

Direction générale

Maisons-Alfort, le 8 avril 2016

## **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 2015 de l'Agence  
dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) :**

**l'ATBC (acétylcitrate de tributyle (n°CAS 77-90-7), le TBC (citrate de tributyle, n° CAS 77-94-1), le BHT (hydroxytoluène butylé, n°CAS 128-37-0), l'acide téréphtalique (n° CAS 100-21-0), le méthyl salicylate (n°CAS 119-36-8) et l'iprodione (n° CAS 36734-19-7)**

---

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

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

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

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

*Ses avis sont rendus publics.*

---

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

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

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

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

A l'issue d'une consultation des parties prenantes organisée par l'Anses le 9 septembre 2014, les ministères de tutelle ont demandé à l'agence d'évaluer en 2015 six substances en vue d'identifier

leurs éventuels effets néfastes pour la santé de l'Homme et des espèces présentes dans l'environnement, en lien avec une perturbation endocrinienne. En cas de dangers avérés, l'Anses devait proposer des mesures de gestion des risques dans le cadre des réglementations européennes adaptées (REACH<sup>1</sup>, Biocides<sup>2</sup>, Produits phytopharmaceutiques<sup>3</sup>, Produits cosmétiques<sup>4</sup> ou toute autre réglementation pertinente).

Les six substances sont les suivantes :

- l'ATBC (acétylcitrate de tributyle, n° CAS 77-90-7),
- le TBC (citrate de tributyle, n° CAS 77-94-1),
- le BHT (hydroxytoluène butylé, n° CAS 128-37-0)
- l'acide téréphtalique (n° CAS 100-21-0)
- le méthyl salicylate (n° CAS 119-36-8)
- l'iprodione (n° CAS 36734-19-7)

Les 5 premières substances de cette liste sont enregistrées auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) dans le cadre de l'application du règlement REACH; la dernière est une substance phytopharmaceutique.

En réponse à la demande des ministères de tutelle, l'Anses a réalisé pour quatre de ces substances (ATBC, TBC, BHT, acide téréphtalique) une analyse des meilleures options de gestion des risques (*Risk management option analysis*), suivant la procédure en vigueur utilisée par l'ECHA et les Etats membres pour présenter l'évaluation effectuée sur ces substances. Le méthyl salicylate a fait l'objet d'une évaluation au titre de l'article 44 du règlement REACH en raison d'une suspicion d'effet reprotoxique. Pour ce dernier, une demande d'études complémentaires et un rapport d'évaluation ont été soumis à l'ECHA à l'issue de la procédure d'expertise produite par l'Anses en mars 2016.

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

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

### **■ Organisation générale**

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

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

---

<sup>1</sup> REACH réglementation 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> Réglementation des produits biocides n°528/2012

<sup>3</sup> Règlement (CE) No 1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

<sup>4</sup> Règlement (CE) Cosmétique No 1223/2009 du 30 Novembre 2009

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

Pour l'Iprodione, l'évaluation a été réalisée par la DEPR avec l'appui du comité d'experts spécialisé (CES) « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques » et des experts de l'Etat membre Co-rapporteur qui est la Belgique. En effet, un projet de rapport d'évaluation a été transmis par la France, en tant qu'Etat membre Rapporteur, à la Commission européenne et à l'EFSA dans le cadre de l'examen du renouvellement d'approbation de la substance active Iprodione en tant que substance phytopharmaceutique selon le Règlement (CE) N°1107/2009.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

#### ■ Démarche suivie des travaux d'expertise

L'évaluation des substances est basée sur les données disponibles dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels auprès de l'ECHA en application du règlement REACH, dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) du dossier d'enregistrement et sur les données de la littérature scientifique.

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

Après consultations du GT PE et du groupe d'experts européen sur les PE (ED-EG<sup>5</sup>) et sur la base des rapports validés par le CES REACH, 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. L'ATBC (acétylcitrate de tributyle, n° CAS 77-90-7)

L'ATBC entre dans la composition de produits à usage industriel, professionnel ou grand public. Il est utilisé dans les produits cosmétiques, des peintures et revêtements, des diluants, des décapants, des mastics, des plâtres.

Il est particulièrement utilisé comme plastifiant de substitution au DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle, n° EC 204-211-0) pour les articles en contact avec des dispositifs médicaux, jouets, articles de puériculture. Il a été identifié dans la composition et a été retrouvé à l'issue de tests de migration réalisés sur des jouets en polychlorure de vinyle. L'ATBC a été autorisé depuis 2011

---

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

pour entrer dans la composition des matériaux en contact avec les denrées alimentaires et peut être utilisé comme arôme alimentaire.

Dans l'Union européenne, les tonnages de production et d'importation renseignés dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels sur le site internet de l'ECHA varient selon la source : la soumission conjointe du dossier d'enregistrement par les déclarants indique que les utilisations de l'ATBC sont comprises entre 10 000 et 100 000 tonnes/an.

Le dossier d'enregistrement peut être considéré comme complet au vue des annexes de REACH auquel il est soumis.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour l'ATBC et aucune proposition de classification au titre du règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges ou règlement dit CLP (*Classification, Labelling, Packaging*) n'a été faite par les déclarants dans les dossiers d'enregistrement.

Il existe néanmoins des notifications de classification enregistrées auprès de l'ECHA dans l'inventaire de classification pour cette substance.

#### ■ **Dangers pour l'Homme**

Une analyse du profil toxicologique de l'ATBC a été réalisée, en particulier portant sur :

- La toxicocinétique
- La toxicité aiguë
- L'Irritation et la sensibilisation
- La toxicité par administration répétée
- La mutagénicité

Concernant la reprotoxicité, l'ATBC n'est pas considéré comme toxique pour la reproduction et le développement au regard des études disponibles : une étude sur 2 générations (OCDE 416) chez des rats Sprague-Dawley, une étude 90 jours avec une phase *in utero* chez des rats Han Wistar et une étude développementale chez des rats et souris.

Concernant un potentiel effet perturbateur endocrinien, l'ATBC ne présente pas d'activité œstrogénique ou androgénique selon les études *in vitro* disponibles. Il n'est néanmoins pas possible de conclure sur le caractère perturbateur endocrinien de cette substance car aucune donnée solide n'est disponible concernant les effets potentiels sur les autres fonctions endocriniennes (thyroïde, etc.). De plus, sur la base d'études *in vitro*, l'ATBC serait un activateur du récepteur PXR (*pregnane X receptor*). Ce récepteur de stéroïdes et de xénobiotiques est impliqué dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes endogènes et de médicaments. Il faut cependant noter qu'aucun effet apical pouvant être lié à l'activation de ce récepteur n'a été identifié dans les nombreuses études disponibles chez l'animal.

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

Concernant le devenir dans l'environnement, sur la base des données disponibles, l'ATBC peut être considéré comme stable à l'hydrolyse dans des conditions environnementales. L'ATBC montre une forte adsorption sur la matière organique. Les données disponibles sur la biodégradation dans l'eau et dans le sol ne permettent pas de conclure sur une persistance éventuelle de la substance dans l'environnement. Des informations complémentaires devraient être fournies pour combler ce manque de connaissance.

Un BCF<sup>6</sup> de 31,57 L/Kg calculé à partir du Log K<sub>ow</sub> de 4,86 suggère un faible potentiel de bioaccumulation de l'ATBC. Cependant le critère de bioaccumulation devra être validé par un test normalisé.

S'agissant du danger pour l'environnement, les tests d'écotoxicité aigus montrent une faible toxicité de l'ATBC pour les poissons, les invertébrés et les algues. Cependant, considérant la plus faible valeur de CL<sub>50</sub> comprise entre 1 et 10 mg/L et la valeur du log K<sub>ow</sub> qui est supérieure à 4 : l'ATBC pourrait être classé comme « toxicité chronique 2 » conformément au règlement dit CLP si son comportement persistant dans l'environnement devait être confirmé.

Concernant le potentiel caractère perturbateur endocrinien de l'ATBC pour l'environnement, il n'y a pas de données permettant d'objectiver une alerte.

### **3.2. Le TBC (citrate de tributyle, n° CAS 77-94-1)**

Le TBC entre dans la composition de produits à usage industriel, professionnel ou/et grand public. Il est utilisé en tant que plastifiant dans la fabrication du polychlorure de vinyle (PVC).

Il a été identifié dans la composition de jouets et par les tests de migration réalisés sur des jouets en PVC. Il est en effet utilisé comme substitut du DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle, n° CAS 117-81-7).

Le tonnage de production et d'importation renseigné dans le dossier d'enregistrement déposé par les industriels sur le site internet de l'ECHA indique qu'il est supérieur à 1 000 t/an.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour le TBC et aucune proposition de classification n'a été faite par les déclarants dans les dossiers d'enregistrement déposés auprès de l'ECHA.

Il existe également d'autres notifications de classification enregistrées auprès de l'ECHA dans l'inventaire des demandes de classification pour cette substance.

#### **■ Dangers pour l'Homme**

Une analyse du profil toxicologique du TBC a été réalisée, dont les principaux éléments sont résumés ci-dessous. Les informations sur le danger pour la santé étant principalement basées sur des lectures croisées, l'acceptabilité de l'approche est également discutée ci-dessous.

- Lecture croisée

La « lecture croisée » permet aux industriels de remplir les obligations réglementaires dévolues à une substance en utilisant les données d'une substance similaire. Dans le cas du TBC, un grand nombre des tests fournis a été effectué avec l'ATBC. L'analyse des industriels s'appuie également sur les données du TEC, ATEHC et ATEC :

- l'ATBC (Acétylcitrate de tributyle, n° CAS 77-90-7);
- l'ATEC (Acétylcitrate de triéthyle, n° CAS 77-89-4) ;
- le TEC (Citrate de triéthyle, n° CAS 77-93-0) ;

---

<sup>6</sup> Facteur de bioconcentration : il s'agit du rapport entre la concentration d'une substance chimique dans l'organisme et celle du milieu.

- l'ATEHC (Acétylcitrate de 2-(ethylhexyle), n° CAS 144-15-0).

L'hypothèse qui fonde le recours à la « lecture croisée » de leurs profils toxicologiques est l'hydrolyse de ces esters de citrate en un métabolite commun, le citrate de monobutyle.

Le TBC et l'ATBC ont une structure chimique similaire. La seule différence de structure est la présence d'un acétyle à la place d'un hydroxyde. Par ailleurs, les propriétés physico-chimiques du TBC et de l'ATBC peuvent être considérées comme similaires.

Des profils toxicologiques similaires ont été observés entre l'ATBC et le TBC dans des études de toxicité aiguë et subchronique. Cependant, ces études présentent de nombreuses limites méthodologiques.

Sur la base des données de toxicocinétique disponibles, l'hypothèse à l'origine du recours à la méthode de « lecture croisée » avec l'ATBC est considérée comme plausible pour les effets systémiques tels que les effets mutagènes, cancérigènes ou reprotoxiques. L'hypothèse avancée pour recourir à la méthode de la « lecture croisée » pour les effets de type irritation ou sensibilisation cutanée est rejetée. En effet, au niveau du site de contact, le TBC pourrait être plus réactif que l'ATBC en raison de l'absence du groupement acétyle dans la structure.

La « lecture croisée » des données toxicologiques du TEC, ATEHC et ATEC avec le TBC n'a pas été considérée pertinente par l'ANSES, soit en raison de différences concernant l'identité des propriétés physico-chimiques ou toxicologiques des substances, soit du fait de l'absence de données de toxicocinétique permettant de justifier la « lecture croisée ».

Par ailleurs, au vu du peu de données disponibles sur le TBC, le CES-REACH conclut qu'une étude *in vivo* comparative de la métabolisation de l'ATBC et du TBC serait nécessaire pour accepter la méthode de la « lecture croisée » des données.

Au vu du manque de données concernant la sensibilisation cutanée et les effets de type irritation, le CES conclut qu'un contrôle de conformité (*compliance check ou CCH*) serait nécessaire.

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

- La toxicité aiguë
- L'irritation et la sensibilisation
- La toxicité par administration répétée
- La mutagénicité et la cancérogénicité

Concernant **la reprotoxicité et un potentiel effet perturbateur endocrinien**, comme détaillé pour l'ATBC, la substance n'est pas considérée comme toxique pour la reproduction. Aucune alerte sur l'activité androgénique ou œstrogénique n'a été rapportée. Cependant certaines incertitudes subsistent (activité PXR, pas de données sur un potentiel effet sur la thyroïde). Dans la mesure où il serait possible de confirmer que le métabolite majoritaire de l'ATBC est commun au TBC et qu'il n'existe pas de métabolites du TBC qui pourraient entraîner des dangers supplémentaires, les conclusions de l'ATBC seraient alors applicables au TBC.

## ■ Dangers et devenir dans l'environnement

S'agissant de son devenir dans l'environnement, le TBC est considéré comme rapidement biodégradable. Un BCF de 94,7 L/kg calculé à partir du Log  $K_{ow}$  de 3,5 suggère un faible potentiel de bioaccumulation du TBC.

Concernant le danger pour l'environnement, les tests d'écotoxicité aiguë montrent que le TBC n'est pas toxique pour les invertébrés et les algues. La toxicité aiguë et la toxicité subchronique chez le poisson sont faibles d'après le logiciel de prédiction de l'écotoxicité ECOSAR. Aucune donnée concernant la toxicité long-terme n'est disponible pour le TBC.

Il n'existe pas d'alerte concernant un potentiel effet perturbateur endocrinien de l'ATBC dans l'environnement. Néanmoins, la base des données disponibles du TBC est insuffisante pour conclure sur ce point.

### 3.3. Le BHT (hydroxytoluène butylé, n°CAS 128-37-0)

Le BHT entre dans la composition de produits à usage industriel, professionnel et grand public. L'autorité compétente française a demandé à l'Anses d'évaluer le profil toxicologique du BHT du fait de son analogie de structure et des usages communs avec le BHA qui a déjà fait l'objet d'un avis de l'agence concernant l'analyse de la meilleure option de gestion en 2014 et qui fut évaluée en 2015 afin de vérifier si des mesures de gestion des risques étaient nécessaires pour cette substance.

Le BHT est utilisé en tant qu'antioxydant dans des produits d'alimentation animale et dans des denrées alimentaires destinées à l'homme, comme additif. Il est utilisé dans des cosmétiques et produits de soin et d'hygiène, dans des huiles végétales et animales et dans des savons. Il est aussi utilisé dans des médicaments, produits phytopharmaceutiques, parfums, cires, produits d'entretien, biocides (désinfectants), peintures, caoutchoucs et plastifiants, certains de ces usages n'étant pas couverts par la réglementation REACH. Il est utilisé comme lubrifiant. Il protège contre l'oxydation de matériaux pendant un stockage prolongé.

Il est inclus dans la « liste de vigilance <sup>7</sup> » de la Directive-cadre sur l'eau depuis mars 2015.

Le tonnage produit ou importé dans l'Union européenne est tenu confidentiel. Les tonnages renseignés dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels sur le site internet de l'ECHA sont variables. La soumission conjointe du dossier d'enregistrement par les déclarants indique que les utilisations annuelles de BHT sont comprises entre 100 et 1000 tonnes alors qu'un dossier d'enregistrement individuel indique un tonnage supérieur à 10 000 tonnes/an.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour le BHT et une proposition de classification Catégorie 1 pour la toxicité aquatique chronique a été faite par le déclarant principal.

---

<sup>7</sup> Liste de vigilance de la décision exécutive de la Directive cadre sur l'eau (UE) 2015/495 20 Mars 2015 - établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil [notifiée sous le numéro C(2015) 1756]. Cette liste contient 10 substances pour lesquelles des données de surveillance à l'échelle de l'Union Européenne doivent être réunies dans le but d'appuyer les futurs exercices de priorisation. Pour ces substances les informations disponibles indiquent qu'elles peuvent présenter un risque important, au niveau de l'UE, ou via le milieu aquatique, mais les données de surveillance sont insuffisantes pour arriver à une conclusion sur les risques réels potentiels.

Il existe des notifications de classification enregistrées auprès de l'ECHA dans l'inventaire de demandes de classification pour cette substance.

### ■ Dangers pour l'Homme

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

- la toxicocinétique
- la toxicité aiguë
- l'irritation et la sensibilisation
- la toxicité par administration répétée
- la mutagénicité
- l'immunotoxicité

Concernant la reprotoxicité du BHT, il existe un grand nombre d'études, la plupart anciennes, sur une ou plusieurs générations, chez la souris ou le rat, qui ne mettent pas en évidence une altération de la fertilité, même à des doses élevées.

Les études prénatales et postnatales disponibles jugées peu fiables (études anciennes, études avec une faible puissance statistique, ...) montrent des altérations du comportement et des retards de croissance chez les rats et les souris. Le BHT traverse la paroi placentaire et est également retrouvé dans le lait maternel, ce qui soulève des inquiétudes sur le développement des jeunes rats.

Concernant un potentiel effet perturbateur endocrinien, sur la base de deux études *in vitro* présentant des limites méthodologiques, il apparaît que le BHT peut agir comme un œstrogène et un anti-androgène. Il n'y a pas de données animales pour évaluer ce mode d'action PE. Des études montrent que le BHT a une action sur la thyroïde du rat avec des modifications hormonales de la concentration des hormones thyroïdiennes, une hyperplasie et des tumeurs de la thyroïde. A ces modifications histologiques est associée une augmentation de la demi-vie biologique de thyroxine mais sans modification du taux de Thyréostimuline (TSH<sup>8</sup>). Il y a donc une convergence d'éléments de preuve suggérant que le BHT peut agir sur la thyroïde du fait d'une augmentation du catabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes. Néanmoins, en l'état actuel des connaissances, il n'y a aucune preuve directe de ce mode d'action. Par ailleurs, le BHT entraîne une augmentation du poids des glandes surrénales dans différentes espèces de rat.

Les incertitudes décrites ci-dessus ont conduit le CES à proposer d'inscrire le BHT au CoRAP<sup>9</sup> 2016.

### ■ Dangers et devenir dans l'environnement

Le devenir dans l'environnement et l'écotoxicité du BHT ont été évalués dans le cadre du programme HPV (*High Production Volume chemicals*) de l'OCDE en 2002 (SIAM 14, 26-28 Mars 2002). Aucune nouvelle donnée n'étant présentée dans le rapport de sécurité chimique (CSR) de 2013, l'évaluation réalisée par le déclarant dans le dossier d'enregistrement de REACH est en accord avec les conclusions de l'OCDE.

<sup>8</sup> Thyroid Stimulating Hormon

<sup>9</sup> Community Rolling Action Plan ou plan d'action continu communautaire auprès de l'ECHA

Le BHT est photodégradable dans l'air. Aucune étude d'hydrolyse n'a été identifiée : la structure chimique du BHT ayant un faible potentiel de dissociation. La substance n'est pas facilement biodégradable dans l'eau. Néanmoins, en tenant compte de sa structure chimique et de sa fonction d'antioxydant, le BHT est considéré comme relativement instable dans le milieu aquatique. Le BHT est également instable dans le sol. Seuls certains produits de réaction sont identifiés.

Concernant l'écotoxicité du BHT sur les espèces aquatiques, des résultats expérimentaux fiables sur poissons, daphnies et algues sont disponibles. Une PNEC<sup>10</sup><sub>aquatique</sub> de 1,4 µg/L a été définie sur la base d'une étude long-terme sur daphnie (reproduction 21 jours).

Les études fournies lors de l'évaluation du BHT par la Suède dans le cadre du Groupe de travail européen PBT (2004), malgré leurs faiblesses méthodologiques, donnent suffisamment de preuves pour conclure que le BHT n'est pas bioaccumulable. Le BHT n'est donc pas considéré comme une substance persistante, bioaccumulable et toxique (*persistent, bioaccumulative and toxic (PBT)*) (cf.annexe XIII du règlement REACH).

Selon les voies d'exposition, l'atmosphère, les compartiments aquatique et terrestre peuvent être des compartiments environnementaux cibles pour cette substance et ses métabolites.

Des données de mesures environnementales issues du dossier OCDE ainsi que d'une étude suédoise montrent que le BHT est retrouvé dans les différents compartiments aquatiques de l'environnement (eaux usées et effluents de stations d'épuration, eaux de surface, sédiments) à des niveaux variables. Le BHT a par conséquent été inclus dans la liste de surveillance de la décision exécutive de la directive cadre sur l'eau (UE) 2015/495 du 20 Mars 2015.

Il n'existe pas dans la littérature de donnée indiquant que le BHT aurait un potentiel effet de perturbateur endocrinien sur les organismes présents dans l'environnement.

### **3.4. L'acide téréphtalique (TPA, n° CAS 100-21-0)**

L'acide téréphtalique est principalement utilisé dans la fabrication et la production de fibres et de résines de polyéthylène téréphtalate ainsi que des films de polyesters.

L'acide téréphtalique entre dans la composition de produits à usage industriel, professionnel et grand public.

La principale utilisation des résines solides de polyéthylène téréphtalique est la fabrication de contenants à usage alimentaire ; les films de polyesters entrent dans la fabrication de films photographiques et bandes magnétiques.

Les tonnages renseignés par les industriels sur le site internet de l'ECHA sont, dans l'Union européenne, supérieurs à 1 000 000 t/an. Le dossier d'enregistrement peut être considéré comme complet au vu des annexes de REACH auquel il est soumis.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour l'acide téréphtalique et aucune proposition de classification n'a été faite par les déclarants dans les dossiers d'enregistrement.

---

<sup>10</sup> PNEC : Predictive No Effect Concentration (concentration prévisible sans effet)

- **Dangers pour l'Homme**

Une analyse du profil toxicologique de l'acide téréphtalique (TPA) a été réalisée, en particulier portant sur :

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

Concernant **les effets reprotoxiques**, le TPA n'est pas considéré comme toxique pour la reproduction ou le développement, au regard des études disponibles. L'étude de Cui *et al* (2004) sur les effets du TPA sur la fonction testiculaire chez le rat, ne permet pas de conclure à l'existence ou non d'un effet de la substance sur la fertilité du rat mâle.

Par ailleurs, sur la base des données disponibles, n'ont pas été mis en évidence de signaux d'alerte concernant le caractère de perturbation endocrinienne éventuel de la substance.

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

Le devenir dans l'environnement et l'écotoxicité du TPA reposent sur les données du rapport de sécurité chimique (CSR, 2010). Le TPA a également été évalué dans le cadre du programme HPV (*High Production Volume chemicals*) de l'OCDE en 2001 (SIAM 12, 2001). Le TPA est une substance de faible solubilité et non volatile. Aucune hydrolyse n'est attendue du fait de sa structure chimique. Il est facilement biodégradable et non bioaccumulable dans les organismes présents dans l'environnement. Dans les conditions environnementales, le TPA est rapidement converti en sels de téréphtalates très solubles ; il a une très faible capacité à s'adsorber sur les particules solides (matière en suspension, sédiment, sol) et a un potentiel de bioaccumulation inférieur à la forme acide libre. Les tests d'écotoxicité aiguë montrent une faible toxicité du TPA et des sels de téréphtalates sur les organismes aquatiques (poissons, daphnies, algues et microorganismes).

Considérant l'ensemble de ces données, le TPA ne remplit pas les critères de persistance, de bioaccumulation et de toxicité. Par conséquent, le TPA n'est pas considéré comme une substance PBT au titre du règlement REACH.

Selon les voies d'exposition, les compartiments aquatique et terrestre peuvent être des compartiments environnementaux cibles de cette substance. Aucune donnée de mesures du TPA dans les différents compartiments de l'environnement en Europe n'a été identifiée dans la littérature.

Enfin, il n'existe pas dans la littérature de données indiquant que le TPA aurait un potentiel de perturbateur endocrinien sur les organismes environnementaux.

### **3.5. Le méthyl salicylate (n° CAS 119-36-8)**

Le méthyl salicylate est utilisé comme intermédiaire de synthèse et comme agent odorant dans les cosmétiques, les produits d'hygiène personnelle, les produits d'entretien, les produits d'assainissement de l'air, les biocides, les carburants, les cires et vernis.

Le tonnage exact produit ou importé dans l'Union européenne est tenu confidentiel. Selon les données accessibles sur le site internet de l'ECHA, ce tonnage se situerait entre 1000 et 10 000 t/an.

Il n'existe pas de classification harmonisée pour le méthyl salicylate. Une proposition de classification en tant que nocif en cas d'ingestion (toxicité aiguë, catégorie 4, H302) a été faite par le déclarant principal dans son dossier d'enregistrement. En outre, d'autres notifications de classification figurent dans l'inventaire de classification sur le site de l'ECHA pour cette substance incluant des classifications en tant que toxique pour la reproduction ou induisant des effets sur ou *via* l'allaitement.

### ■ Dangers pour l'Homme

Une analyse approfondie du profil toxicologique du méthyl salicylate a été réalisée, en particulier sur :

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

L'approche par « lecture croisée » avec l'acide salicylique ayant été proposée pour analyser la génotoxicité et la toxicité pour la reproduction et le développement, l'acceptabilité de cette l'approche est discutée ci-dessous.

- Lecture croisée

La « lecture croisée » est basée sur l'hypothèse que l'acide salicylique, principal métabolite du méthyl salicylate, serait responsable de la toxicité liée à une exposition au méthyl salicylate. Le salicylate de sodium et l'acide acétyl salicylique se métabolisant également en acide salicylique, une lecture croisée entre ces substances et le méthyl salicylate a également été proposée par le déclarant.

Les profils physicochimiques de ces substances ne peuvent pas être considérés comme similaires, certaines propriétés étant proches (comme le  $\log K_{ow}$ ) alors que d'autres sont différentes (solubilité dans l'eau, pression de vapeur ou état physique).

Les données de toxicocinétique confirment que le méthyl salicylate, le salicylate de sodium et l'acide acétyl salicylique sont rapidement absorbés et métabolisés en acide salicylique après administration par voie orale chez le rat. De plus, le méthyl salicylate induit des concentrations plasmatiques en salicylate inférieures à celles produites après une exposition d'acide acétyl salicylique ou de salicylate de sodium. Des profils toxicologiques similaires ont été observés entre ces substances à partir des études de toxicité aiguë, de toxicité répétée, de génotoxicité et de toxicité sur le développement prénatal.

Il est à noter que lors de la métabolisation du méthyl salicylate en acide salicylique, il y a production de méthanol. Cependant, le profil toxicologique du méthanol est différent de celui du méthyl salicylate. Ainsi, même si l'implication du méthanol ne peut être totalement exclue, la structure « salicylate » de la molécule parent ou de l'acide salicylique en tant que métabolite semble être responsable de la toxicité liée à une exposition au méthyl salicylate.

A l'issue de son évaluation, l'ANSES juge que cette lecture croisée est pertinente pour la génotoxicité ainsi que pour la toxicité sur les fonctions de reproduction et le développement. Concernant les propriétés de perturbation endocrinienne, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la pertinence de l'approche par « lecture croisée ».

Concernant la reprotoxicité, le méthyl salicylate n'induit pas d'effet statistiquement significatif sur la fertilité dans des études réalisées sur une ou plusieurs générations chez le rat ou la souris. Certaines diminutions de l'indice de fertilité ou de l'indice d'accouplement sont notées dans plusieurs de ces études mais la pertinence de ces effets est difficile à juger au regard des limites méthodologiques des études. Des effets néfastes sur la progéniture sont observés : diminution de la taille des portées, de la survie post-natale ou du poids corporel. Cependant, le nombre de paramètres examinés étant très limité dans ces études, aucune conclusion ne peut être faite sur l'ensemble des altérations possibles de la fertilité et du développement péri et post-natal. Par ailleurs, aucune étude de fertilité de bonne qualité faite avec l'acide salicylique, le salicylate de sodium ou l'acide acétyl salicylique n'est disponible. Néanmoins, une prolongation de la durée de gestation a été rapportée avec ces trois substances, pouvant être expliqué par une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Des effets sur le développement, incluant des cas de morts *in utero* et des malformations, sont rapportés dans des études faites avec le méthyl salicylate, mais ces études étaient de faible qualité. Ces résultats sont étayés par les effets observés dans des études de toxicité prénatale réalisées avec l'acide salicylique, l'acide acétyl salicylique et le salicylate de sodium.

De nombreuses données humaines sont disponibles avec l'acide acétyl salicylique. Alors que la plupart des études ne montrent pas d'effet sur la gestation et le développement, certaines associations ont été suggérées entre la prise de cette substance et des saignements maternels au cours de la gestation ou lors de l'accouchement, des anomalies de l'hémostase chez les nouveau-nés, une prolongation de la durée de gestation et du travail, des retards de croissance intra-utérins, des mortalités *in utero* ou à la naissance et certaines malformations. Cependant, la plupart des études épidémiologiques présentent des biais liés à la méthode de recueil de données et à la présence de facteurs de confusion.

Concernant un potentiel effet perturbateur endocrinien, le méthyl salicylate ne présente pas d'activité œstrogénique *in vitro* ou *in vivo* alors que d'autres salicylates présentent divers types de résultats. Les potentiels effets œstrogéniques pourraient être reliés à une propriété spécifique de la molécule mère et non à l'acide salicylique en tant que métabolite commun. Une faible activité *in vitro* sur le récepteur ERR $\gamma$  (*Estrogen Related Receptor gamma*) a été notée avec le méthyl salicylate. L'ensemble de ces résultats serait en faveur d'une absence d'effet significatif sur la production ou le métabolisme œstrogénique. Cependant, considérant le rôle des œstrogènes dans le développement et la maturation des os, on ne peut totalement exclure l'hypothèse selon laquelle les effets osseux retrouvés avec le méthyl salicylate dans les études de toxicité répétée pourraient être liés à une inhibition de la voie œstrogénique.

Des données sur d'autres voies de perturbation endocrinienne sont disponibles concernant l'acide acétyl salicylique ou l'acide salicylique. Certaines publications suggèrent un effet anti-androgénique de l'acide acétyl salicylique chez l'homme avec l'apparition de cryptorchidie, chez le rat avec une diminution de la distance ano-génitale et *ex-vivo* avec une diminution de la testostérone.

Une diminution des hormones thyroïdiennes ( $T_3$ ,  $T_4$ , TSH) a également été rapportée avec l'acide acétyl salicylique chez l'Homme et chez le chien. Cet effet serait lié à un déplacement des hormones thyroïdiennes de leurs protéines de transport. Enfin, des effets sur la réponse au stress ont été trouvés chez l'Homme consistant en des modifications de l'hormone adrénocorticotrope ( $ACTH^{11}$ ), de la  $\beta$ -endorphine, du cortisol et de l'hormone de croissance dans le sérum.

### ■ Dangers et devenir dans l'environnement

Le devenir dans l'environnement et l'écotoxicité du méthyl salicylate ont été analysés sur la base des données disponibles dans le rapport de sécurité chimique (CSR, 2015) et d'une évaluation de la famille des dérivés benzyles dont fait partie le méthyl salicylate effectuée par l'agence de protection de l'environnement américaine (US-EPA, 2010). Les principaux éléments sont résumés ci-dessous.

Le méthyl salicylate est une substance soluble dans l'eau et volatile. Elle est considérée comme facilement biodégradable et non bioaccumulable dans les organismes vivants. Le potentiel d'adsorption du méthyl salicylate sur la matière organique est estimé faible. Cependant, du fait de ses propriétés surfactantes, le critère d'adsorption devrait être validé par un test normalisé. Les tests d'écotoxicité aiguë montrent une faible toxicité du méthyl salicylate sur les poissons, invertébrés aquatiques, algues et microorganismes de station d'épuration. La toxicité chronique sur algue révèle des effets à des concentrations inférieures à 1 mg/L, pouvant classer la substance H412 selon le règlement dit CLP.

Considérant l'ensemble de ces données, le méthyl salicylate ne remplit pas les critères de persistance, de bioaccumulation et de toxicité et par conséquent n'est pas considéré comme une substance PBT.

Selon les voies d'exposition, l'atmosphère, les compartiments aquatique et terrestre peuvent être des compartiments environnementaux cibles de cette substance. Aucune donnée de mesure du méthyl salicylate n'a été identifiée dans l'environnement. Seul l'acide salicylique est retrouvé dans les effluents de stations d'épuration et les cours d'eau.

Concernant le potentiel effet perturbateur endocrinien, des données sont disponibles chez le poisson uniquement pour l'acide salicylique et l'acide acétyl salicylique. Chez la truite, l'acide salicylique diminue l'induction du cortisol suite à un stress, associée à des effets sur l'expression des gènes codant pour des protéines de transport du cholestérol (StAR et PBR) ainsi que sur le récepteur des glucocorticoïdes au niveau cérébral, responsable de la régulation du cortisol. Quant à l'acide acétyl salicylique, il diminue aussi l'induction du cortisol chez le tilapia mais également l'induction de  $T_3$ . De plus l'acide acétyl salicylique induit une augmentation de la prolactine. Ainsi, la quantité de données disponibles pour le méthyl salicylate reste trop faible pour définir clairement un mode d'action de perturbation endocrinienne de cette substance sur les organismes environnementaux.

### 3.6. L'Iprodione (n° CAS 36734-19-7)

Le dossier de la substance active Iprodione, relatif au renouvellement d'approbation en tant que substance phytopharmaceutique selon le Règlement (CE) N°1107/2009, est en cours d'évaluation au niveau communautaire. La France, en tant qu'Etat membre Rapporteur, a transmis un projet de

<sup>11</sup> Adreno Cortico Tropic Hormone

rapport d'évaluation à la Commission européenne et à l'EFSA. Ce rapport est disponible publiquement sur le site de l'EFSA à l'adresse :  
<http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/151209>.

Les usages représentatifs revendiqués dans le cadre du dossier de renouvellement d'approbation de l'Iprodione sont un traitement fongicide sur la carotte, la laitue et les autres salades à la dose de 750 g de substance active par ha.

Le projet de rapport d'évaluation a mis en évidence les points critiques suivants :

- des propriétés identifiées de perturbateur endocrinien avec des effets sur les organes reproducteurs,
- un risque aigu pour le consommateur pour l'usage sur les salades (laitue et scarole) cultivées sous serres et l'usage sur la scarole cultivée en plein champ,
- un risque de contamination des eaux souterraines par l'un des métabolites de l'Iprodione,
- un risque à long terme pour les oiseaux,
- une proposition de classement en tant que substance cancérigène et reprotoxique de catégorie 2.

Compte tenu des points critiques identifiés, notamment sur les effets perturbateurs endocriniens, les conditions pour le renouvellement d'approbation de l'Iprodione ne sont pas remplies.

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

Au vu des résultats de l'expertise, portant sur les six substances chimiques inscrites au programme de travail de l'Anses pour 2015 dans le cadre de la SNPE, l'Agence émet les conclusions et recommandations suivantes:

##### **■ L'ATBC**

L'ATBC est une substance bien documentée pour laquelle de nombreuses études récentes et de bonne qualité sont disponibles et pour laquelle l'ensemble des données requises au titre du règlement REACH a été fourni.

Les données disponibles sur l'ATBC ne mettent pas en évidence d'effet reprotoxique, mutagène ou cancérigène. L'ATBC ne présente pas d'activité œstrogénique ou androgénique. Cependant, il existe des doutes concernant l'activation de la voie du récepteur PXR qui pourraient altérer le métabolisme des hormones stéroïdiennes. De plus, il n'y a pas d'étude pertinente concernant les effets de l'ATBC sur la fonction thyroïdienne. Aucun effet apical lié à une perturbation de l'un de ces deux modes d'actions endocrines n'a été identifié. Il n'existe cependant pas de modèle pertinent pour tester ces effets *in vitro* ou *in vivo*.

**L'ATBC est inscrite sur la liste des substances qui pourrait faire l'objet d'un contrôle de conformité (*compliance check* ou CCH) publiée par l'ECHA sur son site internet en décembre 2015.**

##### **■ Le TBC**

Le TBC est produit en tant que substitut au plastifiant DEHP dans la production de PVC pour des usages tels que les jouets entraînant des expositions de publics sensibles.

Le TBC est une substance très peu documentée. Afin de répondre à l'ensemble des données requises au titre du règlement REACH, une « lecture croisée » avec d'autres esters d'acide citrique (TEC, ATEC, ATEHC et l'ATBC) a été proposée par le déclarant.

L'approche par « lecture croisée » avec les données toxicologiques de l'ATBC pourrait être considérée comme acceptable si toutefois ces données de toxicocinétique étaient fournies et sous la condition que ces dernières confirment la transformation du TBC en un métabolite majeur urinaire commun avec l'ATBC. Ces données devraient également exclure la présence d'autres métabolites du TBC non communs avec l'ATBC qui pourraient entraîner des dangers supplémentaires non couverts par les données disponibles sur l'ATBC.

Ainsi, une « lecture croisée » avec l'ATBC pourrait être réalisée pour évaluer les effets suivants : mutagénicité, cancérogénicité, et toxicité pour la reproduction.

Pour les effets tels que l'irritation ou la sensibilisation, il n'existe pas de données sur le TBC et la méthode de « lecture croisée » avec l'ATBC n'est pas considérée acceptable car le TBC pourrait être plus réactif au niveau du site de contact. **Des études pourront être demandées dans le cadre d'un contrôle de conformité (compliance check ou CCH) pour la sensibilisation cutanée, l'irritation oculaire et cutanée.**

#### ■ Le BHT

Le BHT est une substance qui a de très nombreux usages. Il est utilisé en tant qu'antioxydant dans des produits utilisés pour l'alimentation animale et dans des denrées alimentaires destinées à l'Homme, comme additif alimentaire. Il est utilisé dans des cosmétiques et produits de soin et d'hygiène, dans des huiles végétales et animales et dans des savons. Il est aussi utilisé dans des médicaments, produits phytopharmaceutiques, parfums, cires, produits d'entretien, biocides (désinfectants), peintures, caoutchoucs et plastifiants. Il est utilisé comme lubrifiant. Il protège contre l'oxydation de matériaux pendant un stockage prolongé.

Un grand nombre d'études, anciennes pour la plupart, sur une ou plusieurs générations, chez la souris ou le rat, ne mettent pas en évidence une altération de la fertilité, même à des doses élevées.

Les études prénatales et postnatales disponibles et jugées peu fiables (études anciennes, études avec une faible puissance statistique, ...) montrent des altérations du comportement et des retards de croissance chez les rats et les souris. Le BHT traverse la paroi placentaire et est trouvé dans le lait maternel, ce qui soulève des inquiétudes sur le développement des jeunes rats.

A l'issue de l'analyse de l'ensemble des données sur le BHT, il n'est pas possible de conclure à l'existence éventuelle de propriétés de type perturbateur endocrinien du BHT. Des données *in vitro* limitées montrent des effets du BHT sur le récepteur œstrogénique et androgénique. Il n'y a pas de données d'études sur modèle animal *in vivo* permettant d'évaluer cet effet. La substance a, par ailleurs, des effets sur les glandes surrénales et sur la thyroïde. Les seuls éléments disponibles quant à un mode d'action (MoA) concernent la thyroïde, mais ce MoA nécessiterait d'être étayé par de nouvelles études. La signification biologique des effets sur les surrénales reste inexpliquée.

Du fait des nombreuses incertitudes concernant la toxicité reproductive, et la neurotoxicité pour les populations sensibles et des données disponibles, l'Anses a décidé de soumettre la substance au CoRAP en 2016. **Par conséquent, le BHT est proposé pour l'évaluation dans le cadre de REACH.**

### ▪ L'acide téréphtalique

Le TPA est une substance chimique bien documentée par de nombreuses études récentes et de bonne qualité et pour laquelle l'ensemble des données requises au titre du règlement REACH a été fourni par les déclarants.

La base de données du TPA ne met pas en évidence d'effet reprotoxique ou mutagénique.

S'agissant des effets reprotoxiques, le TPA n'est pas considéré comme toxique pour la reproduction et le développement, au regard des études disponibles.

Par ailleurs, sur la base des données disponibles, n'ont pas été mis en évidence de signaux d'alerte concernant un éventuel effet de perturbation endocrinienne de la substance.

Un effet cancérogène a été observé à fortes doses chez l'animal au niveau de la vessie dans plusieurs études. Cet effet a été relié à une irritation mécanique de la substance due à la formation de calculs associée une inflammation de l'épithélium vésicale chez le rat. Cependant, il est peu probable qu'une exposition à ces niveaux de dose soit observable chez l'être humain. De plus, il semblerait au regard de particularités anatomiques du tractus urinaire que l'Homme soit moins sensible à ces effets, on ne peut cependant écarter l'existence d'un autre mécanisme d'action.

Dans l'environnement, le TPA se biodégrade rapidement et présente un faible potentiel de bioaccumulation. La substance a une faible toxicité pour les organismes aquatiques. Aucune donnée de littérature n'indique que le TPA aurait un potentiel de perturbateur endocrinien sur les organismes environnementaux.

**En conclusion, l'Agence considère qu'en l'état actuel des connaissances, aucun élément en faveur d'une toxicité significative de la substance n'a été mis en évidence. Aucune donnée complémentaire n'est donc requise à ce stade.**

### ■ Le méthyl salicylate

Le méthyl salicylate est utilisé comme intermédiaire de synthèse et comme agent odorant dans les cosmétiques, les produits d'hygiène personnelle, les produits d'entretien, les produits d'assainissement de l'air, les biocides, les carburants, et les cires et vernis.

Pour pallier un manque de données sur le méthyl salicylate, une approche par « lecture croisée » a été proposée par le déclarant entre le méthyl salicylate et l'acide salicylique, le salicylate de sodium et l'acide acétyl salicylique. Cette méthode est considérée pertinente par l'Anses pour ce qui concerne la génotoxicité et la toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement sur la base des données toxicocinétiques et toxicologiques.

En ce qui concerne la reprotoxicité, les études ne permettent pas de conclure de façon définitive sur l'ensemble des effets sur la fertilité et le développement péri et post-natal. Des effets sur le développement, incluant des cas de morts *in utero* et des malformations, sont rapportés avec le méthyl salicylate dans des études de faible qualité. Ces résultats sont étayés par les effets observés dans des études de toxicité prénatale réalisées avec l'acide salicylique, l'acide acétyl salicylique et le salicylate de sodium.

En ce qui concerne les propriétés éventuelles de perturbateur endocrinien, le méthyl salicylate ne montre pas, dans des études mécanistiques, d'effet consécutif à une altération du taux en œstrogènes *in vitro* et *in vivo*. Cependant, une inhibition du taux en œstrogènes ne peut pas être complètement exclue du fait des effets osseux observés chez le rat après exposition au méthyl salicylate. Des effets potentiels sur d'autres voies de perturbation endocrinienne (fonction thyroïdienne, etc...) n'ont pas été investigués avec le méthyl salicylate. Néanmoins, des études suggèrent que d'autres salicylates, et en particulier l'acide acétyl salicylique pourraient avoir une activité sur les fonctions endocriniennes, avec des effets observés sur les taux plasmatiques en androgènes, en hormones thyroïdiennes ou en cortisol.

Dans l'environnement, le méthyl salicylate se biodégrade rapidement, présente un faible potentiel de bioaccumulation et sa toxicité aiguë pour les organismes aquatiques est faible. Son faible potentiel d'adsorption sur la matière organique nécessite d'être confirmé par des données expérimentales selon les documents guides européens du fait de ses propriétés tensioactives. Concernant un effet perturbateur endocrinien, les données de la littérature disponibles chez le poisson exposé à l'acide salicylique et l'acide acétyl salicylique révèlent un potentiel effet sur la stéroïdogénèse. Cependant, les données ne sont pas suffisantes pour permettre de définir un mode d'action clair de perturbation endocrinienne du méthyl salicylate sur les organismes environnementaux.

**En conclusion, l'Anses considère que des informations complémentaires sont nécessaires pour clarifier certains effets observés avec le méthyl salicylate ou ses analogues. Ces demandes ont été envoyées à l'ECHA et devront être discutées au niveau communautaire.**

#### ▪ L'Iprodione

Le dossier de la substance active Iprodione, relatif au renouvellement d'approbation en tant que substance phytopharmaceutique selon le Règlement (CE) N°1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, est en cours d'évaluation au niveau Européen. La France, en tant qu'Etat membre Rapporteur, a transmis un projet de rapport d'évaluation à la Commission et à l'EFSA. Ce rapport est disponible publiquement sur le site de l'EFSA à l'adresse <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/151209>.

Les usages représentatifs revendiqués dans le cadre du dossier de renouvellement d'approbation de l'Iprodione sont un traitement fongicide sur la carotte et la laitue à la dose de 750 g de substance active par ha.

Compte tenu des points critiques identifiés, notamment sur les effets perturbateurs endocriniens, les conditions pour le renouvellement d'approbation de l'Iprodione ne sont pas remplies.

La période de consultation publique organisée par l'EFSA sur ce projet de rapport d'évaluation s'est terminée le 8 février 2016. L'EFSA devrait rendre ses conclusions dans le courant du deuxième semestre 2016. La Commission européenne doit statuer sur le renouvellement ou non de l'approbation de la substance, dans un délai de 6 mois à compter de la disponibilité des conclusions de l'EFSA.

En conclusion, à la suite des travaux d'expertise, l'Anses procèdera à l'instruction d'un dossier d'évaluation du BHT en 2016. L'Agence suivra le processus d'évaluation au niveau communautaire européen du méthyl salicylate et de l'Iprodione. L'ATBC et le TBC quant à eux vont faire l'objet d'un contrôle de conformité du dossier par l'ECHA au regard des prérequis de REACH (CCH). Enfin, en l'état actuel des connaissances, aucun élément en faveur d'une toxicité

de l'acide téréphtalique n'a été mis en évidence. Aucune donnée complémentaire n'est donc requise à ce stade pour cette substance.

S'agissant plus spécifiquement des effets potentiels PE : parmi les six substances évaluées en 2015 dans le cadre de la SNPE, seul l'iprodione est identifié comme PE, au vu des critères définis par défaut de classification prévus dans le cadre du Règlement (CE) N°1107/2009, ce qui conduit à une proposition de non ré-approbation de la substance. S'agissant du TBC et BHT, des études et informations complémentaires sont nécessaires. S'agissant de l'acide téréphtalique, les données ne sont pas jugées préoccupantes pour les effets PE sur la base des informations disponibles. Ces conclusions pourraient néanmoins être revues en fonction des critères de classification qui doivent être proposés par la Commission européenne et la publication de nouvelles études.

**La Directrice générale suppléante**

**Caroline GARDETTE**

#### **MOTS-CLES**

TBC, ATBC, Méthyl salicylate, REACH, Perturbateur endocrinien, RMOA