

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 janvier 2024

## **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 2021 de l'Agence dans le cadre de la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE2) : Mélatamine (n°CAS : 108-78-1)**

---

*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**

La deuxième Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE2) répond à la nécessité d'agir face aux questions que soulèvent les perturbateurs endocriniens. Lancée en 2019, elle avait pour principal objectif de réduire l'exposition des populations et de l'environnement à ces substances et comporte notamment un volet dédié à l'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques.

Le 8 octobre 2019, l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) a été saisie par les Ministères de la Transition écologique et des Solidarités et de la Santé pour la mise en œuvre des actions de la SNPE2 relatives à :

- 1) L'expertise des substances chimiques en vue de proposer la reconnaissance des dangers de perturbateurs endocriniens au titre des règlements européens ;
- 2) La coordination des travaux de l'ANSM et de l'Anses sur les perturbateurs endocriniens afin de renforcer l'évaluation des dangers et des risques des substances pour leur

potentiel caractère de perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques et les produits de santé ;

- 3) La publication d'une liste priorisée de substances à évaluer pour leur potentiel caractère de perturbateurs endocriniens et d'une liste de substances catégorisées (perturbateurs endocriniens avérés, présumés, suspectés).

Dans le cadre de l'action n°3 de cette stratégie, l'Anses a publié le 13 avril 2021 une liste de substances d'intérêt pour leur potentiel caractère de perturbateurs endocriniens (PE) ainsi qu'une méthodologie visant à prioriser l'évaluation de ces substances afin de confirmer ou d'infirmer leur caractère de perturbateurs endocriniens. A l'issue de ce travail de priorisation, l'Anses a établi une liste de 16 substances pour lesquelles les travaux d'évaluation méritaient d'être complétés ou accélérés. Cette liste de 16 substances jugées prioritaires a été présentée à une réunion commune des comités d'orientation thématique (COT) de l'Anses. Ces instances consultatives constituent des espaces de dialogue et d'échanges avec les parties prenantes de l'Agence incluant les différents collèges représentés au conseil d'administration et des membres d'organisations de la société civile impliquées sur les champs de compétence de l'Anses. Ils ont vocation à épauler le conseil d'administration dans l'expression des besoins en termes d'évaluation des risques et de recherche et la définition des orientations stratégiques de l'Agence, en lui faisant remonter les préoccupations dominantes de la société civile dans le domaine de compétence de l'Anses. Le 15 avril 2021, les membres du comité d'orientation thématique sur les perturbateurs endocriniens (InterCOT PE) ont été invités à nommer jusqu'à 3 substances leur apparaissant comme prioritaires à évaluer pour leur potentiel caractère PE.

Les résultats de cette consultation ont permis la hiérarchisation de ces 16 substances tenant compte de leurs dangers, des expositions et du niveau de préoccupation sociétale qu'elles suscitent. **Suite à cette hiérarchisation la mélamine a été classée comme une substance à évaluer de manière prioritaire.**

L'agence a souhaité rendre compte de son évaluation et de ses conclusions à travers la rédaction d'une « analyse des options de gestion des risques réglementaires » (Regulatory management option analysis ou RMOA), utilisé dans le cadre de REACH. Ce format permet, simultanément, d'apporter une aide à la décision aux ministères français sur la /les mesure(s) de gestion des risques la/les plus appropriée(s) à adopter et de partager au niveau européen les résultats des travaux de l'agence menés dans le cadre de la SNPE2.

Les RMOA sont réalisés selon un format standard européen et comportent les informations suivantes :

- les éléments de contexte relatifs aux informations disponibles et à l'encadrement réglementaire existant des substances ;
- les informations disponibles sur les dangers et les usages des substances, les tonnages, les risques pour la santé humaine ou l'environnement, les cas d'usages susceptibles d'entraîner des effets néfastes sur la santé et/ou l'environnement, etc..., en fonction des problématiques couvertes dans le RMOA ;
- une justification de la nécessité de la mise en œuvre de mesures de gestion du risque au niveau européen ;

- l'identification des différentes options de gestion du risque disponibles dans le cadre du règlement REACH, du règlement CLP, ou s'appuyant sur d'autres outils législatifs et réglementations sectorielles existants en fonction des usages identifiés de ces substances.

## 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 du potentiel caractère PE et l'analyse des options de gestion réglementaires pour cette substance entre 2021 et 2022. Les travaux ont fait l'objet de présentations et de discussions, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, lors des réunions du Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE) concernant l'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne. Les conclusions de l'évaluation du danger PE de la mélamine ont été validés par le GT PE le 27 janvier 2023 et le présent avis, par le CES REACH.

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>.

### ▪ Contexte de l'évaluation et du RMOA

L'évaluation de la mélamine selon le règlement REACH a été réalisée initialement par l'autorité compétente allemande afin de clarifier les préoccupations relatives à la persistance, la bioaccumulation, la mobilité et la toxicité (PBT/vPvB ou PMT/vPvM)<sup>1</sup>. Suite à cette première évaluation cette autorité a fait paraître en juin 2022 une analyse des options de gestion des risques réglementaires (RMOA)<sup>2</sup>. Les conclusions de cette analyse ont recommandé la mise en place des mesures de gestion des risques suivantes :

- une classification harmonisée afin d'inclure la catégorie de danger toxique pour la reproduction Repr. 2, H361f (dossier en cours de réalisation par l'autorité compétente allemande);
- une identification de la mélamine comme substance « extrêmement préoccupante » (SVHC), première étape pouvant conduire à l'autorisation, selon l'Art. 57 f) de REACH pour ses propriétés PMT (identification « SVHC » adoptée par le comité des états membres (MSC) en décembre 2022<sup>3</sup>);
- la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle indicatives (VLEP).

<sup>1</sup> PBT : Persistent, Bioaccumulative and Toxic, vPvB : very Persistent and very Bioaccumulative, PMT : Persistent, Mobile and Toxique, vPvM : very Persistent and very Mobile.

<sup>2</sup> <https://echa.europa.eu/documents/10162/9b7c2612-f481-a249-50e0-9e61c06e5e36>

<sup>3</sup> <https://echa.europa.eu/documents/10162/470b1aed-0ba9-c47f-c2ba-1a078c5c41a8>

Parallèlement, l'Anses a réalisé l'évaluation de la mélamine concernant les préoccupations relatives à son caractère potentiellement perturbateur endocrinien pour la santé humaine et les espèces de l'environnement.

Ainsi ce second document de type RMOA vient compléter les travaux réalisés par l'autorité compétente allemande.

- Démarche suivie pendant les travaux d'expertise

Ces travaux sont basés sur les données disponibles dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels auprès de l'ECHA en application du règlement REACH, et notamment sur les rapports concernant la sécurité chimique (CSR), sur les rapports européens et internationaux disponibles publiquement, sur des données de vigilance, et sur les données issues de la littérature scientifique jusqu'en juin 2022.

Une consultation publique du projet de RMOA a été menée par la DGPR<sup>4</sup> (du 11 août au 15 septembre 2023) afin de recueillir des commentaires et des données complémentaires. Dans ce cadre, l'autorité compétente allemande mais également les industriels ont souligné certaines limites dans les études de Sun *et al.* (2013) et Yin *et al.* (2016), et indiqué leurs réticences à considérer ces études pour l'élaboration d'une dose journalière tolérable (DJT). Ce point n'étant pas l'objet de l'analyse de l'Anses n'a pas été discuté plus avant. A la suggestion de l'autorité compétente allemande, une étude additionnelle indiquant des effets délétères sur le système reproducteur mâle a été ajoutée. Les commentaires reçus n'ont pas été de nature à modifier les conclusions de l'Anses.

### 3. ANALYSE

#### 3.1. Identité de la substance

La mélamine est un mono-constituant.

Tableau 1 : caractéristiques de la mélamine

<b>Numéro EC</b>	203-615-4
<b>Numéro CAS</b>	108-78-1
<b>Nom IUPAC</b>	Mélamine
<b>Numéro index dans l'Annexe VI dans le règlement CLP</b>	613-345-00-2
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N <sub>6</sub>
<b>Poids moléculaire (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	126.12

<sup>4</sup> Direction générale de la prévention des risques, Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, autorité compétente pour la France sur le règlement REACH

<b>Synonymes</b>	Cyanuramide Cyanurotriamine Triaminotriazine
------------------	--

### 3.2. Contexte réglementaire

#### Règlement REACH (règlement (CE) 1907/2006).

La mélamine est identifiée comme substance « extrêmement préoccupante » (SVHC) selon l'Art. 57 f) de REACH pour ses propriétés PMT. La mélamine est incluse dans la liste candidate des substances en vue d'une autorisation (Annexe XIV de REACH) depuis le 17 janvier 2023.

#### Règlement CLP (règlement (CE) 1272/2008).

La mélamine fait l'objet d'une classification harmonisée :

- Carc. 2 – H351 (Susceptible de provoquer le cancer) ;
- STOT RE 2 - H373 (Risque présumé d'effets graves pour les organes (système urinaire) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée).

Une mise à jour de la classification harmonisée est actuellement en cours<sup>5</sup>. L'autorité compétente allemande propose d'ajouter une classification harmonisée pour les classes de danger toxique pour la reproduction et PMT/vPvM (Persistant, Mobile et Toxique/ très Persistant et très Mobile).

### 3.3. Usages de la mélamine

Selon le site de l'ECHA<sup>6</sup>, la mélamine est enregistrée sous la bande de tonnage 100 000 à 1 000 000 tonnes/an.

La mélamine est utilisée dans de nombreux articles destinés à un usage consommateur, ou de produits à usage professionnel ou industriel.

La mélamine est souvent employée dans la fabrication de mousses de polyuréthane (utilisée dans les sièges, les dossiers et les matelas) en tant que retardateur de flamme. Les résines de mélamine-formaldéhyde sont employées pour la fabrication d'articles en mélamine (vaisselle, ustensiles de cuisine...), de stratifiés (pour les comptoirs de cuisine, les dessus de table...), dans les plastiques, les peintures et les revêtements.

L'ajout illégal de mélamine dans les préparations alimentaires est reconnu avoir causé de graves maladies et la mort de plusieurs enfants ainsi que d'animaux domestiques (chats et chiens), faisant suite principalement à des dysfonctions rénales. Un des cas les plus étayés est survenu en Chine en 2008 et concernait l'adultération de lait maternisé afin d'en augmenter la teneur apparente de protéine alimentaire. Suite à cette exposition, au moins 6 enfants sont morts des suites d'une sévère dysfonction rénale et plus de 200 000 nourrissons et jeunes enfants ont été diagnostiqués avec des problèmes rénaux alors que plus de 50 000 autres ont été hospitalisés (EFSA, 2010).

<sup>5</sup> <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e187dde605>

<sup>6</sup> <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.288>

### 3.4. Propriétés de perturbation endocrinienne

Par définition<sup>7</sup>, une substance peut être considérée comme un perturbateur endocrinien (PE) si les trois conditions suivantes sont remplies :

- elle provoque un ou des effets néfastes sur un organisme (intact), sa progéniture ou une (sous-)population ;
- elle a une activité endocrine, c'est-à-dire qu'elle peut altérer la ou les fonctions du système endocrinien ;
- il existe un lien biologiquement plausible entre le ou les effets néfastes et la perturbation de l'activité endocrinienne, c'est-à-dire qu'elle a un mode d'action perturbateur endocrinien.

#### 3.4.1. Effets néfastes sur la santé et l'environnement potentiellement liés à une perturbation endocrine

Dans l'étude EOGRTS<sup>8</sup> OCDE LD 443 (study report, 2020), au sein de la cohorte de la génération F1 évaluant les effets sur le système nerveux, des changements de la morphométrie du cerveau des rats (diminution de la taille du corpus callosum chez les mâles) sont observés à la plus forte dose (1200 mg/kg pc/jour). Dans cette même cohorte, l'amplitude moyenne de réponse (N) était significativement plus basse dans le test de réponse de sursaut au bruit uniquement à la dose médiane de 370 mg/kg pc/jour dans un des 5 essais réalisés. Ces indications, liées à une possible neurotoxicité ou impactant le neuro-développement, sont limitées et non reproductibles. Elles ne sont donc pas considérées dans l'évaluation de cette substance pour ses propriétés de perturbations endocriniennes.

La quantité de données disponibles était par ailleurs insuffisante pour conclure à un effet néfaste ou une activité endocrine de la mélamine pouvant être liée à la fonction thyroïdienne. Des modifications significatives des hormones T4 plasmatiques sont reportées dans l'étude EOGRTS OCDE LD 443 (study report, 2020) aux doses les plus fortes (833 mg/kg pc/jour chez les mâles de la génération parentale et 1200/1227 mg/kg pc/jour (Mâle/Femelle) chez les petits de la génération F1). Ces effets ne sont pas corroborés par un changement au niveau histologique de la glande. Sur la base de cette même étude, des effets rénaux sont rapportés aux doses intermédiaires et une **NOAEL de 65/87 mg/kg pc/jour (M/F) pour la génération parentale et de 89/93mg/kg pc/jour (M/F) pour la génération F1 a été établie sur la base d'effets néfastes néphrotoxiques**. Il est bien décrit qu'il existe une relation biologique connue entre rein et thyroïde (Echterdiek *et al.*, 2022). Pour cette modalité, il n'est donc pas possible de discriminer les effets provenant d'une perturbation endocrinienne directe d'une conséquence physiopathologique liée à une dysfonction rénale.

L'investigation des propriétés de perturbation endocrinienne s'est donc concentrée sur les modalités oestrogéniques, androgéniques et stéroïdogènes (E, A et S). Les informations recueillies ont permis d'identifier des effets néfastes de la mélamine sur le système reproducteur mâle chez les rongeurs. Plusieurs études indiquent une altération de la

<sup>7</sup> State of the science Endocrine disrupting chemicals - 2012, WHO/UNEP, 2013

<sup>8</sup> EOGRTS: extended one generation reproductive toxicity study ou Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération

spermatogenèse à de faibles doses de mélamine (2 mg/kg pc/jour chez Chen *et al.* 2021, Sun *et al.* 2016a et Yin *et al.* 2013), à des doses modérées (30 mg/kg pc/jour pour Chang *et al.* 2014) ou à des doses plus élevées comme dans le cas de l'étude EOGRTS (833 mg/kg pc/jour chez la génération parentale et 370 mg/kg pc/jour pour la génération F1). Les principaux effets observés sont : des altérations ou une apoptose des cellules germinales, des altérations de la morphologie des cellules de Leydig, ainsi que des malformations, une diminution de la motilité et du nombre de spermatozoïdes. Des modifications histopathologiques des testicules et une dégénérescence tubulaire, des épидидymes et des tubules séminifères, sont aussi observées. La base de données identifiée indique de façon claire que la mélamine peut altérer la fonction de reproduction en perturbant la spermatogenèse.

Les effets néfastes observés dans les études portant sur le système reproducteur femelle (Sun *et al.* 2016a, Duan *et al.* 2015) sont analogues aux effets observés chez le mâle. La réduction du développement et les anomalies observées dans les ovocytes chez les femelles souris mettent en évidence des effets similaires entre les deux sexes (perturbations de l'ovogenèse et de la spermatogenèse) étayant l'hypothèse d'un mécanisme non endocrinien.

La faible quantité de données pertinentes pour les espèces de l'environnement n'a pas permis d'identifier des effets néfastes au niveau populationnel relevant de modalités oestrogéniques, androgéniques, thyroïdiennes ou stéroïdogènes (EATS). L'analyse de l'EOGRTS OCDE LD 443 (study report, 2020) indique que les effets observés sur la spermatogenèse n'ont pas eu d'impact significatifs sur la fertilité chez les rats de cette étude. Cependant, les experts soulignent que l'absence d'effet sur la fertilité chez les rats doit être interprétée avec prudence. En effet, s'il a été démontré qu'une réduction de la production de spermatozoïdes de moitié n'a pas de conséquence sur la fertilité chez les rats de laboratoire (Forand *et al.*, 2009) ceci peut différer chez certaines espèces de l'environnement. Ils attirent l'attention sur les espèces ayant un taux de reproduction faible, les espèces en danger. Chez l'homme, le rapide déclin du taux de fertilité est préoccupant (Skakkebaek *et al.* 2022).

#### 3.4.2. Activité endocrine

Aucune étude mécanistique *in vitro* n'était disponible pour cette substance. Deux études *in vivo* rapportent une réduction des niveaux de testostérone sérologiques (Sun *et al.*, 2016a à 10 et 50 mg/kg pc/jour et Khalil *et al.*, 2017 à 50 mg/kg pc/jour). Au contraire, 4 études ont montré des effets néfastes de la mélamine sur la spermatogenèse alors que les niveaux de testostérone étaient augmentés (Chang *et al.*, 2014 à 140 mg/kg pc/jour, Huang *et al.*, 2018 à 400, 800 and 1600 mg/kg pc/jour), inchangés (Chang *et al.*, 2014 à 30 et 700 mg/kg pc/jour, Sun *et al.*, 2016a à 2mg/kg pc/jour), ou alors que le poids des organes androgéno-dépendant étaient inchangés (EOGRTS study report, 2020, de 65 à 1200 mg/kg pc/jour). Ces effets divergents observés sur les niveaux de testostérone peuvent s'expliquer soit par les doses administrées, les voies d'exposition ou la durée d'exposition à la substance. Par ailleurs, à la dose testée de 50 mg/kg pc/jour dans les études de Sun *et al.* (2016a) et Khalil *et al.* (2017), des symptômes de toxicité générale sont observés chez les animaux (léthargie, poil terne, anorexie, dépression, dos arrondis). La réduction des niveaux de testostérone ne semble pas être la voie principale expliquant les effets de la mélamine sur la spermatogenèse. Au contraire, une analyse détaillée des effets spermatiques observés et des modulations de testostérone afin de définir si le premier est la conséquence du second tend à décorréliser les

deux effets qui seraient plutôt la conséquence d'une toxicité générale. L'association causale entre la réduction de la testostérone et l'altération de la spermatogénèse n'est pas démontrée. Une augmentation du stress oxydant et une réduction de l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique au niveau des testicules sont observés dans toutes les études mesurant ces paramètres, et signent une toxicité générale induite par la mélamine (Lv *et al.* 2013, Khalil *et al.* 2017, Huang *et al.* 2018).

### 3.4.3. Conclusion sur le caractère perturbateur endocrinien de la mélamine

Les experts du Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE) de l'ANSES ont conclu que l'altération de la spermatogénèse induite par la mélamine intervient dans un premier temps en l'absence d'une activité endocrinienne (i.e. diminution de la testostérone). Des altérations cellulaires (réduction du métabolisme, stress oxydant, apoptose) sont impliqués. Il n'est pas exclu qu'une diminution des niveaux de testostérone subséquente amplifie ces effets à des doses plus élevées, tel qu'il est observé dans certains protocoles. L'activité endocrine serait alors secondaire à la toxicité sur l'organe reproducteur et le mode d'action principal ne serait pas lié aux propriétés de perturbations endocriniennes de la mélamine.

Les effets de la mélamine ont aussi été observés sur la fonction thyroïdienne. Le niveau et la quantité d'information disponible était insuffisant pour investiguer davantage cette modalité. Le mode d'action de type perturbateur endocrinien pour les effets thyroïdiens n'est pas démontré sur la base des données disponibles lors de cette analyse.

Sur la base des données disponibles, les experts considèrent que la mélamine ne correspond pas à la définition d'un perturbateur endocrinien telle que décrite par le groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC, 2013), en lien avec la définition formulée par l'OMS/IPCS en 2002.

Selon cette définition, la mélamine n'est pas un perturbateur endocrinien pour l'Homme et pour l'environnement. **Par contre, des dangers relatifs à la toxicité pour la reproduction ont été identifiés.**

### 3.5. Options de gestion de risques envisagées

Compte tenu des conclusions de l'analyse, il n'y a pas de mesure de gestion de risque envisagée concernant la préoccupation de perturbation endocrinienne de la mélamine pour la santé humaine et l'environnement.

Des mesures de gestion des risques ont cependant été envisagées afin de pouvoir gérer les dangers additionnels identifiés concernant la toxicité de la substance pour la reproduction. Les mesures de gestions proposées sont :

- Classification selon le règlement CLP, de la mélamine pour la classe de danger « toxicité pour la reproduction » ;
- Autre mesure de gestion : La révision de la dose journalière tolérable sur la base d'études publiées postérieurement aux travaux de l'EFSA et à des concentrations plus faibles que celles identifiées dans ces travaux.



### **3.5.1. Classification de la mélamine selon le règlement CLP**

Cette classification est déjà en cours de réalisation par l'autorité compétente allemande.

La classification est identifiée dans la fiche de données de sécurité (FDS) de la substance/mélange mise à disposition des utilisateurs et est accompagnée d'informations suffisantes pour prendre des mesures nécessaires de protection de la santé et de l'environnement. De plus, la modification de la classification de la mélamine pourrait avoir, par voie de conséquence, des répercussions dans d'autres réglementations s'appuyant sur le CLP, telles que la protection de la santé et la sécurité des travailleurs mais aussi les obligations relatives aux installations classées, à l'identification de déchets dangereux et au transport des matières dangereuses.

### **3.5.2. La révision de la dose journalière admissible (ou tolérable)**

Sur la base des données toxicologiques disponibles, une dose journalière tolérable (DJT) de 0.2 mg/kg pc a été établie par l'EFSA pour la mélamine (EFSA, 2010). Le Panel de l'EFSA a établi cette DJT en divisant la BMDL10 (point de départ) de 19 mg/ kg pc/jour par un facteur d'incertitude de 100. Cette BMDL10 provient d'une étude de toxicité long terme chez des rats mâles exposés pendant 13 semaines à la mélamine dans la nourriture. Les effets critiques identifiés dans cette étude sont des lésions dans les reins et dans le tractus urinaire associés avec la formation de cristaux d'urine servant de base à la caractérisation d'une relation dose-réponse avec des données expérimentales.

A la lumière des données recueillies lors de l'analyse des propriétés de perturbation endocrinienne de la mélamine, certaines études indiquent des effets néfastes sur l'appareil reproducteur mâle à des doses inférieures à la BMDL10 de l'EFSA. Ces études sont postérieures à l'analyse de l'EFSA et n'ont donc pas été considérées lors de l'élaboration de la DJT. Une révision de la dose journalière admissible ou tolérable pourrait être envisagée si les experts de l'EFSA considéraient que les effets observés sont pertinents pour nécessiter une modification du point de départ impactant de ce fait la DJT.

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

A l'issue de cette analyse, qui vise principalement à déterminer si la mélamine présente des propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine et/ou l'environnement, et à identifier les options de gestions de risques pertinentes, l'Anses conclut que :

- Sur la base des données disponibles, la mélamine ne remplit pas la définition d'un perturbateur endocrinien pour la santé humaine et pour l'environnement telle que décrite par le groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC, 2013), en lien avec la définition formulée par l'OMS/IPCS en 2002 ;
- Des effets néfastes sur le système reproducteur mâle principalement, mais aussi sur le système reproducteur femelle, ont été mis en évidence. La mise à jour du dossier de classification harmonisée de la substance devrait permettre d'y ajouter la classe de danger « toxicité pour la reproduction » concourant à la mise en œuvre des mesures de prévention et de protection adaptées. Ce dossier est actuellement en cours de réalisation par l'autorité compétente allemande.

L'Anses considère qu'une classification harmonisée est l'option appropriée compte tenu des effets néfastes observés sur les systèmes reproducteurs mâle et femelle.

Enfin, l'Anses rappelle que la mélamine est déjà identifiée comme étant une substance extrêmement préoccupante (SVHC) sur la base de ses propriétés PMT (substance persistante, mobile et toxique). Sans préjuger des suites données à cette identification, c'est-à-dire son inscription à l'annexe XIV du règlement REACH (substances soumises à autorisation), elle a d'ores et déjà des effets directs comme, par exemple, celui de déclencher des obligations d'information des consommateurs et l'obligation pour l'industrie de communiquer à l'agence européenne des produits chimiques certaines informations signalant la présence de la substance dans les articles en contenant.

Pr Benoit VALLET

## MOTS-CLÉS

Mélamine, REACH, CLP, Perturbateurs endocriniens, SNPE.

## BIBLIOGRAPHIE

### Normes :

AFNOR. (2003). NF X 50-110 Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

### Réglementation :

Arrêté du 25 janvier 2010 modifié établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement

Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau

Directive (UE) 2010/75/EU du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles

Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte)

Directive 2009/161/EU établissant une troisième liste de valeurs limites indicatives d'exposition professionnelle en application de la directive 98/24/CE du Conseil et portant modification de la directive 2000/39/CE de la Commission

Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques.

Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006

Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2008 concernant l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

### Rapports/études scientifiques :

Chang *et al.* (2014). Acute testicular toxicity induced by melamine alone or a mixture of melamine and cyanuric acid in mice. *Reprod Toxicol.* Jul;46:1-11. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.02.008. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24607646.

Chen *et al.* (2021). Melamine induces reproductive dysfunction via down-regulated the phosphorylation of p38 and downstream transcription factors Max and Sap1a in mice testes. *Science of The Total Environment*, 770, 144727.

Dai *et al.* (2015). Melamine induces oxidative stress in mouse ovary. *PloS one*, 10(11), e0142564.

Duan *et al.* (2015). Melamine negatively affects oocyte architecture, oocyte development and fertility in mice. *Human reproduction*, 30(7), 1643-1652.

EFSA (2010). Scientific Opinion on Melamine in Food and Feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings Processing Aids (CEF). EFSA Journal 8 (4), 1573. DOI: 10.2903/j.efsa.2010.1573

Forand A, Messiaen S, Habert R, Bernardino-Sgherri J, 2009: Exposure of the mouse perinatal testis to radiation leads to hypospermia at sexual maturity. *Reproduction* 137, 487-495.

Huang *et al.* (2018). Reproductive toxicity of melamine against male mice and the related mechanism. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 28(5), 345-352.

Khalil *et al.* (2017). Melamine and/or formaldehyde exposures affect steroidogenesis via alteration of StAR protein and testosterone synthetic enzyme expression in male mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 50, 136-144.

Lv *et al.* (2013). Effect on morphology, oxidative stress and energy metabolism enzymes in the testes of mice after a 13-week oral administration of melamine and cyanuric acid combination. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 65(2), 183-188.

Skakkebaek *et al.* (2022). Environmental factors in declining human fertility. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(3), 139-157.

Study Report (2020). EOGRTS OECD TG 443 confidential report.

Sun *et al.* (2016a). Melamine negatively affects testosterone synthesis in mice. *Res Vet Sci*. Dec;109:135-141. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.10.007. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27892862.

Sun *et al.* (2016b). Ovarian Toxicity in Female Rats after Oral Administration of Melamine or Melamine and Cyanuric Acid. *PLoS One*. Feb 11;11(2):e0149063. doi: 10.1371/journal.pone.0149063. PMID: 26866683; PMCID: PMC4750994.

Yin *et al.* (2013). The reproductive toxicity of melamine in the absence and presence of cyanuric acid in male mice. *Research in veterinary science*, 94(3), 618-627. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.11.010

## LISTE D ABBREVIATIONS

CES : Comité d'experts scientifiques  
CLP : Classification, Labelling and Packaging  
CORAP : Community Rolling Action Plan  
CSR : Chemical Safety Report  
EATS : Estrogen, androgen, thyroid, steroidogenic  
ECHA : European Chemicals Agency  
ELoC : Equivalent Level of Concern  
MSC : Member State Committee  
VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle  
VLB : Valeur limite biologique  
VBR : Valeur biologique de référence  
vPvB : very Persistent very Bioaccumulable  
vPvM : very Persistent very Mobile  
PBT : Persistent, Bioaccumulable, Toxique  
PMT : Persistent, Mobile, Toxique  
PNEC : Predicted No Effect Concentration  
REACH : Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals  
RMM : Risk Management Measure  
RMOA : Regulatory Management Option Analysis  
SVHC : Substance of Very High Concern

## 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.

### 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 (jusqu'au 4 septembre 2023).

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

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Isabelle CHARRON - Cheffe de projets scientifiques

### **Contribution scientifique**

Mme Isabelle CHARRON - Cheffe de projets scientifiques - Unité REACH CLP PE (URCP) - Direction de l'évaluation des risques

M François POUZAUD - Chef de projets scientifiques - Unité Evaluation des valeurs de référence et des risques liées aux substances chimiques (UEVRRISC) - Direction de l'évaluation des risques

Mme Cécile MICHEL – Cheffe de l'unité URCP - Direction de l'évaluation des risques

### **Secrétariat administratif**

Mme Patricia RAHYR