

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 7 février 2024

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

relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2022-2023
de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH :
1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexaméthylindeno[5,6-c]pyran (n° CE 214-946-9 ; n° CAS 1222-05-5)¹

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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 (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 (CoRAP²), publié³ sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initialement identifiées pour chacune des substances qui va être évaluée. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales émanent de données

¹ Annule et remplace l'avis du 23 novembre 2023

² CoRAP: *Community Rolling Action Plan*.

³ Pour le plan triennal 2022-2024 : https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/corap_update_2022-2024_en.pdf/13898cd4-e4ce-4448-fe7a-0e5027156043?t=1647951716519

démontrant une toxicité de la substance, associées ou renforcées par des caractéristiques d'exposition telles que : usages générant une dispersion des substances ou usages par des travailleurs et/ou 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. Il peut alors être accompagné ou suivi d'une analyse des options de gestion réglementaires à mettre en œuvre si des dangers ou des risques ont été identifiés lors de l'évaluation ou si une préoccupation particulière est confirmée.

Le CoRAP en 2022 incluait une substance dont l'évaluation a été confiée à l'Anses. La substance « 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexaméthylindeno[5,6-c]pyran ou HHCB (n° CE 214-946-9 ; n° CAS 1222-05-5) » a été initialement inscrite au CoRAP sur la base des préoccupations suivantes :

- suspicion de propriétés de perturbation endocrinienne;
- propriétés PBT potentielles (persistance, bioaccumulation et toxicité).

De plus, l'environnement ainsi que les consommateurs pourraient être fortement exposés.

Cette substance est enregistrée auprès de l'ECHA dans le cadre de l'application du règlement REACH, ce qui signifie que des industriels ont déposé des dossiers d'enregistrement contenant les données requises en fonction de leur bande de tonnage.

Une première évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne de la substance a été conduite par l'Anses en 2018 dans le cadre du plan national santé environnement (PNSE3) 2015-2019 et de la mise œuvre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE). Les résultats de cette évaluation ont été publiés sous la forme d'une analyse des options de mesures de gestion réglementaires (RMOA) (Avis de l'Anses du 21 novembre 2019⁴ et RMOA de décembre 2019⁵). L'Anses, à l'issue de cette évaluation, avait conclu que des études supplémentaires étaient nécessaires, en particulier sur la toxicité à long terme pour la reproduction et le développement chez les vertébrés (rongeurs et / ou poissons).

En ce qui concerne les propriétés PBT⁶, la substance avait été évaluée par les Pays-Bas selon la précédente réglementation sur les substances chimiques (EEC No 793/93). Le *Risk Assessment Report* (RAR, 2008) associé à cette évaluation avait conclu que le HHCB n'était pas considéré comme ayant des propriétés PBT. Cependant, sur la base des nouvelles données disponibles et des évolutions dans les méthodes d'évaluations de la caractéristique

⁴ <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2018SA0110.pdf>

⁵ <https://echa.europa.eu/documents/10162/7c82cec8-3ed2-fd2b-03b0-1b3572be94b5>

⁶ Persistante, bioaccumulable, toxique

de danger PBT, l'Anses avait indiqué dans le RMOA de 2019 le besoin de réévaluer les propriétés PBT de la substance.

C'est ainsi que l'inscription du HHCB au CoRAP pour ouvrir une procédure d'évaluation de substance constitue une poursuite des travaux initiés par l'Anses en 2018 sur la substance.

Le présent avis a pour objet de résumer les principales étapes de l'analyse de cette substance évaluée par l'Anses en 2022 et les décisions ou conclusions issues de cette expertise. L'évaluation détaillée de la substance fera l'objet d'un avis à sa conclusion.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ Organisation générale

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

L'Anses a confié l'instruction de cette expertise au Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP). Les travaux d'expertise ont été présentés au CES REACH-CLP du 21 juin 2022, 18 octobre 2022, 22 novembre 2022 et du 28 mars 2023.

Concernant le volet perturbation endocrinienne, l'analyse des données a été réalisée avec l'appui du groupe de travail (GT) « perturbateurs endocriniens » (« GT PE »). Les travaux ont été présentés et discutés au GT PE le 17 mai 2022 et 27 juin 2022.

Cet avis a été adopté par le CES REACH-CLP le 16 mai 2023.

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

■ Démarche suivie pour les travaux d'expertise

L'évaluation de cette substance est basée sur 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, les travaux de l'Anses conduits en 2018 (RMOA de décembre 2019) et sur les données disponibles dans la littérature scientifique.

Afin de recueillir des contributions d'experts pertinents sur les questions d'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne et PBT de la substance, les travaux ont été présentés respectivement au groupe d'experts européen sur les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT Expert Group) le 27 septembre 2022 et au groupe d'experts européen sur les perturbateurs endocriniens (ED Expert Group) le 4 octobre 2022.

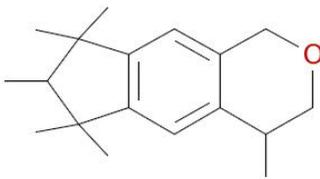
Sur la base des travaux validés par le CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) émet l'avis suivant.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

■ Identité et usages de la substance

Le HHCB est une substance multi-constituante avec une pureté comprise entre 50 et 80%. La substance est liquide, faiblement soluble dans l'eau (1,65 mg/L à 25 °C). Elle est non inflammable, non comburante et non explosive.

Tableau 1 : Identité et caractéristiques du HHCB

Nom	1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexaméthylindeno[5,6-c]pyran
N° EC	214-946-9
N° CAS	1222-05-5
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	603-212-00-7
Formule brute	C ₁₈ H ₂₆ O
Formule structurale	
Masse molaire	258,3984 g.mol ⁻¹
Synonymes	- HHCB - Galaxolide - Cyclopenta(g)-2-benzopyran, 1,3,4,6,7,8- hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexaméthyl- - Musk 50

Le HHCB est produit et/ou importé dans l'espace économique européen à hauteur de 1 000 à 10 000 tonnes par an.

Le HHCB est une substance polycyclique utilisé comme musc parfumant dans plusieurs produits avec des usages industriels, professionnels et consommateurs. Concernant les produits de consommation, la substance est utilisée dans des produits cosmétiques, des détergents et produits de nettoyage, les assainisseurs d'air, des produits biocides, etc.

■ Dangers pour l'Homme

Les préoccupations initiales pour la santé humaine concernaient de possibles propriétés de perturbation endocrinienne. Des préoccupations supplémentaires sur le développement ont été identifiées lors de l'évaluation du HHCB.

En 2018, deux nouvelles études ont été requises pour compléter le dossier d'enregistrement conformément à l'article 41 du Règlement (EC) No 1907/2006. Une étude de la toxicité pour le développement prénatal chez le lapin (OCDE 414) et une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération chez le rat (OCDE 443).

Dans le cadre de cette évaluation de la substance, l'étude pour la reproduction sur une génération chez le rat (conduite selon la ligne directrice OCDE 443) a été analysée en détails afin d'identifier des effets sur la reproduction et/ou sur la perturbation endocrinienne.

Au regard de la fertilité, il est nécessaire de souligner que la plus forte dose utilisée dans l'étude OCDE 443 n'était pas assez élevée pour observer d'éventuels effets. Le nombre d'animaux par groupes n'étant que de 25, les doses utilisées chez les animaux femelles et mâles doivent être suffisantes afin de s'assurer que les effets potentiels sur la fonction sexuelle et la fertilité chez l'un ou l'autre sexe soient observés. Le niveau de dose le plus élevé doit être choisi dans le but d'induire une certaine toxicité systémique mais pas la mort ou des souffrances graves⁷.

Concernant les effets endocriniens, cette étude montre des effets sur la glande thyroïdienne chez les mâles et les femelles (augmentation du poids relatif et absolu de la thyroïde et de l'hypertrophie), ainsi qu'une diminution des taux de thyroxine (T4) chez les mâles à la forte dose dans les deux générations (F0 et F1). Par ailleurs, des effets sur la progéniture tels que la réduction significative dose-dépendante de la distance ano-génitale chez les mâles et une variation significative du poids de certains organes reproducteurs mâles (comme la prostate, les testicules et les épидидymes) ont été observés à la dose la plus élevée. Ces effets pourraient être liés à une activité endocrinienne E, A ou S⁸ de la substance. Afin de conclure, cette hypothèse sera mise en regard de données récentes pour évaluer si un mécanisme d'action de perturbation endocrinienne pourrait expliquer ces effets observés.

Une préoccupation supplémentaire, au regard de possibles effets sur le développement, a été identifiée lors de l'évaluation de la substance. En effet, en plus de l'étude OCDE 443 où des effets sur la distance anogénitale ont été identifiés, une augmentation statistiquement significative des malformations du squelette (malformations crâniennes et des cervicales) et des retards d'ossification du sternum chez les fœtus ont été observées dans l'étude sur la toxicité pour le développement prénatal chez le rat (conduite selon la ligne directrice OCDE 414), datant de 1997.

Ces effets observés justifient, notamment, une proposition de classification de la substance comme toxique pour la reproduction selon le Règlement CLP n°1272/2008. La pertinence d'un classement PE pour la santé sera également considérée suite à l'inclusion récente de cette nouvelle classe de danger dans le règlement CLP⁹.

⁷ Advice on dose-level selection for the conduct of reproductive toxicity studies (OECD TGs 414, 421/422 and 443) under REACH, January 2022

⁸ EAS en anglais: *Estrogen, Androgen, and Steroidogenesis*

⁹ Règlement délégué (UE) 2023/707 de la Commission du 19 décembre 2022 modifiant le règlement (CE) no 1272/2008 en ce qui concerne les classes de danger et les critères de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances et des mélanges. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32023R0707>

■ Dangers et devenir dans l'environnement

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.

La persistance du HHCB a été évaluée sur la base du poids de la preuve en considérant les données disponibles. Des études de détection (*screening*) montrent que la substance n'est pas facilement biodégradable, donc considérée comme potentiellement P/vP. Des études de (bio)dégradation de la substance en conditions de laboratoire et en mésocosme pointent le caractère persistant de la substance notamment dans le sol et les sédiments. Cependant, ces études présentent des limitations méthodologiques qui ne permettent pas de comparer les résultats avec les valeurs seuils établies dans l'annexe XIII du règlement REACH. Par ailleurs, il est noté dans certaines études que la substance se dégrade ou se transforme en sous-produits potentiellement persistants/ très persistants.

Le HHCB a été fréquemment détecté dans les eaux de surface, les sédiments, ainsi que les boues et les effluents des usines de traitement des eaux usées (base de données Norman, Lange *et al.*, 2015, Zeng *et al.*, 2005, Sumner *et al.*, 2010). Des concentrations de HHCB ont été mesurées dans les eaux souterraines (base de données Norman) ainsi que dans l'air urbain, rural et intérieur (Peck *et al.*, 2006, Sofuoglu *et al.*, 2010).

Les informations disponibles indiquent que le HHCB possède des propriétés P/vP, notamment dans les sols et les sédiments sans qu'elles soient suffisantes pour conclure sur la persistance de la substance. Par conséquent, des informations supplémentaires sont nécessaires pour clarifier cette propriété.

Concernant le potentiel de bioaccumulation, en considérant le caractère hydrophobe de la substance ($\log Kow=5.3$) et des BCF¹¹ supérieurs à 2000, estimés à partir de la modélisation, la substance est considérée comme potentiellement bioaccumulable/très bioaccumulable (B/vB). L'étude de bioaccumulation disponible sur poisson par voie alimentaire montre que la substance est bioaccumulable (BCF estimés > 2000). Des études de bioaccumulation sur le terrain provenant de la littérature confirment la bioaccumulation de la substance chez le poisson (Lefebvre *et al.*, 2017, Yao *et al.*, 2018, Zhang & Kelly 2018 and Blum *et al.*, 2018).

La préoccupation de bioaccumulation augmente considérablement concernant les organismes à respiration aérienne (*air-breathing organisms*) comme les mammifères terrestres, aquatiques et des oiseaux. Une demi-vie dans le sang de 8,5 jours a été calculée dans une étude chez le rat après exposition par voie intraveineuse. De plus, des études de *biomonitoring* montrent que la substance est fréquemment détectée dans le lait maternel ainsi que dans le

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)

¹¹ Facteur de bioconcentration.

placenta et cordon ombilical, prélevés sur des femmes en Corée, en Chine, aux États-Unis, en Suisse, en Suède et au Danemark (Duedahl-Olesen *et al.*, 2005, Lignell *et al.*, 2008, Lee *et al.*, 2015, Zhou *et al.*, 2012, Kang *et al.*, 2010, Zhang *et al.*, 2015, Schlumpf *et al.*, 2010)

Concernant la faune sauvage, les données issues du projet européen LIFE APEX¹² montrent à la fois une fréquence de détection et des concentrations élevées de la substance chez les apex prédateurs¹³ (loutres, phoques, buses) dans différentes localités en Europe. En outre, des études provenant de la littérature montrent la détection de la substance chez des mammifères marins (tels que les marsouins sans nageoires, le dauphin rayé ainsi que des espèces de cétacés) à des niveaux supérieurs à la limite de quantification. Enfin, un transfert transplacentaire de la substance au fœtus pendant la gestation de marsouins sans nageoires a été démontré par Nakata (2005).

Sur la base de tous les éléments décrits précédemment, la substance est considérée comme potentiellement très bioaccumulable (vB).

En ce qui concerne les informations sur l'écotoxicité du HHCB, des études long terme sont disponibles pour les trois niveaux trophiques (algues, crustacés et poissons). Les résultats de ces études ne remplissent pas les conditions pour l'octroi du critère T de toxicité pour les organismes aquatiques. Concernant le critère T pour la santé humaine, des études disponibles chez les rats montrent des effets adverses sur le développement, permettant une proposition de classification harmonisée sur le développement et par conséquent les conditions d'attribution du critère T pourraient être remplies.

L'analyse de l'information disponible confirme des préoccupations pour cette substance dans l'environnement. Cependant, les données actuelles ne remplissent pas les critères réglementaires pour confirmer le caractère PBT et/ou vPvB de la substance. Les données et analyses à venir devraient permettre de confirmer, ou d'infirmer, ces propriétés.

Au regard des propriétés de perturbation endocrinienne, les données disponibles soulèvent une préoccupation quant à des effets endocriniens sur des vertébrés via les axes hypothalamo-pituitaire-gonadique (HPG) et/ou hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien (HPT). Des études *in vitro* et *in vivo* (rats et poissons) montrent que la substance interagit avec les voies EAS. La substance est également active sur l'axe HPT comme cela a été démontré chez le rat (effets sur le poids de la thyroïde, modifications de l'histologie de la glande thyroïdienne et diminution des niveaux de T4), chez des poissons (diminution du niveau de T4 et modifications des gènes liés aux fonctions thyroïdienne) et chez des amphibiens (modifications histologiques de la glande thyroïdienne). Cependant, aucune des études disponibles ne fournit d'informations sur les effets indésirables apicaux spécifiques aux modalités EAS et T.

Les informations disponibles ne sont donc pas suffisantes pour répondre aux critères qui définissent un perturbateur endocrinien pour l'environnement. Par conséquent, d'autres données qui examinent les modalités EAS et T sur les vertébrés sont nécessaires pour statuer.

¹² LIFE APEX Project. Systematic use of contaminant data from apex predators and their prey in chemicals management | LIFE17 ENV/SK/000355. <https://lifeapex.eu/>

¹³ Connus également comme superprédateurs.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'ANSES portant sur la substance chimique HHCB inscrite au programme de travail de l'Anses pour 2022 dans le cadre des évaluations de substances sous REACH, l'Agence émet les conclusions suivantes :

- à l'issue de la période d'évaluation réglementaire, il n'est pas possible de conclure sur les propriétés PBT/vPvB et de perturbation endocrinienne de la substance pour les espèces de l'environnement, des informations supplémentaires sont nécessaires pour conclure ;
- l'Anses considère que des études additionnelles (selon les lignes directrices OCDE 307 et/ou 308, correspondant aux tests de transformation aérobie et anaérobie dans les sols et sédiments aquatiques respectivement) doivent être demandées aux déclarants de la substance concernés pour clarifier le potentiel caractère persistant/très persistant de la substance. La demande devrait être faite via une procédure ECHA d'analyse de la complétude du dossier (CCH).
- l'Anses demande la conduite d'une étude additionnelle dans le cadre de l'évaluation de la substance, un essai de croissance et de développement de larves d'amphibiens (LAGDA) selon la ligne directrice OCDE 241. Cette demande, formalisée dans un projet de décision soumis à l'ECHA le 16 mars 2023, vise à clarifier les propriétés de perturbation endocrinienne de la substance pour l'environnement ;
- l'Anses va préparer un dossier de classification harmonisée concernant notamment la toxicité pour la reproduction ;
- l'Anses poursuivra l'évaluation les propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine. La pertinence d'une proposition de classification de la substance pour cette nouvelle classe de danger sera également considérée lors de la préparation d'un dossier de classification ou lors de l'évaluation du caractère PE pour les espèces de l'environnement.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, EC 214-946-9, HHCB, galaxolide

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2022-2023 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH : 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexaméthylindeno[5,6-c]pyran (n° CE 214-946-9 ; n° CAS 1222-05-5). (2023-REACH-0092). Maisons-Alfort : Anses, 13 p.

RÉFÉRENCES

- Blum, K. M., Andersson, P. L., Ahrens, L., Wiberg, K., & Haglund, P. 2018. Persistence, mobility and bioavailability of emerging organic contaminants discharged from sewage treatment plants. *Science of the Total Environment* 612: 1532-1542
- Duedahl-Olesen, L., T. Cederberg, K. H. Pedersen and A. Højgård. 2005. Synthetic musk fragrances in trout from Danish fish farms and human milk. *Chemosphere* 61(3): 422-431.
- Kang, C. S., J.-H. Lee, S.-K. Kim, K.-T. Lee, J. S. Lee, P. S. Park, S. H. Yun, K. Kannan, Y. W. Yoo, J. Y. Ha and S. W. Lee . 2010. Polybrominated diphenyl ethers and synthetic musks in umbilical cord Serum, maternal serum, and breast milk from Seoul, South Korea. *Chemosphere* 80(2): 116-122.
- Lange, C., B. Kuch and J. W. Metzger. 2015. Occurrence and fate of synthetic musk fragrances in a small German river. *Journal of Hazardous Materials* 282: 34-40.
- Lee, S., S. Kim, J. Park, H. J. Kim, J. J. Lee, G. Choi, S. Choi, S. Kim, S. Y. Kim, K. Choi, S. Kim and H. B. Moon. 2015. Synthetic musk compounds and benzotriazole ultraviolet stabilizers in breast milk: Occurrence, time-course variation and infant health risk. *Environmental Research* 140: 466-473.
- Lefebvre, C., Kimpe, L. E., Metcalfe, C. D., Trudeau, V. L., & Blais, J. M. 2017. Bioconcentration of polycyclic musks in fathead minnows caged in a wastewater effluent plume. *Environmental Pollution* 231: 1593-1600
- Lignell, S., P. O. Darnerud, M. Aune, S. Cnattingius, J. Hajslova, L. Setkova and A. Glynn. 2008. Temporal trends of synthetic musk compounds in mother's milk and associations with personal use of perfumed products. *Environmental Science & Technology* 42(17): 6743-6748.
- Nakata H. 2005. Occurrence of Synthetic Musk Fragrances in Marine Mammals and Sharks from Japanese Coastal Waters. *Environmental Science & Technology* 39: 3430-3434.
- NORMAN Database System (<https://www.norman-network.com/nds/common/>)
- Schlumpf, M., K. Kypke, M. Wittassek, J. Angerer, H. Mascher, D. Mascher, C. Vökt, M. Birchler and W. Lichtensteiger. 2010. Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: Correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere* 81(10): 1171-1183.

Sumner, N. R., C. Guitart, G. Fuentes and J. W. Readman. 2010. Inputs and distributions of synthetic musk fragrances in an estuarine and coastal environment; a case study. *Environmental Pollution* 158(1): 215-222.

Yao, L., Zhao, J. L., Liu, Y. S., Zhang, Q. Q., Jiang, Y. X., Liu, S., ... & Ying, G. 2018. Personal care products in wild fish in two main Chinese rivers: Bioaccumulation potential and human health risks. *Science of the Total Environment* 621: 1093-1102

Zeng, X., G. Sheng, Y. Xiong and J. Fu. 2005. Determination of polycyclic musks in sewage sludge from Guangdong, China using GC–EI-MS. *Chemosphere* 60(6): 817-823.

Zhang, H. and B. C. Kelly. 2018. Sorption and bioaccumulation behavior of multi-class hydrophobic organic contaminants in a tropical marine food web. *Chemosphere* 199: 44-53

Zhang, X., Y. Jing, L. Ma, J. Zhou, X. Fang, X. Zhang and Y. Yu. 2015. Occurrence and transport of synthetic musks in paired maternal blood, umbilical cord blood, and breast milk. *Int J Hyg Environ Health* 218(1): 99-106.

Zhou, J., X. Zeng, K. Zheng, X. Zhu, L. Ma, Q. Xu, X. Zhang, Y. Yu, G. Sheng and J. Fu. 2012. Musks and organochlorine pesticides in breast milk from Shanghai, China: levels, temporal trends and exposure assessment. *Ecotoxicol Environ Saf* 84: 325-333.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

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

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*quatrième mandature, du 1^{er} janvier 2021 au 31 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, chimie analytique, propriétés physico-chimiques des substances.

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

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

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

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

Mme Laure GEOFFROY – 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 – Directeur de recherche (INRAE) - Compétences : chimie, toxicologie, hépatotoxicologie, QSAR, pharmacologie.

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

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

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

M. Vincent RICHARD – Ingénieur de prévention (DRTS de Normandie) - Compétences : risque chimiques, réglementations, risques 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 (INRAE) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

GROUPE DE TRAVAIL

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Juliette DEWEIRDT – Coordinatrice d'étude et d'appuis scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE

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

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

Secrétariat administratif

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

ANNEXE 2

Suivi des modifications de l'avis

Numéro de la page	Description de la modification
5	Mise à jour des conclusions concernant le périmètre et le niveau dans la proposition de classification suite à la révision du CLP
14	Mise à jour des conclusions concernant le périmètre et le niveau dans la proposition de classification suite à la révision du CLP