

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 5 octobre 2020

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à l'évaluation du produit de réaction entre le molybdate d'ammonium et un
C₁₂-C₂₄ amine diéthoxylée (1:5-1:3)
(n°EC 412-780-3, n°CAS 1380226-46-9)

dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH

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

Avant l'entrée en vigueur du Règlement REACH n° 1907/2006, les entreprises notifiaient les nouvelles substances chimiques au titre de la directive 67/548/CEE, dénommée Notification de substances nouvelles (NONS). Les notifications au titre de la directive 67/548 / CEE ont été considérées comme des enregistrements au titre du Règlement REACH n° 1907/2006. L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a commencé à mettre à disposition les informations de ces notifications à partir de mai 2012. Ces substances peuvent être incorporées au plan d'action continu communautaire (CoRAP) et être évaluées par les Etats membres de l'Union européenne et des pays de l'Espace économique européen (à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein) dans le but de clarifier la ou les préoccupation(s) initiale(s) émanant de la fabrication et/ou l'utilisation de ces substances et qui pourraient représenter un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement.

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

A l'issue des 12 mois d'évaluation par l'Etat membre évaluateur, des informations supplémentaires peuvent être demandées aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour clarifier un danger suspecté. Dans ce cas, un projet de décision est discuté au sein du Comité des Etats-membres (CEM) de l'ECHA. Alternativement, il peut être conclu qu'aucune autre donnée n'est nécessaire pour clarifier la préoccupation initiale. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Il peut alors être accompagné ou suivi d'une analyse des meilleures options de mesures de gestion réglementaires (RMOA) à mettre en œuvre le cas échéant.

Cet avis porte sur le produit de réaction de Molybdate d'ammonium et C₁₂-C₂₄- amine diéthoxylée (1:5-1:3) (n°EC 412-780-3, n°CAS 1380226-46-9), connu aussi sous le nom commercial d'Additiv 104 (nom utilisé dans cet avis) qui est une substance transitoire (NONs) notifiée pour la première fois en Allemagne (le 27 octobre 1993) avant d'être notifiée en France. En juillet 2008, des informations ont été demandées aux industriels dans la cadre de la Directive 67/548/CEE (numéro de notification 93-01-299) par la France (BERPC¹) à savoir :

- test OCDE 476 - Essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères,
- test OCDE 106 d'adsorption / désorption,
- essais OCDE 308 -Transformation aérobie et anaérobie dans les sédiments aquatiques et
- essai OCDE 305 - Bioaccumulation chez le poisson.

En 2010, les industriels ont mis à jour leur dossier d'enregistrement avec des justifications de non soumission concernant les demandes faites en vue de clarifier les propriétés PBT (persistance, bioaccumulation, toxicité) /vPvB (très persistante, très bioaccumulative) de la substance et leur capacité d'adsorption/désorption: les tests 106, 305, 308 n'avaient pas été fournis. Concernant l'étude OCDE 476, un résumé a été fourni qui n'a pas permis, à l'époque, de statuer sur le caractère mutagène de la substance.

Suite à cette mise à jour, l'ECHA a sollicité l'autorité compétente française le 15 avril 2011 pour réaliser une évaluation de la mise à jour du dossier d'enregistrement. En septembre 2011, l'autorité compétente française a adressé ses conclusions d'évaluation à l'ECHA, suggérant de demander au déclarant les informations suivantes : le rapport d'étude complet de l'essai OCDE 476 et la réalisation des essais OCDE 305 et 308.

Le dossier a été soumis aux dispositions transitoires de l'article 135, paragraphe 2, du règlement Reach. Par conséquent, les informations demandées au titre de la directive 67/548 / CEE ont été considérées comme une décision adoptée conformément à l'article 52 du règlement Reach. La substance a été incorporée au CoRAP et conformément à l'article 52 de Reach, l'autorité compétente française a été invitée à effectuer une évaluation de la substance en prenant en compte la mise à jour du dossier d'enregistrement de Mai 2013, sur la base d'une préoccupation

¹ Le Bureau d'évaluation des risques des produits et agents chimiques était un pôle d'expertise scientifique des dangers et des risques des agents chimiques pour l'homme et l'environnement. Il était chargé des évaluations réglementaires dans la cadre de la Directive 67/548/ CEE.² Substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques.

concernant les propriétés PBT/vPvB. L'objet de cet avis est de rendre compte des conclusions de cette évaluation.

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) ».

Une équipe projet composée d'agents de l'ANSES a pris en charge l'évaluation de cette substance. Les travaux ont fait l'objet de présentations et de discussions tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, devant le Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP). Ils ont aussi été présentés devant le groupe d'experts européen PBT du 28-29 Mai 2014, qui a proposé d'approfondir l'évaluation des propriétés PBT de l'Additiv 104.

A l'issue de l'évaluation, un nouveau projet de décision a été adressé aux industriels le 9 Septembre 2016. Les données reçues le 27 Mai 2018 ont été évaluées lors d'une nouvelle phase d'évaluation à l'issue de laquelle un document de conclusion a été rédigé. Les conclusions de l'évaluation ont été présentées au CES REACH-CLP le 17 janvier 2019 et le 19 février 2019 et au groupe européen PBT pendant une phase de consultation écrite d'un mois entre le 4 janvier et le 4 février 2019.

La conclusion de ces travaux a été adoptée par le CES REACH-CLP le 02 Avril 2019. Ces conclusions s'appuient sur les données présentes dans le dossier d'enregistrement daté du 27 Mai 2018. Toutes les mises à jours effectuées par les déclarants postérieures à cette date, et qui pourraient suivre un certain nombre des recommandations émises dans le présent avis n'ont pas été prises en compte.

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>.

3. ANALYSE

▪ Identité de la substance

L'Additiv 104 est un mélange complexe de molécules de trois familles de substances différentes de par leur fonctionnalité chimique. Etant donné la complexité du mélange, l'industriel a proposé une composition potentielle de l'Additiv 104 sur la base des analyses physico-chimiques. En 2014,

8 structures ont été proposées. Un affinement de la composition a été effectué à l'issue d'une étude d'hydrolyse. Les 2 compositions proposées sont proches en termes de proportion des familles chimiques présentes mais différentes notamment pour les structures contenant du molybdate. Les différentes analyses ne permettant pas de statuer de manière définitive sur la composition de la substance.

Tableau 1 : Identité et caractéristiques de l'Additiv 104

Identité de la substance	
Nom	Produit de réaction du molybdate d'ammonium et un C ₁₂ -C ₂₄ amine diéthoxylée
N° EC	412-780-3
N° CAS	1380226-46-9
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	042-004-00-5
Masse molaire	>473.0 - <1782.0 g/mol

▪ **Classification de l'Additiv 104 selon le règlement (CE) n°1272/2008**

L'Additiv 104 présente une classification harmonisée européenne, il est listé dans l'annexe VI du règlement (CE) n°1272/2008 dit règlement CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Cette classification est la suivante :

- Skin Irrit. 2 - H315 : Provoque une irritation cutanée
- Skin Sens. 1 - H317 : Peut provoquer une allergie cutanée
- Aquatic Chronic 2, H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

▪ **Propriétés physico-chimiques et risques physiques**

L'Additiv 104 est un liquide visqueux de couleur rouge foncé. Il est peu soluble dans l'eau et présente un coefficient de partage octanol/eau élevé. Il n'est ni explosif, ni inflammable, ni comburant.

▪ Dangers et devenir pour l'environnement

L'objectif de l'évaluation des dangers et du devenir dans l'environnement de cette substance était de déterminer si les données disponibles permettaient de conclure sur ses propriétés PBT ou s'il était nécessaire d'acquérir des données supplémentaires.

PBT (persistance, bioaccumulation, toxicité)

L'Additiv 104 contient une huile elle-même UVCB². Cette huile fait partie des substances d'origine pétrolière pour lesquelles un dispositif spécifique d'évaluation est en cours d'élaboration. Cette composante de l'Additiv 104 n'a donc pas été évaluée ici.

Dans la mise à jour de 2014, des données analytiques supplémentaires sur l'Additiv 104 ont apporté de nouvelles informations sur l'identité de la substance. Une nouvelle série d'analyses avait ainsi permis à l'industriel de proposer des structures chimiques qui pourraient constituer l'Additiv 104 ; l'évaluation PBT avait donc été complétée par l'industriel sur la base de ces nouvelles données.

Deux études expérimentales indiquent que l'Additiv 104 n'est pas facilement biodégradable. Des données de biodégradation et de modèles liant la structure d'une molécule à son activité (QSARs) permettent de conclure qu'un des constituants n'est pas persistant. Aucune donnée expérimentale n'est disponible sur les autres constituants proposés par l'industriel, et les QSARs indiquent que ces constituants ne seraient pas facilement biodégradables. Cependant, certains constituants n'entrent pas dans le domaine d'applicabilité des QSARs, en raison de leur masse moléculaire élevée et de la présence de molybdène. En l'absence d'information supplémentaire, l'Additiv 104 est considéré comme potentiellement persistant / très persistant (P/vP) sur la base de ces données de détection.

Pour le critère de bioaccumulation (B) aucune donnée expérimentale n'est disponible. Les données de modélisation structure activité indiquent que les constituants proposés par l'industriel ne remplissent pas le critère de bioaccumulation. Cependant ces constituants n'entrent pas dans le domaine d'applicabilité de ces modèles, en raison de leur masse moléculaire élevée et de la présence de molybdène. Ces informations sont jugées insuffisantes pour conclure sur le critère B.

Pour le critère de toxicité (T), seule des données de toxicité aiguë sont présentées dans le dossier et ne permettent pas de se prononcer sur ce critère.

Des données de la littérature indiquent que les constituants contenant du molybdène peuvent s'hydrolyser en oxyde de molybdène et une substance organique, plus facile à évaluer. Pour vérifier cette hypothèse, une décision (SEV-412-780-3-1) a été adressée au déclarant de la substance en septembre 2016 afin de demander une nouvelle étude d'hydrolyse. L'étude d'hydrolyse a été fournie en mai 2018. Dans le cadre de cette étude, une nouvelle analyse de l'identité aboutit à des propositions de structures constituant l'Additiv 104 en partie différentes de celles proposées en 2014, soulignant la difficulté de l'évaluation des substances UVCB². Cette étude montre une hydrolyse limitée et de nombreuses difficultés techniques pour suivre les

² Substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques.

constituants de l'Additiv 104. L'ampleur des difficultés techniques observées dans l'étude d'hydrolyse remettent sérieusement en cause la faisabilité des autres tests qui pourraient permettre de statuer sur les critères PBT de la substance. Par ailleurs, les modèles ne permettent pas de prédire le comportement de la plupart des constituants de l'Additiv 104. Il est également difficile d'isoler les constituants en quantité suffisante pour les évaluer séparément.

Le règlement Reach indique que l'industriel peut considérer sa substance comme PBT/vPvB pour éviter des faire des études supplémentaires, si les émissions sont strictement contrôlées. Si l'Additiv 104 présente des usages dispersifs, il serait nécessaire d'approfondir les investigations sur les potentiels propriétés PBT/vPvB de la substance. Actuellement, l'ensemble des informations sur les usages est revendiqué comme étant confidentiel par le déclarant.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise menée sur l'additiv 104, se basant sur son dossier d'enregistrement daté du 27 Mai 2018, les conclusions et recommandations de l'Anses sont les suivantes :

Concernant les propriétés PBT/vPvB, l'ANSES conclut que, sur la base des informations disponibles, la substance est potentiellement persistante/très persistante (P/vP) et aucune conclusion ne peut être établie quant aux critères réglementaires de bioaccumulation (B) et de toxicité (T), malgré une toxicité observée sur les algues. A cet égard, l'ANSES rappelle au déclarant ses obligations quant à la clarification des propriétés PBT/vPvB de sa substance tel que décrit à l'article 1.3 du règlement Reach.

Concernant les substances UVCB³, l'Anses souligne la difficulté d'évaluer leurs dangers lorsque les informations disponibles sur leur composition finale sont très limitées. En effet, les substances UVCB peuvent contenir un grand nombre de composants peu ou mal caractérisés, et la variabilité de la composition entre les lots de la même substance peut être importante. Face à ces difficultés, les Etats Membres et l'ECHA devraient définir, puis encadrer les informations minimales requises devant être fournies par les industriels concernant la composition de ces substances, ces informations pouvant porter sur les substances ou les composants de départ et le processus, si la formule finale n'est pas directement accessible. Il apparaît nécessaire de définir une méthodologie permettant de maîtriser les incertitudes spécifiques à la définition de ces substances, en assurant une représentativité suffisante des éléments de dossier et d'essais qui démontrent leur sécurité d'emploi vis-à-vis à la fois de l'Homme et de l'environnement. A défaut, de telles substances pourraient être mises sur le marché, alors que les éléments de preuve associés ont trait à des formulations substantiellement différentes.

En l'absence d'une telle méthodologie, l'Anses retient de maintenir en l'état l'évaluation de l'Additiv 104. Des approches appropriées devraient être développées dans le cadre de regroupement de substances aux propriétés ou aux difficultés similaires. L'évaluation de l'Additiv 104 pourrait

³ Substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques.

ensuite reprendre en prenant en compte les avancées méthodologiques dans ces domaines. Par ailleurs, l'Anses appelle à de discussions plus globales entre les Etats Membres afin de définir la gestion des dangers potentiel pour l'environnement et la santé humaine des certaines substances chimiques complexes tenant compte des incertitudes sur leur composition.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Reach, CoRAP,

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 SPÉCIALISÉS

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par les CES suivants :

- **CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (seconde mandature, du 1^{er} janvier 2013 au 31 août 2017)**

Président

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

Vice-présidente

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

Membres

Mme Geneviève BAUMONT – Experte - IRSN. *Jusqu'au 26 octobre 2015.*

M. Dominique BICOUT – Chercheur - Ingénieur de recherche – EPSP.

M. Jean-Marc BRIGNON – Ingénieur - INERIS

M. Philippe BRONSART – Inspecteur de sûreté nucléaire- ASN. *Jusqu'au 26 octobre 2015.*

Mme Annie COURSIMAULT – Laboratoire central Préfecture de police. *Jusqu'au 1^{er} juillet 2014.*

M. Jean-François CERTIN - Responsable de laboratoire - Ingénieur-conseil CARSAT – Retraité.

M. Franck-Olivier DENAYER – Doyen de la Faculté Ingénierie et Management de la Santé – Maître de conférences en Toxicologie et Ecotoxicologie - Université de Lille Droit et Santé.

Mme Laurence DURUPT – Ingénieur, Chef de la section analyse de l'air, Pôle Environnement - LCPP. *A partir du 1^{er} juillet 2014.*

M. Laurent GERBAUD – Chef de Service - CHU de Clermont-Ferrand.

Mme Claire HABERT – Responsable de la Cellule de Toxicologie Industrielle et Environnementale – SNCF.

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

Mme Sophie LANGOUET – Directrice de Recherche - INSERM.

Mme Annabel MAISON – Expert assistance conseil risques chimiques - INRS. *Jusqu'au 6 avril 2016.*

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

Mme Katrin MILLOCK – Professeur associé à Paris School of Economics - CNRS. *Jusqu'au 1^{er} janvier 2016.*

M. Christian MOUGIN – Directeur de Recherche - INRA.

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

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

Mme Sophie ROBERT – Expert assistance conseil risques chimiques et toxicologiques - INRS.

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

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

M. Jean-Christophe VERGNAUD – Directeur de Recherche – CNRS.

■ **CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (2017-2020).**

Président

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie.

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie.

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Agents de l'Unité REACH-CLP (Direction des Produits Règlementés) jusqu'en septembre 2014 puis de l'Unité d'Evaluation des Substances Chimiques (Direction de l'Evaluation des Risques).

Contribution scientifique

Agents de l'Unité Evaluation Ecotoxicologie Environnement Biocides REACH (Direction de l'Evaluation des Produits Règlementés) et agents de l'Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Règlementés (Direction de l'Evaluation des Produits Règlementés).

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

AUDITIONS DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Audition ayant eu lieu le 25 novembre 2013 dans les locaux de l'Anses – Maisons-Alfort

BP Global Product Stewardship