

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 02 février 2023

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relative à l'analyse de l'article de Fouyet *et al.* (2022) mis en avant par des acteurs économiques pour rejeter une règle de classification proposée par la Commission Européenne

L'Anses a été saisie le 6 juillet 2022 par la direction générale du travail (DGT) et la direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour la réalisation de l'appui scientifique et technique suivant : analyse de l'article de Fouyet *et al.* (2022) soumis par des acteurs économiques aux ministères de tutelles de l'Anses comme élément permettant de motiver le rejet d'une règle de classification proposée par la Commission Européenne pour les substances complexes.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Les huiles essentielles peuvent présenter des compositions très complexes et ont donc vocation à relever, dans le cadre du Règlement REACH, de la catégorie des substances dites « UVCB¹ » (substances de composition variable ou inconnue, produits de réaction complexe et matériaux biologiques). Pour ce type de substances complexes (récemment regroupées sous le terme de MOCS² - signifiant substance de plus d'un constituant), comme pour les autres types de substances, le Règlement 1272/2008 (CLP) relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges s'applique, ainsi que les règles de définition de la classe de danger pour des mélanges. En particulier, lorsqu'un UVCB contient un constituant (ou une somme de constituants) présentant des dangers couverts par

¹ *Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction Products and Biological Materials*

² *More than One Constituent Substance*

ce règlement au-dessus des seuils de classification, l'UVCB doit relever de la classification du constituant, même si des données sur le mélange ne montrent pas d'effet. Ceci est en particulier justifié par le manque de sensibilité des méthodes de tests en toxicologie et écotoxicologie faisant appel à des durées d'expositions courtes en regard de l'identification d'effets à long terme et permet, par ailleurs, de limiter le recours à des tests impliquant des animaux. Cette dernière raison étant par ailleurs un des objectifs majeurs du Règlement REACH. Ce point, très clairement expliqué dans le règlement CLP a été réexpliqué dans un document produit par la Commission Européenne en novembre 2020³.

Pour sa part, des acteurs de l'économie des huiles essentielles (HE) souhaitent démontrer que cette règle ne devrait pas s'appliquer aux huiles essentielles notamment pour l'identification des propriétés de perturbation endocrinienne (PE).

Cette problématique apparaît dans un contexte réglementaire en évolution avec l'intégration en cours des critères d'identification des propriétés de PE dans le règlement CLP en se basant sur la définition de l'OMS et la perspective d'évolutions ultérieures du règlement REACH.

Une étude co-financée par le laboratoire Léa Nature est rapportée dans l'article suivant : « *Evaluation of Placental Toxicity of Five Essential Oils and Their Potential Endocrine-Disrupting Effects* » (Fouyet *et al.* 2022).

Dans ce contexte, le 6 juillet 2022, la direction générale du travail (DGT) et la direction générale de la prévention des risques (DGPR) ont saisi l'Anses afin d'analyser cet article et également d'explicitier le terme de « modulateur endocrinien » mentionné dans cet article.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

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'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH CLP) (Annexe 1). L'Anses a fait une analyse critique de cet article et a fait valider son analyse par le CES REACH CLP. En particulier, deux membres du CES REACH ont rapporté leur analyse en amont de la rédaction de cette note.

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 "Thought starter for discussion on the application of mixture rules for substances containing more than one constituent (including impurities) and potential impacts for REACH dossier evaluation process" discussed at 37th Meeting of Competent Authorities for REACH and CLP, Open session, 17-18 November 2020 CA/74/2020.

3. ANALYSE DE L'ARTICLE

Dans l'analyse de l'article, l'expertise s'est penchée sur différents éléments, tels que restitués par la publication, pour examiner la cohérence et la robustesse des conclusions au vu du protocole expérimental, de sa mise en œuvre et de l'analyse des résultats au regard d'autres données disponibles dans la littérature. L'expertise discute également le concept proposé de « modulateur endocrinien ».

1) Un modèle cellulaire peu commun et un protocole en cours de développement qui limitent la portée des conclusions en l'absence de validation et de comparaisons approfondies :

Le modèle expérimental utilisé (*hPlacentox assay*), est un protocole de test en cours de développement pour l'étude des effets de perturbation endocrinienne. Cette lignée cellulaire a bien été sélectionnée par la plateforme PEPPER⁴ (Grignard *et al.*, 2022), comme étant d'intérêt pour la caractérisation de substances au titre de la classe de danger PE, mais ce modèle est encore en cours de validation comme test de niveau 2 (au sens du modèle conceptuel de l'OCDE selon les termes du document guide 150). De ce fait, les garanties quant à des paramètres essentiels tels que sa reproductibilité, sa sensibilité, sa spécificité et son domaine d'applicabilité ne sont pas encore établies. Tant que le modèle n'est pas validé, il faut alors démontrer la robustesse du modèle pour pouvoir prétendre à la robustesse des résultats obtenus et des conclusions qui en découlent.

Compte tenu de cet état de développement en cours, il eut été utile de comparer les résultats obtenus sur la sécrétion de certaines hormones avec des résultats existants. Or, l'article ne traduit pas l'existence de recherche bibliographique permettant de contextualiser les résultats obtenus avec des résultats préexistants sur les constituants principaux par exemple.

Concernant plus spécifiquement la lignée utilisée, JEG-3, la représentativité, sensibilité, stabilité et autres caractéristiques de la lignée cellulaire utilisée (American Type Culture Collection (ATCC HTB-36)) ne sont pas connues. La lignée JEG-3 est issue de métastases d'un choriocarcinome avec passages sur poche jugale de hamster (Kohler and Bridson, 1971) conduisant à des modifications de régulation génique par rapport aux cellules trophoblastiques *in vivo*. La seule comparaison effectuée avec d'autres modèles existants montre des résultats contradictoires : « *The results we obtained with tea tree EO (no alteration of estradiol release) appear in contradiction with previous in vitro studies that demonstrated estrogenic effects of tea tree EO in MCF-7 human breast cells* ». Pour étayer les résultats de l'étude, il aurait fallu tester plusieurs lignées. Par ailleurs, il eut été intéressant de discuter les résultats obtenus entre eux afin de comprendre si ceux-ci peuvent revêtir une signification biologique.

2) Des défauts méthodologiques ou de traçabilité pour des paramètres expérimentaux importants :

- aucune variabilité n'est indiquée pour les contrôles sur les paramètres testés (sécrétion d'h-hCG, de hPL, d'estradiol et de progestérone) à part pour la viabilité cellulaire et l'activation de P2X7 ;

⁴ Plateforme Public-privé sur la pré-validation des méthodes d'essai sur les Perturbateurs EndocRiniens

- la puissance statistique utilisée varie selon les expériences. Il est étonnant de noter que pour plusieurs expériences, l'effet du diethylstilbestrol (DES), utilisé comme contrôle positif sur la sécrétion d'h-hCG et hPL, n'est statistiquement significatif qu'à $p < 0,1$. Ceci montre que le système pourrait être assez peu sensible. Avant de tirer des conclusions fortes, il eut été intéressant de discuter la variabilité de réponse obtenue avec ce contrôle positif entre ces expériences indépendantes (figure 4 versus 5 par exemple). Par ailleurs, dans la figure 5(d), l'induction de la sécrétion de h-hCG par le DES est rapportée statistiquement significative à $p < 0,01$ alors que celle induite par le benzyl salicylate, apparemment plus forte, n'est statistiquement significative qu'à $p < 0,1$. Ceci suggère de possibles erreurs de rapportage des données. Pour une analyse précise de l'article, l'Anses recommande d'avoir accès aux données brutes de ces expériences.

- les valeurs des hormones en ng/nmol/mUI pour x cellules (par exemple 1000) auraient été utiles pour comparaison avec les données publiées de la littérature ;

- aucune indication du nombre de répliquats n'est donnée pour ces contrôles. Par ailleurs, la notion de « *means of at least three independent experiments* » n'est pas détaillée, en particulier à quel niveau ces expériences sont indépendantes (même lignée mais traitement différent, ou lignées différentes ?) ;

- enfin, certaines substances analysées sont présentes dans les huiles essentielles à des teneurs largement inférieures à 80%, sans information supplémentaire sur les autres composants. Ceci induit de grandes incertitudes sur l'extrapolation directe entre les observations des propriétés de danger sur le composant principal versus l'huile essentielle. Par exemple le salicylate de benzyle est présent à seulement 2,16% dans l'huile essentielle de ylang-ylang. Il apparaît alors assez logique que les résultats obtenus avec le composant principal diffèrent de ceux obtenus avec l'HE. C'est pourtant dans ce cas que les résultats obtenus avec le composant « principal » sont les plus similaires avec l'HE. Ceci questionne sur la pertinence du modèle utilisé pour étudier le phénomène d'additivité des substances.

3) Une interprétation des résultats au-delà de leur poids de preuve issu de l'expérience :

Il est attendu qu'un mélange de 100 à 150 composants ne donne pas de résultats similaires par rapport au composant « principal » lorsque celui-ci est présent entre 2% et 56%. En absence de connaissance de la composition chimique du mélange aucune conclusion ne peut être établie quant à un effet différent entre composant « principal » et l'HE.

En revanche, les différences de résultats observées entre des HE renfermant un composant « principal » à hauteur de 95% et ce même composant méritent d'être investiguées. Ainsi l'HE d'orange composée de 95,18% de limonène, influence de manière différente les sécrétions d'hormones testées que son composant principal. L'HE d'orange n'induit pas de sécrétion d'estradiol aux deux faibles concentrations alors que le limonène produit une diminution de 50% de la production de cette hormone par rapport au contrôle statistiquement significative ($p < 0,05$). Une augmentation de la sécrétion d'estradiol statistiquement significative est observée à la plus forte concentration ($0,17 \times 10^{-1}$ %) de HE d'orange alors que le limonène n'est pas inducteur. Il est donc discutable de conclure sur la base de ces résultats que le « *Limonene induced an antiestrogenic effect, contrary to orange EO that induced an estrogenic effect* », ces effets étant variables selon la dose testée. Ni l'HE d'orange ni le limonène n'induisent d'effet statistiquement significatif ($p < 0,05$) sur la sécrétion de progestérone, l'h-hCG et l'hPL, sauf pour la plus forte concentration d'EO d'orange testée qui induit une sécrétion d'h-hCG statistiquement significative ($p < 0,1$).

Par ailleurs, si on compare avec les données de la littérature, cinq HE ont été testées sur la lignée trophoblastique BeWo en co-culture avec la lignée H295R (cellules surrénaliennes productrices d'androgènes qui augmentent la sécrétion d'hormones stéroïdes des cellules BeWo). Ce système cellulaire très sensible montre une sécrétion d'hormones stéroïdes pour deux HE et aucune induction d'hormones pour les trois autres dont l'HE orange (0.00005% et 0.0001%) (Yancu et Sanderson, 2019). Ce résultat contradictoire n'a pas été discuté.

La gaulthérie, composée de 94,56% de salicylate de méthyle, et ce dernier n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur la sécrétion de progestérone, d'estradiol et d'hPL. L'HE de gaulthérie entraîne des augmentations doses-dépendantes et statistiquement significative à forte dose ($p < 0,05$) de sécrétion h-hCG. Alors que le salicylate de méthyle n'entraîne aucune modulation de sécrétion hormonale par rapport au contrôle. Il apparaît donc erroné de conclure que le « *methyl salicylate induced an antiprogestational effect, opposite to wintergreen EO, which induced a progestational effect* ».

Une analyse plus nuancée des résultats obtenus, discutant de la variabilité du modèle aurait amélioré l'intérêt de cette publication.

4) Une conclusion surprenante quant à l'exclusion du danger PE (tant sur HE que sur composant) compte tenu de la base expérimentale :

Cet article rapporte que toutes les huiles essentielles testées ou leur composant « principal » modifient la sécrétion d'au moins une hormone placentaire majeure. Aussi, la conclusion émise qui exclut que ces substances soient des perturbateurs endocriniens ne paraît pas fondée.

En effet, par une telle conclusion, les auteurs de l'article postulent que l'absence d'activation du récepteur P2X7 est suffisante pour exclure le caractère PE des substances testées : « *P2X7 receptor activation would be a common cellular mechanism of toxicity for EDCs in placenta [19,20]* ». Il est noté tout d'abord que la formulation est prudente (« *would be* » et non pas affirmative), ce qui est en écart avec une conclusion ferme sur le caractère PE. De plus, cette affirmation n'a pas de solidité scientifique suffisante pour les raisons ci-après :

- Les deux références indiquées (19 et 20) sont deux articles issus de la même équipe qui observe qu'une dizaine de PE (tous avec un noyau phénolique) augmente l'activation de P2X7 des cellules JEG-3. Ceci n'autorise évidemment pas une généralisation à tous les PE. Là encore, pour pouvoir affirmer que ce récepteur est le marqueur d'un effet apical induit par un mécanisme PE, il eut fallu l'étayer par de la littérature, voire des expériences complémentaires simples comme l'utilisation de cellules *knock-out* pour P2X7. De plus, les résultats concernant l'utilisation du *brilliant blue* comme agent inhibiteur de l'activation de P2X7 par des PE (Fouyet *et al.*, 2022) sont très discutables car le *brilliant blue* est utilisé à la concentration de 25 μM alors que la valeur de l'EC50 est de 10 nM (Jiang *et al.*, 2000).

- Le récepteur P2X7, est un récepteur ubiquitaire dont l'activateur biologique est une des purines ou un dérivé de l'ATP et non une hormone. L'activation du récepteur P2X7, un canal ionique hétérotrimérique, par l'ATP extracellulaire induit une cytolyse et un processus apoptotique mais participe aussi au contrôle de la prolifération cellulaire (Gusic *et al.*, 2021; Illes *et al.*, 2021). Ce récepteur est exprimé dans de nombreux tissus et est impliqué dans de nombreuses voies de signalisation, dont celles relatives à l'inflammation mais aussi dans la prolifération, la sécrétion des cytokines, l'activation protéases, la phagocytose, l'autophagie, l'apoptose... (Fodor *et al.*, 2020; Mishra *et al.*, 2021; Martin *et al.*, 2019; Adinolfi *et al.*, 2018).

- Enfin, s'il est compréhensible au vu du contexte de cette étude qui s'intéresse à l'utilisation d'HE pendant la grossesse, qu'un indicateur (l'activation du récepteur P2X7) présenté par les

auteurs comme étant impliqué dans des effets placentaires soit retenu, ce choix n'en fait pas un marqueur exclusif de la caractérisation du danger de PE au sens de la définition de l'OMS ; en effet, celle-ci s'intéresse à la réponse de l'organisme entier, et ne se résume pas à l'état d'activation d'un récepteur.

De plus, il est intéressant de noter que cette protéine, qui joue un rôle dans l'inflammation, elle-même impliquée dans les phénomènes d'allergie, n'est en réalité activée ni par les HE ni par les substances testées. Alors que, par exemple, le terpinéol a des effets allergisants connus et est banni des jouets. Les résultats obtenus dans l'article questionnent la sensibilité de ce récepteur comme marqueur d'effet néfaste au vu de cette incohérence.

5) Une notion de modulateur endocrinien introduite par les auteurs :

Enfin, les auteurs proposent de classer les HE et leur composant « principal » comme des « modulateurs endocriniens ». Cette terminologie apparaît nouvelle et non définie.

Dans la mesure où l'existence d'une activité endocrinienne est l'une des conditions pour remplir la définition de l'OMS, et sans que cela ne constitue une présomption de la classification *in fine*, l'identification des substances présentant une telle activité endocrinienne est un filtre - parmi d'autres - pour identifier des substances d'intérêt en vue de leur appliquer une démarche de priorisation des substances à propos desquelles poursuivre les investigations concernant la perturbation endocrinienne. Une approche de ce type a été suivie par l'Anses dans son avis d'avril 2021 relatif à « l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle ». La notion de substance présentant une activité endocrinienne (*Endocrine active substances*) avait également été développée dans un avis de l'EFSA (EFSA, 2013).

Pour autant, l'Anses avait également, dans son avis de 2021 portant sur l'« Élaboration d'une méthodologie d'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques », proposé différentes catégories de perturbateurs endocriniens en fonction du poids des données et preuves scientifiques disponibles par rapport à la caractérisation du danger, au sens de la définition de l'OMS et au vu de l'ensemble des critères.

Aussi, il est à craindre que l'introduction d'une notion de « modulateur endocrinien » entretiendrait la confusion avec la classe de danger « perturbateur endocrinien », sans apporter de concept nouveau par rapport aux mécanismes d'identification et de priorisation des substances d'intérêt.

4. CONCLUSION DE L'AGENCE

De sa pratique en matière d'évaluation des dangers de substances seules ou en mélange et de l'analyse de l'article, l'Anses tire les conclusions ci-après :

- Il est depuis longtemps connu qu'un mélange peut ne pas avoir le même effet qu'un de ses composants majeurs ou majoritaire ; par conséquent il n'est pas étonnant d'observer, dans l'article relatant l'étude menée, que l'effet d'une huile essentielle (un mélange allant jusqu'à 150 substances) soit différent de celui de son constituant « principal »⁵. Néanmoins, l'article ne permet pas d'étayer une conclusion sur la

⁵ Au sens de l'article

manière de rendre compte des interactions (effet antagoniste / neutre / additif / synergique) entre les constituants des HE pour différentes classes d'effets, et plus particulièrement pour la classe de danger PE. A titre d'illustration, sur la base des seuls effets observables de l'étude, ces derniers apparaissent plus similaires pour une HE et son constituant à 2% que pour une HE et son constituant à 95%. Or, l'absence de prise d'information sur les constituants additionnels, rend impossible toute tentative de d'interprétation des résultats obtenus.

- L'utilisation d'un protocole expérimental récent, et en cours de validation, n'apporte pas à lui seul la robustesse scientifique suffisante aux résultats de l'étude menée. Il est aussi surprenant que les analyses statistiques concluent à des différences avec une valeur de $p < 0.1$ ce qui aboutit à surévaluer le nombre de résultats différents de ceux du contrôle. Quelle que soit la problématique biologique étudiée (de la génotoxicité, phénomène simple étudiant l'interaction d'une substance avec l'ADN à des phénomènes bien plus complexes tels que la perturbation endocrinienne), il est impossible de dresser des conclusions sur la base d'un essai unique réalisé sur une seule lignée cellulaire.
- Les résultats ne sont pas mis en regard de résultats existants, ce qui ne permet pas de conforter les résultats de ce modèle en cours de mise au point. Par ailleurs, même au sein du modèle, les résultats ne sont pas discutés entre eux pour évaluer leur pertinence biologique. A ce stade, l'Anses considère que les conclusions doivent donc être considérées comme des hypothèses de travail et non des comme des acquis.
- Pour différentes raisons détaillées ci-dessus, le raisonnement pour exclure que le caractère PE, au sens de la définition de l'OMS, tant des huiles étudiées que de leur composant « principal » respectif ne semble aucunement justifié.
- L'Anses estime que la notion, évoquée mais non définie, de « modulateur endocrinien » n'apporte pas de nouveauté par rapport à la notion de substance ayant une activité endocrinienne utile dans une étape de tri et de priorisation (EFSA 2013, Anses 2021), et ne peut que générer de la confusion par rapport à un critère de classement au regard du danger (Anses, 2021).

L'enjeu du règlement CLP est de proposer des règles à la fois simples, protectrices, qui permettent de classer un très grand nombre de mélanges et en optimisant le recours à l'expérimentation animale. Par ailleurs, par analogie avec les classes de danger CMR⁶, la règle des mélanges permet de pallier les limites de l'expérimentation animale. Si cette dernière reste actuellement le modèle privilégié pour prédire la toxicité pour l'Homme, elle possède une sensibilité limitée pour détecter certains effets en raison d'un nombre d'animaux faible et d'une durée d'expérimentation limitée au regard des effets chroniques. Par conséquent, il n'apparaîtrait pas proportionné, tant pour le secteur des huiles essentielles que pour les mélanges complexes en général, de tester chacun des mélanges.

Ainsi, après analyse, l'Anses considère que cet article ne constitue pas un fondement solide qui permettrait de remettre en cause la méthodologie actuellement utilisée pour classer les

⁶ Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques

mélanges incluant les huiles essentielles et ce pour les raisons qui sont développées ci-dessus. Alors qu'il semble conclure sur le caractère PE de cinq huiles essentielles et de leur constituant « principal », sa limitation à observer des variations hormonales et l'activation d'un marqueur moléculaire ne permet au principal qu'une comparaison dans le contexte d'un essai *in vitro*, i.e. sans intégrer la réponse à un échelon global des organes ou de l'organisme.

Cette comparaison n'est pas dénuée d'intérêt et gagne à être creusée en la mettant en regard avec d'autres résultats publiés dans la littérature scientifique, notamment dans la perspective de la poursuite de la validation de ce protocole de niveau 2 pour la caractérisation du danger PE. L'Anses souligne que la complexité des mécanismes impliqués appelle plus vraisemblablement la mise au point d'une batterie de tests que celle d'un test isolé.

Enfin, l'Anses rappelle que ses avis précédents ont toujours recommandé l'accélération des développements de méthodes expérimentales à la fois sensibles, spécifiques et répétitives, pour permettre une priorisation au plus tôt des substances au regard de cette classe de danger PE qui vient d'être inscrite dans la dernière évolution du règlement CLP.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Huiles essentielles, perturbation endocrinienne, Règlement CLP

BIBLIOGRAPHIE

Adinolfi, E. *et al.* (2018) The P2X7 receptor: A main player in inflammation. *Biochem. Pharmacol.*, **151**, 234–244.

Anses (2021). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. (saisine 2019-SA-0179). Maisons-Alfort : Anses, 27 p.

Anses (2021). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration d'une méthodologie d'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques. Contribution à la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019-2022. (saisine 2019-SA-0179). Maisons-Alfort: Anses, 60 p.

EFSA (2013). Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA Journal*, **11(3)**:3132

Fodor, P. *et al.* (2020) Inflammation The role of ATP in pre-eclampsia. *Microcirculation*, **27**, e12585.

Fouyet, S. *et al.* (2022) Pregnant Women and Endocrine Disruptors: Role of P2X7 Receptor and Mitochondrial Alterations in Placental Cell Disorders. *Cells*, **11**, 495.

Grignard, E. *et al.* (2022) Regulatory Testing for Endocrine Disruptors; Need for Validated Methods and Integrated Approaches. *Front. Toxicol.*, **3**, 821736.

Gusic, M. *et al.* (2021) Dissecting activation steps in P2X7 receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **569**, 112–117.

Illes, P. *et al.* (2021) Update of P2X receptor properties and their pharmacology: IUPHAR Review 30. *Br. J. Pharmacol.*, **178**, 489–514.

Jiang, L.-H. *et al.* (2000) Brilliant Blue G Selectively Blocks ATP-Gated Rat P2X7 Receptors. *Mol. Pharmacol.*, **58**, 82–88.

Kohler, P.O. and Bridson, W. (1971) Isolation of Hormone-Producing Clonal Lines of Human Choriocarcinoma1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **32**, 683–687.

Martin, E. *et al.* (2019) Le récepteur P2X7, une nouvelle cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences*, **35**, 97–99.

Mishra, Abtar *et al.* (2021) P2X7 receptor in multifaceted cellular signalling and its relevance as a potential therapeutic target in different diseases. *Eur. J. Pharmacol.*, **906**, 174235.

Yancu, D. and Sanderson, T. (2019) Essential oils disrupt steroidogenesis in a feto-placental co-culture model. *Reprod. Toxicol.*, **90**, 33–43.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Note d'appui scientifique et technique relative à l'analyse de l'article de Fouyet et al. (2022) mis en avant par des acteurs économiques pour rejeter une règle de classification proposée par la Commission Européenne. (saisine 2022-AST-0135). Maisons-Alfort : Anses, 12 p.

ANNEXE 1 : PRESENTATION 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'EXPERT SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets de la présente note, ont été réalisés avec le soutien de deux experts du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH CLP ; *quatrième mandature, du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2023*)

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

M. Gwenaël CORBEL – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : synthèse et caractérisations de matériaux inorganiques et nano-matériaux.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

M. Bernard SALLES – Professeur émérite de Université de Toulouse - Compétences : Toxicologie générale, toxicologie et pharmacologie moléculaire, cancérogenèse, nanotoxicologie, modèles cellulaires.

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique et contribution scientifique

Mme Johanna BERNERON – cheffe de projet scientifique – Unité REACH, CLP, PE

Mme Sandrine CHARLES – cheffe de projet scientifique – Unité REACH, CLP, PE

Mme Cécile MICHEL – Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE.

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR – Anses