

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 juin 2024

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

Relatif à l'analyse des options de gestion réglementaires de la substance 1,3-diphénylguanidine (N°CAS :102-06-7) dans le cadre de la réglementation 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

En application des protocoles d'accord du 28 juillet 2017 et du 7 juin 2022 relatifs à l'organisation de l'Anses et des ministères de tutelle pour la mise en œuvre des Règlements REACH et CLP, un programme de travail annuel est établi entre l'Anses et ses ministères de tutelle. Au sein de ce programme de travail, sont listées des substances chimiques pour lesquelles des risques pour la santé humaine et/ou l'environnement sont observés et nécessitant de la part de l'Anses une analyse des options de gestion des risques réglementaires (*Regulatory Management Option Analysis* ou RMOA) afin d'apporter une aide à la décision aux ministères sur la/les mesure(s) de gestion des risques la/les plus appropriée(s) à adopter. Au cas par cas, elle approfondit dans le cadre du RMOA certains champs d'évaluation des dangers et des risques.

Le programme de travail 2022 comportait la réalisation d'une analyse des options de gestion réglementaires concernant la substance 1,3-diphénylguanidine (DPG) (N° CAS : 102-06-7). Le choix de cette substance fait suite aux conclusions préliminaires de l'évaluation de la DPG menée par l'Anses dans le cadre du règlement REACH.

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

- les éléments de contexte relatifs aux informations disponibles et à l'encadrement réglementaire existant des substances ;
- les informations disponibles sur les dangers et les usages des substances, les tonnages, les risques pour la santé humaine ou l'environnement, les cas d'usages susceptibles d'entraîner des effets néfastes sur la santé et/ou l'environnement, etc..., en fonction des problématiques couvertes dans le RMOA ;
- une justification de la nécessité de la mise en œuvre de mesures de gestion du risque au niveau européen ;
- l'identification des différentes options de gestion du risque disponibles dans le cadre du règlement REACH, du règlement CLP, ou s'appuyant sur d'autres outils législatifs et réglementations sectorielles existants en fonction des usages identifiés de ces substances.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

2.1. Organisation générale

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

Une équipe projet composée d'agents de l'Anses a pris en charge l'analyse des options de gestion réglementaires pour cette substance entre 2022 et 2024. Les travaux ont fait l'objet de présentations et de discussions, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, lors des réunions du Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE novembre et décembre 2022) ainsi que devant les Comités d'Experts Spécialisé « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR juin et octobre 2022) et « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP septembre et novembre 2022, mars et mai 2023). Les conclusions de l'évaluation et le présent avis ont été validés par le CES REACH-CLP réuni le 29 avril 2024.

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>.

2.2. Contexte du RMOA

L'évaluation de la 1,3-diphénylguanidine selon le règlement REACH a fait l'objet d'un avis de l'Anses¹ ainsi que d'un document de conclusion de l'évaluation détaillée, publié en décembre

¹ <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2016SA0223.pdf>

2020 sur le site de l'ECHA². La DPG avait été inscrite au CoRAP³, initialement, pour effectuer une évaluation concernant les préoccupations relatives :

- au caractère potentiellement cancérigène, mutagène, reprotoxique de la substance en lien avec une génotoxicité potentielle;
- aux forts tonnages ;
- et au ratio de risque élevé.

Pendant l'évaluation de la substance, d'autres préoccupations ont été identifiées telles que :

- la composition de la substance, notamment les sous-produits et produits de dégradation ;
- les effets de sensibilisants cutanés ;
- la toxicité pour la reproduction ;
- le devenir de la substance dans l'environnement ;
- l'exposition des espèces de l'environnement.

Par conséquent, la décision relative à l'évaluation de cette substance, publiée en 2014⁴, requerrait des informations supplémentaires pour clarifier les préoccupations susmentionnées à savoir des tests de mutagénicité, des tests permettant de quantifier l'aniline ou tout autre produit de dégradation, des tests de devenir dans l'environnement (adsorption et hydrolyse) ainsi que des informations sur la composition de la substance et des clarifications sur les tonnages et les scénarios d'expositions. Ces informations ont été reçues en février 2016 et janvier 2017. Les conclusions de l'évaluation étaient, concernant les effets sur la santé humaine, que la substance ne remplissait pas les critères du règlement CLP pour être classée mutagène sur les cellules germinales ou cancérigène. Par contre, une classification pour la sensibilisation cutanée de catégorie 1A pouvait être soutenue. Concernant l'environnement, il a été conclu que la substance n'était pas considérée comme une substance PBT/vPvB. Pendant l'évaluation de la substance, un manque au niveau des données réglementaires obligatoires a aussi été identifié concernant les tests pour la toxicité de la reproduction. Une décision suite au contrôle de la conformité du dossier d'enregistrement selon la réglementation REACH a été transmise aux déclarants en Mars 2019 et les résultats d'une étude menée selon le protocole de test OECD TG 443 ont été reçus en Septembre 2021, soit postérieurement à la publication du document de conclusion de l'évaluation.

Le cadre de préparation du RMOA a donc mis l'accent sur l'analyse de l'étude OECD TG 443 et sur la révision des DNEL. Cette même étude a par ailleurs permis d'approfondir dans ce même cadre l'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne de la substance. La préparation du RMOA a aussi permis de réaliser la caractérisation des risques pour la santé humaine et pour l'environnement. Finalement, l'identification de mesures réglementaires de gestion des risques sont analysées dans le RMOA et résumées dans le présent avis.

Une proposition de révision de la classification harmonisée a aussi été soumise suite à la conclusion de l'évaluation et est en cours d'examen au niveau européen (cf. 3.2.1 ci-dessous).

² <https://echa.europa.eu/documents/10162/4df27360-03aa-3c93-54f0-08f8366f42f3>

³ CoRAP : *Community Rolling Action Plan*

⁴ <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807e3367>

2.3. Démarche suivie pendant les travaux d'expertise

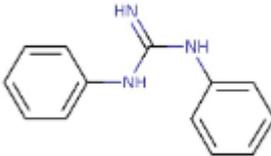
Ces travaux sont basés sur les données disponibles dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels auprès de l'ECHA en application du règlement REACH et notamment les rapports sur la sécurité chimique (CSR), sur les rapports européens et internationaux disponibles publiquement, et sur les données issues de la littérature scientifique jusqu'en février 2024.

Une consultation publique du projet de RMOA a été menée par la DGPR (du 1er décembre 2023 au 2 février 2024) afin de recueillir des commentaires et des données complémentaires. Les commentaires reçus ont été pris en compte dans la version du RMOA finalisée par l'Anses.

3. ANALYSE

3.1. Identité de la substance

Tableau 1 : Caractéristiques de la 1,3-diphénylamine

Numéro EC	203-002-1
Numéro CAS	102-06-7
Nom IUPAC	1,3-diphénylguanidine
Numéro index figurant à l'Annexe VI du règlement CLP	612-149-00-4
Formule moléculaire	C ₁₃ H ₁₃ N ₃
Masse molaire (g.mol⁻¹)	211.0
Formule structurale	
Synonymes	trade names: DPG DENAX GUANIDINE, N,N'-DIPHENYL DFG GUANIDINE, 1,3-DIPHENYL MELANILINE N,N'-DIPHENYLGUANIDIN SYM-DIPHENYLGUANIDINE VULKAZIT

	1,3-DIPHENYLGUANIDINE Vulkacit D EKALAND DPG MIXLAND+ DPG
--	--

3.2. Contexte réglementaire

3.2.1. Classification de la 1,3-diphénylguanidine selon le règlement (CE) n°1272/2008

La DPG possède une classification harmonisée européenne dans le cadre du règlement (CE) n°1272/2008 dit règlement CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges.

- Acute Tox. 4*⁵, H302
- Skin Irrit. 2, H315
- Eye Irrit. 2, H319
- Repr. 2, H361f***⁶
- STOT SE 3, H335
- Aquatic Chronic 2, H411

Une mise à jour de cette classification harmonisée est proposée par la France et est actuellement en cours d'examen⁷. Si cette proposition était adoptée, la classification harmonisée deviendrait :

- Acute Tox. 3, H301
- Skin Irrit. 2, H315
- Eye Dam. 1, H318
- Skin Sens. 1A, H317
- Repr. 1B, H360FD
- STOT SE 3, H335
- STOT RE 2, H373
- Aquatic Chronic 3, H412

La date limite pour l'adoption de l'avis du comité de l'évaluation des risques de l'ECHA (RAC) à ce sujet est prévue pour le 3 septembre 2025.

3.2.2. Autres

Selon la base de données Gestis⁸, il n'y a pas de valeur limite d'exposition professionnelle fixée au niveau européen pour cette substance selon la directive 98/24/EC.

⁵ *Ce classement est un classement minimal suite au remplacement de la Directive 67/548/EEC (DSD) par le règlement CLP ayant des critères de classification différents.

⁶ ***Afin de ne pas perdre d'information lors du remplacement de la DSD par le règlement CLP, les classifications ont été converties uniquement pour cet effet classé dans le cadre de cette Directive.

⁷ <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e183a4dc69>

⁸ <https://gestis-database.dguv.de/data?name=014540>

3.3. Usages de la 1,3-diphénylguanidine

Selon le site de l'ECHA⁹, la DPG est enregistrée sous la bande de tonnage 10 000 à 100 000 tonnes/an.

La DPG est utilisée dans des procédés industriels. Cette substance est utilisée principalement en tant qu'agent de vulcanisation ou dans des procédés de polymérisation. Elle sert ainsi à la vulcanisation du caoutchouc qui entre dans la composition des pneus, des équipements de protection (gants), ou encore dans les tubes, tuyaux, profilés. Elle est donc retrouvée dans de nombreux articles utilisés par les travailleurs professionnels ou destinés à un usage consommateur (pneus, bottes et gants en caoutchouc, matelas, revêtements synthétiques, ballons de baudruche par exemple).

3.4. Problématiques liées aux dangers de la 1,3-diphénylguanidine

3.4.1. Santé humaine

3.4.1.1. Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne

Une évaluation du caractère perturbateur endocrinien de la DPG n'avait pas pu être réalisée dans le cadre de l'évaluation de la substance du fait de l'absence d'une étude menée selon le protocole OECD TG 443. Suite à la réception des résultats d'une telle étude sollicitée par l'ECHA auprès du déclarant, et dans le cadre de la préparation du RMOA objet du présent avis, cette préoccupation a pu être évaluée.

Selon la définition de l'OMS, une substance peut être considérée comme un perturbateur endocrinien (PE) si les trois conditions suivantes sont remplies :

- elle a une activité endocrinienne susceptible d'altérer une plusieurs fonctions du système endocrinien ;
- elle provoque un ou des effets néfastes sur un organisme (intact), sa progéniture ou une (sous-) population ;
- s'il existe un lien biologiquement plausible entre l'activité endocrinienne et le ou les effets néfastes basé sur les processus biologiques.

Des effets sur la santé des animaux exposés à la DPG ont été identifiés dans l'étude menée selon le protocole OECD TG 443 (Study Report 2021), en particulier en lien avec un possible mode d'action endocrinien :

- Une augmentation du poids des glandes surrénales chez les femelles de la génération parentale (15 et 25 mg/kg pc/j).
- Des effets sur les hormones thyroïdiennes : augmentation des concentrations de T4 chez les femelles de la génération parentale (25 mg/kg pc/j) et une diminution chez les mâles de la génération filiale (5 et 15 mg/kg pc/j).
- Deux cas de femelles ayant développé des adénocarcinomes dans les glandes mammaires (1/24 en génération parentale et 1/20 en génération filiale).
- Une augmentation notable de la durée de la gestation observée chez certains individus.

⁹ https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.002.730#IUPAC_NAMEScontainer

- Des femelles présentant des difficultés au niveau de la reproduction (difficulté de mise bas et pertes vaginales rougeâtres) ; dans la génération parentale (1/24 à 5 mg/kg pc/j et 1/24 à 15 mg/kg pc/j) et dans la génération filiale (1/20 à 25 mg/kg pc/j).
- Des pertes post-implantatoires chez la génération parentale.
- Des altérations du cycle œstral observées avec des limites dues au fait que seulement 50 % des témoins de la génération parentale présentaient une cyclicité œstrale régulière.

Bien que ces données permettent d'établir des effets adverses reprotoxiques identifiés pour la DPG, peu de données sont disponibles dans la littérature concernant son activité endocrinienne. *In silico*, les modèles COMPARA et CERAPP¹⁰ ne mettent pas en évidence d'activité (anti)oestrogénique et (anti)androgénique pour la DPG. Le modèle ToxCast ER prédit que la DPG ne devrait pas se lier au récepteur ni présenter une activité oestrogénique. Le modèle ToxCast AR pour l'antagonisme au récepteur androgénique était non concluant pour la DPG. *In vitro*, les essais issus de ToxCast¹¹ axés sur l'activité antagoniste AR ont été investigués et ne démontrent pas d'activité anti-androgénique claire. Les données sur la stéroïdogénèse indiquent que la seule activité endocrinienne possible de la DPG semble agir sur la voie des corticostéroïdes. Un potentiel d'inhibition de la TPO a été identifié *in vitro* par modélisation sur la base des données Danish QSAR¹². Les essais *in vitro* issus de ToxCast (3 essais positifs sur 11), n'ont cependant pas permis de conclure à un niveau de preuve suffisant d'une activité thyroïdienne.

Il n'a pas été possible sur la base des données *in silico*, *in vitro* ou *in vivo* disponibles de démontrer avec un niveau de preuve suffisant une activité endocrinienne pour l'homme ou pour l'environnement. Ainsi, il n'y a pour le moment pas d'indications suffisantes permettant de proposer une classification de cette substance comme étant un perturbateur endocrinien.

3.4.1.2. Dangers liés aux produits de dégradation

Les principaux produits de dégradation de la DPG sont l'aniline (CAS no. 62-53-3, EC no. 200-539-3), la N-nitroso-diphenylurée et la phényl guanidine. L'aniline est la seule de ces trois substances à être enregistrée dans le cadre de REACH. Elle possède une classification harmonisée pour les classes de danger toxicité aiguë (catégorie 3 par ingestion, contact cutané et inhalation), lésions oculaires graves (catégorie 1), sensibilisation cutanée (catégorie 1A), mutagène sur les cellules germinales (catégorie 2), cancérigène (catégorie 2), toxicité pour certains organes cibles à la suite d'une exposition répétée (catégorie 1) et toxicité aquatique aiguë (catégorie 1). Des valeurs pire-cas de concentration de l'aniline dans les articles ont été fournies par les déclarants ($\leq 0.0041\%$) et l'évaluation du risque pour tous les usages mentionnés dans le CSR a été effectuée pendant le processus d'évaluation de la substance. En l'absence de nouvelles données, l'aniline n'a pas été réévaluée lors de l'élaboration du RMOA. Les ratios de risques (RCR) étaient inférieurs à 1 pour tous les usages indiquant que des mesures de gestion additionnelles pour l'aniline ne sont pas justifiées. Comme souligné lors de la période de consultation publique, on peut cependant noter que les propriétés génotoxiques et le potentiel cancérigène suspecté de l'aniline soulèvent une préoccupation d'un effet sans seuil devant être considéré dans la caractérisation des risques.

¹⁰ <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/bioactivity-toxcast-models/DTXSID3025178>

¹¹ <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/invitrodb/DTXSID3025178>

¹² <https://qsardb.food.dtu.dk/db/index.html>

En l'absence de données disponibles sur la toxicité et leurs niveaux dans les articles, le danger et les risques liés à la N-nitroso-diphénylurea et la phényl guanidine n'ont pu être évalués davantage. Bien qu'elles soient proches structurellement, ces substances ne font pas partie de la famille des dérivés N-nitrosés cancérigènes.

3.4.1.3. Élaboration de DNELs sur la base de l'étude EOGRTS fournie

L'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (Extended One Generation Reproductive Toxicity Study - EOGRTS OECD TG 443) est une étude clé pour investiguer les effets sur la reproduction et le développement, qui a été mise en œuvre pour la DPG. Des effets significatifs sur la mortalité des petits ont été définis comme effets critiques et ont permis l'établissement de nouvelles DNEL.

L'effet critique, la mortalité des petits, a été observé dans la génération F1 de façon dose-reliée et statistiquement significative dès la dose de 5 mg/kg pc/j. Il a également été observé dans la génération F2 à partir de la dose de 15 mg/kg pc/j. Considérant la magnitude de l'effet et sa significativité statistique, la dose minimale avec effet (LOAEL) de 5 mg/kg pc/j a servi de point de départ (PoD) pour le calcul de la DNEL de la DPG. Ce point de départ correspond également à la recommandation des déclarants. Considérant à la fois la forme de la courbe dose-réponse pouvant générer une incertitude dans la valeur du PoD ainsi que la sévérité et l'irréversibilité de l'effet critique, l'Anses a estimé que le calcul de la DNEL justifiait l'application d'un facteur d'évaluation plus élevé que le facteur minimal de 3 utilisé par les déclarants. Ce facteur, qui peut varier entre 3 et 10, est fixé à 5, abaissant de fait les valeurs de DNEL par rapport à celles établies par les déclarants.

Cette révision des DNEL a un impact sur l'évaluation des risques pour les travailleurs et les consommateurs.

Révision des DNELs

Danger considéré pour la santé humaine	Effet critique observé	Population	Voie d'exposition	DNELs des déclarants	DNELs après révision par l'Anses
Toxicité pour la reproduction	Mortalité des petits	Travailleurs	Inhalation	0,16 mg/m ³	0,197 mg/m ³
			Cutanée	1,1 mg/kg pc/j	0,280 mg/kg pc/j
		Consommateurs	Orale	0,016 mg/kg pc/j	0,010 mg/kg pc/j
			Inhalation	0,032 mg/m ³	0,035 mg/m ³
			Cutanée	0,16 mg/kg pc/j	0,100 mg/kg pc/j

3.4.2. Environnement

Le document de conclusion de l'évaluation (Anses, 2020) indique que la substance n'est pas PBT/vPvB. En l'absence de nouvelles données, les conclusions d'évaluation n'ont pas été réévaluées.

Les propriétés PMT/vPvM permettent d'identifier les substances pouvant entraîner une contamination diffuse à long terme des ressources en eau. Par ailleurs, les substances mobiles pourraient ne pas être efficacement éliminées des eaux usées.

La mobilité est une propriété intrinsèque qui favorise le transfert d'une substance au travers des sols et jusqu'aux nappes phréatiques éventuellement sous-jacentes et sources d'eau potable. L'évaluation de la mobilité peut être déterminée à partir de son coefficient de partage (Koc) entre la fraction de carbone organique et l'eau dans le sol ou le sédiment. Le règlement CLP stipule qu'une substance remplit le critère de mobilité (M) si le log Koc est inférieur à 3 et le critère très mobile (vM) si le log Koc est inférieur à 2. Dans le dossier d'enregistrement de la substance, sur la base de l'étude OECD 106 (Adsorption/désorption selon une méthode d'équilibres successifs, Study Report 2015), les valeurs de log Koc de la DPG mesurées sur 5 types de sol varient entre 2,5 to 3,13 et pour quatre de ces sols les valeurs de log Koc sont < 3. De plus, le programme KOCWIN v2 (EPI Suite v 4.10)¹³ indique un coefficient d'adsorption (log Koc) estimé entre 2,4 et 3,2 en fonction du modèle. Ainsi, la substance DPG peut être considérée comme mobile. Cependant, puisqu'elle ne répond pas au critère de persistance, elle n'est pas identifiée comme une substance PMT/vPvM.

3.5. Données liées à l'exposition de la 1,3-diphénylguanidine

Les scénarios d'exposition ont été réalisés dans le dossier d'enregistrement de la substance pour les usages industriels, pour les travailleurs professionnels, les consommateurs et pour l'environnement. Les scénarios d'exposition couvrent plusieurs étapes du cycle de vie de la substance telles qu'indiquées par les déclarants: la fabrication de la DPG, la formulation et le reconditionnement, la fabrication d'articles (pneus et objets en caoutchouc), la manipulation des pneus par les travailleurs professionnels et les consommateurs, le stockage des pneus usés avant recyclage, le recyclage des pneus et la réutilisation des caoutchouc recyclés dans des articles tels que les tapis de sols et les membranes synthétiques. Ces scénarios ont été réévalués par l'Anses et complétés par des données de surveillance obtenues par une revue de la littérature sur cette substance. L'Anses note également qu'il peut exister des usages alternatifs pour les pneus en fin de vie (lestes des bâches dans les fermes, rambardes pour les circuits dans les parcs de loisirs, ...) qui ne sont pas considérés dans les scénarios d'exposition. Au niveau national, un décret visant à mieux encadrer la collecte des pneus usagés a été adopté le 2 mars 2023 (décret n° 2023-152 relatif à la gestion des déchets et à la responsabilité élargie des producteurs de pneumatiques).

Les tonnages utilisés dans les différents scénarios d'exposition ont été affinés par un sondage réalisé en 2015 par les déclarants. Les valeurs utilisées proviennent des 2 principaux déclarants (et fabricants de la DPG) ayant mis à jour leur dossier d'enregistrement. Des

¹³ Estimations Programs Interface for Windows (EPI Suite)

échanges avec l'un des deux déclarants postérieurement à la période d'évaluation de la substance ont permis d'affiner certains scénarios d'exposition.

3.5.1. Expositions pour la santé humaine

Au-delà des données d'exposition obtenues dans les scénarios fournis dans les dossiers d'enregistrement, les données de la littérature indiquent que l'exposition à la DPG peut provenir de différentes sources pouvant donner lieu à une exposition chronique.

Selon les données de la littérature, une exposition existe chez les travailleurs et les consommateurs par l'exposition répétée à des articles contenant de la DPG. Les consommateurs peuvent être exposés par différents articles en caoutchouc : chaussures, bottes, gants, matelas... Ces données cliniques démontrent la survenue d'allergies de contact (Hansen et al. 2021) ou de sensibilisation cutanée chez les travailleurs du secteur de la santé (Dejonckheere et al. 2019, Hamnerius et al. 2014, Crepy 2016) ou des dermatites aux pieds dues aux constituants des chaussures (Traidl et al. 2021, Suhail et al. 2009, Saha et al. 1993, Ross 1969). Ces scénarios d'exposition ne sont pas pris en compte par les déclarants. L'exposition intervient également par la manipulation de pneus par les consommateurs ou les professionnels.

L'exposition peut aussi provenir de l'eau ou de l'air contaminés par cette substance. Plusieurs données récentes indiquent la présence de DPG dans les sources d'eau potables, eaux de surface ou souterraines (Neuwald et al. 2022), dans les usines de traitement des eaux destinées à la consommation humaine (Zhang et al. 2023, Gollong et al. 2022) ou dans le système de distribution d'eau potable (Ichihara et al. 2023). La source potentielle de cette contamination pourrait provenir du relargage à partir d'articles ainsi que du relargage de la DPG selon le type de matériel utilisé dans les canalisations d'eau, par exemple les tuyaux de polyéthylène haute densité (HDPE) (Tang et al. 2015, Diera et al. 2023).

La détection de la DPG dans les poussières intérieures montre le caractère ubiquitaire de la substance, bien que mesurées à des concentrations très variables, entre 2,1 – 11 000 ng/g de poussières (Tan et al. 2021, Li et Kannan 2023, Shin et al. 2020).

Dans les grandes villes, la présence de DPG dans l'air à des concentrations entre 45,0 et 199 pg/m³ serait étroitement liée à l'usage des pneus (Johannessen et al. 2022).

Ainsi, en croisant ces données, de nombreuses incertitudes émergent de ce dossier concernant la représentativité des scénarios d'exposition fournis par les déclarants et l'étendue des articles pouvant contenir de la DPG et des usages consommateurs qui en sont faits. Ces données suggèrent que l'exposition pour la santé humaine serait probablement sous-estimée.

3.5.2. Emissions dans l'environnement

Les données provenant de la littérature indiquent une présence et une distribution généralisée de la substance dans l'environnement, et notamment dans le compartiment aquatique.

Des données de monitoring provenant de la base de données NORMAN¹⁴, indiquent que la DPG est retrouvée dans les eaux de surface (0-0,167µg/L) et dans tous les échantillons analysés en station de traitement des eaux usées (0,038-0,766 µg/L). Ces résultats

¹⁴ <https://www.norman-network.com/nds/common/>

correspondent aux données de surveillance transmises pendant la période de consultation publique par le gouvernement norvégien, lesquelles indiquent également un taux de détection élevé de la DPG dans l'eau de surface (0,002-0,268 µg/L) et les eaux usées après traitement (0,0165-28 µg/L).

Les données de la littérature provenant de Chine, du Canada, des Etats-Unis ou encore d'Australie indiquent également une large-distribution de la DPG dans les eaux de surface, les eaux souterraines, les effluents des eaux usées et dans le système de distribution de l'eau destinée à la consommation humaine (Hou et al. 2019, Ichihara 2023, Johannessen et al., 2022, Rauert et al. 2022, Schulze et al. 2019).

Cette pollution serait attribuée à l'abrasion des pneus car des concentrations élevées (jusqu'à 364 µg/L) de DPG ont été mesurées dans les eaux de ruissellements en zone urbaine suite aux épisodes de pluie (Challis et al. 2021, Zhang et al. 2023).

Le caractère mobile de la substance peut rendre difficile son élimination en station de traitement des eaux usées. Selon une étude chinoise (Zhang et al. 2023), la DPG serait par ailleurs l'additif de l'industrie du pneu avec le pourcentage de détection le plus élevé et retrouvé à la concentration la plus élevée. Les données européennes ne sont pas disponibles pour appuyer cette observation relevée en Chine.

Le caractère ubiquitaire de la DPG dans le compartiment aquatique ne transparait pas aussi clairement à la seule lecture des CSR des déclarants. Des manques sont identifiés concernant les scénarios d'exposition fournis par les déclarants et des scénarios d'exposition additionnels doivent être fournis dans la mise à jour des dossiers d'enregistrements sous REACH.

3.6. Evaluation du risque pour la santé humaine et l'environnement

Concernant la santé humaine, et compte tenu de la ré-évaluation des DNEL par l'ANSES, des ratios de risques supérieurs à 1 sont calculés dans la plupart des scénarios d'exposition fournis par les industriels.

Les scénarios d'usages industriels ont trait à la fabrication, la formulation de la DPG et le reconditionnement, mais aussi à la fabrication de pneus et d'articles en caoutchouc ainsi qu'à la transformation des pneus en fin de vie. Pour ces usages, des ratios de risques entre >1 et 1,61 sont calculés sur des expositions cutanées et/ou par inhalation.

Pour les travailleurs professionnels, des ratios de risque entre >1 et 1,31 pour une exposition cutanée et par inhalation sont identifiés pour les scénarios prenant en compte les travailleurs en contact avec des articles en caoutchouc (courroie ou bande transporteuse), ou avec des pneus lors de leur entreposage en vue de leur ré-usage, et les travailleurs installant des dalles amortissantes ou des surfaces synthétiques.

Finalement des risques sont identifiés (ratio de risque calculé à 1,13) dans un scénario appliqué aux consommateurs prenant en compte une exposition cutanée liée à la manipulation des caoutchoucs lors du changement de pneu.

Ces ratios de risque sont légèrement au-delà du ratio acceptable et résultent de l'abaissement des DNEL tel qu'indiqué en section 3.4.1.5. Les ratios de risque fournis dans les dossiers d'enregistrement ont pris en compte des outils d'évaluation de l'exposition de niveau 1. Des affinements additionnels pour la maîtrise des risques pourraient être réalisés avec des outils de niveau 2. Lors de la période de consultation publique, ETRMA et ELANOVA¹⁵ ont par

¹⁵ ETRMA: European Tyre & Rubber Manufacturers Association

ailleurs souligné l'intention d'obtenir des données mesurées chez les travailleurs. Ces données permettraient d'affiner la caractérisation du risque pour la santé humaine, notamment pour les travailleurs. Une date de disponibilité de ces données n'a cependant pas été précisée. L'Anses recommande qu'elles soient intégrées dès que disponibles aux dossiers d'enregistrement.

Pour les données de la littérature indiquant une exposition à la DPG via l'eau destinée à la consommation humaine et l'ingestion de poussière, des calculs ont été réalisés sur la base de la méthode de calcul Anses (2018).

- Dans l'eau de boisson, il est à noter que les concentrations obtenues dans l'étude de Tang et al (2015) présentent de grandes disparités avec celles des études de Neuwald et al. (2022) et Gollong et al. (2022). Considérant les concentrations plus élevées obtenues dans l'étude de Tang et al. (2015), des risques sont démontrés chez les adultes aussi bien que chez les jeunes enfants. Le nombre limité de données et leur variabilité ne permettent cependant pas une caractérisation adéquate des risques ou une comparaison au niveau européen mais soulèvent une préoccupation.
- Sur la base de la publication de Li et Kannan (2023), les valeurs d'exposition pour l'ingestion des poussières sont inférieures aux valeurs de DNEL calculées par l'Anses pour toutes les classes d'âge concernées (enfant, nourrissons, adolescents, adultes). Ces données correspondent aux concentrations observées dans d'autres études (Tan et al. 2021, Shin et al. 2020). Une contribution de l'exposition par l'inhalation des poussières n'a pas été calculée.

Concernant l'environnement, la caractérisation du risque réalisée par l'Anses s'appuie sur les valeurs d'écotoxicité de la substance (PNEC) pour chaque compartiment environnemental et sur l'analyse de scénarios d'émission modélisés à partir des données de tonnage déclarées pour chaque usage. Cette évaluation conduit à des risques inacceptables pour l'environnement, pour les scénarios d'exposition suivants :

- La fabrication de la substance pour lequel des risques pour les organismes aquatiques et sédimentaires sont identifiés. Ce risque est identifié pour un des déclarants et les conclusions obtenues par l'Anses sont différentes de celles fournies par ce déclarant. Il convient de préciser que les valeurs fournies du débit de la rivière puis du facteur de dilution calculé pour le rejet direct dans les eaux de surface tels que fournis par le déclarant étaient erronées ;
- Un risque pour les organismes terrestres suite à la fabrication de la substance par le second déclarant. Ce risque serait maîtrisé selon le déclarant puisqu'un épandage des boues de la station de traitement des eaux usées du site ne serait pas autorisé. Les boues doivent être traitées.
- La formulation et le reconditionnement montrent des risques inacceptables pour les organismes aquatiques et sédimentaires suivant un rejet direct en sortie d'usine en appliquant les recommandations du guide ECHA R.16 pour ces scénarios. Le déclarant soutient qu'il n'y a pas de rejet pendant ces étapes du cycle de vie de la substance. Il fournit d'ailleurs un argumentaire étoffé présentant les mesures en place pour éviter un tel rejet. Il n'y a cependant pas de données de DPG mesurées dans le cours d'eau

ELANOVA: French professional association who nationally represents the rubber industries (tyre and technical rubber)

limitrophe du site de production. Des doutes subsistent ainsi sur l'efficacité de telles mesures et sur l'absence complète de rejet, même accidentel.

Se basant sur les scénarios d'exposition, des risques de contaminations aquatiques sont calculés suite aux usages industriels. Des doutes subsistent suite aux justifications fournies par les industriels et en absence de données mesurées dans l'environnement entourant le site de production industrielle. Lors de la période de consultation publique, ETRMA et ELANOVA ont proposé de considérer, en collaboration avec le déclarant principal, les affinements des scénarios d'exposition existants.

Par ailleurs, les données de la littérature indiquent une contamination large de l'environnement aquatique. Cette contamination pourrait être d'origine autre qu'industrielle, principalement suite à l'abrasion des pneus qui seraient une source principale de contamination. Les risques seraient toutefois majoritairement contrôlés lorsqu'on se réfère à la valeur de la PNEC pour les organismes aquatiques et sédimentaires. Les épisodes de pluies et les fortes averses contribuent cependant à lessiver les surfaces et à accroître la concentration de DPG de façon subite et ponctuelle mais non négligeable. Il conviendrait de pouvoir mieux caractériser cette source d'exposition (considérant la grande variété d'articles de caoutchouc), la mobilité de la substance puis le risque que la substance se retrouve *in fine* dans l'eau destinée à la consommation humaine. L'Anses recommande par ailleurs qu'un scénario d'exposition lié à la contamination de l'environnement et de l'homme via les résidus de pneus dans l'environnement soit intégré dès que possible aux dossiers d'enregistrement.

3.7. Options de gestion des risques envisagées

Les objectifs du RMOA sont de définir si des mesures de gestion des risques réglementaires au niveau de l'Union Européenne concernant la DPG sont nécessaires. Les mesures consécutives à une classification au titre du règlement CLP et celles proposées dans le cadre de REACH sont au cœur de cette analyse.

3.7.1. Classification harmonisée des substances selon le règlement CLP (CE) n° 1272/2008

La mise à jour de la classification harmonisée de la DPG est actuellement en cours et prévoit l'inclusion des classes de danger identifiées dans la cadre de la préparation de ce RMOA : toxicité pour la reproduction (Repr. 1B, H360FD), sensibilisation cutanée (Skin Sens. 1A H317) et toxicité répétée (STOT RE 2, H373) en lien avec des effets neurotoxiques. La classification harmonisée des substances selon le règlement CLP permet d'informer sur les dangers, grâce à l'étiquetage notamment. Elle a de plus des implications sur d'autres réglementations.

Une classification harmonisée Repr. 1B permet d'interdire la mise sur le marché et l'utilisation des mélanges contenant une concentration supérieure ou égale à 0,3% de DPG (entrée 30 de l'Annexe XVII de REACH). Les mélanges contenant de la DPG sont destinés à des usages industriels uniquement et ne sont pas disponibles sur le marché pour le grand public.

Pour les travailleurs, la Directive 98/24/EC (CAD) fixe des règles générales de prévention des risques chimiques. Des obligations renforcées doivent être appliquées dans le cas des substances CMR (Directive 2004/37/EC (CMRD), en particulier la suppression ou la substitution chaque fois qu'elle est techniquement possible.

Une classification harmonisée Skin Sens. 1A est également proposée. Comme indiqué dans l'Annexe II de REACH, les substances classées Skin Sens. 1A doivent être listées dans la sous-section 3.2 des fiches de données de sécurité pour les mélanges contenant des concentrations de 0.01% ou plus de la substance. Cette mesure permet une meilleure indication de la présence de la substance dans les mélanges et est une mesure de prévention additionnelle pour les travailleurs.

De plus, des propositions de restriction sur la base des classes de dangers identifiées pour la DPG sont en cours de discussion au niveau européen. Sur une proposition de la commission européenne, l'ECHA a investigué la possibilité de proposer une restriction sur la présence de substances classées CMR 1A et 1B dans les articles de puéricultures (ECHA, 2023). La commission européenne préparera une proposition de restriction, comme identifié dans sa feuille de route relative aux restrictions¹⁶. Une classification harmonisée sur la classe de danger toxique pour la reproduction en catégorie 1B pourrait, selon le champ final de la restriction, interdire ou limiter la présence de DPG dans certaines catégories d'articles en ciblant cette population à risque. Également, une restriction portant sur les substances classées en tant que sensibilisant cutané dans les textiles est en discussion à la commission européenne. Certains articles contenant la DPG et accessibles à la population générale (chaussures ou vêtements ayant des parties en caoutchouc) pourront être concernés par cette restriction.

3.7.2. Identification comme substance très préoccupante (SVHC)/Liste candidate à l'inclusion dans l'annexe XIV du règlement REACH (CE) n°1907/2006

Une substance classée CMR 1A ou 1B peut remplir les critères pour être identifiée comme substance très préoccupante (SVHC). Une classification harmonisée sur la base de la classe de danger Repr.1B permettrait d'identifier la DPG selon l'Article 57(c) de REACH en tant que SVHC.

L'inscription à la liste candidate, soit la première étape pouvant mener à l'autorisation, a également des effets directs en terme de mesures de gestion. Elle impose entre autres à l'industrie des obligations de transmission d'information. Selon l'article 33 de REACH, les déclarants seraient dans l'obligation de fournir les informations aux consommateurs sur tout article contenant plus de 0.1% de DPG. Selon l'article 7.2 de REACH, les déclarants doivent notifier l'ECHA de la présence de DPG dans tout article contenant plus de 0,1% de DPG. Cette mesure permettrait entre autre de combler certaines lacunes au niveau de la connaissance des articles contenant de la DPG et la représentativité des scénarios d'exposition.

L'identification SVHC en soi est une mesure qui encourage à la substitution, bien avant son inclusion à l'annexe XIV (mise à l'autorisation). Les obligations mentionnées plus haut pour les fournisseurs et importateurs d'articles contenant la DPG, peuvent réduire l'utilisation et l'exposition de l'homme et de l'environnement à la DPG et à promouvoir la substitution vers des substances ou techniques alternatives moins dangereuses pour la santé humaine et pour l'environnement. Elle ne porte cependant aucune obligation légale vers la substitution.

La priorisation des substances pour une inclusion à l'annexe XIV est basée sur les dangers, le tonnage et les types d'usages. Le score attribué à la DPG doit aussi être comparé aux autres substances de la liste candidate.

¹⁶ Commission staff working document. [Restrictions Roadmap under the Chemicals Strategy for Sustainability, 24/04/2022. https://ec.europa.eu/docsroom/documents/49734?locale=en](https://ec.europa.eu/docsroom/documents/49734?locale=en)

L'autorisation sous REACH prend en considération les usages de la substance en tant que substance ou mélange. L'incorporation de la DPG dans les articles, notamment les pneus produits en Europe, serait sujette à une exigence d'autorisation. Lors de la demande à autorisation les risques liés à la production d'articles seraient pris en compte. Cette mise à l'autorisation pourrait améliorer la protection des travailleurs exposés, notamment lors de la formulation et lors de la fabrication des articles et pourrait accroître les efforts de recherche et développement pour remplacer la DPG par des substances moins dangereuses.

Il convient de noter que, même si la DPG devait être identifiée comme SVHC et prioritaire pour l'inscription à l'annexe XIV, les exigences d'autorisation ne s'appliqueraient qu'aux articles produits dans l'Union Européenne. Les articles contenant de la DPG, notamment les pneus produits hors d'Europe ne seraient pas concernés. La production de DPG n'est par ailleurs pas couverte par la mise à l'autorisation. D'autre part, l'identification SVHC se baserait sur la reprotoxicité de cette substance. Ainsi, les risques potentiels identifiés pour l'environnement, pour les travailleurs lors de fabrication de la substance et pour les professionnels et consommateurs lors de l'utilisation d'articles importés ne seraient pas couverts par cette mesure. Seule la formulation serait impactée par une mise à l'autorisation.

3.7.3. Proposition de Restriction du règlement REACH (CE) n°1907/2006

La restriction peut être considérée afin de couvrir les risques démontrés comme inacceptables d'une substance sur la santé humaine et l'environnement provenant de la production d'une substance, de son usage ou de sa mise sur le marché. Une restriction peut s'appliquer à une substance en tant que telle ou à une substance incluse dans un mélange ou un article. La restriction peut également s'appliquer aux substances contenues dans les articles importés, ce qui n'est pas le cas dans le cadre d'une procédure d'autorisation.

Des risques inacceptables ont été calculés sur la base des scénarios d'exposition fournis par les industriels après l'établissement de nouvelles valeurs de DNEL par l'Anses.

Dans le cas des risques pour la santé humaine, ces derniers sont de faible magnitude, ne dépassant pas un ratio de risque de 1,61. Des affinements additionnels pourraient être considérés par les déclarants dans les scénarios d'exposition. Une proposition de restriction telle que stipulée à l'annexe XV de REACH semble disproportionnée dans ce cas. Il est conclu que des risques pour la santé humaine ne peuvent pas être exclus. Au vu de ces conclusions, l'Anses demande aux déclarants de mettre à jour le dossier d'enregistrement. L'opportunité d'une proposition de restriction pourra se baser sur ces données actualisées. De plus sur la base de données recueillies dans la littérature une attention doit être portée sur la présence de DPG dans l'eau de boisson.

Concernant les risques environnementaux, les mesures de gestion des risques industriels peuvent être suffisantes pour la maîtrise des risques identifiés mais leurs efficacités restent à être démontrées par des données mesurées sur les effluents de proximité. De plus, sur la base de données recueillies dans la littérature concernant l'abrasion des pneus, un scénario d'exposition dédié pour les eaux de ruissellement doit être ajouté aux rapports sur la sécurité chimique de la DPG fournis par les déclarants. Des données environnementales sur la présence de la 1,3-diphénylguanidine dans les milieux aquatiques permettraient d'obtenir une base de données justifiant le besoin d'une restriction.

3.7.4. Autres mesures de gestion : directive concernant la protection des travailleurs (2004/37/CE), directive cadre sur l'eau (2000/60/CE), directive relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (2020/2184/UE) et directive sur les émissions industrielles (2010/75/UE)

Fixation de valeurs limites d'exposition professionnelles dans le cadre de la directive concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes ou à des substances reprotoxiques au travail (2004/37/CE)

La directive 2004/37/CE prévoit un ensemble de mesures de prévention pour encadrer le risque chimique des travailleurs. Elle permet notamment de fixer des valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP). Lorsqu'elles s'inscrivent dans le cadre de la directive sur les agents cancérigènes ou mutagènes ou reprotoxiques, ces VLEP contraignantes assurent un niveau minimal de protection à tous les travailleurs de l'UE. La DPG répond aux critères permettant une classification sur la base de sa toxicité pour la reproduction (Repr. 1B) et l'établissement d'une VLEP contraignante pourrait s'appliquer à la DPG permettant d'assurer la prévention des risques que posent la substance et la protection des travailleurs. Une mention peau pourra également être considérée concernant les risques par exposition cutanée.

Directive cadre sur l'eau (2000/60/CE)

Compte tenu des préoccupations pour le milieu aquatique, il est recommandé d'inscrire la DPG à l'annexe X de la directive cadre sur l'eau (2000/60/CE). Ceci permettrait :

- d'introduire une surveillance de la DPG dans les eaux environnementales,
- de limiter la contamination des milieux par la fixation d'une valeur limite qui prenne en compte les risques pour l'environnement aquatique,
- de protéger les ressources en eau pour la production d'eau destinée à la consommation humaine,
- de donner des moyens d'action pour limiter les émissions au niveau local

Pour qu'une substance soit inscrite sur la liste des substances prioritaires de la directive cadre sur l'eau (DCE), il faut que :

- elle soit prise en compte comme substance candidate dans la priorisation effectuée par le Joint Research Center de la Commission européenne (JRC).
- elle soit priorisée ;
- elle soit retenue par les États membres et la Commission.

Depuis la mise en place de la directive, une liste de vigilance (« watch list ») a été introduite en France et en Europe¹⁷ afin d'identifier les substances susceptibles d'être inscrites, au terme d'une période de surveillance, parmi les substances prioritaires de la DCE. A ce jour, la DPG ne figure pas sur la liste de surveillance.

¹⁷ Liste de vigilance (Watch list) mise à jour en 2022: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32022D1307&qid=1658824912292>

Directive relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (2020/2184/UE)

Les données obtenues dans la littérature indiquent une probable contamination des eaux destinées à la consommation humaine. Concernant sa capacité à contaminer les ressources en eau, la DPG pourrait être considérée dans le cadre de la directive européenne révisée sur l'eau potable (UE 2020/2184). Cette réglementation permettrait de mieux connaître, de contrôler et si nécessaire de limiter l'exposition de la population humaine à la DPG par l'eau de consommation. Sous cette directive, l'ECHA et la Commission européenne élaborent des listes positives européennes de substances, de compositions et de composants de départ dont l'utilisation est autorisée pour la fabrication de matériaux en contact avec l'eau potable. Dans ce contexte, les substances ayant une classification harmonisée pour les classes de dangers CMR 1A et 1B seraient priorisées. Pour être applicables sur le plan réglementaire, les préconisations spécifiques aux substances doivent être mises en œuvre au niveau national de chaque État membre. Elle ne garantit pas une application homogène au sein de l'Union Européenne. Par ailleurs, cette directive ne vise pas à couvrir les risques environnementaux, notamment locaux aux points de production, formulation, distribution et d'usages industriels et professionnels en amont.

Directive sur les émissions industrielles (2010/75/UE)

Concernant les risques pour l'environnement, les rejets de DPG, notamment dus aux émissions industrielles, peuvent être réglementés en définissant des concentrations de rejets tolérables dans le cadre de la directive sur les émissions industrielles (2010/75/EU). En appliquant une telle approche, la limitation en amont des rejets par leur émetteur s'applique. La définition de concentrations strictes de rejets de DPG peut apporter une valeur ajoutée pour contrôler les émissions de DPG dans l'environnement et peut être considérée comme une option complémentaire de gestion des risques. Cependant, la mise en œuvre de cette directive sur les émissions industrielles peut différer à travers l'Europe.

De plus, le fait d'établir une valeur limite permettant d'encadrer les rejets des installations ne serait applicable que pour des sites très précis (de type industriels) et ne couvrirait pas les sources d'émission provenant des articles contenant de la DPG.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Suite à l'évaluation de la substance DPG portée par l'Anses auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) dans le cadre du règlement REACH (Anses, 2021), une étude de type EOGRTS¹⁸ de la DPG a été requise par l'ECHA et fournie par les industriels déclarants.

A la lumière de résultats nouveaux fournis par cette étude, de la réévaluation des DNELs, des propriétés de perturbation endocrinienne et de la caractérisation des risques pour la santé humaine et l'environnement de la DPG, et après analyse des options de gestion réglementaires, l'Anses conclut que :

- Sur la base des données disponibles, la DPG ne remplit pas les critères de la définition d'un perturbateur endocrinien pour la santé humaine et pour l'environnement telle que décrite par le groupe consultatif d'experts de la Commission Européenne (JRC, 2013), en lien avec la définition formulée par l'OMS/IPCS en 2002 ;

¹⁸ Etude étendue sur plusieurs générations de modèles-animaux de la toxicité pour la reproduction, menée selon les directives techniques n°443 de l'OCDE

- Des effets toxiques pour la reproduction et le développement ont été caractérisés. La mise à jour de la classification harmonisée de la substance, en y ajoutant notamment une classification du danger « toxicité pour la reproduction » contribuera à la mise en œuvre des mesures de prévention et de protection adaptées. Avec la classification sensibilisation cutanée, cette mesure permettra également une meilleure protection des travailleurs par le repérage de ces dangers en milieu de travail. Enfin, si la classification 1B au titre du danger reprotoxique est confirmée à l'issue du processus, cette identification permettra également d'intégrer la DPG dans un futur dossier de restriction ciblant les substances CMR dans les articles de puériculture. Au titre de ces différents enjeux, l'option de gestion recommandée est la constitution d'une proposition de classification auprès de l'ECHA, actuellement en cours d'élaboration par l'agence ;
- L'établissement de valeurs limites d'exposition professionnelle actualisées contribuerait également à la protection des travailleurs les plus exposés à la substance. La réévaluation effectuée par l'Anses sur la base des nouvelles données fournis conduit à des valeurs de DNELs abaissées par rapport à celles établies par les déclarants et, en conséquence, des risques sont identifiés pour la santé humaine. L'Anses recommande aux déclarants de mettre à jour leur dossier d'enregistrement afin de confirmer ces risques ou de déterminer si des scénarios d'exposition affinés permettent de les écarter.
- Des risques sont enfin identifiés pour l'environnement. L'Anses recommande aux industriels de mettre à jour leur dossier d'enregistrement afin de diffuser une information claire sur l'état des lieux des rejets industriels.

Par ailleurs, des données de la littérature et des résultats de surveillance de l'environnement ou de produits indiquent que cette substance est retrouvée de façon ubiquitaire. Ainsi, ont été recensées des valeurs mesurées dans différents milieux aquatiques et dans les eaux de ruissellement à des concentrations parfois supérieures aux valeurs de la plus forte concentration de la substance sans risque pour l'environnement. L'abrasion des pneus est identifiée comme la source principale de sa présence dans les eaux de ruissellement. La DPG est détectée dans l'eau de consommation humaine, tout comme dans l'air et les poussières. Elle a, de plus, été retrouvée dans de nombreux articles (les matelas, les gants, les chaussures ...) même si la diversité des articles concernés et la concentration de DPG dans ces articles restent incertaines. L'agence constate que ces différentes voies ou sources de contamination ne sont pas prévues ou expliquées par les scénarios d'expositions fournis par les déclarants. Ces données suggèrent de ce fait que l'exposition pour la santé humaine serait probablement sous-estimée, ce qui conduit aux préconisations suivantes :

- L'Anses recommande qu'un scénario d'exposition sur la présence de DPG dans les eaux de ruissellement due à l'abrasion lors de l'usage des pneus soit ajouté dans les dossiers d'enregistrement des déclarants. Des données complémentaires sont en effet nécessaires pour caractériser les risques au regard de cette dispersion ;
- Des données sont également nécessaires pour caractériser la présence de DPG dans des articles, notamment grand public. Si la proposition de classification harmonisée reprotoxique 1B, évoquée ci-dessus, est confirmée, une option de gestion des risques recommandée serait celle d'une identification SVHC de la substance, qui pourrait favoriser l'obtention informations sur la présence de DPG dans les articles.

S'agissant enfin de la caractérisation en Europe de la présence de la DPG dans différents compartiments aquatiques, l'Agence souligne que des outils exploratoires ou pérennes de la directive cadre sur l'eau et de celle relative à l'eau destinée à la consommation humaine, devraient être mobilisés en vue de fournir des données sur l'état de présence de la DPG dans ces milieux, non sans veiller à l'établissement, en parallèle, de valeurs limites de concentrations. En ce qui concerne la France et les eaux destinées à la consommation humaine, l'Anses étudiera avec son laboratoire d'hydrologie de Nancy la faisabilité de son intégration dans une campagne exploratoire à venir.

Pr Benoît VALLET

MOTS-CLÉS

DPG, 1,3-diphénylguanidine, RMOA, REACH, CLP, SVHC, restriction, pneus, caoutchoucs

BIBLIOGRAPHIE

Normes :

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

Réglementation :

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

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

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

Directive 2004/37/CE du Parlement Européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes ou à des substances reprotoxiques au travail

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

Rapports/études scientifiques :

ANSES (2020). Substance evaluation conclusion document for 1,3-diphenylguanidine. France <https://echa.europa.eu/documents/10162/4df27360-03aa-3c93-54f0-08f8366f42f3>

ANSES (2018). Scientific and technical support on the possible risks related to the use of materials derived from the recycling of used tyres in synthetic sports grounds and similar uses. Scientific and technical report. Request n° 2018-SA-0033 <https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2018SA0033RaEN.pdf>

Crepy, M.-N. (2016). Rubber: new allergens and preventive measures. *European Journal of Dermatology* 26, 523–530. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2839>

Challis *et al.*, (2021). Occurrences of tire rubber-derived contaminants in cold climate urban runoff. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 8 (11), 961–967.

Corazza *et al.* (2021). Contact Dermatitis Due to Boxing Gloves. *Dermatitis*, 32(6), e107-e108.

Dejonckheere *et al.* (2019). Allergic contact dermatitis caused by synthetic rubber gloves in healthcare workers: sensitization to 1,3-diphenylguanidine is common. *Contact dermatitis*, 81(3), 167-173.

Diera et al. (2023). A non-target screening study of high-density polyethylene pipes revealed rubber compounds as main contaminant in a drinking water distribution system. *Water Research*, 229, 119480.

ECHA (2023). INVESTIGATION REPORT to support the Commission on the preparation of a restriction proposal for the use and presence of CMR 1A or 1B substances in childcare articles based on REACH Article 68(2). https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/rest_cmrs_childcare_articles_investigation_report_com_en.pdf/4422f4aa-e862-1ff0-fb6e-dfeab480c12f?t=1699423889558

Gollong et al. (2022). Assessing the protection gap for mobile and persistent chemicals during advanced water treatment—A study in a drinking water production and wastewater treatment plant. *Water Research*, 221, 118847.

Hamnerius et al. (2014). Factors influencing the skin exposure to diphenylguanidine in surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 70(Suppl s1), 59-60.

Hansen et al. (2021). Allergic contact dermatitis to rubber accelerators in protective gloves: Problems, challenges, and solutions for occupational skin protection. *Allergologie Select*, 5, 335.

Ichihara et al. (2023). Quantitation of guanidine derivatives as representative persistent and mobile organic compounds in water: method development. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 1-13.

Johannessen et al. (2022). Air monitoring of tire-derived chemicals in global megacities using passive samplers. *Environmental Pollution*, 314, 120206.

Li & Kannan (2023). Occurrence of 1, 3-Diphenylguanidine, 1, 3-Di-o-tolylguanidine, and 1, 2, 3-Triphenylguanidine in Indoor Dust from 11 Countries: Implications for Human Exposure. *Environmental Science & Technology*.

Neuwald et al. (2022). Occurrence, Distribution, and Environmental Behavior of Persistent, Mobile, and Toxic (PMT) and Very Persistent and Very Mobile (vPvM) Substances in the Sources of German Drinking Water. *Environmental Science & Technology*, 56(15), 10857-10867.

Ross, J. B. (1969). Rubber boot dermatitis in Newfoundland: a survey of 30 patients. *Canadian Medical Association Journal*, 100(1), 13.

Saha et al. (1993). Footwear dermatitis. *Contact dermatitis*, 28(5), 260-264.

Shin et al. (2020). Measured concentrations of consumer product chemicals in California house dust: Implications for sources, exposure, and toxicity potential. *Indoor Air*, 30(1), 60-75.

Sieber et al. (2020). Dynamic probabilistic material flow analysis of rubber release from tires into the environment. *Environmental Pollution*, 258, 113573.

Suhail et al. (2009). Value of patch testing with indigenous battery of allergens in shoe dermatitis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 19(2), 66-73.

Tan et al. (2021). "Novel" synthetic antioxidants in house dust from multiple locations in the Asia-Pacific region and the United States. *Environmental science & technology*, 55(13), 8675-8682.

Tang *et al.* (2015). Different senescent HDPE pipe-risk: brief field investigation from source water to tap water in China (Changsha City). *Environmental Science and Pollution Research*, 22, 16210-16214.

Traidl *et al.* (2021). Patch test results in patients with suspected contact allergy to shoes: Retrospective IVDK data analysis 2009–2018. *Contact dermatitis*, 85(3), 297-306.

Unpublished study report (2021) EOGRTS OECD TG 443 study on DPG

Zhang *et al.* (2023). Occurrence and risks of 23 tire additives and their transformation products in an urban water system. *Environment International*, 171, 107715.

LISTE D ABBREVIATIONS

CES : Comité d'experts scientifiques

CLP : Classification, Labelling and Packaging

CoRAP : Community Rolling Action Plan

CSR : Chemical Safety Report

DCE : Directive Cadre sur l'Eau

ECHA : European Chemicals Agency

EOGRTS : Extended One Generation Reproductive Toxicity Study (étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération)

NOAEL : Non Observed Adverse Effect Level

PBT : Persistant, Bioaccumulable, Toxique

PNEC : Predicted no-effect concentration

PMT : Persistant, Mobile, Toxique

REACH : Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals

RMM : Risk Management Measure

RMOA : Regulatory Management Option Analysis

SVHC : Substance of Very High Concern

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle

vPvB : very Persistant very Bioaccumulable

vPvM : very Persistant very Mobile

ANNEXE 1

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Isabelle CHARRON- Cheffe de projets scientifiques

Contribution scientifique

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

Mme Alice MATEUS - Coordinatrice d'expertises - Unité REACH CLP PE (URCP) - Direction de l'évaluation des risques

Mme Elodie PASQUIER - Adjointe à la cheffe de l'unité URCP - Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR (jusqu'au 31 décembre 2023)

Mme Agnès BRION (à partir du 1^{er} janvier 2024)

PRESENTATION DES INTERVENANTS

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

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

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

Président

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

Vice-président

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

Membres

Mme Sylvie BALTORA-ROSSET – 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, chimie 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, microbiologie, écologie microbienne.

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

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

M. Franck-Olivier DENAYER – Maître de conférences (Université de Lille) - Compétences : écotoxicologie, toxicologie, évaluation des risques sanitaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, nanoparticules, métaux, végétaux.

Mme Laure GEOFFROY – 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 – Pharmacien toxicologue - Compétences : réglementations françaises et européennes, toxicologie, prévention des risques professionnels.

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

M. Nicolas LOISEAU – Chargé 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 de recherche toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

M. Vincent RICHARD – Ingénieur de prévention (DRTS Normandie) - Compétences : risque chimique, réglementations, risque sanitaire, ICPE.

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

Mme Paule VASSEUR – Professeur 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 (INRA) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

- CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2021-2024)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Membres

M. Benoît ATGE – Médecin du Travail, Médecin Toxicologue, AHI33. – Compétences : Toxicologie, Médecine, Santé au Travail, biosurveillance, agents cytotoxiques, évaluation des expositions, contaminations surfaciques

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : Toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux – Pharmacien neurobiologiste – Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie - biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

GROUPE DE TRAVAIL

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

M. Guillaume GRENET – Université de Lyon 1 – Endocrino-diabétologue – Compétences : méthodologie en recherche clinique, méta-recherche (revue systématique et méta-analyse), évaluation et modélisation de l'effet clinique des médicaments, toxicologie clinique (jusqu'au 1er février 2024).

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

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

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

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

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

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

M. Nicolas VENISSE – CHU de Poitiers – Compétences : pharmacocinétique, toxicocinétique, perturbateurs endocriniens, santé environnementale, bioanalyse (jusqu'au 4 septembre 2023).

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

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

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