

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 août 2024

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

**relatif à l'évaluation du phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) et son
identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC)
dans le cadre de REACH**

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de la procédure d'évaluation des substances prévue par le Règlement REACH n°1907/2006 (articles 44 à 48), les Etats Membres de l'Union européenne et des pays de l'Espace économique européen (à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein) évaluent chaque année des substances jugées prioritaires, dans le but de clarifier une ou 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 sur le plan d'action continu communautaire (CoRAP), publié sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initialement identifiées pour chacune des substances. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales sont liées aux propriétés de danger, en combinaison avec une utilisation susceptible de conduire à une dispersion environnementale ou des usages générant une exposition pour les consommateurs.

Les Etats 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'Etat 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 Etats-membres (CEM) de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ;

b) il peut être conclu qu'aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Ce document inclut le rapport d'évaluation, les conclusions de chaque section du danger évalué et les actions réglementaires envisagées telles que l'identification de la substance en tant que SVHC, une proposition de restriction ou de classification harmonisée.

Par ailleurs, le règlement REACH prévoit que les substances chimiques ayant des propriétés de perturbation endocrinienne puissent être identifiées comme **extrêmement préoccupantes (SVHC)** en conformité avec son article 57(f). Pour cela, l'article 57(f) précise également que la substance doit présenter un niveau de préoccupation équivalent aux autres critères d'identification SVHC (CMR¹, PBT², vPvB³) en raison de ses propriétés de perturbation endocrinienne.

Une identification SVHC a pour conséquence directe une obligation pour l'industrie de notifier à l'ECHA la présence de la substance dans les articles fabriqués ou importés contenant la substance à plus de 0,1% (tel que défini à l'art. 7 de REACH) et d'informer le destinataire d'un article de la présence de la substance (tel que défini à l'art. 33). Elle ouvre la possibilité d'une mise à l'autorisation (Annexe XIV du règlement) qui limiterait les usages de la substance en les conditionnant à l'octroi d'une autorisation temporaire et renouvelable. L'objectif de l'autorisation est d'aboutir à terme à une substitution des usages concernés de la substance. Dès l'identification SVHC, on peut néanmoins espérer un effort de substitution : il s'agit pour les filières de s'adapter en amont des limitations d'usages et pour les metteurs sur le marché de préserver leur image de marque.

Le phosphite de tris(nonylphényl) (numéro CAS 26523-78-4) a été évalué pour la première fois dans le cadre du règlement sur les substances existantes (ESR, règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil). Un rapport transitoire au titre de l'annexe XV et un rapport d'évaluation des risques ont été élaborés par la France et publiés en 2008. La substance a été incluse par la France dans le plan continu communautaire (CoRAP) de REACH pour l'évaluation des substances en 2013 pour les motifs de préoccupation initiaux concernant l'environnement :

- propriétés PBT potentielles (persistance, bioaccumulation et toxicité)
- utilisation par les consommateurs ;
- exposition aux population sensibles ;
- tonnage élevé (agrégé) ;
- usages dispersifs ;
- ratio de risque (RCR) élevé.

Le phosphite de tris(nonylphényl) a été initialement enregistré dans REACH en tant que mono-constituant. Toutefois, au cours du processus d'évaluation de la substance, l'ECHA a estimé que l'identité de la substance devait être adaptée pour refléter de manière appropriée l'identité et la composition de la substance enregistrée. A cet égard, une décision a été adressée aux déclarants demandant des informations pour clarifier l'identité et la composition de la substance. En conséquence, l'identité et la composition ont été clarifiées et les numéros

¹ Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction

² Persistant, Bioaccumulable et Toxique

³ Très Persistant et très Bioaccumulable (very Persistent and very Bioaccumulable)

d'identification ont été modifiés en mars 2016. Les identifiants du phosphite de tris(nonylphényl) ont été modifiés comme suit: phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) avec le numéro de liste 701-028-2 et sans numéro CAS spécifique.

La procédure d'évaluation dans REACH porte spécifiquement sur cette substance.

Au cours de l'évaluation de la substance, une préoccupation supplémentaire a été identifiée concernant les propriétés de perturbation endocrinien par i) la présence de l'impureté 4-nonylphénol ramifié $\geq 0,1\%$ dans certaines formes commerciales de la substance et ii) la dégradation potentielle de la substance en 4-nonylphénol ramifié. Le 4-nonylphénol linéaire et ramifié est un groupe des substances identifiées comme extrêmement préoccupantes (SVHC)⁴ en raison de leur propriété de perturbateur endocrinien pour l'environnement.

Par conséquent, en juillet 2019, la substance, sous ses formes commerciales contenant du 4-nonylphénol ramifié $\geq 0,1\%$ w/w en tant qu'impureté a été identifiée comme une substance extrêmement préoccupante (SVHC)^{5,6}

Afin de clarifier la formation de 4-nonylphénol ramifié par la dégradation du phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) ainsi que la persistance de la substance, une décision SEV-D-2114516891-47-01/F a été adressée aux déclarants de la substance en septembre 2020, demandant une étude d'hydrolyse (méthode d'essai : EU C.7/OECD TG 111) avec détection du 4-nonylphénol ramifié total et, si nécessaire, une étude de simulation sur la dégradation ultime dans les eaux de surface (minéralisation aérobie dans les eaux de surface - méthode d'essai EU C.25/OECD TG 309).

A l'aune de l'ensemble des données disponibles examinées après réception de la réponse à cette demande, les données apparaissent suffisantes pour statuer sur la caractérisation de la substance au regard du danger PE. Aussi, et en conformité avec les procédures de l'ECHA, un document de conclusion de l'évaluation a été préparé, qui sera rendu public sur le site Internet de l'ECHA⁷.

Le présent avis a pour objet de présenter les conclusions de l'analyse de cette substance évaluée par l'Anses et la proposition d'identification SVHC issue de cette expertise.

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) ».

⁴ Agreement of the Member State on the identification of 4-nonylphenol branched and linear as a substance of very high concern: <https://echa.europa.eu/documents/10162/baa009d8-5d13-4fcc-bf6a-c68de5aade10>

⁵ Agreement of the Member State on the identification of TNPP in their commercial form as a substance of very high concern <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table/-/dislist/details/0b0236e1833efad1>

⁶ Avis de l'agence concernant l'identification du TNPP en tant que SVHC
<https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2018SA0110.pdf>

⁷<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807e7192>

Une équipe projet composée d'agents de l'Anses a pris en charge l'évaluation de cette substance. Leurs travaux ont fait l'objet de multiples présentations devant le Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » le 22 septembre 2013, entre avril 2017 et juillet 2019, le 18 octobre 2022, le 10 janvier 2023 et le 30 avril 2024.

Les travaux ont également été présentés de façon consultative au sein du groupe européen d'experts PBT de l'ECHA (PBT-EG⁸) en mai 2017 (15^e réunion) et par une consultation écrite en juillet 2022. En fin, les possibles stratégies réglementaires à suivre pour cette substance ont été discuté au sein du Comité des Etats Membre (MSC) de l'ECHA en octobre 2023 (83^e réunion).

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

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « SUBSTANCES CHIMIQUES VISEES PAR LES REGLEMENTS REACH ET CLP » (CES REACH-CLP)

3.1. Conclusions relatives à l'évaluation de la substance phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) (numéro de liste 701-028-2)

• Identité et usages de la substance

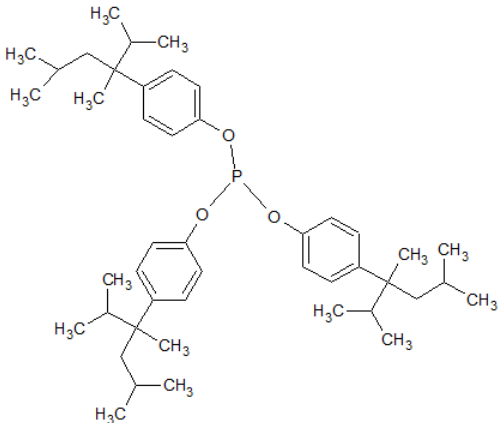
Le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) est une substance UVCB⁹ (substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques) avec une pureté entre 95.0 et 99.9%. Elle est synthétisée à partir d'un mélange complexe de phénols para-substitués (4-nonylphénol, ramifié ; n° CE 284-325-6). La substance est liquide, très faiblement soluble dans l'eau (< 0,6 mg/L à 24 °C). Elle est non inflammable, non comburante et non explosive.

⁸ *PBT Expert Group*: groupe d'experts sur les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT)

⁹ UVCB est l'acronyme de « Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials » (substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques).

Le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) est produit à de forts tonnages (tonnage agrégé : 1000-10000 tonnes/a) et il est principalement utilisé comme antioxydant pour stabiliser les polymères contre la dégradation.

Tableau 1 : Identité et caractéristiques

Nom	Phosphite de tris(4-nonylphényle,ramifié)
N° EC/List	701-028-2
N° CAS	-
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	C ₄₅ H ₆₉ O ₃ P
Formule structurale	<p>La structure ci-dessous montre l'un des isomères de la substance</p> 
Masse molaire	689 g/mol
Synonymes	Ester phosphoreux de l'acide tris(4-nonylphényle, ramifié)

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

Le phosphite de tris(4-nonylphényle) (avec les identifiants suivants; EC number 247-759-6, CAS number 26523-78-4) a fait l'objet d'une classification harmonisée européenne en 2010 dans le cadre du règlement (CE) n°1272/2008 dit règlement CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges:

- Skin Sens. 1 - H317, « peut provoquer une allergie cutanée »;
- Toxicité aquatique aiguë 1 - H400, « Très toxique pour les organismes aquatiques » ;
- Toxicité aquatique chronique 1 – H410, « Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme ». Les données ne permettaient pas de conclure sur le facteur M

Depuis 2016, l'identité de la substance initialement enregistrée avec ces identifiants dans REACH a été révisée et les identifiants ont été modifiés. Par conséquent, la classification harmonisée existante ne s'applique pas actuellement au phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) (numéro de liste 701-028-2). Il est donc nécessaire de modifier les identifiants de la substance associés à la classification harmonisée.

- **Propriétés PBT (persistance, bioaccumulation, toxicité)**

Afin d'identifier une substance comme persistante, bioaccumulable et toxique (PBT) et/ou très persistante, très bioaccumulable (vPvB), la substance doit remplir les critères décrits dans l'annexe XIII du règlement REACH pour chaque propriété¹⁰.

Des études de biodégradation facile montrent que le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) n'est pas facilement biodégradable. Aucun test de simulation n'est disponible pour se prononcer sur le critère P. Par conséquent, le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) est considéré comme potentiellement P/vP.

Concernant le potentiel de bioaccumulation, en considérant le caractère hydrophobe de la substance (log Kow supérieur à 4,5), la substance est potentiellement bioaccumulable/très bioaccumulable (B/vB). Aucune étude expérimentale sur la bioaccumulation chez les poissons ou des autres organismes aquatiques n'est disponible dans le dossier d'enregistrement et les autres données sur des caractéristiques physico-chimiques de la substance (log Kow et taille moléculaire élevés) ne permettent pas d'exclure le potentiel de bioaccumulation de la substance.

Les propriétés PBT/vPvB potentielles de la substance n'ont donc pas été précisées au cours de l'évaluation de la substance. En effet, les déclarants n'ont pas conduit d'étude de simulation dans l'eau selon la TG 309 de l'OCDE comme demandé dans la décision SEV-D-2114516891-47-01/F d'une part en raison de difficultés techniques principalement liées aux propriétés chimiques de la substance (faible solubilité dans l'eau et hydrophobie élevée) et d'autre part parce que les préoccupations liées aux propriétés de perturbation endocrinienne ont été confirmées par les résultats de l'étude d'hydrolyse.

L'Anses considère que la conduite de tests supplémentaires, en particulier des études de simulation dans d'autres compartiments (sédiments ou sols) serait associée à des difficultés techniques encore plus importantes en raison des propriétés chimiques de la substance. De plus, la caractérisation des propriétés liée à la perturbation endocrinienne de la substance (cf ci-dessous) permet déjà de proposer des actions réglementaires. L'Anses considère donc qu'aucune autre action n'est requise à ce stade pour mieux caractériser les propriétés PBT/vPvB.

¹⁰ Depuis le 20 avril 2023, trois nouvelles classes de danger pour la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges sont entrées en vigueur en application du règlement CLP N°2023/707. Ces nouvelles classes concernent les perturbateurs endocriniens pour la santé humaine et pour l'environnement et les substances PBT (Persistantes, Bioaccumulables, Toxiques), vPvB (très Persistantes, très Bioaccumulables), PMT (Persistantes, Mobiles, Toxiques) et vPvM (très Persistantes, très Mobiles)

- **Propriété de perturbation endocrinienne pour l'environnement**

Seule une étude *in vitro* (*yeast two-hybrid assay*) examine le potentiel perturbateur endocrinien du phosphite de tris(nonylphényle) (CAS 26523-78-4). Une activité oestrogénique est rapportée mais sans information sur l'identité (type de chaîne alkyle) et la pureté de la substance testée. Cette étude est insuffisante pour conclure.

L'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne pour l'environnement s'est concentrée sur la libération potentielle du 4- nonylphénol ramifié par hydrolyse. En effet, les 4-nonylphenols ramifiés et linéaires ont été identifiés comme substances très préoccupantes en raison de leurs propriétés de perturbation endocrinienne pour les espèces de l'environnement (Décision ED/169/2012 du 18 décembre 2012). La libération de 4-nonylphénol ramifié conférerait au phosphite de tris(4-nonylphényle,ramifié) le même niveau de préoccupation.

Les premières études d'hydrolyse disponibles ne permettaient pas de conclure sur la libération potentielle de 4-nonylphénol ramifié par le phosphite de tris(4-nonylphényle,ramifié) en raison d'incohérences dans les tests menés. La première étude montrait une faible libération de nonylphénol, du même ordre de grandeur que la teneur en nonylphénol attendue en tant qu'impureté, mais avait été effectuée en présence d'un stabilisant limitant l'hydrolyse. Une deuxième étude ne détectait pas de nonylphénol mais utilisait une méthode d'analyse pour mesurer le nonylphénol linéaire, alors qu'il a ensuite été clarifié que la substance était synthétisée à partir de nonylphénol essentiellement ramifié.

Une nouvelle étude avait alors été demandée (décision SEV-D-2114516891-47-01/F)¹¹, en prenant en compte les propriétés de la substance dont sa très faible solubilité. Il avait été conseillé d'effectuer ce test d'hydrolyse en présence d'une phase adsorbante afin d'établir un équilibre avec la phase aqueuse et solubiliser ainsi le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié).

Dans le nouveau test fourni, une phase adsorbante différente de celle recommandée a été utilisée. Par ailleurs, cette phase adsorbante n'a pas été utilisée directement dans le test d'hydrolyse comme préconisé, mais dans une colonne d'élution afin (i) de solubiliser le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) dans des fractions puis (ii) d'effectuer le test d'hydrolyse sur les fractions d'élution. Cependant, au cours de cette procédure il n'a pas été possible de mesurer le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) dans ces fractions d'élution et le test d'hydrolyse effectué sur ces fractions ne permet pas de conclure.

En revanche, les études préliminaires d'élution en colonne avec 2 phases adsorbantes différentes, 2 températures et 2 pH différents (Table 2) montrent une libération continue dans le temps du 4-nonylphénol ramifié. Dans ces études préliminaires d'une durée de 14 et 19h, du 4-nonylphénol ramifié est libéré en quantité supérieure (70 – 230 µg) à sa présence maximale attendue en tant qu'impureté (< 15 µg) dans le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié). En outre, la première fraction d'élution a été écartée de l'étude car elle permet d'éliminer le 4-nonylphénol ramifié initialement présent en tant qu'impureté. Enfin, la quantité de 4-nonylphénol ramifié libérée est également supérieure à la quantité de nonylphénol qui aurait été libéré par une hydrolyse complète du phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) solubilisé si l'on tient compte de l'estimation maximale de sa solubilité (environ 10 µg en prenant une solubilité de 50 µg/L). Ces observations indiquent que le 4-nonylphénol ramifié a été libéré suite à l'hydrolyse du phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) retenu par les

¹¹ Décision : <https://echa.europa.eu/documents/10162/23645b9b-137c-c5f9-ac49-366e4d0af659>

phases adsorbantes dans les colonnes d'éluion. L'une de ces études présente des modalités proches des conditions environnementales (pH 6 et 20°C) et montre une libération en continue de 4-nonylphénol ramifié supérieure à 0.1% (0,14% en rapport de masse) sur la durée de l'étude.

Tableau 2 : Libération du 4-nonylphénol ramifié dans les études préliminaires

Phase adsorbant	T (°C)	pH	Nombre de fractions/durée	Volume Total (mL) (14mL / fraction)	[Moyenne 4-bNP] (µg/L)	Masse 4-bNP (µg)	% 4-bNP libéré w/w ¹
C18	50	4	13 +1	182 +14	1170 (une fraction à 480)	219,7	0,44
Glass beads	50	4	5	70	236	16,5	0,033
Glass beads	20	6	19	266	256	68,1	0,14

¹ Pourcentage basé sur le poids du 4-bNP mesuré par rapport au poids nominal du phosphite de tris(4-4-nonylphényle, ramifié) présent dans la colonne en considérant la quantité nominale de phosphite tris (4-nonylphényl, ramifié) dans la colonne (50 mg).

La même méthode a été employée pour préparer les échantillons pour les études d'hydrolyse, aux 3 pH couvrant la gamme de pH environnementaux et à 19°C, en utilisant la phase adsorbante qui libérait le moins de 4-nonylphénol ramifié à 50°C. La durée d'éluion est plus courte (2h) que dans les études préliminaires, mais les données montrent un taux de libération du 4-nonylphénol ramifié similaire à celui observé dans les études préliminaires. Une extrapolation de ces données à la durée d'une étude d'hydrolyse selon la ligne directrice OCDE 111 (120h), indique qu'une libération de 4-nonylphénol ramifié supérieure à 0.1% (1,4 - 3,4% en rapport de masse) aurait été obtenue dans un test classique tel que celui qui avait été recommandé (malgré l'utilisation d'une phase adsorbante différente de celle recommandée). On notera que ces proportions sont calculées en prenant en compte la quantité nominale de phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) ajoutée dans les colonnes, bien que cette quantité n'ait pas été confirmée. La quantité de phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) présente pourrait être inférieure et les proportions de 4-nonylphénol ramifié formées supérieures. Bien qu'il n'y ait pas de seuil réglementaire concernant la formation de produit de dégradation, l'analyse de ces études montre que le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) peut libérer dans l'environnement des quantités significatives de 4-nonylphénol ramifié.

On notera également que les phases adsorbantes mises en œuvre dans l'étude ont des surfaces spécifiques inférieures à celle mesurées dans les sédiments naturels. Les surfaces spécifiques d'un sédiment en milieu naturel devraient donc permettre une plus grande disponibilité pour l'hydrolyse du phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) dans l'environnement.

D'autres données et observations (études écotoxicologiques, modèles prédictifs de dégradation et des informations sur des familles des substances similaires) viennent corroborer la libération significative de 4-nonylphénol ramifié. L'observation la plus convaincante vient d'un test d'écotoxicité aigu sur daphnie dans lequel du 4-nonylphénol ramifié est détecté en quantité supérieure à la quantité initialement présente en tant qu'impureté. Les autres données apportent des éléments de preuve plus relatifs. Par exemple, la dégradation du phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) est suspectée dans une étude de toxicité sur les algues, où une meilleure croissance des algues est observée en présence de phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié), possiblement suite à une libération de phosphore /phosphate par hydrolyse. Le modèle de dégradation biotique CATALOGIC v5.16 indique que la dégradation du phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) aboutit à la libération du 4-nonylphénol ramifié. Cependant, ce modèle est renseigné à partir de données de biodégradation facile où les produits de dégradation ne sont pas identifiés, ce qui ne permet pas de corroborer cette prédiction sur les substances du training set et limite le poids de cette information. Enfin, les données de la littérature montrent une grande variété d'enzymes impliquées dans la rupture de la liaison phosphore oxygène, libérant ainsi la partie alkyle des substances organophosphates. Il n'y a à ce jour aucune donnée confirmant l'existence d'enzyme impliquée dans rupture de cette liaison pour le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) et la libération du 4-nonylphénol ramifié, mais la grande diversité de ces enzymes suggère que l'existence d'une telle enzyme est possible pour le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié).

Sur la base d'une analyse du poids des preuves de l'ensemble des données disponibles, il est conclu que la dégradation du phosphite de tris(4-nonylphényl, ramifié) dans des conditions environnementales pertinentes conduit à la libération du 4-nonylphénol ramifié. **Par conséquent, le phosphite de tris(4-nonylphényl, ramifié) peut être considéré comme un perturbateur endocrinien avéré chez les espèces de l'environnement.**

3.2. Identification SVHC du phosphite de tris(4-nonylphényl, ramifié et linéaire) (TNPP) conformément à l'article 57 (f) du règlement REACH

En outre, il convient de noter que les phosphites de tris(4-nonylphényl, ramifiés et linéaires) (regroupés sous l'acronyme TNPP auquel appartient la substance phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) ayant fait l'objet de l'évaluation détaillée au point 3.1 ci-dessus) sont des substances complexes qui peuvent exister avec des chaînes alkyle linéaires et / ou ramifiées. Les caractéristiques de la substance de départ, notamment les chaînes alkyles du 4-nonylphénol déterminent les caractéristiques des chaînes alkyles du TNPP correspondant.

L'hydrolyse du phosphite de tris(4-nonylphényl, ramifié) doit avoir lieu au niveau du groupe phosphite, ce qui entraîne la libération de 4-nonylphénol ramifié. À cet égard, pour les substances du groupe TNPP qui ne diffèrent que par la nature de la chaîne alkyle (ramifiée ou linéaire), la même voie d'hydrolyse est attendue, conduisant à la libération de 4-nonylphénol ramifié et/ou linéaire. Ainsi, il est proposé d'élargir l'identification SVHC à l'ensemble des phosphites de tris(4-nonylphényl, ramifiés et linéaires).

Cet élargissement est par ailleurs considéré approprié car il permettra une harmonisation avec l'entrée SVHC existante sur la base de la présence de l'impureté 4-nonylphénol ramifié et/ou

linéaire, facilitant leur applicabilité pratique (par exemple la vérification de la présence de substances TNPP dans les articles).

Les propriétés des phosphites de tris(4-nonylphényl, ramifiés et linéaires) donnent lieu à un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation des autres substances énumérées aux points a) à e) de l'article 57 du règlement REACH.

Ce niveau de préoccupation est basé sur le fait que les phosphites de tris(4-nonylphényl, ramifié et linéaire) (TNPP), source de 4-nonylphénol ramifié et/ou linéaire dans l'environnement par hydrolyse, peuvent conduire à des effets irréversibles sur des organismes aquatiques et contribuer ainsi au déclin de la population de ces organismes et, par conséquent, de la biodiversité.

Par ailleurs, il faut noter que malgré les efforts déployés par des mesures réglementaires pour réduire les émissions de 4-nonylphénol, ramifié et/ou linéaire dans l'environnement, en raison de leurs propriétés de perturbation endocrinienne depuis 2003, les données de monitoring environnemental montrent que la substance est toujours présente dans l'environnement aquatique. Il faut donc poursuivre les efforts de réduction des émissions de 4-nonylphénols ramifiés et/ou linéaires dans l'environnement. Par conséquent, une action sur le phosphite de tris(4-nonylphényl, ramifié et linéaire) (TNPP) est nécessaire afin d'assurer un niveau élevé de protection de l'environnement.

Ceci donne lieu à un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation des autres substances énumérées aux points a) à e) de l'article 57 du règlement REACH.

En prenant tous les éléments décrits précédemment, les phosphites de tris(4-nonylphényl, ramifiés e/ou linéaires), qui comprend tous les isomères individuels et/ou combinaisons de ceux-ci, sont proposés comme substance extrêmement préoccupante conformément à l'article 57, point f), du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) en raison de leur dégradation en 4-nonylphénol, ramifiés et/ou linéaires, substances reconnues comme perturbateurs endocrinien avérés chez les espèces de l'environnement et identifiés comme SVHC.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise du CES REACH-CLP menée sur le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié), les conclusions et recommandations de l'Anses, endossant les travaux du CES REACH, sont les suivantes.

L'analyse des données disponibles démontre que le phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié) se dégrade, dans des conditions environnementales pertinentes, en 4-nonylphénol ramifié dont les propriétés de perturbation endocrinienne (PE) pour les espèces de l'environnement sont réglementairement reconnues¹². Malgré les actions réglementaires mises en œuvre depuis 2003, le 4-nonylphénol ramifié reste présent dans l'environnement.

Les substances du groupe des phosphite tris(4-nonylphényl, ramifiés et linéaires (TNPP)) sont des sources d'une substance PE pour l'environnement ce qui motive leur identification comme substances SVHC selon le règlement REACH.

¹² Reconnaissance réglementaire dans le cadre de son identification comme substance extrêmement préoccupante (SVHC) conformément à l'article 57 (f)

Concernant les propriétés PBT (persistante, bioaccumulable, toxique) potentielles, l'Anses considère qu'aucune autre action n'est requise à ce stade. En effet, la conduite d'études de simulation dans d'autres compartiments (sédiments ou sols) que ceux déjà étudiés posent d'importantes difficultés techniques et retarderait considérablement les actions réglementaires. De plus, la confirmation des propriétés liées à la perturbation endocrinienne de la substance suffit pour proposer l'identification de la substance en tant que SVHC.

En conclusion de son évaluation, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande donc l'identification du TNPP en tant que SVHC pour ses propriétés de perturbation endocrinienne pour les espèces de l'environnement dans le cadre du Règlement REACH et a préparé une proposition d'identification dans ce sens.



Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, phosphites de tris(4-nonylphényl, ramifié et linéaire, numéro de liste 701-028-2, Perturbateur endocrinien, PE, SVHC

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis de l'Anses relatif à l'évaluation et de l'identification SVHC du phosphite de tris(4-nonylphényle, ramifié), 15 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

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

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

Président

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

Vice-présidente

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

Membres

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

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

M. Jean-Marc BRIGNON – Ingénieur - INERIS

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

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

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

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

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

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

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

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

Mme Sophie LANGOUET – Directrice de Recherche - INSERM.

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

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

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

M. Christian MOUGIN – Directeur de Recherche - INRA.

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

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

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

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

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

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

- **CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP »**
(troisième mandature, du 18 septembre 2017- 31 décembre 2020).

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

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

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

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

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

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

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

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

■ **CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP »**
(quatrième mandature, du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2023)

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche (CNRS) - Compétences : risque chimique, analyse socio-économique, incertitude, politique du risque chimique, chimie verte. Démission le 24/01/2022.

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

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

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

M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité (Université de Toulouse et INRA) - Compétences : toxicologie générale, toxicologie et pharmacologie moléculaire, cancérogénèse, nanotoxicologie, modèles cellulaires.

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique, contribution scientifique et validation

Mme Karen BURGA - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE

Mme Elodie PASQUIER – Adjointe à la Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE- Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE

Unité d'évaluation écotoxicologie environnement biocides REACH - Direction de l'évaluation des produits réglementés

Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Réglementés – Direction de l'évaluation des produits réglementés

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION – Service d'Appui à l'Expertise – Direction de l'Evaluation des Risques