de classification notamment en tant que très toxique/nocif pour l'environnement aquatique :

- Aquatic Chronic 1/H410 : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
- Aquatic Chronic 3/H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
- Aquatic Chronic 4/H413 :
- Skin Irrit. 2/H315 : Provoque une irritation cutanée
- Eye Irrit. 2 H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
- STOT SE 3 H335 : Peut irriter les voies respiratoires suite à une exposition unique
- STOT RE 2 H373 (foie, par voie respiratoire) : Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée

■ Dangers pour l'Homme

Les préoccupations initiales pour la santé humaine concernaient une possible toxicité pour la reproduction et des possibles propriétés de perturbation endocrinienne. Sur la base de différents tests conduits chez l'animal, tant chez le rat que chez la souris il a été mis en évidence que l'organe cible de la substance était le foie. En effet une importance stéatose ainsi que des effets sur le poids du foie et les hépatocytes ont été observés, accompagnés par des effets sur les marqueurs enzymatiques.

Par ailleurs dans ces mêmes études des effets sur les paramètres de la reproduction ont été observés : effets sur la production journalière de spermatozoïdes, une baisse importante du poids des organes reproducteurs (prostate ventrale, épидидymes) chez les mâles, effets sur l'histologie des organes. Des effets ont été aussi observés sur la thyroïde et sur les hormones thyroïdiennes et un test utéro-trophique est positif chez la souris. Enfin des adénomes de la glande mammaire et une dilatation vaginale ont été observés chez la souris. Des tests in vitro et des QSAR ont aussi mis en évidence une liaison de la substance au récepteur aux estrogènes.

De plus, le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol appartient à la famille des phénols stériquement encombrés et des phénols alkylés pontés dont les composés proches, 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-thiodi-m-cresol ou le 6,6'-di-tert-butyl-2,2'-methylenedi-p-cresol, ont aussi des propriétés suspectées ou avérées de toxicité pour la reproduction. Le 6,6'-di-tert-butyl-2,2'-methylenedi-p-cresol est par exemple classé Repro. Cat. 1B 360F depuis juin 2019. Quant au 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-thiodi-m-cresol, substance évaluée par l'Autriche, une EOGRTS a été demandée aux industriels afin de pouvoir conclure sur ses effets suspectés pour la reproduction.

Ainsi la préoccupation est renforcée par ces effets avérés ou suspectés chez les analogues, mais il n'était pas possible de conclure sur la base de l'ensemble des informations actuellement disponibles, en effet la base de données disponibles ne permet pas de discriminer si les effets sur la reproduction sont secondaires à ceux sur le foie, ou si les effets sur la reproduction sont des effets primaires.

Aussi un projet de décision a été rédigé, dans lequel un test de toxicité répétée a été demandé incluant des paramètres spécifiques permettant de mesurer de manière précise l'atteinte hépatique, l'atteinte thyroïdienne, l'examen des cycles œstraux et de différents organes androgéno-dépendants et glandes annexes. Ce test serait un premier pas pour savoir si les effets hépatiques induisent les effets sur la reproduction et les effets de perturbation endocrinienne observés dans les tests vivo disponibles. A la lumière de ce test, un nouveau test tel qu'une EOGRTS pourrait être demandée.

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

Concernant l'environnement, les préoccupations initiales étaient une suspicion de propriétés PBT/vPvB et une exposition de l'environnement avec des usages dispersifs.

D'après une étude de screening de la dégradation, le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol est non facilement biodégradable. La substance enregistrée est donc considérée comme potentiellement P/vP sur la base des données de screening.

Pour le potentiel de bioaccumulation, une étude de bioaccumulation via l'exposition alimentaire a été fournie à cause de la faible solubilité de la substance. Ce protocole expérimental permet de dériver un facteur de bioamplification alimentaire (BMF) et une constante de cinétique d'élimination dans le poisson après l'exposition à la substance. Il n'existe pas de seuil réglementaire pour le critère B à partir d'un BMF ou de la constante de cinétique d'élimination. De ce fait, un outil développé par l'OCDE a été utilisé pour convertir le BMF en BCF. De plus, une comparaison a été ajoutée entre le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol et les substances qui ont été utilisées pour la construction de l'outil afin de conclure sur le potentiel de bioaccumulation. Il s'avère que la constante de dépuración du 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol est du même ordre de grandeur que l'Hexachlorobenzene et le Binox M qui ont un BCF lipidique normalisé > 5000 L/kg. Ces résultats indiquent que le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol pourrait être considéré comme bioaccumulable (voire vB).

Concernant la toxicité aquatique, les données disponibles sont celles d'analogues au 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol et ne permettent pas de conclure définitivement sur le critère T. Par ailleurs sur la base des effets disponibles pour la santé humaine, la substance serait potentiellement T.

Concernant la perturbation endocrinienne, les données disponibles ne nous permettent pas de conclure sur le caractère PE pour l'environnement. Cependant, sur la base des observations sur rongeurs, le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol pourrait causer des effets adverses sur la reproduction. Des données additionnelles sont nécessaires pour pouvoir conclure (cf. Dangers pour l'Homme).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'ANSES portant sur les 4 substances chimiques inscrites au programme de travail de l'Anses pour 2019 dans le cadre des évaluations de substances sous REACH, l'Agence émet les conclusions suivantes:

- Concernant l'oxyde de chrome III :
 - A l'issue de la période d'évaluation réglementaire (12 mois), l'Anses a demandé dans un projet de décision que les industriels indiquent la concentration en impureté chrome VI dans les compositions d'oxyde de chrome III, ainsi que le pourcentage de forme nanométrique d'oxyde de chrome III, ainsi que la réalisation d'un test de génotoxicité in vivo.
 - Concernant la composition de l'oxyde de chrome III, les industriels mentionnent qu'il existe une composition contraignante qui limite la présence des composés du chrome VI en tant qu'impureté en dessous de la limite de classification de 0.1% et qui limite la proportion de nanoparticules en dessous du seuil de 50%. Le déclarant principal souligne que dans le cas où des compositions seraient en dehors de ces limites, les déclarants devraient sortir de la soumission jointe, au moins partiellement, pour prendre en compte des mesures de gestion additionnelles.
 - Lors de la phase de consultation par les industriels, les industriels ont également fourni des arguments suffisants pour réfuter la demande d'un test de génotoxicité in vivo, lié à une préoccupation sur la génotoxicité du l'oxyde de chrome III sous forme nanométrique. Premièrement, ils ont souligné, comme discuté dans le projet de décision, que les résultats positifs de mutagénicité, observés dans deux références bibliographiques évaluant l'oxyde de chrome III, et citées dans le projet de décision, ne peuvent être attribués de manière catégorique à l'oxyde de chrome III (sous forme nano ou non-nano). Une contamination par des impuretés de chrome (VI) du matériel d'essais de ces deux publications scientifiques ne peut être exclue. En effet, la composition du matériel d'essais a été mal caractérisée par les auteurs de ces publications. De plus, ils ont apporté des éléments supplémentaires mettant en doute la fiabilité des résultats observés dans ces deux études.
 - Au vu des résultats de l'expertise du CES REACH-CLP menée sur l'oxyde de chrome III, et des arguments fournis par les industriels à l'issue de la phase de consultation, l'Agence ne formule pas de demande d'informations complémentaires auprès des industriels.
 - Toutefois, l'Anses recommande que la classification actuelle de l'oxyde de chrome III et des composés similaires du Chrome III soit réévaluée et que la

classification concernant la sensibilisation soit harmonisée. L'Anses recommande également qu'une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS) soit requise par l'ECHA et réalisée par les industriels de manière à statuer du caractère reprotoxique de l'oxyde de chrome III et de ses composés.

- Concernant le résorcinol : un projet de décision a été préparé pour demander aux déclarants la conduite d'une étude de croissance et de développement de larves d'amphibiens (LAGDA, OCDE 241). Ce protocole comprend des paramètres apicaux et mécanistiques liés à la perturbation des hormones thyroïdiennes et permettrait de confirmer ou non les propriétés de perturbation thyroïdienne du résorcinol pour l'environnement.
- Concernant le triclocarban, un document de conclusion a été rédigé dans lequel il a été statué que :
 - Le triclocarban peut affecter la fonction de reproduction chez les mâles (altération testiculaire et fertilité) et femelles (nombre de pré-implantations et/ou sites d'implantation), et entraîner des effets adverses chez la progéniture *via* la lactation. Ainsi, une proposition de classification harmonisée pour la reprotoxicité (fertilité et effets néfastes *via* la lactation) selon le règlement CLP sera envisagée.
 - Le triclocarban pourrait présenter un mode d'action de type perturbateur endocrinien, en particulier pour les effets hépatiques et le système reproducteur mâle et femelle. Cependant, des données *in vivo* supplémentaires seraient nécessaires pour pouvoir confirmer ces observations.
 - Les deux déclarants du triclocarban ayant inactivé leurs enregistrements, aucun produit contenant du triclocarban (y compris produit cosmétique) ni article traité avec du triclocarban ne peut être mis sur le marché européen (y compris importé) au-delà d'1 tonne de triclocarban par an et par industriel, en application des articles 5, 6(1) et 7(1) du règlement REACH. L'Anses invite les corps de contrôle à la vigilance sur ce point.
 - Un risque d'infraction vis-à-vis du règlement (EU) 528/2012 sur les produits biocides a été identifié. En effet, le triclocarban est utilisé comme antimicrobien, mais n'est pas approuvé pour un tel usage dans le cadre du règlement sus-cité, ni pour des usages dans des produits biocides, ni comme conservateur⁹, ni pour traiter des articles contre les nuisibles et microorganismes. Ainsi, l'Anses et le Ministère de la transition écologique et solidaire ont alerté les corps de contrôle du pays où est localisé le siège social de ce déclarant, la Suède.
 - Concernant l'usage potentiel du triclocarban dans des produits cosmétiques en-dessous du seuil de tonnage imposé par le règlement REACH, des restrictions sont déjà prévues dans le cadre du règlement cosmétique. Le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) est mandaté en vue d'évaluer le triclocarban dans un futur proche, en particulier vis-à-vis de ses effets endocriniens. L'Anses invite le CSSC à tenir compte des conclusions de l'évaluation menée dans le cadre du CoRAP sur la reprotoxicité et la perturbation endocrinienne.

⁹ sauf dans des produits cosmétiques, qui sont soumis au règlement (CE) No 1223/2009 sur les produits cosmétiques et non au règlement biocide.

Enfin, l'Anses souligne que des données essentielles ont été transmises tardivement alors qu'elles auraient dû être incluses dans le dossier d'enregistrement dès l'enregistrement initial de la substance en 2012, comme requis par le règlement REACH. En effet, si tel avait été le cas, les conclusions successives des travaux de priorisation et de RMOA¹⁰ réalisés par l'Anses, puis les décisions de l'ECHA de commencer une CCH¹¹ et de l'Anses de mener une procédure d'évaluation, auraient pu être différentes. Cela aurait conduit à des travaux plus courts, plus pertinents et plus respectueux des rôles de chacun.

- Concernant le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol : un projet de décision a été rédigé concernant les dangers pour l'homme, demandant aux déclarants un test de toxicité répétée incluant des paramètres supplémentaires devant permettre d'apprécier et de comparer l'atteinte hépatique, les effets sur la reproduction et de mettre en évidence une possible perturbation endocrinienne. Concernant les dangers pour l'environnement aucun test supplémentaire n'a été demandé dans le projet de décision. Une analyse de la complétude par l'ECHA pour le potentiel PBT est en cours ceci afin de pouvoir déterminer si de nouvelles données sont nécessaires pour pouvoir conclure sur les propriétés PBT de la substance.

Les projets de décision concernant le résorcinol, le 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol et l'oxyde de chrome III ont été, après relecture par l'ECHA, transmis aux déclarants de chacune de ces substances le 16 avril 2020. Ils ont disposé de 60 jours pour commenter les demandes formulées par l'Anses dans les projets de décision *ad hoc*. Les projets de décision seront ensuite discutés au Comité des Etats membres (MSC) de l'ECHA. La décision prise de manière unanime sera alors envoyée aux déclarants de la substance qui auront alors l'obligation réglementaire d'effectuer les tests demandés. L'évaluation de ces substances pourra alors être finalisée à l'aune de ces nouvelles informations.

Par ailleurs, l'ANSES souhaite que les données de bio-surveillance agrégées, anonymisées et contextualisées, quand elles existent, soient obligatoirement versées au dossier d'enregistrement.

Dr Roger Genet

¹⁰ Evaluation des options de gestion du risque (Risk Management Option Analysis)

¹¹ Evaluation de conformité du dossier enregistré (Compliance CHeck)

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, oxyde de chrome III, résorcinol, triclocarban, 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidenedi-m-cresol

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 » (*troisième mandature, du 1^{er} septembre 2017 au 31 décembre 2020*)

Président

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées. *Du 1^{er} septembre 2017 au 15 mars 2018.*

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie. *A partir du 15 mars 2018.*

Vice-président-e

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraîtée de l'université de Lorraine. *Jusqu'au 15 mars 2018.*

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS. *A partir du 15 mars 2018.*

Membres

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences – Université Paris Sud.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférence – Université de Perpignan Via Domitia.

Mme Marie-Laure COINTOT – Docteur en pharmacie – Ministère des Armées.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités, vice-doyen UFR – Université d'Orléans.

M. René HABERT – Professeur des universités émérite – Université Paris Diderot.

Mme Guillermina HERNANDEZ-RAQUET – Directeur de recherche – INRA.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants – Laboratoire de Fougères – Anses.

Mme Olwenn MARTIN – Chargée de recherche – Brunel University London. *Jusqu'au 12 décembre 2017.*

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

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

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.

Mme Laurence MUSSET – Retraitée depuis juin 2017 (auparavant Ingénieur de recherche, responsable valorisation au CNRS).

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS.

Mme Cécile QUANTIN – Professeur des universités – Université Paris Sud.

M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité – Université de Toulouse et INRA.

Mme Valérie SEROR – Chargée de recherche – INSERM.

M. Alain SIMONNARD – Docteur ès Sciences Pharmaceutiques – Expert toxicologue - Retraité de l'INRS (Directeur du département de toxicologie et de biométrie).

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraité de l'université de Lorraine.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire – INRA.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique, contribution scientifique et validation

Agents de l'Unité d'Evaluation de la Toxicologie des Produits Réglementés (Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés) jusqu'en septembre 2015 puis de l'Unité d'Evaluation des Substances Chimiques (Direction de l'Evaluation des Risques), agents de l'Unité Evaluation Ecotoxicologie Environnement Biocides REACH (Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés) et agents de l'Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Réglementés (Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés).

Secrétariat administratif

Agents du Secrétariat commun des Unités de la Direction des Produits Réglementés jusqu'en septembre 2014 puis du Service d'Appui à l'Expertise (Direction de l'Evaluation des Risques).