

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 28 janvier 2019

## **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 de l'Agence dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) :**  
**2,2',4,4'-tétra BDE (BDE-47, CAS 40088-47-9 et 5436-43-1)**  
**Triphényl phosphate (TPP, CAS 115-86-6)**  
**Homosalate (CAS 118-56-9)**

---

*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 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 scientifiquement établi que des substances chimiques peuvent modifier le fonctionnement du système hormonal. Parmi celles-ci, certaines substances sont susceptibles d'entraîner des effets néfastes pour la santé humaine et l'environnement *via* ce mode d'action. Pour les identifier et prendre, eu égard à leur utilisation des dispositions de gestion appropriées, 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 pour une durée de trois ans, s'articulait 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. Dans ce cadre, l'Anses s'est vue confier le soin d'expertiser au moins cinq substances par an.

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 ».

A l'issue d'une consultation des parties prenantes organisée par l'Anses le 12 octobre 2016, les ministères de tutelle ont demandé à l'agence d'évaluer en 2017 plusieurs substances incluant le 2,2',4,4'-tétrabromodiphényléther (BDE-47), le Triphényl phosphate (TPP), le bisphénol B, l'homosalate et le trisulfuron-méthyl, 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 (REACH<sup>1</sup>, Biocides<sup>2</sup>, Produits phytopharmaceutiques<sup>3</sup>, Produits cosmétiques<sup>4</sup> ou toute autre réglementation pertinente).

Le triflurosulfuron méthyl est une substance active phytopharmaceutique entrant dans le cadre de la procédure de renouvellement de l'approbation au titre du Règlement (CE) N°1107/2009. Dans le cadre de cette évaluation, la France est « Etat membre rapporteur » et l'évaluation a été réalisée par la Direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR) de l'Anses. Après une phase d'actualisation nécessaire du dossier par le demandeur, la transmission du rapport d'évaluation à l'EFSA est programmée pour le premier semestre 2019.

Par ailleurs, l'évaluation du bisphénol B a été reportée en 2018.

En conséquence, les substances objet du présent avis sont donc les suivantes :

- 2,2',4,4'-tétra BDE (BDE-47, CAS 40088-47-9 ou 5436-43-1)
- Triphényl phosphate (TPP, CAS 115-86-6)
- Homosalate (CAS 118-56-9)

L'Anses a ainsi réalisé pour ces trois substances une évaluation en s'appuyant sur le format d'analyse des meilleures options de gestion réglementaires (*Regulatory management options analysis* (RMOA)), suivant la procédure en vigueur utilisée par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et les Etats membres de l'Union européenne pour présenter l'évaluation effectuée sur ces substances. Cette analyse s'est focalisée sur les propriétés de perturbation endocrinienne et sur le caractère PBT<sup>5</sup> de ces substances.

Le présent avis a pour objet de résumer les principales étapes de l'analyse de ces trois 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) ».

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](http://www.anses.fr)).

---

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

<sup>2</sup> Règlement des produits biocides N°528/2012

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

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

<sup>5</sup> Persistant, bioaccumulable et toxique.

### ■ 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.

Les rapports au format RMOA ont été préparés par la Direction de l'évaluation des risques (DER) avec l'appui du groupe de travail (GT) « perturbateurs endocriniens » (« GT PE ») et ont été validés par le 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 »).

Après consultations du GT PE et du groupe d'experts sur les PE (ED-EG<sup>6</sup>) de l'ECHA, et sur la base des rapports validés par le CES REACH, l'Anses émet le présent avis.

Le Ministère de la transition écologique et solidaire (MTES) a mis à la consultation du public ces projets de RMOAs afin de recueillir les observations sur les analyses de l'Anses (période de consultation : 27 juin au 27 juillet 2018). Suite à cette consultation, l'Anses a reçu des commentaires de l'industrie sur le projet de RMOA du TPP ainsi que des rapports d'étude non publiés, pris en compte dans la présente expertise.

## 3. ANALYSE DES SUBSTANCES

### 3.1. Le 2,2',4,4'-tétra BDE (BDE-47, 5436-43-1)

Le BDE-47 fait partie du groupe des polybromodiphényléthers (PBDE).

Trois rapports<sup>7</sup> relatifs à l'état des connaissances sur les usages, les sources d'exposition et la toxicité de plusieurs substances de la famille des polybromés, couramment utilisés comme retardateurs de flamme dans la fabrication de meubles et matériels électroniques ont été publiés. L'objectif était de caractériser les principaux effets toxiques en lien avec une exposition à ces composés et de déterminer les sources majeures d'exposition humaine.

Les PBDE ont été utilisés dans le passé comme retardateur de flamme - terme donné à tout composé ou mélange ajoutés à un produit de consommation ou à un matériau de construction pour réduire l'inflammabilité et ainsi prévenir du risque d'incendie<sup>8</sup>.

Le BDE-47 n'est pas enregistré dans le cadre du règlement REACH ; il n'a pas de classement harmonisé selon le règlement européen CLP<sup>9</sup> relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage. Néanmoins, au regard des données de persistance dans divers milieux (eau, air, alimentation), de sa présence dans le lait maternel et le sang rapportée dans des études en Europe,

<sup>6</sup> <http://echa.europa.eu/addressing-chemicals-of-concern/substances-of-potential-concern/endocrine-disruptor-expert-group>

<sup>7</sup> <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapports-de-lanses-sur-saisine?titre=polybromés>

<sup>8</sup> Rapport de l'Anses relatif à l'évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés - Partie 1: Efficacité contre le risque d'incendie des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés Avis signé le 30/09/2014.

<sup>9</sup> [https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp\\_en.pdf/58b5dc6d-ac2a-4910-9702-e9e1f5051cc5](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp_en.pdf/58b5dc6d-ac2a-4910-9702-e9e1f5051cc5)

ainsi que de sa toxicité le BDE-47 a été considéré comme prioritaire pour une évaluation dans le cadre de la SNPE.

### ■ Dangers pour l'Homme

**Concernant les effets sur la santé humaine**, bien que le BDE-47 ne soit pas classé reprotoxique (par le règlement CLP) et qu'aucun effet néfaste n'ait été rapporté, des données *in vivo* récentes sur la reprotoxicité chez le rat (une dizaine de publication) indiquent qu'il existe une possibilité que le BDE-47 agisse directement sur les cellules de Leydig en augmentant l'expression de DAX-1, un récepteur nucléaire orphelin induisant la répression de plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse. De plus, le BDE-47 augmente la sécrétion d'insuline qui inhibe la production de testostérone par la même voie.

L'exposition du rat adulte au BDE-47 indique que la substance peut altérer l'expression de certains gènes au niveau hépatique et de l'hypothalamus et influencer la prise alimentaire et l'homéostasie du glucose d'une manière dépendante du sexe. Ces effets impliquent au moins en partie le récepteur ER $\alpha$ .

Les données *in vivo* montrent que les altérations induites par le BDE-47 sur le métabolisme, telles qu'un effet sur la différenciation adipocytaire ou sur la fonction des cellules Béta du pancréas, sont liées à un mode d'action perturbant le système endocrinien.

A ce stade, sur la base des données disponibles, il n'est pas possible de conclure formellement que les altérations (telles que les modifications des structures cérébrales ou l'altération du développement neuronale chez les rongeurs nouveau-nés) induites par le BDE-47 sur le développement du système nerveux central proviennent d'une perturbation thyroïdienne, mais cette hypothèse ne peut être rejetée. De plus, il est important de noter, dans le cadre de l'approche conceptuelle sur les *Adverse Outcome Pathway* (AOP), qu'une « séquence d'évènements conduisant à la toxicité » n°152 intitulée « Interférence avec la transthyrétine, protéine sérique de transport des hormones thyroïdiennes et toxicité secondaire humaine sur le neuro-développement »<sup>10</sup> est décrite pour les polybromodiphényléthers (PBDE) avec des niveaux de preuves élevés.

**En résumé, les données disponibles indiquent une tendance d'effets néfastes (chez l'animal) en lien avec un mode d'action PE sur :**

- le système reproducteur mâle chez le rat,
- le métabolisme chez le rat et la souris.

### ■ Dangers et devenir dans l'environnement

---

<sup>10</sup> <https://aopwiki.org/aops/152>. La *Society for the Advancement of Adverse Outcome Pathways* (SAAOP) a été créée en 2013 pour héberger le AOP-Wiki et promouvoir le développement des AOP. Ce wiki représente un effort commun de la Commission européenne – *Joint Research Center* (JRC) et de l'Agence américaine de Protection de l'Environnement (US-EPA). Ce wiki constitue un élément central de la base de connaissances AOP financée par l'OCDE.

Les données disponibles indiquent une possibilité que le BDE-47 puisse être bioaccumulable / très bioaccumulable et persistant / très persistant (B/vB et P/vP) selon les résultats de modélisation et les mesures environnementales.

Néanmoins, le BDE-47 n'est pas identifié en tant que PBT<sup>11</sup> car les données expérimentales disponibles sur la toxicité aquatique chronique font défaut (pour le critère T et pour une évaluation adéquate de la toxicité chronique). Les données expérimentales permettraient de classer le BDE-47 pour la toxicité aiguë (Aquatic acute 1 - H400) et chronique (Aquatic chronic 1 - H410) en se basant sur les critères du règlement CLP pour les substances pour lesquelles il n'existe pas de données appropriées sur la toxicité chronique.

Dans certaines études, le BDE-47 présente des effets neurotoxiques. En effet, des études récentes réalisées chez différentes espèces de poissons indiquent une toxicité pour le cerveau, reflétée par une modification de la locomotion et une adaptation obscurité / lumière *in vivo*.

Les données *in vivo* sur la reprotoxicité chez les poissons indiquent un impact du BDE-47 sur les fréquences de ponte, la production d'œufs et la capacité à éclore. Des malformations cardiaques, osseuses et oculaires, des œdèmes et des malformations embryonnaires, associées à des modifications de l'expression de certains des gènes (et des protéines associées) sur les poissons ont été observées.

Le BDE-47 a aussi montré des effets sur les hormones thyroïdiennes chez les poissons, en lien avec des modifications de l'expression de certains des gènes (et des protéines associées).

**En résumé, les données disponibles sur le BDE-47 sont en faveur :**

- **d'une toxicité pour l'environnement, qui permettrait de classer le BDE-47 dans la catégorie 1 de toxicité aiguë et chronique pour les organismes aquatiques;**
- **d'une persistance et d'une bioaccumulation (P/vP et B/vB) ;**
- **d'effets sur la reproduction et le développement des poissons ;**
- **d'une toxicité possible sur les hormones thyroïdiennes circulantes des poissons ;**
- **d'une perturbation métabolique chez le poisson.**

**Les données environnementales montrent un potentiel de perturbation endocrinienne. Il existe des preuves que le BDE-47 puisse interférer avec le système endocrinien et altérer la reproduction. Le BDE-47 pourrait donc être considéré comme un PE pour l'environnement.**

### **3.2. Le Triphényl phosphate (TPP, CAS 115-86-6)**

Le TPP est utilisé comme retardateur de flamme dans des formulations comme des adhésifs, des revêtements, des produits d'étanchéité ou des produits cosmétiques. Les tonnages renseignés par les industriels sur le site internet de l'ECHA sont, dans l'Union européenne, compris entre 100 et 1000 tonnes par an.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour le TPP, mais un grand nombre de fabricants l'ont notifié pour sa toxicité pour les organismes aquatiques.

---

<sup>11</sup> Persistant, Bioaccumulable, Toxique

### ■ Dangers pour l'Homme

Les données *in vivo* de reprotoxicité chez le rat sont limitées. Des données sur la reproduction mettent en évidence une augmentation du poids des petits et des malformations des tissus mous (uretères élargis notamment) mais ces effets ne sont pas dépendants de la dose.. Des malformations cardiaques ont également été mises en évidence.

Le TPP interagit *in vitro* avec des récepteurs nucléaires (activité antagoniste à ER $\alpha$  et ER $\beta$ , activité antagoniste à AR, GR, et PXR)<sup>12</sup>, ces données sont cependant insuffisantes pour conclure à un mode d'action PE.

De plus, une exposition pré-natale au TPP conduit à une augmentation du poids et de l'adiposité des jeunes rats du fait d'une augmentation du taux de leptine plasmatique.

Le TPP est actuellement évalué par le Royaume-Uni dans le cadre de la procédure d'évaluation des substances du règlement REACH. Lors d'une précédente réunion du groupe d'experts européen de l'ECHA sur les PE (EDEG N°10) a été discutée la pertinence du modèle utilisé lors de cette étude et la robustesse de ces données. Lors de cette réunion, il a été indiqué que le potentiel obésogène du TPP devrait être confirmé, notamment par l'utilisation de modèles et de tests disponibles pour les produits pharmaceutiques. Une étude de développement sur une génération étendue (EOGRS) est actuellement en préparation aux Etats-Unis par le NTP. Cette étude permettra d'obtenir des informations sur les effets du TPP sur le poids des jeunes rats, la prise alimentaire, le métabolisme énergétique et lipidique, la composition du tissu adipeux. Les résultats de cette étude sont attendus dans les cinq années à venir.

**En résumé, les données disponibles indiquent l'existence :**

- **d'un potentiel effet neurotoxique,**
- **d'un impact sur le métabolisme, notamment sur la prise alimentaire et des effets obésogènes potentiels.**

### ■ Dangers et devenir dans l'environnement

Les données de modélisation indiquent une possibilité que le TPP puisse être bioaccumulable et persistant dans le sol et les sédiments (B et P).

Néanmoins, le TPP n'est pas identifié en tant que PBT car les données expérimentales disponibles ne remplissent pas les critères de classification PBT. Les données expérimentales permettraient par ailleurs de classer le TPP pour la toxicité aiguë (Aquatic acute 1 - H400) et chronique (Aquatic chronic 1 - H410) selon les critères du règlement CLP.

Il existe une possibilité que le TPP engendre une certaine neurotoxicité. En effet, des études récentes réalisées chez différentes espèces de poissons indiquent une toxicité pour le cerveau, reflétée par une modification de la locomotion et de l'adaptation obscurité / lumière.

Les données *in vivo* sur la reprotoxicité chez les poissons indiquent l'existence d'un effet du TPP sur les fréquences de ponte, la production d'œufs et la capacité à éclore, qui sont doses-dépendantes. L'impact du TPP sur le développement a été rapporté, entraînant des malformations

---

<sup>12</sup> Récepteur à œstrogène alpha, récepteur à œstrogène bêta, récepteur aux androgènes, récepteur aux glucocorticoides, et récepteur prégneane X.

cardiaques, des œdèmes et des malformations embryonnaires, également associés à des modifications de l'expression de certains des gènes (et des protéines concernées) sur les poissons.

Le TPP interagit *in vitro* avec des récepteurs nucléaires (activité antagoniste à ER $\alpha$  et ER $\beta$ , activité antagoniste à AR) et des données *in vitro*, *in vivo* et *in silico* mettent en évidence des effets potentiels du TPP sur les hormones thyroïdiennes maternelles, qui sont également reflétées par la modification de l'expression de gènes et de protéines concernées chez le poisson.

Des données mettent également en évidence des effets du TPP *in vivo* sur le métabolisme hépatique, principalement sur les glucides et les lipides.

Le TPP est actuellement évalué par le Royaume-Uni dans le cadre de l'évaluation des substances du règlement REACH. Lors de la réunion de l'EDEG n°10, il a été indiqué que les conclusions du Royaume-Uni quant aux données manquantes étaient attendues dans le courant de l'année 2018 et seront débattues au sein du Comité des Etats membres (MSC). Ces données permettraient de confirmer le potentiel de perturbation endocrine du TPP pour l'environnement.

**En résumé, les données disponibles sont en faveur :**

- **d'une toxicité pour l'environnement qui permettrait de classer le TPP dans la catégorie 1 de toxicité aiguë (H400) et chronique (H410) pour les organismes aquatiques;**
- **d'un possible effet neurotoxique ;**
- **d'effets sur la reproduction et le développement des poissons ;**
- **d'une toxicité possible sur les hormones thyroïdiennes circulantes ;**
- **d'une perturbation métabolique.**

**Les données environnementales montrent un potentiel de perturbation endocrinienne. Il existe des preuves que le TPP puisse interférer avec le système endocrinien et altérer la reproduction chez le poisson. Le TPP pourrait donc être considéré comme un PE pour l'environnement. Néanmoins une demande de test complémentaire (l'Anses recommande un test OECD 234) permettrait de confirmer ce mode d'action.**

### **3.3. L'homosalate (CAS 118-56-9)**

L'homosalate est utilisé dans des produits cosmétiques et produits de soin personnel. La substance est utilisée comme filtre UV, seul ou en association, à des concentrations allant jusqu'à 10% en Europe. Les tonnages renseignés par les industriels sur le site internet de l'ECHA sont compris entre 1000 et 10 000 tonnes par an, dans l'Union européenne. L'homosalate n'a actuellement pas de classement harmonisé selon le règlement CLP.

#### **■ Dangers pour l'Homme**

Deux études de toxicité répétée de l'homosalate par voie orale sont disponibles (*in vivo*). Dans une étude de 14 jours, très peu d'effets sont rapportés à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg pc/jour. Une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement rapporte des effets au niveau des reins, du foie, de la glande thyroïde et du thymus. Une toxicité sur les fonctions de reproduction et le développement a également été rapportée dans cette étude, incluant une augmentation de la fréquence d'infertilité, des effets spermatiques ainsi qu'une augmentation des pertes post-implantatoires. Cette étude ayant été

réalisée sous lumière constante (sans alternance jour/nuit), aucune conclusion ne peut être tirée des effets observés qui nécessiteraient donc d'être clarifiés.

L'homosalate ne présente pas de propriétés génotoxiques sur la base d'études *in vitro* sur bactéries ou cellules de mammifères.

Concernant son potentiel perturbateur endocrinien, une analyse QSAR suggère que l'homosalate pourrait activer le récepteur œstrogénique alpha et agir comme antagoniste du récepteur aux androgènes. Des effets œstrogéniques et anti-androgéniques sont également identifiés à partir d'études *in vitro*. Cependant, les effets œstrogéniques ne sont pas confirmés par des tests utéro-trophiques. Il faut cependant noter que la sensibilité de ce protocole de test ne permet pas de conclure de façon définitive sur le potentiel œstrogénique d'une substance. Enfin, les effets rapportés dans l'étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement pourraient indiquer un effet de perturbation endocrinienne qui nécessite d'être clarifié par la conduite de nouvelles études.

**En conclusion, les données existantes suscitent des préoccupations quant au potentiel de perturbation endocrinienne de l'homosalate.**

Des actions réglementaires sont en cours au niveau européen qui pourraient permettre de clarifier ces préoccupations. En effet, dans le cadre d'une analyse de la complétude du dossier finalisée en 2017, l'ECHA a requis auprès des déclarants, une étude de toxicité subchronique, une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (incluant les cohortes évaluant la neurotoxicité du développement et l'immunotoxicité) ainsi qu'une étude de toxicité prénatale. **En fonction des résultats obtenus, une évaluation dans le cadre de l'évaluation des substances du règlement REACH ou d'autres mesures de gestion des risques pourraient être nécessaires.**

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

Pour ce qui concerne les effets sur l'environnement, les informations disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur les propriétés PBT de l'homosalate. En particulier, selon des données estimées par modélisation, l'homosalate pourrait présenter une valeur de demi-vie sensiblement supérieure à la valeur seuil définie pour les critères de persistance (P / vP) pour ce qui concerne le compartiment sédimentaire. Néanmoins ces alertes doivent être confirmées par des données expérimentales. La persistance de la substance dans les milieux aquatiques et les produits de dégradation/transformation associés doivent également être clarifiés.

Concernant la bioaccumulation, les propriétés lipophiles de l'homosalate, ses valeurs estimées de BCF (facteur de bioconcentration) et les données de surveillance montrent que la substance peut atteindre et s'accumuler dans les tissus du poisson, indiquant une capacité de bioaccumulation de l'homosalate dans les organismes aquatiques. Des informations supplémentaires provenant de données expérimentales sont donc nécessaires.

Les informations disponibles relatives à la toxicité aquatique de l'homosalate sont principalement basées sur des tests de court terme. Les données de surveillance provenant d'articles scientifiques attestent de la présence de l'homosalate dans les systèmes aquatiques, suite à des rejets directs et des rejets indirects *via* les eaux usées, justifiant la nécessité d'avoir plus d'informations sur la toxicité aquatique à partir d'essais à long terme.

En ce qui concerne les propriétés de perturbation endocrinienne, plusieurs études *in vitro* montrent que l'homosalate présente des propriétés œstrogéniques et anti-androgéniques. Aucune étude sur

un modèle in vivo n'a été identifiée dans la littérature qui permettrait d'infirmer ou de confirmer l'existence d'effets œstrogéniques et anti-androgéniques.

**Ainsi, à ce jour, il n'y a pas suffisamment d'informations pour conclure de manière ferme sur les effets de perturbation endocrinienne de l'homosalate.**

Dans ce contexte, d'autres recherches sont nécessaires, en particulier en ce qui concerne les effets potentiels sur la fertilité et le développement de la faune sauvage (comme le poisson).

#### **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

Au vu des résultats de l'expertise, portant sur trois substances inscrites au programme de travail de l'Anses pour 2017 dans le cadre de la SNPE, l'Agence émet les conclusions et recommandations suivantes:

- **Le BDE-47**

Le BDE-47 est une substance qui a été utilisée par le passé comme retardateur de flamme.

Concernant la santé humaine, les données disponibles sont en faveur d'effets néfastes potentiels sur le système reproducteur mâle chez le rat et sur le métabolisme chez le rat et la souris, en lien avec un mode d'action PE.

Concernant l'environnement, les données environnementales montrent un effet potentiel de perturbation endocrinienne. Il existe ainsi des éléments de preuve que le BDE-47 peut interférer avec le système endocrinien, altérer la reproduction et pourrait donc de ce fait être considéré comme un PE pour l'environnement.

Néanmoins, comme le BDE-47 n'est pas enregistré et que son utilisation est déjà encadrée par la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP)<sup>13</sup>, l'Anses ne recommande pas de nouvelle action dans le cadre du Règlement REACH.

Dans l'objectif de mieux documenter les niveaux d'exposition de la population au BDE-47, cette substance a été incluse dans le programme européen de biosurveillance HBM4EU<sup>14</sup> dans la première liste des substances identifiées comme prioritaires (2016). L'un des objectifs de ce projet est de réaliser une méta-analyse des données existantes pour identifier les tendances en termes d'évaluation de l'imprégnation à cette substance, évaluer les éventuelles disparités géographiques, et ainsi déterminer si l'encadrement réglementaire actuel suffit à entraîner une diminution de l'exposition humaine. Selon les conclusions de ces travaux, d'autres mesures pourront être envisagées.

Enfin, comme le BDE-47 a été identifié dans certains compartiments environnementaux, l'Anses recommande d'élaborer des valeurs de référence sanitaires humaines (internes et externes) afin d'évaluer les risques pour la santé des populations exposées.

---

<sup>13</sup> Règlement (UE) n ° 757/2010 de la Commission du 24 août 2010 modifiant les annexes I et III du règlement (CE) n ° 850/2004 du Parlement européen et du Conseil concernant les polluants organiques persistants.

<sup>14</sup> <https://www.hbm4eu.eu/>.

#### ▪ **Le TPP**

Le TPP est utilisé comme retardateur de flamme dans des formulations variées (adhésifs, revêtements, cosmétiques...).

L'Agence considère que les données identifiées sur la neurotoxicité du TPP, la possibilité d'effets métaboliques, reprotoxiques et/ou sur le développement, justifient de demander aux industriels des données supplémentaires dans le cadre de la procédure d'évaluation de la substance (réglementation REACH). Cette demande pourra être discutée à l'issue de la procédure d'évaluation par l'Agence britannique des produits chimiques (*Health and Safety Executive*), qui est en cours.

Pour lever les incertitudes sur les effets environnementaux, l'Anses recommande en particulier d'effectuer un test sur le développement : *OECD 234 Fish sexual development test for environment* ou *OPPTS 850.1500 Fish life cycle toxicity on two generations*. Concernant la santé humaine, l'Anses estime que les effets sur le développement doivent être évalués en raison des incertitudes et du manque de données chez les rongeurs. Une étude *ad hoc* sur une génération étendue (EOGRS) est actuellement en préparation par le NTP aux Etats-Unis.

L'Anses recommande que la stratégie visant à évaluer les propriétés de perturbation endocrinienne du TPP sur l'environnement et la santé humaine soit discutée au niveau du Comité des Etats-membres<sup>15</sup> à la suite de l'évaluation de la substance par le Royaume-Uni.

#### ▪ **L'homosalate**

Dans le cadre de la procédure d'évaluation du dossier du règlement REACH (CCH<sup>16</sup>), une décision de l'ECHA de 2017 requiert une étude de toxicité subchronique, une étude 1-génération étendue (EOGRS)<sup>17</sup>, une étude de toxicité développementale prénatale et l'identification des produits de dégradation de la part des déclarants.

D'autres études seraient également nécessaires pour évaluer l'existence d'éventuelles propriétés PBT. De plus, les données actuellement disponibles soulèvent des préoccupations quant à d'éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne de l'homosalate. En fonction des résultats obtenus dans les études en cours, des études supplémentaires sur les effets sur la santé humaine pourraient également être nécessaires *via* la procédure d'évaluation de substance (inscription au plan d'action continu communautaire, le CoRAP) selon le règlement REACH.

Il est donc recommandé d'attendre les résultats des études en cours avant d'envisager et d'identifier les étapes ultérieures. L'Anses suivra également les activités en cours sur d'autres salicylates présentant des similarités de structure chimique (tels que le salicylate de méthyle, le salicylate de benzyle ou le salicylate d'éthylhexyle) en tenant compte des données proposées pour ces substances dans chaque dossier d'enregistrement.

Enfin, en fonction des résultats de l'analyse de la complétude du dossier et après avoir évalué l'ensemble de ces nouvelles données, d'autres options de gestion des risques pourraient être envisagées.

---

<sup>15</sup> <https://echa.europa.eu/fr/about-us/who-we-are/member-state-committee>.

<sup>16</sup> Compliance check.

<sup>17</sup> Sans extension de la cohorte 1B et avec les cohortes 2A, 2B et 3.

**Dr Roger GENET**

**MOTS-CLES**

BDE-47, TPP, homosalate, REACH, Perturbateur endocrinien, RMOA