

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 31 juillet 2018

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 2017-2018 de
l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH :
le permanganate de potassium (n°CAS 7722-64-7), le potassium hexatitanate (n°CAS 12056-
51-8) et l'OTNE (n°EC 915-730-3).**

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

Dans le cadre de la procédure d'évaluation des substances prévue par le Règlement REACH N°1907/2006 (articles 44 à 48) et selon le plan glissant triennal d'action communautaire (CoRAP¹) l'Anses avait en charge trois substances au titre de l'année 2017.

En effet chaque année les Etats membres évaluent les substances inscrites au CoRAP dans le but de clarifier la ou les préoccupation(s) initiale(s) émanant de la fabrication ou l'utilisation de ces substances et qui pourrai(en)t représenter un risque pour la santé humaine ou l'environnement.

Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales sont liées aux propriétés de danger potentiel, en combinaison avec une utilisation dispersive ou des usages pour les consommateurs.

Les Etats membres peuvent cibler leur évaluation sur la préoccupation initiale ou élargir leur évaluation à l'ensemble des propriétés de la substance.

A l'issue des 12 mois d'évaluation par l'Etat membre évaluateur, des informations supplémentaires peuvent être demandées aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour clarifier un risque suspecté. Dans ce cas, un projet de décision est discuté au sein du Comité des Etats membres de l'Agence européenne des produits chimiques

¹ Community Rolling Action Plan

(ECHA²). Alternativement, il peut être conclu qu'aucune autre donnée n'est nécessaire pour clarifier le risque. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé clarifiant les préoccupations initiales. 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.

La liste de ces substances est indiquée dans le CoRAP³ ainsi qu'une courte description des préoccupations initiales pour chacune des substances qui sont évaluées.

Les trois substances évaluées en 2017 par la France sont les suivantes :

Substance	Préoccupations initiales
permanganate de potassium (n°CAS 7722-64-7)	Reprotoxique suspecté Usages pour les consommateurs Exposition des populations sensibles
potassium hexatitanate (n°CAS 12056-51-8)	Cancérogène Exposition des travailleurs
produit de réaction entre 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,8,8-tetraméthyl-2-naphthyl)ethan-1-one et 1-(1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2,3,8,8-tetraméthyl-2-naphthyl)ethan-1-one et 1-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2,3,8,8-tetraméthyl-2-naphthyl)ethan-1-one ou OTNE (n° EC 915-730-3)	Reprotoxique suspecté Perturbateur endocrinien potentiel PBT vP/vB suspecté Exposition de l'environnement RCR ⁴ élevés Usages dispersifs

Ces trois 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 trois substances évaluées par l'Anses en 2017 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) ».

Le CES REACH-CLP a validé les demandes d'informations supplémentaires ou, le cas échéant les conclusions.

Les travaux d'expertise ont été présentés au CES REACH-CLP entre le 6 juin 2017 et le 22 mars 2018.

² European CHemicals Agency

³ <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table>

⁴ *Risk Characterisation Ratio* ou ratio de caractérisation du risque

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 croisée avec d'autres substances analogues ; c'est le cas notamment du permanganate de potassium et de l'OTNE.

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. Le permanganate de potassium (n°CAS 7722-64-7)

Le permanganate de potassium est un oxydant puissant. Cette substance est produite et/ou importée dans l'espace économique européen à hauteur de 1 000 à 10 000 tonnes par an.

Des usages industriels, professionnels et consommateurs sont listés sur le site internet de l'ECHA. Cette substance est utilisée en tant que réactif de laboratoire, en tant que réactif de synthèse chimique, en tant qu'agent de traitement de l'eau et de dépollution des sols, et pour le blanchiment des jeans. Les usages par des consommateurs ne sont ni détaillés, ni évalués dans les dossiers d'enregistrement dans lesquels ceux-ci sont déclarés.

Le permanganate de potassium fait actuellement l'objet du classement harmonisé européen suivant, dans le cadre du règlement No 1272/2008 dit CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges :

- Oxid. Solid 2 – H272 : Peut aggraver un incendie ; comburant de catégorie 2
- Acute Tox. 4* – H314 : Nocif en cas d'ingestion par voie orale de catégorie 4*. Ce classement est un classement minimal suite au remplacement de la Directive 67/548/EEC par le Règlement CLP ayant des critères de classification différents ;
- Aquatic Acute 1 – H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques ; danger aigu, catégorie 1
- Aquatic Chronic 1 – H410 : Très toxique pour les organismes aquatiques ; danger chronique, catégorie 1

L'ANSES avait préalablement travaillé sur les propriétés reprotoxiques de la substance pour proposer une classification harmonisée, qui avait conduit le CER (Comité d'évaluation des risques)

de l'ECHA à conclure le 09 décembre 2016 que le permanganate de potassium devrait être classé : Repro. 2 – H361d : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus. Le CER avait alors jugé que les données disponibles étaient de qualité insuffisante pour envisager une classification plus contraignante. Cette classification n'a pas encore été entérinée dans une Adaptation au Progrès Technique (ATP) selon le règlement CLP. L'exposition potentielle des consommateurs et des populations sensibles a poussé l'ANSES à se questionner sur la nécessité de données complémentaires en vue de clarifier le potentiel reprotoxique de cette substance avec des données appropriées.

■ Risques pour l'Homme

Les propriétés des dangers du permanganate de potassium ont été évaluées sur la base des données disponibles 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. En particulier, une approche par lecture croisée avec d'autres composés du manganèse a été proposée par les déclarants pour répondre à la préoccupation initiale ; cette lecture croisée a été validée par l'ANSES. Ainsi, aucune nouvelle étude toxicologique n'a été requise auprès des industriels pour clarifier la préoccupation initiale, ni aucune autre préoccupation concernant la santé humaine. A été néanmoins confirmée la pertinence de la classification en tant que toxique pour la reproduction, de catégorie 2 pour le développement. De plus, il a été conclu que les données disponibles sur cette substance nécessitent de mettre à jour la classification harmonisée actuelle du permanganate de potassium quant à sa toxicité aiguë par voie orale et ses propriétés de corrosion. Enfin, sur la base de la lecture croisée avec des composés du manganèse ayant des effets sur le système nerveux central, une classification pour sa toxicité après exposition répétée devrait être envisagée.

Concernant, la préoccupation initiale liée à l'exposition des consommateurs et des populations sensibles, le déclarant principal et l'un des co-déclarants ont supprimé, pendant la période d'évaluation, le scénario d'exposition consacré aux usages par des consommateurs, et les ont qualifiés d'« usages déconseillés ». Cependant, les deux autres co-déclarants incluent ces usages dans leurs dossiers d'enregistrement, mais n'ont fourni ni description, ni évaluation de ces usages. De ce fait, ces deux dossiers ne sont pas conformes aux requis de l'Annexe I, paragraphes 5 et 6, du règlement REACH. Ainsi, l'Anses préconise que l'ECHA conduise une vérification de la conformité (CCH⁵) de ces dossiers.

Concernant les usages industriels et professionnels, un certain nombre de lacunes ont été notées dans le CSR fourni par les déclarants : incohérences des scénarios d'exposition, incohérences dans la présentation des mesures de gestion de risques nécessaires pour garantir une maîtrise des risques, informations manquantes sur la nature des gants, évaluation manquante pour l'usage de solutions aqueuses, et scénarios manquants pour le blanchiment des jeans. Ainsi, l'Anses préconise que l'ECHA conduise une CCH en vue d'améliorer le contenu du CSR. En effet, selon les modalités définies par le règlement REACH, ces lacunes ne sont pas du ressort de l'évaluation

⁵ CCH : *compliance check* ou analyse de la complétude.

des substances effectuées par les Etats membres mais relèvent de la qualité des dossiers soumis à l'évaluation de leur complétude par l'ECHA.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

Cette partie n'a pas été évaluée car l'évaluation de la substance était limitée à la partie sur la santé humaine.

3.2. L'hexatitanate de potassium (CAS n° 12056-51-8)

L'hexatitanate de potassium est une substance produite et importée dans l'Union européenne à un tonnage supérieur à 100 tonnes par an. Elle est exclusivement incorporée comme matériau de renforcement dans les garnitures de plaquettes de frein qui sont utilisées principalement dans le secteur automobile. Il est possible que ces plaquettes de frein puissent aussi équiper d'autres types de moyens de transport (camion, train...) ou des machines industrielles.

Les préoccupations initiales ayant conduit à l'inscription de cette substance par la France au CoRAP étaient en rapport avec sa similarité potentielle avec certaines formes de dioxyde de titane, (lui-même au programme de travail de la France), sa cancérogénicité et l'exposition des travailleurs.

L'hexatitanate de potassium a une classification harmonisée au niveau européen Carc 2 – H351 (« susceptible de provoquer le cancer »). Cette classification a été introduite en 2009 et est basée sur la présence de fibres susceptibles d'être inhalées. Certains déclarants classent également la substance comme nocif par inhalation (Acute Tox 4 – H332) ou irritant respiratoire (STOT SE 3 – H335).

■ Dangers pour l'Homme et sources d'exposition

L'hexatitanate de potassium se présente sous forme de particules de tailles et de formes variables. Alors que la substance a été initialement développée sous forme essentiellement fibreuse, les formes actuellement sur le marché contiennent peu de fibres telles que définies par l'OMS (objet avec un rapport longueur sur largeur > 3:1, longueur >5 µm et largeur < 3 µm). Le contenu en fibres n'est cependant pas connu précisément pour l'ensemble des formes sur le marché. Par ailleurs, certaines formes sur le marché peuvent se fragmenter et des fibres susceptibles d'être inhalées peuvent être générées lors de leur manipulation. Il est établi que des mécanismes de cancérogénicité spécifiques aux formes fibreuses existent et dépendent notamment de leur dimension et de leur persistance. Dans un premier temps, cette phase de l'évaluation s'est donc focalisée sur les préoccupations pour la santé humaine liées aux fibres d'hexatitanate de potassium.

Les données disponibles ne permettent ni de caractériser la toxicité par inhalation, ni la cancérogénicité des fibres d'hexatitanate de potassium. La préoccupation liée à leur potentiel

cancérogène est cependant renforcée par leur biopersistance dans le poumon (demi-vie de 67 jours après une instillation intra-trachéale unique d'une composition contenant 9,8% de fibres⁶) ainsi que par les données disponibles sur l'octatitanate de potassium. En effet, cette substance, proche structurellement, induit dans certaines études des tumeurs pulmonaires par inhalation et des mésothéliomes par voie intra-pleurale et intrapéritonéale. Un projet de décision a donc été envoyé à l'ECHA en mars 2018 demandant aux industriels de fournir des données complémentaires visant à déterminer le potentiel cancérogène des fibres d'hexatitanate de potassium.

Concernant l'exposition, il est demandé aux industriels de caractériser l'exposition et les risques liés spécifiquement à la présence ou à la formation de fibres, quelles que soient les phases du cycle de vie de la substance. En particulier, l'émission de particules et/ou de fibres d'hexatitanate de potassium lors du freinage et l'exposition des populations à proximité doit être évaluée.

Il est également noté que certaines formes d'hexatitanate de potassium sur le marché européen contiennent une proportion significative de particules de taille nanométrique. Cette phase de l'évaluation s'est focalisée sur les préoccupations pour la santé humaine liées aux fibres mais les préoccupations liées aux formes nanométriques pourront être examinées plus en détail dans une phase ultérieure de l'évaluation. En effet, les dispositions actuelles du règlement REACH ne permettent pas de demander des informations complémentaires sur ces formes si aucun risque spécifique n'est démontré.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

Les données disponibles dans le CSR de chacun des déclarants et les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur les propriétés de dangers et le devenir dans l'environnement de l'hexatitanate de potassium.

Des essais de toxicité chronique sur les organismes aquatiques (invertébrés et poissons, lignes directrices OCDE 211 et 210) sont en cours de réalisation. Ces essais ont été requis dans le cadre du contrôle de conformité (CCH) du dossier d'enregistrement réalisé par l'ECHA, afin qu'il soit conforme aux obligations légales des annexes de REACH. Ils sont également conduits suite à une proposition d'essai faite par un des déclarants et modifiée par l'ECHA. Dans ce cadre, un essai de toxicité sur la reproduction chez les organismes invertébrés du sol (OCDE 222, 220 ou 232), un essai sur l'activité de transformation de l'azote par les micro-organismes du sol (OCDE 216) et un essai de toxicité sur plantes terrestres (OCDE 208) sont également en cours de réalisation.

Aucune information pertinente n'est disponible dans le dossier sur la toxicité de l'hexatitanate de potassium pour les organismes benthiques. Du fait de ses propriétés physico-chimiques (composé inorganique hautement insoluble), de sa persistance dans l'environnement et d'une exposition directe ou indirecte des organismes benthiques durant les différentes étapes de cycle de vie de

⁶ Dans cette évaluation de l'Agence une fibre est définie par un rapport longueur sur largeur >3 (Correspond à la définition de l'OMS pour ce critère)

l'hexatitanate de potassium, un projet de décision a été envoyé à l'ECHA en mars 2018 demandant aux industriels de caractériser la toxicité de l'hexatitanate de potassium pour les organismes benthiques.

3.3. L'OTNE (produit de réaction entre 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,8,8-tetraméthyl-2-naphthyl)ethan-1-one et 1-(1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-2,3,8,8-tetraméthyl-2-naphthyl)ethan-1-one et 1-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2,3,8,8-tetraméthyl-2-naphthyl)ethan-1-one ou OTNE (n° EC 915-730-3⁷))

L'OTNE est utilisé pour des usages professionnels dans les produits de lavage et de nettoyage, mais également dans les cires et vernis et dans les services de santé. Il existe des usages consommateurs pour cette substance qui est notamment utilisée dans les produits d'assainissement de l'air, comme substance odorante dans les produits de nettoyage mais aussi dans les cosmétiques et les produits d'hygiène personnelle.

Le tonnage produit ou importé dans l'Union européenne est compris entre 1 000 et 10 000 tonnes/an.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour cette substance, mais des notifications volontaires :

- Skin Irrit. 2 H315
- Skin Sens. 1B H317
- Aquatic Chronic 1 H410
- Aquatic Chronic 2 H411

■ **Identité de la substance et propriétés physico-chimiques**

Au vu du manque d'informations dans les dossiers d'enregistrement, de nouvelles informations ont été demandées aux industriels dans un projet de décision afin de mieux caractériser la substance et ses propriétés intrinsèques.

■ **Dangers pour l'Homme**

Cette partie n'a pas été évaluée car un certain nombre d'études sont en cours de réalisation à la suite d'une CCH concernant la partie sur la santé humaine. En effet une décision a été envoyée par l'ECHA en octobre 2016 demandant aux industriels de réaliser une étude de toxicité répétée (90 jours) par voie orale chez le rat (OCDE 408), une étude du développement prénatal chez le lapin par voie orale (OCDE 414) et enfin une étude de reprotoxicité (une-génération étendue) chez le rat, par voie orale et incluant une cohorte supplémentaire pour évaluer la neuro-toxicité du développement (OCDE 443).

Ces études seront disponibles en avril 2020. L'évaluation de la substance concernant ses effets sur la santé humaine sera effectuée lorsque ces études seront terminées.

⁷ Pas de numéro CAS disponible

■ Dangers et devenir dans l'environnement

Les propriétés des dangers et le devenir dans l'environnement de l'OTNE ont été évalués sur la base des données disponibles dans le rapport de sécurité chimique du déclarant principal et dans la littérature. Les informations disponibles ne permettent pas d'établir une conclusion définitive sur les propriétés PBT⁸ de la substance.

Un projet de décision a été envoyé en mars 2018 à l'ECHA, en vue de clarifier dans un premier temps les propriétés de persistance de la substance. L'étude demandée dans le projet de décision permettra d'obtenir des informations fiables sur la biodégradation de la substance dans le compartiment aquatique dans des conditions environnementales pertinentes. Il est aussi demandé d'identifier les produits de dégradation/transformation qui pourraient être problématiques pour l'environnement.

En ce qui concerne le caractère perturbateur endocrinien de l'OTNE dans l'environnement, des alertes basées sur des modèles prédictifs de QSAR⁹ danois suggèrent que chaque constituant majeur de l'OTNE pourrait agir sur des liaisons au récepteur aux estrogènes α et PXR¹⁰ et comme antagoniste aux récepteurs aux androgènes. Cependant, aucune donnée issue d'études *in vitro* ou *in vivo* n'a été identifiée afin de confirmer les alertes identifiées. Ainsi la préoccupation n'a pas pu être clarifiée pour l'environnement. Le caractère perturbateur endocrinien de l'OTNE sera néanmoins réévalué à la lumière des études pour la santé humaine quand ces dernières seront disponibles.

4. CONCLUSIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'ANSES portant sur les 3 substances chimiques inscrites au programme de travail de l'Anses pour 2017 dans le cadre des évaluations de substances sous REACH, l'Agence émet les conclusions suivantes:

- Concernant le permanganate de potassium : aucune demande d'informations complémentaires n'a été jugée nécessaire par l'Agence. Suite à cette évaluation, l'Anses recommande cependant que la classification actuelle du permanganate de potassium soit réévaluée et que la classification concernant la toxicité aiguë, la corrosion et les effets après exposition répétée, soit harmonisée. L'Anses recommande également qu'une analyse de la complétude (CCH) soit initiée par l'ECHA pour certains dossiers d'enregistrement de cette substance.
- Concernant le potassium hexatitanate : dans l'attente des informations supplémentaires demandées dans le projet de décision envoyé à l'ECHA le 21 mars 2018 dernier, aucune conclusion ne peut être proposée pour le moment quant aux préoccupations initiales s'agissant des propriétés de danger et de devenir dans l'environnement de la substance.
- Concernant l'OTNE : dans l'attente des informations supplémentaires demandées par l'Agence dans le projet de décision envoyé à l'ECHA le 21 mars 2018 dernier, aucune

⁸ Persistance, Bioaccumulation et Toxicité dans l'environnement

⁹ Quantitative Structure Activity Relationship

¹⁰ Récepteur nucléaire PXR

conclusion ne peut être proposée pour le moment quant aux préoccupations initiales pour la substance, qu'il s'agisse des dangers éventuels de la substance pour la santé humaine ou des dangers et du devenir dans l'environnement.

Les projets de décision concernant le potassium hexatitanate et l'OTNE ont été après relecture par l'ECHA, transmis aux déclarants de chacune de ces substances début juin 2018. Ils ont disposé de 30 jours pour commenter les demandes formulées par l'Anses dans les projets de décision *ad hoc*. Le projet de décision sera ensuite discuté au Comité des Etat membres de l'ECHA. La décision prise de manière unanime sera alors envoyée aux déclarants de la substance qui devront effectuer les tests demandés. L'évaluation de la substance pourra alors être finalisée à l'aune de ces résultats.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

REACH, CoRAP, Permanganate de potassium, potassium hexatitanate, OTNE.