

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 09 avril 2026

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 2025-2026 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH :
« Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol » (HPA) (n° CE 247-118-0 ; n° CAS 25584-83-2), « Triethyl phosphate » (TEP) (n° CE 201-114-5 ; n° CAS 78-40-0) et « Tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP) (n° CE 201-116-6 ; n° CAS 78-42-2)

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 (EM) 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 2025-2027 : https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/corap_update_2025-2027_en.pdf/2a2c35da-f341-d0b1-6802-9aab4685e576?t=1742369760682

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'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 Direction générale de la prévention des risques (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 Direction générale du travail (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.

En 2025, le CoRAP incluait trois substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses.

Les substances « Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol » (HPA) (n° CE 247-118-0 ; n° CAS 25584-83-2), « Triethyl phosphate » (TEP) (n° CE 201-114-5 ; n° CAS 78-40-0) et « Tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP) (n° CE 201-116-6 ; n° CAS 78-42-2) ont été initialement inscrites au CoRAP sur la base des préoccupations suivantes :

Tableau 1 : Préoccupations initiales des substances en évaluation sous REACH 2025-2026

Substance	Préoccupations initiales
« Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol » (HPA)	Cancérogène suspecté Mutagène suspecté Sensibilisant cutané Sensibilisant respiratoire suspecté Usages dispersifs Exposition des travailleurs Ratios de caractérisation des risques (RCR) importants Tonnage élevé
« Triethyl phosphate » (TEP)	Cancérogène suspecté Mutagène suspecté Reprotoxique suspecté Possible perturbateur endocrinien pour la santé humaine et l'environnement

	Usages dispersifs Usages consommateurs Exposition des travailleurs Exposition de l'environnement Fort tonnage
« Tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP)	Cancérogène suspecté Possible perturbateur endocrinien pour la santé humaine et l'environnement Usages dispersifs Usages consommateurs Exposition des travailleurs 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 trois substances évaluées par l'Anses en 2025-2026 et les décisions ou conclusions issues de ces expertises.

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 (Janvier 2024) ».

L'Anses a confié l'instruction de cette expertise au comité d'experts spécialisés (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 avril 2025 et janvier 2026. Concernant le volet perturbation endocrinienne, l'analyse des données concernant les substances « Triethyl phosphate » (TEP) (n° CE 201-114-5 ; n° CAS 78-40-0) et « Tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP) (n° CE 201-116-6 ; n° CAS 78-42-2) 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 entre mai et décembre 2025.

Cet avis a été adopté par le CES REACH-CLP le 10 mars 2026.

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, CSR³) 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) des substances « Triethyl phosphate » (TEP) (n° CE 201-114-5 ; n° CAS 78-40-0) et « Tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP) (n° CE 201-116-6 ; n° CAS 78-42-2), les travaux ont été présentés au groupe européen d'experts sur les perturbateurs endocriniens (« ED Expert Group ») les 18 et 19 novembre 2025.

Sur la base des travaux validés par le 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. « Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol » (HPA) (n° CE 247-118-0; n° CAS 25584-83-2)

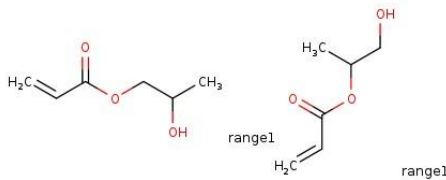
■ Identité et usages de la substance

La substance « Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol » (ou HPA) est une substance multi-constituants. La substance est un liquide incolore, miscible dans l'eau. Elle est non classée pour les dangers physiques. Les teneurs moyennes des deux isomères constituant la substance sont respectivement 70% - 80% pour l'acrylate de 2-hydroxypropyle et 20 % - 30% pour l'acrylate de 1-méthyl-2-hydroxyéthyle.

Tableau 2 : Identité et caractéristiques

Nom	« Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol »
N° CE	247-118-0
N° CAS	25584-83-2
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	607-108-00-2
Formule brute	C6H10O3

³ CSR : Chemical Safety Report

Formule structurale	
Masse molaire	130,14 g/mol
Synonymes	Monoester de l'acide acrylique avec le propane-1,2-diol Monoester de l'acide 2-propénoïque avec le propane-1,2-diol

La substance est produite et/ou importée dans l'espace économique européen à hauteur de 1000-10 000 tonnes par an.

La substance est utilisée comme polymère. Elle est utilisée dans la fabrication des thermoplastiques et comme intermédiaire. 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 « Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol » (HPA) a la classification harmonisée suivante :

- Acute Tox. 3* (H301) : Toxique en cas d'ingestion
- Acute Tox. 3* (H311) : Toxique par contact cutané
- Acute Tox. 3* (H331) : Toxique par inhalation
- Skin Corr. 1B (H314) : Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux
- Skin Sens. 1 (H317) : Peut provoquer une allergie cutanée

Il convient de noter que pour les trois classifications comprenant un astérisque, ce dernier indique que la classification adoptée selon les critères de la directive 67/548/CEE ne correspond pas directement à la classification dans une classe et une catégorie de danger au titre du règlement CLP. Dans ces cas, la classification est considérée comme une classification minimale.

Par ailleurs, certains déclarants ont proposé les notifications de classifications suivantes :

- Eye Dam. 1 (H318) : Provoque de graves lésions des yeux
- Aquatic Chronic 3 (H412) : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

L'évaluation de la substance était ciblée uniquement sur les dangers pour la santé humaine.

■ **Dangers pour la santé humaine**

La substance HPA a été initialement inscrite au CoRAP sur la base de préoccupations de possibles effets cancérigène, mutagène, de sensibilisation cutanée et de sensibilisation respiratoire.

Un rapport d'évaluation des besoins réglementaires (ARN⁴) publié par l'ECHA en 2023⁵, regroupe de nombreuses substances possédant le groupement acrylates (50) et méthacrylates (52) et qui sont séparées en deux sous-groupes selon les caractéristiques de leur groupement alkyle. Des préoccupations de cancérogénicité et de mutagénicité sont identifiées pour certains acrylates incluant le HPA. De plus, l'ECHA identifie une possible restriction comme mesure de gestion de ces substances sur la base de leurs propriétés de sensibilisation cutanée et de l'exposition importante des consommateurs et travailleurs à ces substances.

Sensibilisation cutanée

La substance HPA est déjà classée comme sensibilisant cutané sur la base d'un test *in vivo* de stimulation locale des ganglions lymphatiques (*Local Lymph Node Assay* ou LLNA ; Ligne Directrice Test OCDE n°429) positif chez la souris. Des souris femelles *CBA/CaOlaHsd* (5 souris par groupe) ont été traitées avec 1 %, 5 % et 10 % m/m de HPA dilué dans la méthyléthylcétone (MEK) ou avec le véhicule seul. La plus forte dose de 10 % a été choisie en raison de la présence d'une irritation cutanée de l'oreille lors d'un test préliminaire utilisant une préparation à 25 %.

L'augmentation du nombre de cellules des ganglions lymphatiques auriculaires était statistiquement significative à 5 % et 10 % et biologiquement pertinente i.e. supérieure à la valeur seuil de l'indice de stimulation (IS) de 3. De plus, une augmentation statistiquement significative du poids des ganglions lymphatiques a été observée à ces mêmes doses de 5 % et 10 %. Ainsi le test LLNA est considéré comme positif et la substance doit être classée Skin Sens. cat. 1: H317 « peut provoquer une allergie cutanée » en vertu du règlement CLP (EC) No 1272/2008.

Par ailleurs, la concentration seuil pour l'induction de la sensibilisation était comprise entre 1 % et 5 %. Sachant que les EC3 (concentrations estimées conduisant à un indice de stimulation (IS) de 3) étaient respectivement de 3.1 % et 3.9 % pour chacun des essais, ainsi une classification de la substance comme Skin Sens. Cat. 1B est bien justifiée.

Sensibilisation respiratoire

Les (méth)acrylates sont connus pour être de potentiels sensibilisants respiratoires et de puissants sensibilisants cutanés. Comme pour les autres acrylates, HPA est irritant par toutes les voies d'exposition et déjà classé sensibilisant cutané. De fait il semble pertinent d'investiguer son potentiel de sensibilisant respiratoire. Cependant, il n'existe pas à ce jour de donnée animale ou épidémiologique ni de test approprié. Ainsi, même s'il existe une préoccupation générale pour les (méth)acrylates), aucun test animal n'est en mesure de tester cette possible propriété.

Mutagénicité

Le corpus d'études disponibles investiguant la mutagénicité de la substance HPA présente des résultats équivoques.

⁴ Assessment of regulatory needs

⁵ <https://echa.europa.eu/documents/10162/df38a889-a331-55bc-c688-e7448ffef1a7>, consulté le 05/02/2026

En ce qui concerne le potentiel mutagène de la substance, trois tests d'Ames différents (test de mutagénicité sur bactérie, LD OCDE 471) sont disponibles. Deux tests (datant de 1995 et 2017 ; dossier d'enregistrement) présentent un résultat négatif, avec et sans activation métabolique de la substance, et un test (issu de la littérature) est positif avec activation métabolique (Watanabe *et al.*, 1996). Le test négatif datant de 1995, est incomplet. Une des souches bactériennes requises par la LD OCDE 471 n'a pas été testée (*E. coli* WP2 ou WP2 uvrA ou *S. typhimurium* TA102). La souche de *E. coli* testée dans le second test négatif (2017) était différente de celle ayant conduit à un résultat positif dans l'étude de Watanabe *et al.*, (1996).

Les résultats de ces trois études ne sont donc pas comparables et la préoccupation concernant le potentiel mutagène de la substance persiste à l'issue de l'analyse de ce corpus de données *in vitro*.

Afin de clarifier ce potentiel, un test *in vivo* de mutations génétiques sur cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques (LD OCDE 488) a été demandé par l'ECHA dans le cadre de la procédure de complétude du dossier (CCH). L'étude donne un résultat négatif mais il apparaît, après analyse, qu'elle présente de nombreuses failles, notamment en ce qui concerne le nombre total d'unités formant colonie par animal qui est insuffisant par rapport aux fréquences de mutation mesurées, ce qui met en doute la fiabilité du résultat.

D'autres études suggèrent également que la substance a un potentiel clastogène (pouvant induire des anomalies chromosomiques de type structurelle ou numérique). *In vitro*, deux tests indépendants d'aberration chromosomique (LD OCDE 473) sur cellules V79 et cellules ovariennes de hamster conduits respectivement en 1995 et 2000 (dossier d'enregistrement), sont positifs pour la substance avec et sans activation métabolique. *In vivo*, un test du micronoyau sur érythrocytes de mammifères conduit chez la souris (LD OCDE 474 datant de 2000) donne un résultat négatif, ce qui est en contradiction avec les résultats obtenus *in vitro*. Cependant, après analyse approfondie de cette étude, la preuve de l'exposition de la moelle osseuse n'est pas suffisamment convaincante au regard des éléments présentés dans l'étude (faible diminution du ratio d'érythrocytes polychromatiques sur érythrocytes normochromatiques (PCE/NCE) non dose-dépendante et non statistiquement significative). Aucune autre étude disponible n'investigue spécifiquement ou ne fournit de preuves suffisantes de l'exposition de la moelle osseuse. De ce fait, la préoccupation concernant le potentiel clastogène de la substance persiste à l'issue de l'analyse de ce corpus de données.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le potentiel mutagène de la substance ne peut pas être écarté et des informations supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir conclure. L'Anses recommande donc de demander une étude supplémentaire qui permettrait de clarifier la préoccupation à la fois sur le potentiel clastogène et de mutagène de la substance, comme un essai des comètes (Ligne Directrice OCDE 489).

Cancérogénicité

Certaines substances appartenant au groupe des acrylates et méthacrylates présentent un potentiel cancérigène d'après le CIRC⁶, mais ne sont pas classées au niveau européen selon le règlement CLP. La préoccupation initiale sur le potentiel cancérigène de la substance HPA a été soulevée dans le cadre de cette approche groupée et d'une étude de cancérogénicité de

⁶ International Agency for Research on Cancer. Volume 122: isobutyl nitrite, β -picoline, and some acrylates. IARC Working Group. Lyon, France; 5–12 June, 2018.

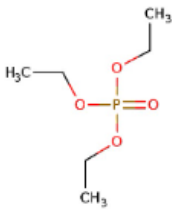
2 ans sur rat par inhalation datant de 1979 sur l'acrylate analogue : l'acrylate de 2-hydroxyéthyle (HEA, n°CE : 212-454-9). Des rats Sprague-Dawley ont été exposés par inhalation pendant 6h/j 5j/sem à des doses de 2,4 et 24 µg/L de HEA . Les effets majeurs observés sont liés au potentiel irritant local de la substance (lésions associées à pneumonie chronique) et aucun effet cancérigène n'a été observé dans cette étude. Aucune étude de cancérigénicité sur HPA n'est disponible. La validité de l'étude et de la lecture croisée avec l'HEA n'a pas été analysé. L'Anses considère que le potentiel cancérigène du HPA pourra être analysé plus en détails en fonction de la conclusion sur le potentiel génotoxique de la substance.

3.2. « Triethyl phosphate » (TEP) (n° CE 201-114-5 ; n° CAS 78-40-0)

■ Identité et usages de la substance

La substance « Triethyl phosphate » ou TEP est une substance mono-constituant. La substance est un liquide incolore, soluble dans l'eau. Elle est non classée pour les dangers physiques.

Tableau 3 : Identité et caractéristiques

Nom	« Triethyl phosphate »
N° CE	201-114-5
N° CAS	78-40-0
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	CLP00 015-013-00-7
Formule brute	C ₆ H ₁₅ O ₄ P
Formule structurale	
Masse molaire	182,15 g/mol
Synonymes	Triethyl phosphate TEP phosphoric acid triethyl ester

La substance est produite et/ou importée dans l'espace économique européen à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par an.

La substance entre dans la préparation de polymères, dans la formulation d'adhésifs, de peintures, laques et vernis, de produits phytosanitaires et de produits pour le traitement du

cuir. Elle est principalement utilisée comme retardateur de flamme. La substance en tant que retardateur de flamme organophosphoré est incluse dans la « *Regulatory strategy for flame retardants* » (2023)⁷. Ce travail préparatoire de l'ECHA vise à développer un projet de restriction pour un ou plusieurs groupes de substances chimiques halogénées et organophosphorées sur la base de leur similarité structurelle.

Une exposition dans l'environnement est possible lorsque la substance, en tant qu'additif, est relarguée de sa matrice.

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

Le TEP possède une classification harmonisée Acute Tox. 4* (H302) : Nocif en cas d'ingestion.

Certains déclarants ont proposé les notifications de classifications suivantes :

- Eye Irrit. 2 (H319) : Provoque une sévère irritation des yeux
- STOT SE 3 (H335) : Peut irriter les voies respiratoires
- Carc. 1B (H350) : Peut provoquer le cancer
- Muta. 2 (H341) : Susceptible d'induire des anomalies génétiques

■ **Dangers pour la santé humaine**

Le TEP a été initialement inscrit au CoRAP sur la base de préoccupations de perturbation endocrinienne, de cancérogénicité, de mutagénicité et de reprotoxicité⁸.

Un rapport d'évaluation des besoins réglementaires (ARN) publié par l'ECHA en 2023⁹ identifie un groupe de 10 substances, incluant le TEP, ayant en commun la présence d'un groupement trialkylphosphate. Parmi ces substances, le « tributyl phosphate » (TBP) (n° CE 204-800-2) possède une classification harmonisée Carc. 2 (H351). Le comité d'évaluation des risques (CER) de l'ECHA a émis une opinion concernant le « trimethyl phosphate » (TMP) (n° CE 208-144-8) soutenant une classification harmonisée Muta. 1B (H340), Carc. 1B (H350) et Repr. 1B (H360FD)¹⁰. La similarité structurelle entre ces substances justifie la préoccupation et l'évaluation de la cancérogénicité, mutagénicité et reprotoxicité du TEP. De plus, la préoccupation de reprotoxicité est appuyée par des effets observés dans l'étude de Gumbmann *et al.* (1968)¹¹ montrant une diminution significative de la taille des portées chez des rats exposés à la substance pendant 90 jours.

Sur la base des données disponibles, le TEP pourrait être un perturbateur endocrinien pour la santé humaine. La thyroïde serait un des organes cibles de cette substance mais aussi d'autres trialkylphosphates du groupe, soit : le « tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP) (n° CE 201-116-6), le « trihexyl phosphate » (n° CE 219-774-8), et le produit de réaction « ammonium

⁷ <https://echa.europa.eu/documents/10162/b0efae0e-70dc-1331-e6c6-adf46b95dbcb>, consulté le 05/02/2026

⁸ <https://echa.europa.eu/documents/10162/cece8988-59d1-c6e2-027d-db41b811d6df>, consulté le 05/02/2026

⁹ <https://echa.europa.eu/documents/10162/3a30d1f7-da4b-673b-d0f8-6926a5d40d4d>, consulté le 04/02/2026

¹⁰ <https://echa.europa.eu/documents/10162/86c1029f-f21b-56cc-2d22-4b75aaf8b21c>, consulté le 05/02/2026

¹¹ Gumbmann, M. R., Gagne, W. E., & Williams, S. N. (1968). Short-term toxicity studies of rats fed triethyl phosphate in the diet. *Toxicology and applied pharmacology*, 12(3), 360-371.

2-ethylhexyl hydrogen phosphate and ammonium bis(2-ethylhexyl) phosphate and tris(2-ethylhexyl) phosphate » (n° liste¹² 947-967-3).

Perturbation endocrinienne pour la santé humaine

Selon le règlement CLP¹³, une substance est considérée comme perturbateur endocrinien pour la santé humaine si a) elle conduit à un effet néfaste sur un organisme intact ou sa descendance ou les générations futures, b) elle possède une activité endocrinienne, et c) il existe un lien biologique plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet néfaste.

Concernant les modalités œstrogénique (E), androgénique (A) et stéroïdogène (S), aucune mesure *in vivo* ou *in vitro* des niveaux d'hormones stéroïdes, indicatrices d'une activité endocrinienne, n'est disponible. Deux études réglementaires, une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (LD OCDE 443) et une étude de toxicité orale à doses répétées - rongeurs : 90 jours (LD OCDE 408), indiquent de potentiels effets néfastes du TEP observés aux plus fortes doses testées, respectivement 450 mg/kg pc/j et 700 mg/kg pc/j. Chez les mâles, les effets EAS-médiés¹⁴ identifiés dans l'étude LD OCDE 443 sont : une diminution du nombre de spermatozoïdes dans la première génération (450 mg/kg pc/j), une augmentation de la distance ano-génitale chez les rats de la première génération (450 mg/kg pc/j) et une augmentation du poids des vésicules séminales dans la première génération (450 mg/kg pc/j). L'augmentation du poids des vésicules séminales est aussi observée dans l'étude LD OCDE 408 (700 mg/kg pc/j). Une augmentation du poids des testicules est observée dans l'étude LD OCDE 408 (700 mg/kg pc/j) alors qu'on note une diminution dans l'étude LD OCDE 443 chez les mâles de la génération parentale (450 mg/kg pc/j). Chez les femelles, les effets EAS-médiés dans l'étude LD OCDE 443 consistent en un retard de l'ouverture vaginale et une augmentation de la distance ano-génitale chez les rats de la première génération (150 et 450 mg/kg pc/j). Dans ces études, on note également une forte toxicité hépatique qui apparaît à des doses plus faibles que celles induisant des effets EAS-médiés. **Pour ces modalités, en plus de l'absence de mesure des niveaux d'hormones stéroïdes, les données *in vivo* ne permettent pas d'avoir un niveau de preuve suffisant pour identifier la substance en tant que perturbateur endocrinien.**

Concernant la modalité thyroïdienne (T), une diminution significative des niveaux de thyroxine (T4) est observée chez les mâles de la première génération (450 mg/kg pc/j) dans l'étude LD OCDE 443. Les niveaux de TSH¹⁵ ne sont pas modifiés mais il y a des incertitudes concernant les mesures, notamment la grande amplitude des écarts-type qui suggère que les mesures des hormones thyroïdiennes n'auraient pas été réalisées de façon adéquate. Parmi les données de la littérature, une augmentation de l'affinité de la liaison entre la T4 et la transthyrétine (TTR) en présence de TEP est identifiée dans une étude *in vitro* (Hill *et al.*,

¹² Les numéros de liste sont des identifiants purement techniques sans aucune valeur juridique contrairement aux numéros CE qui proviennent de différentes législations historiques (<https://echa.europa.eu/fr/about-ec-and-list-numbers>).

¹³ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1272-20250901>, consulté le 09/02/2026

¹⁴ Effets dépendants d'une activité oestrogénique (E), androgénique (A) ou stéroïdienne (S).

¹⁵ *Thyroid Stimulating Hormone*

2018)¹⁶. Une hypertrophie des follicules thyroïdiens, sans hyperplasie, est observée dans les deux études *in vivo* (à partir de 200 mg/kg pc/j chez les mâles et à 700 mg/kg pc/j chez les femelles dans l'étude LD OCDE 408 ; à 450 mg/kg pc/j chez les mâles et femelles de la génération parentale et de la première génération dans l'étude LD OCDE 443). Le poids de la glande thyroïde est aussi augmenté chez les mâles de la génération parentale et de la première génération et chez les femelles de la première génération dans l'étude LD OCDE 443 (450 mg/kg pc/j). Les effets histopathologiques moins sévères observés au niveau thyroïdien dans l'étude LD OCDE 443 pourraient s'expliquer par l'utilisation de doses plus faibles dans cette étude que dans l'étude LD OCDE 408. **Ainsi, les données *in vivo* ne permettent pas de mettre en évidence des effets néfastes avérés sur la thyroïde, bien que certains éléments mécanistiques indiquent un potentiel mode d'action endocrinien.** Comme pour les modalités E, A et S, une toxicité hépatique apparaît à des doses plus faibles que celles induisant des effets sur les paramètres thyroïdiens.

Les données disponibles ne permettent pas d'identifier le TEP en tant que perturbateur endocrinien. Le corpus de données étant complet pour les modalités E, A, S et T, les études disponibles étant jugées de bonne qualité, et en respect du principe de proportionnalité des demandes d'études sur les vertébrés, il n'est pas envisagé de demander des études additionnelles sur des espèces mammifères (rongeurs).

Reprotoxicité

Des effets néfastes significatifs sur la fertilité et le développement sont observés dans les études LD OCDE 443 et LD OCDE 408. Tels que présentés dans la section « Perturbation endocrinienne pour la santé humaine », des effets sur la fertilité (effets sur le poids du testicule, des vésicules séminales et impact sur les paramètres spermatiques) sont identifiés. De plus, dans l'étude de Gumbmann *et al.* (1968), les rats exposés à la substance par leur alimentation pendant une période de 90 jours, présentent une diminution significative de la taille des portées à une concentration alimentaire de 1 % (environ 670 mg/kg pc/jour). Cette étude, cependant, ne suit pas de ligne directrice et a été jugée de mauvaise qualité.

Les effets sur le développement observés dans l'étude LD OCDE 443 incluent des modifications des marqueurs de la puberté chez les mâles et femelles (retard de l'ouverture vaginale, augmentation de la distance ano-génitale chez les deux sexes). De plus, des malformations et des variations squelettiques sont identifiées dans deux études LD OCDE 414, une chez le lapin et l'autre chez le rat. Chez le lapin, des anomalies externes (exencéphalie), viscérales (absence d'un ou plusieurs lobes des poumons) et squelettiques (sternèbre fusionné) sont observées à la plus forte dose testée (450 mg/kg pc/j). Des variations squelettiques (côtes, pelvis, coccyx) sont également observées dès la plus faible dose testée (30 mg/kg pc/j). Chez le rat, une augmentation significative de l'incidence des anomalies squelettiques (ossification augmentée) au niveau des phalanges des doigts et des orteils est observée à la dose intermédiaire (125 mg/kg pc/j).

Ainsi, la possibilité d'une classification du TEP pour la toxicité de la reproduction mériterait d'être approfondie dans le cadre d'un dossier de classification harmonisée.

¹⁶ Hill, K. L., Hamers, T., Kamstra, J. H., Willmore, W. G., & Letcher, R. J. (2018). Organophosphate triesters and selected metabolites enhance binding of thyroxine to human transthyretin *in vitro*. *Toxicology Letters*, 285, 87-93.

Mutagénicité

Deux études de mutagénicité, un essai de mutation réverse sur des bactéries (LD OCDE 471) et un essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères (LD OCDE 487), ont été demandées par l'ECHA pour la complétude du dossier. Ces études, lorsqu'elles seront disponibles, pourront apporter des éléments de conclusion sur le caractère mutagène de la substance. Une conclusion sur la préoccupation de mutagénicité du TEP ne peut donc pas être apportée pour le moment.

Cancérogénicité

Il n'y a pas d'étude de cancérogénicité disponible pour cette substance. Il est recommandé d'attendre les résultats de l'évaluation des études de mutagénicité avant de poursuivre l'évaluation de la préoccupation de cancérogénicité du TEP.

■ Dangers pour les espèces de l'environnement

Perturbation endocrinienne dans l'environnement

Selon le règlement CLP, une substance est considérée comme un perturbateur endocrinien pouvant causer des effets néfastes au niveau des populations ou sous-populations de l'environnement si a) un effet néfaste est observé sur un organisme intact ou sa descendance ou les générations futures, b) il possède une activité endocrinienne et c) il existe un lien biologique plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet néfaste.

Pour le TEP, il n'y a pas de donnée disponible concernant l'activité endocrinienne via les modalités EAS. Les données disponibles permettent d'identifier certains effets néfastes considérés sensibles mais non diagnostiques d'une perturbation endocrinienne. En l'absence d'éléments probants, indicateurs d'une préoccupation de perturbation endocrinienne sur la base des modalités EAS, la poursuite de l'évaluation du caractère perturbateur endocrinien du TEP n'est pas justifiée.

Concernant la modalité T, et comme présenté précédemment, les données *in vitro* et *in vivo* chez les mammifères mettent en évidence une activité endocrinienne de la substance (diminution des niveaux de T4, augmentation de l'affinité de la liaison entre T4 et TTR). Concernant les espèces non-mammifères, une étude de la littérature (Egloff *et al.*, 2014)¹⁷ indique également une diminution des niveaux de T4 libre chez les embryons de poulet exposés à la substance ainsi qu'une réduction de certains paramètres liés à la croissance (longueur du tarse, taille de la vésicule biliaire). Les données sur les effets néfastes sont toutefois insuffisantes pour conclure sur le caractère perturbateur endocrinien de la substance pour les espèces non-cibles. Cependant, bien que les effets néfastes observés chez les rongeurs ne permettent pas de mettre en évidence un effet néfaste avéré sur la thyroïde, ils sont suffisamment préoccupants pour justifier la poursuite de l'investigation des effets de la substance au niveau populationnel pour les espèces non-cibles. **Ainsi, des données additionnelles sont nécessaires afin d'apporter une conclusion. Il est recommandé de demander la réalisation d'une étude LD OCDE 231 (essai de métamorphose des amphibiens) incluant la modification et l'ajout de certains paramètres par rapport à la**

¹⁷ Egloff, C., Crump, D., Porter, E., Williams, K. L., Letcher, R. J., Gauthier, L. T., & Kennedy, S. W. (2014). Tris (2-butoxyethyl) phosphate and triethyl phosphate alter embryonic development, hepatic mRNA expression, thyroid hormone levels, and circulating bile acid concentrations in chicken embryos. *Toxicology and applied pharmacology*, 279(3), 303-310.

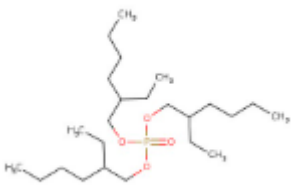
ligne directrice. Il est en particulier requis d'étendre la durée de l'étude au stade nécessaire pour observer une métamorphose complète des individus. La mesure des hormones thyroïdiennes, un paramètre non exigé dans la ligne directrice, de façon concomitante aux mesures histologiques de la thyroïde, est aussi demandée. Cette étude, lorsqu'elle sera disponible, pourra apporter des éléments de conclusion sur le caractère perturbateur endocrinien de la substance à la fois sur les effets néfastes et l'activité endocrinienne.

3.3. « Tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP) (n° CE 201-116-6 ; n° CAS 78-42-2)

■ Identité et usages de la substance

Le TEHP est une substance mono-constituant. La substance est un liquide incolore, faiblement soluble dans l'eau. Elle est non classée pour les dangers physiques.

Tableau 4 : Identité et caractéristiques

Nom	« Tris(2-ethylhexyl) phosphate »
N° CE	201-116-6
N° CAS	78-42-2
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	C ₂₄ H ₅₁ O ₄ P
Formule structurale	
Masse molaire	434,63 g/mol
Synonymes	Tris(2-ethylhexyl)phosphate Phosphoric acid tris(2-ethylhexyl) ester TEHP

La substance est produite et/ou importée dans l'espace économique européen à hauteur de 1000-10 000 tonnes par an.

La substance entre dans la préparation des polymères, dans la formulation de produits phytosanitaires, d'adhésifs, de lubrifiants et graisses, de peintures, laques et vernis. Elle est principalement utilisée comme retardateur de flamme. La substance en tant que retardateur de flamme organophosphoré est incluse dans la « *Regulatory strategy for flame retardants* » (2023). Ce travail préparatoire de l'ECHA vise à développer un projet de restriction pour un ou

plusieurs groupes de substances chimiques halogénées et organophosphorées sur la base de leur similarité structurale.

Une exposition potentielle dans l'environnement est possible lorsque la substance, en tant qu'additif, est relarguée de sa matrice.

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

Le TEHP ne possède pas de classification harmonisée.

Certains déclarants ont proposé les notifications de classifications suivantes :

- Eye Irrit. 2 (H319) : Provoque une sévère irritation des yeux
- Skin Irrit. 2 (H315) : Provoque une irritation cutanée
- STOT SE 3 (H335) : Peut irriter les voies respiratoires
- Aquatic Chronic 4 (H413) : Peut être nocif à long terme pour les organismes aquatiques

■ **Dangers pour la santé humaine**

Le TEHP a été initialement inscrit au CoRAP sur la base d'une préoccupation de possibles effets de perturbation endocrinienne et de cancérogénicité. Une préoccupation supplémentaire de toxicité pour le développement a été identifiée lors de l'évaluation du TEHP. Un rapport d'évaluation des besoins réglementaires (ARN) publié par l'ECHA en 2023¹⁸ identifie un groupe de 10 substances, incluant le TEHP, ayant en commun la présence d'un groupement trialkylphosphate. Sur la base des données disponibles, le TEHP pourrait être un perturbateur endocrinien pour la santé humaine puisque la thyroïde serait un des organes cibles de cette substance mais aussi pour d'autres trialkylphosphates du groupe, soit : le « triethyl phosphate » (TEP) (n° CE 201-114-5), le « trihexyl phosphate » (n° CE 219-774-8), et le produit de réaction « ammonium 2-ethylhexyl hydrogen phosphate and ammonium bis(2-ethylhexyl) phosphate and tris(2-ethylhexyl) phosphate » (n° liste 947-967-3).

La préoccupation de cancérogénicité se fonde sur deux études de cancérogénicité 103-semaines (NTP, 1984). Chez la souris B6C3F1 femelle, une augmentation significative de l'incidence des carcinomes hépatiques a été observée à 1000 mg/kg pc/j. Chez le rat F344 mâle, une augmentation significative de l'incidence des phéochromocytomes surrénaux (bénins et malins) à partir de 2000 mg/kg pc/j est rapportée. Une augmentation de l'incidence d'hyperplasie folliculaire de la thyroïde a également été retrouvée chez les souris, dans les deux sexes, et ce à partir de 500 mg/kg pc/j.

Perturbation endocrinienne pour la santé humaine

Selon le règlement CLP, une substance est considérée comme perturbateur endocrinien pour la santé humaine si a) elle conduit à un effet néfaste sur un organisme intact ou sa descendance ou les générations futures, b) elle possède une activité endocrinienne, et c) il existe un lien biologique plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet néfaste.

¹⁸ <https://echa.europa.eu/documents/10162/3a30d1f7-da4b-673b-d0f8-6926a5d40d4d>, consulté le 04/02/2026

Concernant la modalité thyroïdienne (T), des mesures des hormones thyroïdiennes (T4 et TSH) ont été réalisées dans une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (LD OCDE 443). Une augmentation de la concentration de TSH a été retrouvée chez les animaux de la génération parentale à partir de 250 mg/kg pc/jour dans les deux sexes, sans relation dose-réponse chez les femelles. Chez les mâles de la première génération, la TSH était également augmentée. Au demeurant ces augmentations n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique, probablement en raison de la grande variabilité interindividuelle (> 35 %) observée dans cette étude.

Cependant, une activité endocrinienne peut être déduite des effets T-médiés objectivés dans cette même étude LD OCDE 443 et l'étude du NTP chez la souris. Dans ces études, on note des effets histopathologiques chez les rongeurs, incluant une hypertrophie des follicules thyroïdiens et/ou une augmentation du poids de la thyroïde chez le rat dans l'étude LD OCDE 443 et, en particulier, une augmentation de l'incidence d'hyperplasie folliculaire de la thyroïde chez la souris observée dans l'étude de cancérogénicité à partir de 500 mg/kg pc/j (NTP, 1984). **Sur la base de ces données, une proposition de classification harmonisée du TEHP en tant que perturbateur endocrinien est envisageable et mériterait d'être approfondie dans le cadre d'un dossier de classification harmonisée.**

Concernant les modalités œstrogénique (E), androgénique (A) et stéroïdogène (S), des mesures des niveaux d'hormones ont été réalisées dans une étude de la littérature s'approchant d'une LD OCDE 407 (Pelletier *et al.*, 2020)¹⁹. Dans cette étude, les niveaux de prolactine (à partir de 1000 mg/kg pc/j) et de LH²⁰ (à 3000 mg/kg pc/j) sont diminués de façon significative (mesures disponibles pour les mâles uniquement). Les niveaux de testostérone étaient globalement abaissés chez les animaux traités. Cependant la forte variabilité des mesures et les taux particulièrement élevés de certaines des hormones mesurées telles que la FSH²¹ et la LH limitent la portée de cette étude. Les niveaux d'œstradiol quant à eux n'étaient pas globalement modifiés. Un essai de stéroïdogénèse *in vitro* indique une absence d'effet sur les niveaux de testostérone et d'œstradiol. Un second essai de stéroïdogénèse *in vitro*, s'intéressant cette fois aux niveaux de cortisol et d'aldostérone, a été considéré non fiable et ne permet pas d'identifier des effets sur les concentrations hormonales.

Deux études, une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (LD OCDE 443) et une étude de toxicité orale à doses répétées - rongeurs : 28 jours (s'approchant d'une LD OCDE 407, Pelletier *et al.*, 2020), permettent d'identifier des effets EAS-médiés. Dans l'étude LD OCDE 443, on observe dans la première génération une légère augmentation du poids des testicules et de l'épididyme (1000 mg/kg pc/j), du poids de la prostate à la dose médiane (500 mg/kg pc/j) ainsi qu'un léger retard (~1 jour) dans l'âge de la séparation balanopréputiale. Dans l'étude assimilée à une LD OCDE 407, des atteintes histologiques testiculaires sont retrouvées à forte dose (3000 mg/kg pc/j). De plus, des inclusions cristallines éosinophiles ont été mises en évidence après coloration avec l'acide périodique de Schiff (PAS) dans chacune de ces deux études dès la première dose testée. En l'état actuel des connaissances, ces effets ne peuvent être rattachés à des effets physio-pathologiques. En

¹⁹ Pelletier, G., Rigden, M., Wang, G. S., Caldwell, D., Siddique, S., Leingartner, K., ... & Kubwabo, C. (2020). Comparison of tris (2-ethylhexyl) phosphate and di (2-ethylhexyl) phosphoric acid toxicities in a rat 28-day oral exposure study. *Journal of Applied Toxicology*, 40(5), 600-618.

²⁰ LH : hormone lutéinisante

²¹ FSH : hormone folliculo-stimulante

l'absence d'effet objectivé sur la fertilité, la pertinence de ces inclusions dans l'épithélium testiculaire en tant qu'effet néfaste n'est pas démontrée.

Chez les femelles, les effets EAS-médiés consistent en une légère augmentation du poids des ovaires (500 mg/kg pc/j) et un léger retard (~1 jour) dans l'âge de l'ouverture vaginale (à 250 mg/kg pc/j).

Des incertitudes subsistent sur le mode d'action oestrogénique, androgénique et stéroïdogène. De plus, l'adversité n'est pas suffisamment démontrée pour établir une conclusion claire sur le potentiel PE de la substance au regard des modalités EAS. Cependant, ces données pourraient venir en appui d'un éventuel dossier de classification de la substance en tant que perturbateur endocrinien pour la modalité thyroïdienne. Il en est de même pour les effets métaboliques et les effets surrénaliens observés et pour lesquels des incertitudes concernant les mécanismes d'actions potentiels sont identifiées.

Des questions subsistent également pour considérer ou non l'augmentation du poids corporel et la consommation de nourriture observées dans l'étude LD OCDE 443 comme un effet néfaste. Des mesures des niveaux de corticostérone, si elles deviennent disponibles, pourraient être pertinentes pour investiguer ces effets métaboliques. On note cependant qu'il n'y a pas, pour le moment, de méthodes OCDE validées pour investiguer les effets métaboliques.

Concernant les glandes surrénales, les effets néfastes observés (augmentation du poids des surrénales et augmentation de l'incidence de phéochromocytomes chez le rat mâle) sont des éléments de preuve qui pourraient venir en appui d'une proposition de classification harmonisée. Les effets surrénaliens apparaissent d'ailleurs dès la première dose testée dans l'étude LD OCDE 443. Un essai de stéroïdogenèse H295R (LD OCDE 456) aurait pu être demandé afin de clarifier le mode d'action endocrinien (interaction avec les récepteurs des glucocorticoïdes mais (i) son utilité aurait dû être suffisamment justifiée et (ii) il aurait pu retarder d'autres actions réglementaires i.e. une proposition de classification harmonisée au regard de la modalité T. Il n'a donc pas été jugé pertinent de demander cette étude à ce stade de l'évaluation de la substance.

Reprotoxicité

Lors de l'année d'évaluation, bien que la préoccupation pour la reprotoxicité ne fût pas identifiée initialement, les données concernant la toxicité pour la reproduction (fertilité et développement) ont aussi été investiguées.

Tels que présentés dans la section « Perturbation endocrinienne pour la santé humaine », des effets sur le système reproducteur mâle sont identifiés dans l'étude LD OCDE 443 et dans l'étude assimilée à une LD OCDE 407 (poids du testicule, des vésicules séminales et de la prostate, léger retard (~1 jour) dans l'âge de la séparation balanopréputiale, atteintes histologiques testiculaires et inclusions cristallines éosinophiles). Chez les femelles, seule une légère augmentation du poids des ovaires et un léger retard (~1 jour) dans l'âge de l'ouverture vaginale ont été retrouvés.

Deux études de toxicité sur le développement (LD OCDE 414) ont été réalisées chez le rat et le lapin. Chez le rat, des malformations viscérales cardiovasculaires et abdominales ainsi que des variations (long thymus) ont été retrouvées en l'absence de toxicité maternelle. Ces anomalies, bien que rares, étaient limitées en termes d'incidence et ne présentaient pas de relation dose-réponse. Dans l'étude conduite chez le lapin, des malformations viscérales (omphalocèles, gastrochisis) et cardiaques (tétralogie de Fallot, hypertrophie cardiaque) ont

été retrouvées. Leur incidence reste faible, mais ce type d'anomalie est particulièrement rare et d'incidence particulièrement basse dans les contrôles historiques. Ces malformations n'ont pas été retrouvées comme statistiquement significatives par le laboratoire en charge de cette étude.

Il est à noter que les principaux métabolites des phosphates de trialkyle sont généralement des bis- et monoalkyle phosphates et leurs alcools correspondants. Bien qu'aucune donnée de métabolisme ne soit disponible pour le TEHP, il peut être supposé que le TEHP soit métabolisé en 2-éthylhexanol et par voie de conséquence en acide éthyl-hexanoïque (2-EHA). Le 2-EHA (CAS n° 149-57-5, EC n°205-743-6) a été classé par le CER : Repro 1B, H360D Parmi les effets développementaux observés avec ce composé, on retrouve des malformations cardiovasculaires notamment dans l'étude de Ritter *et al.* (1987)²² dont les taux de malformation avec le 2-EHA et l'acide valproïque sont bien supérieurs à celui observés avec le TEHP.

Cette préoccupation de toxicité pour le développement et le rôle associé des métabolites du TEHP mériteraient d'être évalués plus avant.

Cancérogénicité

Les études de cancérogénicité conduites par le NTP en 1984 ont permis d'identifier chez la souris femelle (B6C3F1) une augmentation de l'incidence des hépatocarcinomes (dès 500 mg/kg pc/j, statistiquement significative à 1000 mg/kg pc/j) (NTP, 1984). Une augmentation de l'incidence d'hyperplasie folliculaire de la thyroïde a également été retrouvée chez les souris dans les deux sexes et ce à partir de 500 mg/kg pc/j. On observe également une augmentation de l'incidence des phéochromocytomes (bénins dès 2000 mg/kg pc/j et malins à 4000 mg/kg pc/j) chez les rats mâles F344. Sur la base de ces résultats, une classification de la substance en tant que substance cancérogène pourrait être envisagée. **Ainsi, la possibilité d'une classification du TEHP pour son potentiel cancérogène mériterait d'être approfondie dans le cadre d'un dossier de classification harmonisée.**

Afin d'appuyer une éventuelle proposition de classification en tant que substance cancérogène, il est recommandé de recueillir davantage d'informations sur le/les mécanisme(s) d'action potentiels.

■ Dangers pour les espèces de l'environnement

Perturbation endocrinienne dans l'environnement

Selon le règlement CLP, une substance est considérée comme un perturbateur endocrinien pouvant causer des effets néfastes au niveau des populations ou sous-populations de l'environnement si a) un effet néfaste est observé sur un organisme intact ou sa descendance ou les générations futures, b) il possède une activité endocrinienne et c) il existe un lien biologique plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet néfaste.

Pour le TEHP, il n'y a pas de donnée disponible concernant l'activité endocrinienne ou les effets néfastes sur les modalités E, A, S et T chez les espèces non-cibles. La poursuite de l'évaluation du caractère perturbateur endocrinien du TEHP sur la base des modalités EAS n'est pas justifiée à ce stade de l'évaluation.

²² Ritter *et al.* (1987) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology* 35:41-46.

Cependant, les données thyroïdiennes disponibles chez les rongeurs permettent d'identifier la thyroïde comme un organe cible. La thyroïde est un organe bien conservé parmi les vertébrés. Par conséquent, des signes d'interférence avec la fonction thyroïdienne ou la signalisation des hormones thyroïdiennes chez une espèce peuvent très bien entraîner des effets similaires chez d'autres espèces, y compris chez des espèces sauvages comme les amphibiens. Les données disponibles chez les rongeurs ne permettent toutefois pas de mettre en évidence d'effets néfastes pertinents au niveau populationnel.

Ainsi, des données additionnelles sont nécessaires pour conclure sur cette préoccupation. Il est recommandé de demander la réalisation d'une étude LD OCDE 231 (essai de métamorphose des amphibiens) incluant la modification et l'ajout de certains paramètres par rapport à la ligne directrice. Il est en particulier requis d'étendre la durée de l'étude au stade de développement nécessaire pour observer une métamorphose complète des individus. La mesure des hormones thyroïdiennes, un paramètre non exigé dans la ligne directrice, de façon concomitante aux mesures histologiques de la thyroïde, est aussi demandée. Cette étude, lorsqu'elle sera disponible, pourra apporter des éléments de conclusion sur le caractère perturbateur endocrinien de la substance à la fois sur les effets néfastes et l'activité endocrinienne.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'Anses portant sur l'évaluation sous REACH de trois substances chimiques inscrites au programme de travail pour 2025-2026, l'Agence émet les conclusions suivantes :

a/ Concernant la substance « Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol » (HPA) et à l'issue de la période d'évaluation réglementaire :

- il n'est pas possible de conclure sur les propriétés de mutagénicité de la substance, et des informations supplémentaires seraient nécessaires pour conclure. L'Agence recommande la conduite d'une étude additionnelle qui permettrait de clarifier la préoccupation à la fois sur le potentiel clastogène et de mutation génique de la substance comme par exemple un essai des comètes *in vivo* (LD OCDE 489). Une demande en ce sens va être formalisée dans un projet de décision qui a été soumis à l'ECHA en mars 2026, et qui va par la suite être examiné par le comité des Etats membres (CEM).

b/ Concernant la substance « Triethyl phosphate » (TEP), et à l'issue de la période d'évaluation réglementaire :

- l'Agence conclut que la substance pourrait remplir les critères du règlement CLP pour la toxicité pour la reproduction (pour la fertilité et le développement) : cette proposition de classification mériterait d'être analysée, dans le cadre d'un dossier de classification harmonisée. L'élaboration et la soumission à l'ECHA d'un dossier de classification harmonisée est à prioriser dans la programmation des travaux futurs ;
- une conclusion ne peut être donnée sur les préoccupations de mutagénicité et de cancérogénicité pour le moment. L'évaluation de ces préoccupations sera reprise

lorsque les études demandées dans le cadre de la complétude du dossier seront disponibles.

- l'Agence conclut que les données disponibles sur la substance concernant les modalités E, A, S et T ne permettent pas de remplir les critères du règlement CLP en tant que perturbateur endocrinien pour la santé humaine ;
- au vu de l'absence de donnée disponible pour démontrer des effets au niveau des populations chez des espèces mammifères et non-mammifères, il n'est pas possible de conclure sur les propriétés de perturbation endocrinienne pour l'environnement. Des informations supplémentaires seraient nécessaires et l'agence recommande la conduite d'une étude additionnelle selon la ligne directrice OCDE 231 (essai de métamorphose des amphibiens) pour clarifier cette préoccupation. Une demande en ce sens va être formalisée dans un projet de décision qui a été soumis à l'ECHA en mars 2026, et qui va par la suite être examiné par le comité des Etats membres (CEM) ;

c/ Concernant la substance « Tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP), et à l'issue de la période d'évaluation réglementaire :

- l'Agence conclut que la substance pourrait remplir les critères du règlement CLP en tant que perturbateur endocrinien pour la santé humaine et en tant que substance cancérigène. La proposition de classification en tant que perturbateur endocrinien mériterait d'être analysée, dans le cadre d'un dossier de classification harmonisée. 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 la préoccupation additionnelle identifiée concernant la toxicité du développement de la substance. Le caractère reprotoxique de la substance et le rôle de potentiels métabolites du TEHP dans cette toxicité pourront être examinés dans une phase ultérieure de l'évaluation ;
- au vu de l'absence de donnée disponible pour démontrer des effets au niveau des populations chez des espèces mammifères et non-mammifères, il n'est pas possible de conclure sur les propriétés de perturbation endocrinienne pour l'environnement. Des informations supplémentaires seraient nécessaires et l'Agence recommande la conduite d'une étude additionnelle selon la ligne directrice OCDE 231 (essai de métamorphose des amphibiens) pour clarifier cette préoccupation. Une demande en ce sens va être formalisée dans un projet de décision qui a été soumis à l'ECHA en mars 2026, et qui va par la suite être examiné par le comité des Etats membres (CEM).

Gilles Salvat

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, HPA, TEP, TEHP, mutagénicité, perturbation endocrinienne, numéro CE 247-118-0 ; numéro CE 201-114-5 ; numéro CE 201-116-6

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2026). 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 2025-2026 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH : « Acrylic acid, monoester with propane-1,2-diol » (n° CE 247-118-0 ; n° CAS 25584-83-2), « Triethyl phosphate » (TEP) (n° CE 201-114-5 ; n° CAS 78-40-0) et « Tris(2-ethylhexyl) phosphate » (TEHP) (n° CE 201-116-6; n° CAS 78-42-2). (Saisine n° 2026-REACH-0022). Maisons-Alfort : Anses, 25 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 » (*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 GROSDMANGE-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 » (*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 Claire BEAUSOLEIL - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE.

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 Elizabeth DUFOURCQ-SEKATCHEFF – Chargée de projets sur REACH et CLP - 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.

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

Agents de l'Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Réglementés (Direction
de l'Évaluation des Produits Règlementés).

Secrétariat administratif

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