

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 juin 2025

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 2024-2025 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH : « sel tétrasodique de l'acide N-N-diacétique glutamique (GLDA-Na4) » (n° CE 257-573-7 ; n° CAS 51981-21-6) » et « 2,4,6-tribromophénol » (n° CE 204-278-6 – n° CAS 118-79-6) »

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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

¹ CoRAP: Community Rolling Action Plan.

² Pour le plan triennal 2024-2026 : https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/corap_update_2024-2026_en.pdf/b0e44cd2-7abe-a148-97c6-a2042ded32bb?t=1702448784436

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

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

- a) des informations supplémentaires peuvent être demandées aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour lever un doute sur un danger suspecté. Dans ce cas, un projet de décision est discuté au sein du Comité des États Membres (CEM) de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ;
- b) il peut être conclu qu'aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Une analyse des options de gestion réglementaires à mettre en œuvre accompagne les conclusions.

Sur proposition de l'Anses, une liste annuelle de substances à évaluer est définie en concertation avec la DGPR. L'Anses met en œuvre pour cela le programme de travail validé en application du protocole d'accord entre les ministères chargés de l'environnement (via la DGPR) et du travail (via la DGT) et l'agence. Les substances sont ensuite proposées à l'ECHA pour inclusion au CoRAP. Cette inclusion est validée par le Comité des États Membres.

Le CoRAP incluait en 2024 deux substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses.

Les substances « sel tétrasodique de l'acide *N*-Ndiacétique glutamique (ou GLDA-Na₄) (n° CE 257-573-7 ; n° CAS 51981-21-6) » et « 2,4,6-tribromophénol (n° CE 204-278-6 ; n° CAS 118-79-6) » ont été initialement inscrites au CoRAP sur la base des préoccupations suivantes :

Substance	Préoccupations initiales
sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (ou GLDA-Na ₄)	Cancérigène suspecté Exposition des travailleurs Usages consommateurs Exposition de l'environnement Usages dispersifs Tonnage important
2,4,6-tribromophénol	Toxicité répétée suspectée Reprotoxique suspecté Possible perturbateur endocrinien pour la santé humaine Possible perturbateur endocrinien pour l'environnement Persistant, mobile, toxique suspecté Très persistant, très mobile suspecté Exposition de l'environnement

Ces substances sont enregistrées auprès de l'ECHA dans le cadre de l'application du règlement REACH, ce qui signifie que des industriels ont déposé des dossiers d'enregistrement contenant les données requises en fonction du tonnage auquel la substance est produite ou importée sur le marché européen.

Le présent avis annuel a pour objet de résumer les principales étapes de l'analyse de ces deux substances évaluées par l'Anses en 2024-2025 et les décisions ou conclusions issues de ces expertises.

Cependant, en accord avec la procédure de l'Anses concernant l'évaluation des substances dans le cadre Règlement REACH, lorsqu'une substance est conclue, elle fait l'objet d'un avis dédié. Or, comme aucune nouvelle information ne sera demandée pour la substance GLDA Na4, cette substance va être conclue directement. Ainsi, l'évaluation détaillée du GLDA NA4 faisant déjà l'objet d'un avis dédié à sa conclusion, les détails de cette évaluation ne seront pas présentés dans le présent avis, mais dans l'avis dédié à la substance et dont la référence est mentionnée (Saisine n° 2024-REACH-0186).

C'est pourquoi seul le résumé de l'évaluation en cours du 2,4,6-tribromophénol sera abordé dans le présent avis.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ Organisation générale

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

L'Anses a confié l'instruction de cette expertise au Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP). Les travaux d'expertise ont été présentés au CES REACH-CLP entre juin 2024 et novembre 2024. Concernant le volet perturbation endocrinienne, l'analyse des données concernant la substance « 2,4,6-tribromophénol (n° CE 204-278-6 ; n° CAS 118-79-6) » a été réalisée avec l'appui du groupe de travail (GT) « perturbateurs endocriniens » (« GT PE »). Les travaux ont été présentés et discutés au GT PE le 31 mai 2024 et le 13 septembre 2024.

Cet avis a été adopté par le CES REACH-CLP le 28 avril 2025.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr>.

■ Démarche suivie pour les travaux d'expertise

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

Afin de recueillir des contributions d'experts sur les questions d'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne (PE) et de persistance, mobilité et toxicité (PMT) de la substance « 2,4,6-tribromophénol (n° CE 204-278-6 ; n° CAS 118-79-6) », les travaux ont été présentés au groupe européen d'experts sur les perturbateurs endocriniens (ED Expert Group) le 2 octobre 2024. Pour cette même substance, les travaux ont été présentés au groupe européen d'experts sur les substances PBT (PBT Expert Group) du 24 septembre 2024.

Sur la base des travaux validés par le CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) émet l'avis suivant.

3. ANALYSE DES SUBSTANCES

3.1. Sel tétrasodique de l'acide *N-N*-diacétique glutamique (ou GLDA-Na4) (n° CE 257-573-7 ; n° CAS 51981-21-6)

L'évaluation de la substance étant maintenant conclue, elle fait l'objet d'un avis dédié « Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation du sel tétrasodique de l'acide *N-N*-diacétique glutamique (GLDA-Na4) (n° CE 257-573-7 ; n° CAS 51981-21-6) dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH » auquel il convient de se référer pour connaître les détails de cette évaluation (Saisine 2025-REACH-0186).

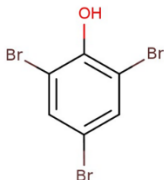
3.2. 2,4,6-tribromophénol (n° CE 204-278-6 – n° CAS 118-79-6)

■ Identité et usages de la substance

La substance « 2,4,6-tribromophénol » est une substance mono-constituant. La substance est un solide, soluble dans l'eau. Elle est ininflammable, non comburante et non explosive.

Tableau 2 : Identité et caractéristiques

Nom	2,4,6-tribromophénol
N° EC	204-278-6
N° CAS	118-79-6

Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	C ₆ H ₃ Br ₃ O
Formule structurale	
Masse molaire	330.80 g/mol
Synonymes	2,4,6-TBP TBP Tribromophenol FR-613

Cette substance a été évaluée une première fois par la Norvège en 2012, quand la substance disposait de dossiers d'enregistrement. Lors de cette première évaluation une demande d'étude additionnelle pour clarifier le critère de persistance avait été initiée. L'évaluation s'est toutefois terminée en décembre 2015, sans que l'étude ne soit conduite, suite à l'arrêt par les industriels de la commercialisation de la substance et donc au retrait des dossiers d'enregistrement de la substance. Dans le document de conclusion rédigé par la Norvège, il a été recommandé que, si la substance était enregistrée à nouveau, les autorités devraient considérer une reprise de l'évaluation de la substance afin d'obtenir les informations nécessaires pour clarifier les préoccupations liées à cette substance. Ainsi, en 2018, la substance a de nouveau été enregistrée par de nouveaux déclarants. La Norvège ne pouvant pas reprendre l'évaluation la France s'est donc proposée pour conduire l'évaluation de cette substance, qui a de nouveau été inscrite au CoRAP en 2023.

La substance n'est pas produite en Europe. Lors de sa seconde inscription au CoRAP en 2023, les données disponibles concernant son enregistrement dit « complet » (*full registration*) sur la période allant de 2018 à aujourd'hui indiquaient que la substance était importée à hauteur de 100 à 1000 tonnes par an. Une mise à jour récente (septembre 2024) du dossier d'enregistrement du déclarant principal a permis d'identifier que, pour ce type de soumission, la substance n'avait pas été importée sur la période de 2019 à 2023 (0 tonne par an). Les données pour 2024 et 2025 ne sont pas encore disponibles.

La substance est également importée dans l'espace économique européen en tant qu' « intermédiaire » (*transported isolated intermediate-TII*) à hauteur de 10 à 100 tonnes par an. C'est cet autre type d'enregistrement qui justifie la poursuite de l'évaluation de la substance.

La substance est un agent de terminaison des polymères. Elle est principalement utilisée comme retardateur de flamme dans les thermoplastiques et les résines époxy. La substance en tant que retardateur de flamme bromé est incluse dans la « *Regulatory strategy for flame retardants* » (2023)³ et dans l'« *Investigation report on aromatic brominated flame retardants* »

³ <https://echa.europa.eu/documents/10162/b0efae0e-70dc-1331-e6c6-adf46b95dbcb>, consulté le 09/04/2025

(2024)⁴. Ces travaux préparatoires de l'ECHA visent à développer un projet de restriction pour ce groupe de substances. Une exposition potentielle dans l'environnement est possible lorsque la substance est relarguée du polymère.

■ **Classification selon le règlement (CE) n°1272/2008**

La substance 2,4,6-tribromophénol n'a pas de classification harmonisée. En revanche, certains déclarants ont proposé les notifications de classifications suivantes :

- Acute Tox. 3 (H301) : Toxique en cas d'ingestion
- Acute Tox. 4 (H302) : Nocif en cas d'ingestion
- Skin Irrit. 2 (H315) : Provoque une irritation cutanée
- Skin Sens. 1 (H317) : Peut provoquer une allergie cutanée
- Eye Irrit. 2 (H319) : Provoque une sévère irritation des yeux
- STOT SE 2 (H371) : Risque présumé d'effets graves pour le système nerveux
- STOT SE 3 (H335) : Peut irriter les voies respiratoires
- STOT RE 2 (H373) : Risque présumé d'effets graves pour les organes (foie, reins) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- Repr. 2 (H361) : substance susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus
- Aquatic Acute 1 (H400) : Très toxique pour les organismes aquatiques
- Aquatic Chronic 1 (H410) : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
- Aquatic Chronic 2 (H411) : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

■ **Dangers pour l'Homme**

La substance « 2,4,6-tribromophénol » a été initialement inscrite au CoRAP sur la base d'une préoccupation de possibles effets de perturbation endocrinienne, de reprotoxicité et de toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition répétée.

Dans un rapport d'évaluation des besoins réglementaires (ARN⁵) publié par l'ECHA en 2021⁶, 32 retardateurs de flamme bromés, dont le 2,4,6-tribromophénol, ont été regroupés selon leur similarité structurale. Toutes les substances de ce groupe peuvent potentiellement relarguer l'ion bromure *in vivo*. Sur la base d'un avis récent du comité d'évaluation des risques (CER)

⁴https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/rest_aromatic_brominated_flame_retardants_investigation_report_en.pdf/fe02b4cb-4603-8189-dab6-9975f16b509e?t=1734506465364, consulté le 09/04/2025

⁵ Assessment of regulatory needs

⁶ <https://echa.europa.eu/documents/10162/c9bf18a3-efad-e67b-fee1-fc40129d7923> consulté le 24/03/2025

de l'ECHA⁷, on peut attribuer au bromure d'ammonium des effets néfastes sur la fonction de reproduction et la fertilité, le développement et via la lactation permettant de classer cette substance Repr. 1B, H360FD et Lact., H362. Dans ce même avis, le CER a conclu qu'une classification STOT SE 3, H336 (effets narcotiques) et STOT RE 1, H372 (système nerveux) pour le bromure d'ammonium était justifié. Enfin, le CER a conclu que les effets néfastes du bromure d'ammonium sont causés par l'ion bromure. Pour le 2,4,6-tribromophénol, les modèles prédictifs de dégradation biotique et de dégradation abiotique (EAWAG, Catalogic) montrent qu'une débromation pourrait être possible. Dans l'environnement, les données de la littérature indiquent que certaines conditions particulières (irradiation UV, milieux basiques, présence de bactéries spécifiques) rendent possible un relargage de l'ion bromure. Chez l'homme, des mécanismes *in vivo* permettant une déshalogénation (enzymes DEHAL ou DIO2) ont aussi été identifiés mais n'ont pas été testés pour cette substance. La conduite d'études *in vitro* pourrait confirmer une débromation du 2,4,6-tribromophénol et le mécanisme de formation de l'ion bromure.

Perturbation endocrinienne pour l'Homme

Concernant les modalités œstrogénique (E), androgénique (A) et stéroïdogène (S), les données sont insuffisantes pour permettre une conclusion sur le caractère PE de la substance. Des données additionnelles pourraient être obtenues par une étude de toxicité pour la reproduction mais la justification d'une telle étude devra tenir compte de la proportionnalité de la demande en raison du faible tonnage de la substance.

Concernant la modalité thyroïdienne, une revue de la littérature a mis en évidence une activité endocrinienne *in vitro* et *in vivo* du 2,4,6-tribromophénol (inhibition de l'activité des désiodases et sulfotransférases, altération de la liaison aux récepteurs à la transthyréline (TTR) et aux récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR), modification de l'expression des gènes impliqués dans le fonctionnement de la thyroïde et diminution des niveaux d'hormones T3 et T4). Cependant, les données disponibles pour le 2,4,6-tribromophénol ne permettent pas de mettre en évidence un effet néfaste avéré sur la thyroïde puisque les études clés n'ont pas suffisamment investigué la fonction thyroïdienne. Des modifications histologiques de la glande thyroïde suite à une exposition répétée et certains paramètres sensibles (poids corporel et neurotoxicité) viennent cependant appuyer cette préoccupation. En conclusion, les données confirment la préoccupation de perturbation endocrinienne en lien avec la modalité thyroïdienne, mais ne permettent pas d'identifier le 2,4,6-tribromophénol comme étant un PE pour l'Homme.

Un avis récent du CER portant sur différents sels de bromure⁸ a également permis de conclure que la thyroïde était un organe cible de ces derniers et qu'une classification STOT RE 2, H372 (thyroïde) était pertinente. Cette conclusion est fondée sur les données animales disponibles pour ces substances montrant des effets néfastes sur les taux des hormones thyroïdiennes qui sont appuyés par des données histopathologiques et des effets sur le poids de la thyroïde. Comme il a déjà été mentionné, des incertitudes subsistent quant au relargage d'ion bromure par la substance. Par conséquent, des données additionnelles seraient nécessaires pour

⁷ <https://echa.europa.eu/documents/10162/61e8d5d7-2ebd-fd02-a9c5-89671c2aef3b>, consulté le 24/03/2025

⁸ <https://echa.europa.eu/documents/10162/a67bb7cc-66d0-a540-f8a6-fa6ebfb3fe49>, consulté le 24/03/2025

conclure sur des effets néfastes lié à une perturbation endocrinienne du 2,4,6-tribromophénol pour l'Homme.

Reprotoxicité

Des effets néfastes significatifs sur la fertilité et le développement sont observés dans une étude LD OCDE 422, étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement. Dans cette étude, les rats mâles et femelles de la descendance des groupes traités à la plus forte dose (1000 mg/kg pc/jour) avaient un poids de naissance et une viabilité à l'âge de 4 jours significativement réduits par rapport aux contrôles. A cette dose, on note également la perte complète d'une des portées. De plus, des malformations sont identifiées à 100 et 300 mg/kg pc/jour (anus non perforé, absence de queue ou queue rudimentaire, anomalies de l'origine de l'artère sous-clavière droite). A 1000 mg/kg pc/j, le poids corporel des femelles traitées était diminué pendant la gestation et la lactation. Le gain de poids était diminué uniquement pendant la gestation. Des altérations histologiques de l'estomac et une augmentation du poids relatif du rein sont également observés à cette concentration. Il n'a pas été rapporté d'autre effet de toxicité générale chez les femelles. Les effets néfastes observés sur le développement de la descendance pourraient justifier de proposer une classification de la substance comme toxique pour la reproduction catégorie 1B selon le Règlement CLP n°1272/2008. Après analyse de la littérature, des études *in vitro* montrent également des effets sur le développement embryonnaire (différenciation altérée, inhibition) et sur la composition protéique du placenta. De plus, une étude *in vivo* sur le développement, par inhalation chez le rat, rapporte des effets sur le poids corporel et la viabilité des petits, des malformations squelettiques, un retard de développement et des effets neurotoxiques. Cependant, cette étude présente de nombreuses limites telles que la voie d'exposition choisie (inhalation, corps entier), l'absence des concentrations mesurées ou encore un manque d'information sur les effets cliniques chez les mères. **Ainsi, la possibilité d'une classification du 2,4,6-tribromophénol pour la toxicité de la reproduction mériterait d'être approfondie, notamment dans le cadre d'un dossier de classification harmonisée.**

Toxicité spécifique pour certains organes cibles suite à une exposition répétée

Une altération des fonctions rénales (dès 50 mg/kg pc/jour) et hépatiques (hypertrophie hépatocellulaire chez un mâle traité sur cinq à 150 mg/kg pc/jour) est observée chez le rat dans une étude LD OCDE 407 (toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs). À ces doses, aucune toxicité générale n'est rapportée. L'incidence et la sévérité des effets observés sur le rein (augmentation du poids relatif du rein) et le foie (augmentation de l'incidence des nécroses hépatiques et augmentation des poids absolu et relatif) varient de façon dose-dépendante et chez les deux sexes. À la plus forte dose (1000 mg/kg pc/jour), les animaux ont une apparence émaciée et prostrés. Dans l'étude LD OCDE 422, les effets sur les poids du foie et du rein sont retrouvés à la dose de 1000 mg/kg pc/jour mais sans atteinte histologique ni signes cliniques sévères. Les effets observés indiquent une préoccupation pour cette classe de danger STOT RE (risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée). La possibilité d'une classification du 2,4,6-tribromophénol comme toxique après exposition répétée mériterait d'être étudiée davantage dans le cadre d'un dossier de classification harmonisée. Il faut néanmoins rappeler

que cette classe de danger n'est pas prioritaire (art. 36 du règlement (CE) No 1272/2008) si la nécessité d'une telle action au niveau communautaire n'est pas démontrée.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

La substance « 2,4,6-tribromophénol » a été initialement inscrite au CoRAP sur la base des préoccupations de potentielles propriétés PMT (persistante, mobile et toxique), vPvM (très persistante, très mobile) et PE (perturbation endocrinienne) pour l'environnement.

Persistance, mobilité, toxicité

Les études de dégradation biotique et abiotique, appuyées par les données prédictives (QSAR), indiquent une préoccupation de persistance de la substance dans l'environnement. Les tests de simulation de dégradation dans les sols ont été analysés par l'Anses afin de tenir compte des résidus non-extractibles dans le calcul des temps de demi-vie de dégradation. Les températures ont également été corrigées pour correspondre à la température environnementale moyenne en Europe (12°C) selon les recommandations du guide R.11⁹. Dans certaines conditions, et en considérant ces paramètres, les résultats indiquent que **la substance pourrait être considérée comme persistante voire très persistante**. Cependant, ces études de simulation comportent de nombreuses limites, impliquant des incertitudes sur les résultats obtenus. Des données additionnelles sont dès lors nécessaires afin de conclure de façon claire sur le critère de persistance tel que défini par l'Annexe XIII du règlement REACH.

Par ailleurs, les données sur la substance concernant la mobilité se limitent à une valeur prédictive du coefficient de partage carbone organique/eau (Log K_{oc} = 2.9). Sur la base de cette prédiction, la substance pourrait remplir le critère de mobilité selon l'Annexe I partie 4.4.2.1.2 du règlement CLP¹⁰ (Log K_{oc} <3). Un test d'adsorption/désorption (LD OCDE 106) permettant de calculer le K_{oc} est disponible pour cette substance. Ce test est considéré non-conclusif puisqu'il a été réalisé à des valeurs de pH inférieures à la constante de dissociation de la substance (K_a) et a fait abstraction du caractère ionisable de la substance. En effet, le 2,4,6-tribromophénol possède un pK_a de 6.08 et est donc susceptible de se dissocier en formes anioniques davantage mobiles à des pH environnementaux supérieurs à cette valeur de pK_a. **Un test d'adsorption/désorption représentatif des propriétés physico-chimiques de la substance serait nécessaire afin de conclure sur le critère de mobilité.**

Les données sur la substance concernant l'écotoxicité fournissent des indications d'une toxicité aiguë et chronique pour les espèces aquatiques. Toutefois, les données disponibles ne remplissent pas le critère de toxicité tel que défini par l'annexe XIII du règlement REACH. Une étude LD OCDE 234 a également été demandée par l'ECHA en juin 2024 suite à une

⁹ Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB assessment Version 4.0 December 2023

¹⁰ https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2023/707/oj/eng, consulté le 26/03/2025

évaluation de la complétude du dossier (CCH-D-2114686029-39-01/F¹¹). Les données concernant l'écotoxicité de la substance seront réévaluées suite à la réception de cette étude. Sur la base des données pour la santé humaine disponibles, le critère de toxicité serait atteint pour le 2,4,6-tribromophénol avec une classification « Toxique pour la reproduction ». Les données de toxicité humaine peuvent en effet être utilisées afin de répondre au critère « T » dans le cadre d'une évaluation PMT.

En l'absence de données concluantes pour les critères P (persistance) et M (mobilité), il a été décidé de demander des données additionnelles concernant la mobilité. Si les résultats s'avèrent concluants, des informations supplémentaires pourraient être nécessaires afin de conclure sur le critère P.

Perturbation endocrinienne pour les espèces de l'environnement

Concernant les modalités EAS, une étude LD OCDE 234 (essai de développement sexuel des poissons) a été demandée par l'ECHA pour la complétude du dossier. Cette étude, lorsqu'elle sera disponible, pourra apporter des éléments de conclusion sur le caractère PE de la substance.

Concernant la modalité T, et comme présenté précédemment, les données *in vitro* et *in vivo* mettent en évidence une activité endocrinienne. En comparaison avec les données disponibles chez les rongeurs, il est à noter que les variations des niveaux d'hormones thyroïdiennes changent selon les espèces et les périodes d'expositions (diminution chez les rongeurs prépubères, augmentation chez les poissons adultes). Les données sur les effets néfastes sont toutefois insuffisantes afin de conclure sur le caractère PE de la substance : des modifications histologiques de la glande thyroïde sont rapportées dans une étude et une augmentation du taux de malformations avec un retard de croissance des embryons sont observés dans une seconde étude. La préoccupation est bien fondée mais des données additionnelles sont nécessaires afin d'apporter une conclusion. Il est proposé, dans un premier temps, d'attendre les résultats de l'étude LD OCDE 234. Les données concernant la perturbation endocrinienne pour les espèces de l'environnement seront réévaluées suite à la réception de cette étude.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'Anses portant sur l'évaluation sous REACH de deux substances chimiques inscrites au programme de travail pour 2024, l'Agence émet les conclusions suivantes :

a/ Concernant la substance « sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique » ou GLDA-Na₄, la préoccupation initiale – à savoir une suspicion de cancérogénicité - qui avait motivé l'inscription de la substance à l'évaluation n'est pas confirmée. Le document de conclusion préparé par l'Anses listant les conclusions et incertitudes rémanentes a été rédigé

¹¹ <https://echa.europa.eu/documents/10162/b3d987bc-a481-ff49-64a9-5b4886153399>, consulté le 26/03/2025

en ce sens et sera ensuite transmis à l'ECHA. Le document de conclusion rédigé par l'Anses sera ensuite rendu public sur le site de l'ECHA¹².

b/ Concernant la substance 2,4,6-tribromophénol, et à l'issue de la période d'évaluation réglementaire :

- l'agence conclut que la substance pourrait remplir les critères CLP pour la toxicité de la reproduction (pour le développement) : l'élaboration et la soumission à l'ECHA d'un dossier de classification harmonisée est à prioriser dans la programmation des travaux futurs ;
- il n'est pas possible de conclure sur les propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine et l'environnement et sur les propriétés PMT/vPvM potentielles de la substance. Des informations supplémentaires seraient nécessaires et des travaux sont en cours. Ainsi, dans l'attente de l'étude selon la ligne directrice OCDE 234 (analyse du développement sexuel des poissons) requise par l'ECHA au titre de la complétude du dossier d'enregistrement, l'agence recommande la conduite d'une seule étude additionnelle selon la ligne directrice OCDE 106 visant à clarifier le caractère mobile/très mobile de la substance. Cette demande a été formalisée dans un projet de décision soumis le 17 mars 2025 à l'ECHA, et qui va être examiné par le Comité des Etats Membres (CEM).

Pr Benoit Vallet

¹² <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e18973b37b>

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, GLDA-Na4, 2,4,6-tribromophénol, cancérogénicité, perturbations endocrinienne, numéro CE 257-573-7 ; numéro CE 204-278-6 ;

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). 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 2022-2023 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH : « sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na4) (n° CE 257-573-7 ; n° CAS 51981-21-6) » et « 2,4,6-tribromophénol (n° CE 204-278-6 – n° CAS 118-79-6) ». (Saisine n° 2025-REACH-0046). Maisons-Alfort : Anses, 19 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

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

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*quatrième mandature, du 1^{er} janvier 2021 au 31 août 2024*)

Président

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

Vice-président

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS.

Membres

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

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

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

M. Gwenaél CORBEL – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : chimie des matériaux inorganiques, microparticules et nanoparticules.

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

M. Franck-Olivier DENAYER – Maître de conférences (Université de Lille) - Compétences : écotoxicologie, toxicologie, évaluation des risques sanitaires et environnementaux, perturbateurs 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 – Pharmacien toxicologue - 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 de recherche toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

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

M. Bernard SALLES – Professeur émérite de l'Université de Toulouse, - Compétences : toxicologie, environnement et santé, cancérogenèse, NAMs.

Mme Paule VASSEUR – Professeure de toxicologie émérite de l'Université de Lorraine, chercheur toxicologue écotoxicologue - Compétences : toxicologie, santé publique, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

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

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*cinquième mandature, du 1^{er} septembre 2024 au 31 août 2028*)

Président

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

Vice-présidents

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS.

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

Membres

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

M. Fabien BRETTE – Chargé de recherche (Inserm, Université de Montpellier, CNRS) – Compétences : physiologie cardiovasculaire, modèles *in vitro* et *in vivo*, écotoxicologie, environnement.

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

M. Sébastien ELIS – Directeur de recherche (INRAE, Centre Val de Loire, Nouzilly) – Compétences : biologie de la reproduction (ovaires, ovocytes, métabolisme lipidique, bisphénols, reproduction femelle, PFAS).

M. Benjamin EVEN – Maître de conférences (Université Paris Est - Créteil UPEC) – Compétences : vieillissement, toxicologie, signalisation cellulaire et moléculaire.

M. Pascal FROMENT – Directeur de recherche (INRAE, Centre Val de Loire, Nouzilly) – Compétences : biologie de la reproduction (gonades, fonction testiculaire, perturbateurs endocriniens, modèle aviaire, rongeur, humain).

Mme Aurore GELY-PERNOT – Maître de conférences (EHESP-IRSET, Rennes) – Compétences : biologie de la reproduction, pesticides, toxicologie, santé environnement, perturbateurs endocriniens.

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

Mme Aurélie GOUTTE – Maître de conférences (Ecole Pratique des Hautes Etudes - UMR METIS - EPHE - Université de la Sorbonne Paris 5) – Compétences : pesticides, résidus pharmaceutiques, phtalates, perturbations endocriniennes, poissons, transferts des substances ressources.

Mme Catherine GROSDÉMANGE-BILLIARD – Professeure de chimie (Université de Strasbourg) – Compétences : chimie organique et analytique, analyse de méthode, antimicrobiens, nanomatériaux.

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-François MASFARAUD - Maître de conférences (Université de Lorraine, CNRS) – Compétences : écotoxicologie/toxicologie, étude de risques, contaminants, appréciation dangers.

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

M. Thierry ORSIERE – Ingénieur de recherche HDR (Université Aix Marseille) – Compétences : toxicologie génétique.

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

Mme Cécile QUANTIN – Professeure d'université (Université Paris Sud) – Compétences : contamination des sols, traçage isotopique, métaux, HAP, géochimie environnementale

Mme Sophie ROBERT – Expert assistance conseil en risques chimiques et toxicologiques en santé au travail (INRS, Paris) – Compétences : réglementation produits chimiques et biocides, prévention risques chimiques professionnels, sécurité des travailleurs, études de filière.

Sylvaine RONGA-PEZERET – Médecin toxicologue, évaluateur de risques sanitaires (EDF - Service des Etudes Médicales) – Compétences : médecine, toxicologie, évaluation de risques.

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

M. Bernard SALLES – Professeur émérite de l'Université de Toulouse - Compétences : toxicologie, environnement et santé, cancérogenèse, NAMs

Mme Pascale TALAMOND - Ingénieure (IRD, ISE-M, Université de Montpellier II) – Compétences : chimie de la biologie, chimie de l'environnement, caractérisation chimique, biomarqueurs des activités anthropiques.

Mme Paule VASSEUR – Professeure de toxicologie émérite de l'Université de Lorraine, chercheur toxicologue écotoxicologue - Compétences : toxicologie, santé publique, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

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

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « perturbateur endocrinien » (*quatrième mandature, du 1er janvier 2021 au 31 août 2024*)

Présidente

Mme Sakina MHAOUTY-KODJA – Directeur de recherche – CNRS – Compétences : neuro-endocrinologie, comportement, système nerveux central, reproduction, perturbation endocrinienne.

Vice-président

M. René HABERT – Retraité de l'université Paris-Diderot – Compétences : endocrinologie, reproduction, développement, perturbateurs endocriniens, testicule, ovaire.

Membres

Mme Sylvie BABAJKO – INSERM – Paris – Compétences : perturbateurs endocriniens, bisphénols, fluor, tissus minéralisés, pathologies dentaires – cancers.

Mme Isabelle BEAU – INSERM – Paris Saclay – Compétences : reproduction, endocrinologie, ovaire, cellules germinales, autophagie.

M. Nicolas CABATON – INRAE – Toulouse – Compétences : toxicologie des contaminants chimiques alimentaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, xéno-métabolisme, métabolomique et lipidomique, systèmes *in vitro*.

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER – INRAE – Dijon – Compétences : phyto-estrogènes, mélanges de perturbateurs endocriniens, exposition précoce et biais expérimentaux, santé buccale et PE, métabolisme oxydatif, physiologie animale.

Mme Anne CHAUCHEREAU – INSERM, Institut Gustave Roussy, Villejuif – Compétences : cancer de la prostate, résistance, signalisation cellulaire, récepteur des androgènes, modèles cellulaires, modèles murins.

M. Nicolas CHEVALIER – CHU de Nice – Compétences : endocrinologie, clinique, translationnelle, thyroïde, testicule, épidémiologie.

M. Jean-Baptiste FINI – CNRS – Paris – Compétences : perturbateurs endocriniens, thyroïde, écotoxicologie, reproduction, tests.

M. Guillaume GRENET – Université de Lyon 1 – Endocrino-diabétologue – Compétences : méthodologie en recherche clinique, méta-recherche (revue systématique et méta-analyse), évaluation et modélisation de l'effet clinique des médicaments, toxicologie clinique.

M. Matthieu KELLER – CNRS – Tours – Compétences : neuroendocrinologie, comportement animal, physiologie de la reproduction, perturbateurs endocriniens, biodiversité.

Mme Brigitte LE MAGUERESSE BATTISTONI – INSERM – Lyon – Compétences : métabolisme, obésité, endocrinologie, environnement, toxicologie, développement.

M. Christophe MINIER – Université du Havre – Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie.

Mme Hélène MOCHE – Institut Pasteur de Lille – Compétences : toxicologie, perturbation endocrinienne.

Mme Claire PHILIPPAT – INSERM – Grenoble – Compétences : épidémiologie environnementale, santé publique, neurodéveloppement, fonction thyroïdienne, biosurveillance, biostatistiques.

M. Laurent SACHS – CNRS – Paris Santé et environnement – Compétences : endocrinologie expérimentale, identification et caractérisation des effets sur la santé : endocrinologie, perturbations endocrines (thyroïde), identification et évaluation des dangers, méthodes alternatives.

M. Nicolas VENISSE – CHU de Poitiers – Compétences : pharmacocinétique, toxicocinétique, perturbateurs endocriniens, santé environnementale, bioanalyse.

Mme Catherine VIGUIE – INRAE – Toulouse – Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

Mme Charline WAREMBOURG – l'UMR 1085 Inserm (Irset, Rennes) – Compétences : épidémiologie, environnement, biostatistiques, santé publique, reproduction, métabolisme.

M. Ludovic WROBEL – Biologiste de Recherche – Hôpital Universitaire de Genève – Compétences : oncologie, neurobiologie, neurotoxicité, immunotoxicité, statistiques

- GT « perturbateur endocrinien » (*cinquième mandature, du 1^{er} septembre 2024 au 31 août 2028*)

Présidente

Mme Sakina MHAOUTY-KODJA - Directrice de Recherche - CNRS - Compétences : neuro-endocrinologie, comportement, système nerveux central, reproduction, perturbation endocrinienne.

Vice-présidents

Mme Brigitte LE MAGUERESSE BATTISTONI - Directrice de Recherche - INSERM - Compétences : métabolisme, obésité, endocrinologie, environnement, toxicologie, développement, reproduction.

M. Georges DE SOUSA - Ingénieur de Recherche - INRAE - Compétences : toxicologue, ADME xénobiotiques, perturbateur endocrinien, effet mélanges, modélisation.

Membres

Mme Sylvie BABAJKO - Directrice de Recherche - INSERM- Compétences : perturbateurs endocriniens, bisphénols, fluor, tissus minéralisés, pathologies dentaires, cancers.

Mme Isabelle BEAU - Chargée de Recherche - INSERM - Compétences : reproduction, endocrinologie, ovaire, cellules germinales, autophagie.

M. Nicolas CABATON - Chargé de Recherche - INRAE - Compétences : toxicologie des contaminants chimiques alimentaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, xéno-métabolisme, métabolomique et lipidomique, systèmes in vitro (NAM).

Mme Aurore CARRE - Chargée de Recherche - INSERM- Compétences : endocrinologie expérimentale, thyroïde (développement et fonction), expériences in vitro et in vivo (modèle humain, murin, cellules, culture d'organes), biologie moléculaire et cellulaire, génétique.

Mme Marie-Stéphanie CLERGET-FROIDEVAUX - Professeure - MNHN- Compétences : signalisation thyroïdienne, endocrinologie/physiologie expérimentale in vivo, métabolisme, perturbation endocrinienne, mécanismes moléculaires, régulations transcriptionnelles.

M. Davide DEGLI ESPOSTI - Chargé de recherche – INRAE - Compétences : omiques (protéomique, transcriptomique, épigénomique), modes d'actions de contaminants, perturbation endocrinienne, cancérogenèse environnementale, écotoxicologie.

Mme Mélanie DI BENEDETTO - Professeure - Sorbonne Paris Nord - Compétences : cancérologie, cancer du sein, résistance à la chimiothérapie, angiogenèse et métastases, rôle des PE dans les différents processus de progression métastatique.

Mme Joelle Dupont - Directrice de recherche – INRAE - Compétences : ovaires, fertilité, femme, oiseaux, perturbateurs endocriniens, signalisation cellulaire.

M. Anthony ESTIENNE - Professeur adjoint - Université de Montréal - Compétences : reproduction, endocrinologie, perturbateurs endocriniens, ovaire, testicule.

M. Jean-Baptiste FINI - Professeur des Universités - MNHN- Compétences : perturbateurs endocriniens, thyroïde, écotoxicologie, reproduction, tests.

Mme Charlotte HINAULT-BOYER - Maître de conférences / Praticienne - INSERM/CHU de Nice- Compétences : perturbateurs endocriniens, hormonologie, diabète, obésité, périnatal, spectrométrie de masse.

Mme Manik KADAWATHAGEDARA - Chargée de Recherche - INRAE - Compétences : épidémiologie périnatale et environnementale, neurodéveloppement, croissance et puberté.

M. Matthieu KELLER - Directeur de Recherche - CNRS - Compétences : perturbateurs endocriniens, reproduction, comportement, neuroendocrinologie, modèles animaux.

M. Jorge MERLET - Maître de conférences - Sorbonne Université/CNRS - Compétences : reproduction, développement, cellules germinales, androgènes, autophagie, mitochondries.

M. Christophe MINIER - Professeur des Universités - Université du Havre- Compétences : écotoxicologie, endocrinologie, contexte réglementaire.

Mme Hélène MOCHE - Directrice d'étude - Institut Pasteur de Lille - Compétences : toxicologie, perturbateurs endocriniens, in vitro.

Mme Mathilde MUNIER - Chercheuse - INSERM/CHU Angers- Compétences : endocrinologie moléculaire et cellulaire, mécanisme d'action moléculaire et cellulaire des perturbateurs endocriniens, reproduction, métabolisme, toxicologie des mélanges, relations dose-réponse.

M. David SIAUSSAT - Professeur - Sorbonne Université - Compétences : perturbateurs endocriniens, polluants, température, environnement, agroécosystème terrestre, insectes.

Mme Valérie SIMONNEAUX - Directrice de Recherche - CNRS- Compétences : chronobiologie, endocrinologie, neurosciences, impact de l'environnement (notamment la pollution lumineuse et les perturbateurs endocriniens) sur la santé animale et humaine.

Mme Catherine VIGUIE - Directrice de Recherche - INRAE - Compétences : physiologie endocrinienne, thyroïde, reproduction, toxicocinétique, toxicologie.

Mme Charline WAREMBOURG - Chargée de Recherche - INSERM- Compétences : épidémiologie environnementale, contaminants chimiques, santé de l'enfant, biostatistiques, reproduction.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique, contribution scientifique et validation

Mme Johanna BERNERON - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

Mme Isabelle CHARRON - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

Mme Juliette DOCHEZ-ARNAULT - Chargée de projets scientifiques - Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

M. Younes HANI - Chargé de projets scientifiques - Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

Mme Violaine MARTIN DE LAGARDE - Coordinatrice d'étude et d'appuis scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

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

Mme Elodie PASQUIER – Adjointe à la Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE.

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

Secrétariat administratif

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