

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 mars 2021

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 2018-2019 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH : le n-butyl trichloride (n°CAS 1118-46-3) et le dioxyde de titane (n°CAS 13463-67-7)

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 évaluent chaque année des substances jugées prioritaires, dans le but de clarifier une ou des préoccupation(s) émanant de la fabrication et/ou de l'utilisation de ces substances et qui pourrai(en)t entraîner un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement. Ces substances sont inscrites sur le plan d'action continu communautaire (CoRAP¹), publié² sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initialement identifiées pour chacune des substances. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales sont liées aux propriétés de danger potentiel, en combinaison avec une utilisation susceptible de conduire à une dispersion environnementale ou des usages générant une exposition pour les consommateurs.

¹ CoRAP : *Community Rolling Action Plan*.

² <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table>; pour le plan triennal 2015-2017 : https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/corap_list_2015-2017_en.pdf/892a4849-8c2e-4abd-9ec9-98bb546a6479

Chaque année, 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 les substances inscrites au CoRAP dans le but de clarifier la ou les préoccupation(s) initiale(s) émanant de la fabrication et/ou l'utilisation de ces substances et qui pourraient représenter un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement. Le CoRAP en 2018 incluait deux substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses.

Les Etats membres peuvent cibler leur évaluation sur la préoccupation initiale, mais peuvent aussi l'élargir à tout ou partie des propriétés de la substance. A l'issue des 12 mois d'évaluation, l'Etat membre évaluateur peut demander des informations supplémentaires aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour clarifier une ou des préoccupation(s). Dans ce cas, un projet de décision est soumis aux Etats membres et aux déclarants pour commentaires, puis ce projet de décision peut être discuté au Comité des Etats Membres (CEM) de l'ECHA en cas d'avis divergents entre les Etats membres. Alternativement, il peut être conclu qu'aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire pour clarifier le risque. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Le cas échéant, si des préoccupations sont confirmées, la rédaction d'une analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) peut être proposée.

Les deux substances évaluées en 2018 par la France ont été les suivantes :

Substance	Préoccupations initiales
trichlorure de n-butylétain (n°CAS 1118-46-3)	<ul style="list-style-type: none"> Mutagène suspecté Reprotoxique suspecté PBT/vPvB suspecté Usages pour les consommateurs Exposition de l'environnement Exposition des travailleurs Tonnage important Usages dispersifs
dioxyde de titane (n°CAS 13463-67-7)	<ul style="list-style-type: none"> Cancérogène Mutagène suspecté Usages pour les consommateurs Exposition de l'environnement Exposition des travailleurs Tonnage important Usages dispersifs Autres dangers sur la santé et l'environnement

Ces deux substances sont enregistrées auprès de l'ECHA dans le cadre de l'application du règlement REACH, ce qui signifie que des industriels ont déposé des dossiers

d'enregistrement contenant les données requises en fonction de leur bande de tonnage de production et/ou d'importation.

Le présent avis a pour objet de résumer les principales étapes de l'analyse des deux substances évaluées par l'Anses en 2018 et les décisions ou conclusions issues de cette expertise.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ Organisation générale

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

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 entre le 15 juin 2018 et le 2 avril 2019.

Si des rapporteurs sont nommés sur les substances, l'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

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

■ Démarche suivie pour les travaux d'expertise

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

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

3. ANALYSE DES SUBSTANCES

3.1. Le trichlorure n-butylétain (n°CAS 1118-46-3)

Le trichlorure n-butylétain (MBTC) est produit et/ou importé dans l'espace économique européen à hauteur de 1 000 à 10 000 tonnes par an.

Des usages industriels sont listés sur le site internet de l'ECHA. Cette substance est utilisée principalement dans le traitement de surface de verres pour lui donner des propriétés spécifiques.

Le MBTC ne fait actuellement pas l'objet du classement harmonisé européen dans le cadre du règlement No 1272/2008 dit CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Il existe un certain nombre de classifications volontaires (notifications), en particulier en tant que toxique pour la reproduction de catégorie 1B (repro 1B H360FD) et mutagénicité pour les cellules germinales de catégorie 2 (Muta H341). Par ailleurs, le MBTC est un monobutylétain appartenant à la famille des organoétains dont les composés proches, tributylétain et dibutylétain, ont des propriétés notamment PBT, immunotoxique, mutagène, PE, neurotoxique et/ou toxique pour la reproduction.

Ces éléments ont poussé l'ANSES à se questionner sur la nécessité de demander des données complémentaires en vue de clarifier les propriétés de cette substance avec des données appropriées.

■ Risques pour l'Homme

Concernant la mutagénicité, les tests réalisés *in vitro* et *in vivo* selon les lignes directrices de l'OCDE indiquent une absence de génotoxicité du trichlorure n-butylétain. L'utilisation d'un solvant aqueux dans certains des tests *vitro* a été discuté car l'hydrolyse de la substance en milieu aqueux peut avoir provoqué une précipitation et de ce fait limité le niveau de dose effectivement testé. Cependant, des données ont été fournies pour montrer qu'une telle hydrolyse ne se produit qu'après plusieurs jours alors que le MBTC a été mis en solution aqueuse immédiatement avant son ajout dans les cultures dans les essais réalisés. *In vivo*, un test du micronoyau réalisé sur des souris est négatif. Il n'y a pas de toxicité à la dose maximale testée mais de la mortalité a été observée à la dose supérieure dans une étude préliminaire. La préoccupation d'un effet mutagène est liée à un classement volontaire de la substance Muta 2. Cependant l'évaluation a montré que du dichlorure de dibutylétain (DBTC, n°CAS 683-18-1, n° EC 211-670-0), lui-même classé Muta 2, peut être présent en tant qu'impureté dans le MBTC à une concentration supérieure au seuil déclenchant un classement. La présence de cette impureté explique de façon très plausible les classements volontaires du MBTC et aucune étude supplémentaire n'est nécessaire concernant la mutagénicité du MBTC.

Concernant la toxicité pour la reproduction, aucun effet n'est observé dans une étude de 90 jours combinée à une étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement. Un niveau de dose trop bas est cependant noté et les caractéristiques spermatiques et du cycle œstral n'ont pas été investiguées. Sur le développement, chez le rat, une baisse du poids fœtal est observée mais en présence d'effets toxiques chez les mères dans 3 études, une augmentation des pertes post-implantatoires dans une 4^{ème} étude conduite à une dose proche de la DL₅₀ induisant de la mortalité maternelle et aucun effet dans la 5^{ème} étude. Dans l'ensemble, les effets fœtaux chez le rat ne peuvent être distingués d'effets secondaires à la toxicité maternelle. Chez le lapin, une étude montre une augmentation des pertes post-implantatoires à la forte dose en présence de toxicité maternelle (signes cliniques, baisse du gain de poids et de la consommation alimentaire). L'examen des données individuelles montre cependant que les pertes post-implantatoires ne peuvent être expliquées par la toxicité maternelle qui n'est pas présente chez tous les animaux dont la descendance est affectée. Cet effet doit donc être considéré en vue d'un classement harmonisé en catégorie 2 pour le développement (Repr 2 –H361d).

Concernant le potentiel neurotoxique, une évaluation de l'activité motrice et une batterie de tests fonctionnels et observationnels ont été conduits dans une étude alimentaire de 90 jours, comme préconisé par les lignes directrices. Le seul effet observé était une augmentation significative de l'écartement des pattes à l'atterrissage pour 4 des 10 mâles testés à la forte

dose. Cet effet n'était cependant pas significatif en comparant les performances des groupes testés à celles du groupe contrôle. Aucune étude spécifique n'est requise à ce stade pour explorer la neurotoxicité du MBTC. A la lumière d'effets similaires d'autres organoétains, cet élément remplit néanmoins les critères de déclenchement de la cohorte de neurotoxicité développementale dans l'étude d'une génération étendue (EOGRTS) requise en raison du tonnage de la substance.

Concernant le potentiel immunotoxique, l'immunotoxicité est l'effet critique des organoétains disubstitués et trisubstitués. Le DBTC et le chlorure de tributylétain (TBTC) sont connus pour induire une atrophie thymique. Les effets immunosuppresseurs résultent principalement de l'induction d'une mort cellulaire programmée dans les cellules immunocompétentes. Le MBTC a été testé conjointement au DBTC et au TBTC dans trois études *in vitro*. Le MBTC a inhibé les cytokines Th1 INFgamma et Th2 IL-4 dans des cellules spléniques de souris (Yano et al., 2003) et la fonction des cellules NK humaine (Whalen et al., 1999) mais de façon moins puissante (concentrations et/ou durée d'incubation) que le DBTC et le TBTC. Contrairement au DBTC et au TBTC, le MBTC n'a pas diminué la prolifération lymphocytaire (Nakata et al., 2002). *In vivo*, dans l'étude de 90 jours, la seule modification de tissus ou organes liés au système immunitaire est une déplétion lymphoïde chez un mâle à la forte dose. Il n'y a pas d'indication hématologique suggérant une immunotoxicité. L'augmentation du ratio albumine/globuline chez les mâles à la forte dose peut suggérer un changement dans les immunoglobulines sériques mais l'interprétation de ce paramètre isolé est incertaine. Dans l'étude de screening de la reproduction dans laquelle la forte dose est jugée insuffisante, une diminution du poids du thymus est observée à toutes les doses testées mais sans significativité statistique. Une involution du thymus est aussi relevée chez 2 des 10 femelles exposées à la forte dose. Enfin, une dose unique de 180 mg/kg de MBTC n'a pas produit d'effet (Snoij et al., 1988) alors qu'une forte atrophie du thymus et une suppression de la réponse immunitaire par les cellules T est observée après exposition au DBTC (18 mg/kg) ou au TBTC (29 mg/kg). Dans l'ensemble, les données suggèrent un potentiel immunotoxique faible en comparaison au DBTC et au TBTC. Il justifie le déclenchement de la cohorte d'immunotoxicité développementale dans l'EOGRTS requise par l'ECHA en raison du tonnage de la substance.

Concernant le potentiel de perturbation endocrinienne (PE), les organoétains tels que le TBTC induisent une perturbation métabolique et endocrinienne par des interactions avec des régulateurs transcriptionnels tels que les récepteurs nucléaires et stéroïdiens, en particulier par le biais de la voie de signalisation du récepteur PPAR γ , impliqué dans la différenciation des adipocytes, et du RXR. La synthèse d'hormone stéroïde est également une cible potentielle du TBTC et le TBTC est également considéré comme un perturbateur thyroïdien, contribuant ainsi au développement de troubles métaboliques et d'obésité. Contrairement au TBTC, il n'existe aucune étude mécanistique suggérant que le MBTC pourrait induire des effets de perturbation métabolique. *In vitro*, aucune activité de liaison du MBTC aux récepteurs PPAR γ , RXR, FXR ou LXR n'a été trouvée (Hiromoni et al., 2009, Yan et al., 2018). Selon la base de données Toxcast, le MBTC n'active pas les récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes. La thyroïde n'était pas un organe cible du MBTC dans les études *in vivo*. Néanmoins, aucune investigation hormonale n'a été réalisée dans les études disponibles (T3, T4, TSH). Au contraire du TBTC, le MBTC n'active pas l'aromatase, la production d'hCG, la 5 α -réductase (Nakanishi et al., 2008). Le MBTC est légèrement actif dans un test d'activité androgénique de Toxcast. Néanmoins, il était inactif dans 8 autres tests similaires et aucun effet suggérant une activité androgénique du MBTC n'a été observé dans les études *in vivo*. Selon une étude *in vitro* (Nakanishi et al., 2006), le MBTC peut avoir une action œstrogénique en augmentant l'activité 17 β -HSD dans le placenta humain. Cependant, dans cette étude, le MBTC était beaucoup moins puissant que le DBTC ou le TBTC et les doses requises étaient dans la gamme micromolaire et cytotoxique. Il n'y a donc pas d'alerte concernant le potentiel PE du MBTC même s'il existe des incertitudes liées à l'absence d'étude complète de la toxicité sur la reproduction pour le MBTC. En particulier, plusieurs paramètres pertinents pour l'identification d'effets PE (cycle oestral, paramètres spermatiques) n'ont pas été investigués. Le potentiel PE du MBTC devra donc être réévalué après la conduite de l'étude EOGRTS.

Concernant, la préoccupation initiale liée à l'exposition des consommateurs, les déclarants ont confirmé en cohérence avec les informations dans le dossier d'enregistrement, qu'il n'existe pas d'usage du MBTC dans le PVC, par exemple de canalisations, usage qui existe pour d'autres organoétains et peut donner lieu à un potentiel d'exposition de la population générale.

■ Dangers et devenir dans l'environnement

Concernant le potentiel PBT du MBTC, il n'existe aucune étude d'hydrolyse fiable et le déclarant considérait qu'une étude d'hydrolyse en fonction du pH était impossible en raison de l'instabilité de la substance. Des données récentes sur la stabilité dans l'eau du MBTC (Rapport d'étude confidentiel, 2018) montrent cependant qu'il n'y a pas d'hydrolyse irréversible de la substance à pH neutre ou acide, à l'exception d'une solution de MBTC à 10% en solution neutre dans laquelle un précipité blanc apparaît après 7 à 10 jours. La substance est donc plus soluble et stable qu'initialement considérée et l'étude d'hydrolyse doit être menée pour répondre aux requis de REACH et sera demandée par l'ECHA.

D'après une étude de screening de la dégradation, le MBTC est difficilement biodégradable. La substance enregistrée est donc considérée comme potentiellement P/vP sur la base des données de screening.

Pour l'adsorption/désorption, une valeur de Koc de 41,2 L/kg calculée dans EUSES n'est pas considérée comme fiable. En effet, il n'y a aucune valeur de Kow pour le MBTC ou ses produits de transformation dans le dossier d'enregistrement et il n'existe pas de modèle QSAR adéquat pour les composés organométalliques. Sans une valeur de Koc expérimentale, une estimation fiable de l'exposition et des risques ne peuvent être effectuées. Une étude d'adsorption/désorption doit donc être menée pour répondre aux requis de REACH et sera demandée par l'ECHA.

Il existe une seule étude sur le potentiel de bioaccumulation de la substance, conduite chez le poisson (Tsuda et al., 1988). Sur la base de la valeur mesurée du BCF de 126, le MBTC n'est pas bioaccumulable. Cependant, cette étude présente certaines limites (absence de phase de dépuración, constantes d'élimination non décrites, BCF établis uniquement pour certains organes et tissus, absence de normalisation lipidique) et n'est pas suffisante pour conclure définitivement que la substance n'est pas bioaccumulable. En particulier, des données publiées sur le MBTC montrent une accumulation plus élevée des organoétains chez les espèces d'invertébrés aquatiques que chez les poissons. Le potentiel de bioaccumulation du MBTC ne peut donc pas être évalué sur la base des informations disponibles. Des informations complémentaires ont été soumises tardivement lors de l'évaluation et seront évaluées dans une deuxième phase.

Concernant l'écotoxicité, pour le milieu aquatique, des tests de toxicité à court terme sont disponibles sur les poissons, les algues et les daphnies. L'organisme le plus sensible est l'algue avec un ErC50 de 0,31 mg/L. Cependant, l'étude présente certaines limites et ne peut pas être utilisée pour la détermination de la PNEC pour le milieu aquatique. Aucune PNEC pour le milieu aquatique ne peut être dérivée et une nouvelle étude sur la toxicité des algues est nécessaire pour répondre aux requis de REACH et sera demandée par l'ECHA. Aucune étude à long terme n'est disponible pour le milieu aquatique. Il n'existe pas de donnée sur la toxicité sur les organismes sédimentaires. Il n'existe pas non plus de donnée fiable sur la toxicité du MBTC pour les microorganismes de stations d'épuration (STEP). Par conséquent, une NOEC de 70 mg/L a été déterminée sur la base des résultats de l'étude de biodégradation et la PNEC pour les microorganismes de STEP est de 7 mg/L. Il n'y a pas d'étude de toxicité pour les organismes du sol. La méthode de partage à l'équilibre peut être appliquée pour évaluer le danger pour les organismes du sol et pourra être appliquée lorsqu'une PNEC aquatique sera disponible. Aucune étude de toxicité terrestre à long terme n'a été fournie. La nécessité de conduire des études complémentaires (étude chronique sur le milieu aquatique, étude de toxicité sur organismes sédimentaires, étude chronique sur organismes terrestres)

devra être réévaluée à la lumière des résultats des études de toxicité aiguë sur algue et du potentiel d'absorption/désorption qui vont être demandées par l'ECHA.

Sur la base des données actuellement disponibles (ErC50 (72h) algue de 0,31 mg/L et absence de données chroniques aquatiques) et considérant que le MBTC n'est pas facilement biodégradable, le MBTC doit être classé dans la catégorie 1 de toxicité aquatique aiguë (H400, facteur M = 1) et catégorie 1 de toxicité chronique aquatique (H410, facteur M = 1) selon le règlement CLP. Ce classement devra être réévalué selon les résultats des nouvelles études conduites.

Concernant la perturbation endocrinienne, il n'existe pas de données adéquates pour évaluer spécifiquement ces effets pour le MBTC. Cependant, les données de toxicité disponibles ne soulèvent pas de préoccupation sur un potentiel PE du MBTC.

■ **Risques liés aux produits de dégradation présents dans les articles.**

L'usage principal du MBTC consiste en un ajout en tant qu'agent de revêtement lors de la fabrication de verres spéciaux en milieu industriel. Lors de ce procédé conduit à haute température, le MBTC se dégrade en dioxyde d'étain (n° CAS 18282-10-5, n° EC 242-159-0) qui est présent dans les articles en verre fabriqués. L'enregistrement d'une substance dans REACH doit évaluer les dangers et risques de chaque substance enregistrée tout au long de son cycle de vie, en prenant en compte les produits de dégradation et de transformation (cf. Annexe I du Règlement REACH, en particulier ses sections 5.2.3 and 5.2.4). Le dioxyde d'étain possède des propriétés dangereuses pour la santé et pour l'environnement (classement volontaire Skin Irrit. 2, Eye Irrit. 2, STOT SE 3, Aquatic chronic 4) et l'exposition et les risques liés à sa présence dans les articles traités au MBTC doivent être réalisés par le déclarant.

3.2. Le dioxyde de titane (n°CAS 13463-67-7)

Le dioxyde de titane (TiO₂) est une substance produite et importée dans l'Union européenne à un tonnage supérieur à 1 000 000 tonnes par an. Le dioxyde de titane est un pigment et un agent opacifiant. Ses autres propriétés importantes sont la résistance aux attaques chimiques, la stabilité thermique, la résistance à la dégradation UV (bloqueur UV) et le potentiel de catalyse/photocatalyse. Le dioxyde de titane est très largement utilisé dans les milieux industriels/professionnels et est inclus dans de nombreux produits et articles utilisés par les industriels, les professionnels et les consommateurs. Les produits/articles dans lesquels le dioxyde de titane est incorporé sont nombreux et comprennent les peintures, vernis, encres, revêtements, plastiques, caoutchoucs, papiers, enduits, adhésifs, tissus et textiles enduits, verrerie, céramique, électrocéramique, composants électroniques, catalyseurs, flux de soudage, baguettes de soudage, revêtements de sol, granulés de toiture, additifs alimentaires (E 171), produits pharmaceutiques, cosmétiques, empreintes dentaires, etc. En raison de ses propriétés photocatalytiques, lorsque la taille de la particule est réduite à l'échelle nanométrique dans une ou plusieurs dimensions, le dioxyde nanométrique est également utilisé pour le traitement de l'eau et des surfaces.

Les utilisations du TiO₂ dépendent de ses propriétés qui sont déterminées par la cristallinité, la taille, la forme et la chimie de surface de la particule de TiO₂.

Les préoccupations initiales ayant conduit à l'inscription de cette substance par la France au CoRAP étaient en rapport avec sa cancérogénicité, sa mutagénicité, son potentiel génotoxique, son très fort tonnage, ses usages dispersifs et l'exposition des consommateurs et des travailleurs.

Le dioxyde de titane possède une classification harmonisée au niveau européen Carc. 2 – H351 (« susceptible de provoquer le cancer ») par inhalation pour les mélanges mis sur le marché sous la forme de poudre contenant 1 % ou plus de particules de dioxyde de titane ayant un diamètre $\leq 10 \mu\text{m}$. Cette classification a été introduite le 18 février 2020 et est basée sur la présence de particules susceptibles d'être inhalées. Certains déclarants classent également la substance comme nocif par inhalation (Acute Tox 4 – H332), pouvant affecter un organe cible par exposition répétée (STOT RE1 – H372), irritant respiratoire (STOT SE 2 – H371, STOT SE 3 – H335), irritant oculaire et cutané 2 ou encore toxique pour le milieu aquatique 4 – H413.

■ **Dangers pour l'Homme et sources d'exposition**

Le dioxyde de titane se présente sous forme de particules de tailles et de formes variables. De par ses utilisations variées aussi bien par et pour les professionnels que par la population générale, une exposition au TiO_2 par inhalation est fortement probable. De ce fait, l'évaluation du TiO_2 s'est focalisée sur cette voie d'exposition.

Les informations disponibles suggèrent que les compositions chimiques de TiO_2 testées, y compris les nanoformes (TiO_2 - NPs), peuvent entraîner une toxicité après une exposition répétée par inhalation. La littérature publiée montre que l'exposition par inhalation au TiO_2 sous diverses compositions chimiques, y compris nanoforme, provoque une inflammation pulmonaire et des effets sur le système cardiovasculaire (dysfonctionnement microvasculaire), système nerveux central (ralentissement du potentiel évoqué, augmentation de la neuroinflammation de la barrière hémato-encéphalique), du foie (œdème) et des reins (fibrose) ainsi qu'une faible génotoxicité.

Les informations disponibles ne permettent pas d'identifier la ou les formulations de TiO_2 qui sont les plus toxiques par inhalation. Un projet de décision a donc été envoyé à l'ECHA en mars 2018 Cette demande de tests toxicologiques est la première étape d'une approche à plusieurs niveaux pour clarifier l'activité des différentes compositions chimiques de TiO_2 . Elle vise à demander aux industriels de fournir des données de screening complémentaires visant à déterminer le potentiel de dangerosité par inhalation de plusieurs compositions chimiques de TiO_2 représentatives de l'ensemble des formes de dioxyde de titane afin d'identifier quelles formulations tester dans une seconde étape.

■ **Dangers et devenir dans l'environnement**

Les données disponibles dans le CSR de chacun des déclarants et les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur les propriétés de dangers et le devenir dans l'environnement du dioxyde de titane. En effet, des données sont manquantes au regard d'un certain nombre de compositions chimiques. Du fait des travaux en cours sur la modification des annexes de REACH pour les nanomatériaux, il a été décidé d'attendre la mise en application de ces nouvelles annexes pour finaliser l'évaluation des dangers du dioxyde de titane pour l'environnement. Les annexes ont été adoptées le 03 décembre 2018 et la mise à jour des données d'enregistrement a été rendu obligatoire pour le 1^{er} janvier 2020. L'évaluation finale ne pourra avoir lieu qu'après la mise à disposition de ces informations.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'ANSES portant sur les 2 substances chimiques inscrites au programme de travail de l'Anses pour 2018 dans le cadre des évaluations de substances sous REACH, l'Agence émet les conclusions suivantes:

- **Concernant le trichlorure n-butylétain (MBTC)**, la procédure d'évaluation est suspendue dans l'attente des données suivantes, demandées par l'ECHA pour répondre aux requis de REACH :
 - o Etude de solubilité dans l'eau (OCDE 105)
 - o Etude d'hydrolyse en fonction du pH (OCDE 111)
 - o Détermination du coefficient de partition octanol/eau
 - o Détermination du coefficient d'adsorption/désorption (OCDE 123)
 - o Etude d'inhibition de la croissance des plantes aquatiques (OCDE 201)
 - o Les déclarants concernés doivent fournir ces études au plus tard au 7 juillet 2021.

En raison d'une diminution du tonnage de la substance, notifiée par les industriels, postérieure à l'évaluation, l'étude évaluant les effets sur la reproduction et la descendance (EOGRTS) n'est plus règlementairement requise. Les préoccupations sur le potentiel neurotoxique, immunotoxique et/ou PE du MBTC seront donc reconsidérées lors de la deuxième phase de l'évaluation. L'exposition et l'évaluation des risques pour la santé humaine seront également, compte tenu des incertitudes identifiées, revues dans cette deuxième phase.

L'Anses recommande également une classification du MBTC pour la toxicité sur le développement et pour la toxicité aquatique ainsi que leur harmonisation dans le cadre du CLP. Cette procédure pourra être menée après examen des études complémentaires attendues.

- **Concernant le dioxyde de titane :**

Le projet de décision concernant le TiO₂ a été, après relecture par l'ECHA, transmis aux déclarants de la substance en avril 2018. Ils ont disposé de 30 jours pour commenter les demandes formulées par l'Anses dans les projets de décision *ad hoc*. Suite à leurs commentaires, le document a été modifié afin de préciser certains points. Le document a été ré-envoyé aux déclarants pour consultation début juillet 2020. Ils ont disposé de 30 jours pour commenter les demandes formulées par l'Anses dans les projets de décision *ad hoc*. Le projet de décision sera ensuite discuté au Comité des Etats membres de l'ECHA. La décision, à prendre de manière unanime, sera alors envoyée aux déclarants de la substance qui devront effectuer les tests demandés. L'évaluation de la substance pourra alors être finalisée à l'aune de ces résultats.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, trichlorure n-butylétain, n-butyltin trichloride, MBTC, dioxyde de titane, TiO₂

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 » (*troisième mandature, du 1^{er} septembre 2017 au 31 décembre 2020*)

Président

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées. *Du 1^{er} septembre 2017 au 15 mars 2018.*

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie. *A partir du 15 mars 2018.*

Vice-président-e

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraîtée de l'université de Lorraine. *Jusqu'au 15 mars 2018.*

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS. *A partir du 15 mars 2018.*

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Mme Olwenn MARTIN – Chargée de recherche – Brunel University London. *Jusqu'au 12 décembre 2017.*

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

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

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

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

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

Mme Cécile QUANTIN – Professeur des universités – Université Paris Sud.

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

Mme Valérie SEROR – Chargée de recherche – INSERM.

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique, contribution scientifique et validation

Agents de l'Unité d'Évaluation de la Toxicologie des Produits Réglementés (Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés) jusqu'en septembre 2015 puis de l'Unité d'Évaluation des Substances Chimiques (Direction de l'Évaluation des Risques), agents de l'Unité Évaluation Ecotoxicologie Environnement Biocides REACH (Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés) et agents de l'Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Réglementés (Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés).

Secrétariat administratif

Agents du Secrétariat commun des Unités de la Direction des Produits Réglementés jusqu'en septembre 2014 puis du Service d'Appui à l'Expertise (Direction de l'Évaluation des Risques).