

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 17 mai 2022

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 2021-2022
de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH :
Produits de réaction de la diphénylamine avec le nonène (ramifié) (n° CE 701-
385-4)**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique, nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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

¹ CoRAP: *Community Rolling Action Plan*.

² Pour le plan triennal 2021-2023 : https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/corap_update_2021-2023_en.pdf/fdb46fb0-21a2-1ab7-3ce2-74dbe509a60f?t=1615908351679

d'exposition telles que : usages générant une dispersion des substances ou usages par des travailleurs et/ou les consommateurs.

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

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

Le CoRAP en 2021 incluait une substance dont l'évaluation a été confiée à l'Anses. La substance « Produits de réaction de la diphenylamine avec le nonène, (ramifié) (n° CE 701-385-4) » a été initialement inscrite au CoRAP sur la base des préoccupations suivantes :

- suspicion de propriétés mutagènes ;
- potentielles propriétés PBT (persistance, bioaccumulation et toxicité).

De plus, l'environnement ainsi que les travailleurs et les consommateurs pourraient être fortement exposés.

Cette substance est enregistrée 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 de cette substance évaluée par l'Anses en 2021 et les décisions ou conclusions issues de cette expertise. L'évaluation détaillée de la substance fera l'objet d'un avis à sa conclusion.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ Organisation générale

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié l'instruction de cette expertise au Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP). Les travaux d'expertise ont été présentés au CES REACH-CLP du 21 juin 2021, 6-7 septembre 2021, 19 octobre 2021 et du 10 janvier 2022. Cet avis a été adopté par le CES REACH-CLP le 29 mars 2022.

Lorsque 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.

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 DE LA SUBSTANCE

La substance « Produits de réaction de la diphénylamine avec le nonène (ramifié) » est une substance UVCB³ composée de trois constituants principaux : une diphénylamine possédant soit une (MNDPA), deux (DNDPA) ou trois (TNDPA) chaîne(s) ramifiée(s) de neuf carbones.

■ Identité et usages de la substance

Au cours de l'année d'évaluation 2021, le nom et le numéro d'identification de la Communauté européenne (numéro CE ou *EC number*) de la substance ont évolué :

- la substance était auparavant enregistrée comme « Bis(nonylphényl)amine » sous le numéro CE 253-249-4 ;
- la substance est désormais appelée dans la base de données REACH « Produits de réaction de la diphénylamine avec le nonène, (ramifié) », sous le numéro CE 701-385-4.

Les déclarants liés à cette substance, ainsi que les usages de la substance sont restés les mêmes.

Pour la suite de l'avis, le nom « BNPA » sera utilisé pour désigner la substance évaluée.

Le BNPA est produit et/ou importé dans l'Espace économique européen (EEE) à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par an.

Cette substance est utilisée dans les lubrifiants et les graisses, les fluides pour le travail des métaux, les fluides hydrauliques, et dans la manufacture de produits plastiques. L'exposition environnementale a lieu lors de sa fabrication et/ou de son utilisation dans différents produits par les professionnels et non-professionnels et le public en général.

³Substance de composition variable ou inconnue, produits de réaction complexe et matériels biologiques « *Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction Products and Biological Materials* ».

■ Dangers pour l'Homme

En sus des préoccupations initiales citées ci-dessus, des préoccupations supplémentaires ont été identifiées lors de l'évaluation au regard de possibles effets toxiques pour la reproduction et de toxicité répétée.

Concernant les préoccupations sur les dangers pour la santé humaine, l'évaluation menée sur le BNPA a abouti aux observations suivantes :

- Mutagénicité

Des tests de génotoxicité *in vitro* réalisés avec la substance ont été évalués. Sur la base des informations disponibles sur la substance elle-même et sur des analogues structuraux, et malgré des incertitudes méthodologiques en lien avec les faibles concentrations testées en raison de la faible solubilité de la substance, une classification de la substance pour son caractère mutagène n'est pas justifiée.

- Toxicité pour la reproduction

Des effets néfastes significatifs de la substance sur la fertilité sont observés dans un essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (diminution du poids des ovaires, diminution du nombre de sites d'implantation et de la taille des portées) et justifient de proposer une classification de la substance comme toxique pour la reproduction catégorie 1B selon le Règlement CLP n°1272/2008. De plus, sur la base des données disponibles de toxicité sur le développement prénatal, la possibilité d'une classification à ce titre mériterait d'être investiguée davantage, dans le cadre d'un dossier de classification harmonisée.

En l'absence d'étude de toxicité pour la reproduction sur le constituant MNDPA, des données additionnelles sont nécessaires afin de déterminer si le constituant MNDPA est toxique pour la reproduction à l'instar du BNPA. En effet, afin de considérer la substance comme PBT, les critères PBT doivent être remplis pour l'UVCB dans son ensemble ou pour un même constituant.

- Toxicité répétée

L'amplitude et la sévérité des effets observés dans les études sur la substance ne permettent pas de justifier une classification de toxicité répétée, bien que des effets sur le foie soient fréquemment observés dans les études analysées. Des effets thyroïdiens sont aussi observés. Une étude réalisée sur le constituant MNDPA soulève des interrogations sur la possibilité de classer ou non ce constituant. En effet, bien que les effets observés à 150 mg/kg pc/j ne permettent pas de remplir les critères de sévérité pour une classification STOT RE 2 « risque présumé d'effets graves pour les organes (foie) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée », ceux observés à 500 mg/kg bw/d le permettraient. Considérant que le seuil de classification pour STOT RE 2 tel que défini par le Règlement CLP se situe à 300 mg/kg pc/j, la classification du constituant MNDPA est pour le moment incertaine.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

La persistance du BNPA a été analysée sur la base des données disponibles sur les principaux constituants de la substance (MNDPA, DNDPA et TNDPA). Fondé sur un poids de la preuve au regard d'éléments de modélisation, de dégradation abiotique et biotique (dégradation inhérente et étude de simulation) ainsi qu'à une revue de la littérature menée par l'Anses, le BNPA et ses constituants remplissent les critères de persistance.

Il n'y a pas de donnée disponible pour le BNPA permettant de déterminer son potentiel pour la bioaccumulation. Par contre, une étude de bioaccumulation est disponible pour le constituant MNDPA. Après une évaluation par l'ANSES des données de l'étude prenant en compte la cinétique et en apportant une correction pour le contenu lipidique, le facteur de bioaccumulation remplit le critère de bioaccumulation tel que défini par l'annexe XIII du règlement REACH. Cette conclusion est corroborée par des données de la littérature.

Les données sur la substance concernant l'écotoxicité fournissent des indications d'une toxicité chronique pour les invertébrés aquatiques. Les valeurs nominales calculées pour la substance et utilisées dans la détermination des concentrations avec ou sans effet ne permettent cependant pas de remplir les critères de toxicité tels que mentionnés dans l'annexe XIII de REACH. Une réévaluation des valeurs seuils de toxicité chronique pour cette étude, sur la base des valeurs mesurées de la concentration en constituant MNDPA et de la limite de quantification analytique, permet toutefois de remplir les critères de toxicité de REACH et de soumettre la substance à une classification plus sévère, soit Aquatique Chronique de catégorie 1.

Les données des études de toxicité aiguë disponibles pour le constituant MNDPA ne permettent pas d'identifier une toxicité chez les espèces aquatiques. Les données de toxicité long terme ne sont pas disponibles pour ce constituant.

Afin de considérer la substance comme PBT, les critères PBT doivent être remplis pour l'UVCB dans son ensemble ou pour un même constituant. En effet, afin de s'assurer que la substance n'est pas PBT, il convient de vérifier qu'aucun des constituants ne l'est. L'approche pragmatique consiste alors à identifier le constituant qui est le plus susceptible de l'être et de le tester. Au regard des résultats obtenus sur ce constituant, une conclusion est alors tirée pour la substance dans son ensemble, avec si le constituant s'avère non PBT, une incertitude concernant le comportement des autres constituants.

Sur la base des résultats disponibles, le critère de persistance et le critère de toxicité sont atteints pour le BNPA en tant qu'UVCB, à la fois pour une classification Toxique pour la reproduction et par les valeurs seuils de toxicité aquatique chronique. Bien que des données de littérature semblent indiquer un potentiel de bioaccumulation des deux principaux constituants, une conclusion sur le critère de bioaccumulation n'est pas possible pour la substance (UVCB) sur la base des modèles de prédiction et il n'y a pas de valeurs expérimentales disponibles permettant de conclure sur le critère B de la substance.

Il a été décidé de se focaliser sur un des constituant de la substance (équivalent à un pire-cas) et pas sur l'ensemble la substance composée de tous ses constituants.

En effet, le constituant MNDPA remplit les critères de persistance et de bioaccumulation, mais les données actuelles ne permettent pas de démontrer que le critère de toxicité est atteint pour

ce constituant. Cependant, il est suspecté que la toxicité de la substance entière provienne du constituant MNDPA en raison de sa plus forte biodisponibilité. Ainsi, si le constituant MNDPA remplit les critères PBT alors la substance entière sera considérée aussi comme PBT.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'ANSES portant sur la substance chimique inscrite au programme de travail de l'Anses pour 2021 dans le cadre des évaluations de substances sous REACH, l'Agence émet les conclusions suivantes :

- à l'issue de la période d'évaluation réglementaire, il n'est pas possible de conclure sur le caractère PBT de la substance BNPA ou de ses constituants ;
- l'Anses a demandé la conduite d'une étude additionnelle (selon la ligne directrice OCDE 422). Cette demande, formalisée dans un projet de décision soumis à l'ECHA le 17 mars 2022, vise à clarifier les propriétés de toxicité pour la reproduction, et de toxicité répétée pour le constituant MNDPA ;
- si une toxicité était démontrée suite à cette nouvelle étude, le constituant MNDPA pourrait faire l'objet d'un dossier de classification selon la réglementation CLP. Une classification STOT RE 1 ou STOT RE 2, ou encore une classification Repro Cat. 1B ou Repro Cat. 2 remplit le critère de T de l'annexe XIII du Règlement REACH. Le constituant MNDPA étant considéré P et B suite à l'évaluation faite par l'Anses, remplir le critère T conduirait à reconnaître le caractère PBT de ce constituant et, donc, de la substance BNPA.
- par ailleurs, l'Anses prépare la soumission d'un dossier de classification harmonisée pour la substance BNPA.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, BNPA, Produits de réaction de la diphénylamine avec le nonène (ramifié), EC 701-385-4

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2021-2022 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH : Produits de réaction de la diphénylamine avec le nonène (ramifié) (n°EC 701-385-4). (saisine 2021-REACH-0117). Maisons-Alfort : Anses, 9 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

M. Christophe CALVAYRAC – Maitre de conférence (Université de Perpignan Via Domitia) – Compétences : chimie analytique, devenir environnemental, dégradation biotique et abiotique, microorganismes.

M. Gwenaël CORBEL – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : synthèse et caractérisation de matériaux inorganiques, nanomatériaux.

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

M. Franck-Olivier DENAYER – Maitre de conférences (Université de Lille Droit et Santé) - Compétences : écotoxicologie, toxicologie, perturbateur endocriniens, nanoparticules, métaux, végétaux.

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

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

M. Philippe Juvin – Retraité - Compétences : réglementations françaises et européennes, toxicologie, prévention des risques professionnels.

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

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

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

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

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

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

M. Bernard SALLES – Professeur émérite de l'Université Toulouse 3 (rattachement à l'unité Toxalim INRAE/université) - Compétences : toxicologie, cancérogenèse, nanotoxicologie, modèles *in vitro* et *in vivo*.

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique, contribution scientifique et validation

Agents de l'Unité d'Évaluation des Substances Chimiques (Direction de l'Évaluation des Risques) jusqu'au 1er janvier 2022 puis de l'Unité REACH, CLP, perturbateurs endocriniens (Direction de l'Évaluation des Risques), et agents de l'Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Réglementés (Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés).

Secrétariat administratif

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