

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 décembre 2024

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

relatif à l'évaluation du 2-tert-butyl-4-methoxyphenol (n° CAS 121-00-6) et du tert-butyl-4-methoxyphenol (n° CAS 25013-16-5) dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH¹

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de la procédure d'évaluation des substances prévue par le Règlement REACH n°1907/2006 (articles 44 à 48), les Etats Membres de l'Union européenne et des pays de l'Espace économique européen (à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein) évaluent chaque année des substances jugées prioritaires, dans le but de clarifier une ou des préoccupation(s) émanant de la fabrication et/ou de l'utilisation de ces substances et qui pourrai(en)t entraîner un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement. Ces substances sont inscrites sur le plan d'action continu communautaire (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. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales sont liées aux propriétés de danger, en

¹ Annule et remplace l'avis du 19/04/2024. Un tableau placé en annexe II explicite les évolutions du document.

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

combinaison avec une utilisation susceptible de conduire à une dispersion environnementale ou des usages générant une exposition pour les consommateurs.

Le CoRAP en 2016 incluait quatre substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses. La liste de ces substances figure sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initiales pour chacune des substances.

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 tert-butyl-4-methoxyphenol (BHA, EC: 246-563-8, CAS: 25013-16-5) a été initialement inscrit au CoRAP en vue de son évaluation par la France en 2015. Le BHA est constitué de deux isomères, le 2-tert-butyl-4-methoxyphenol ou 3-tert-butyl-4-hydroxyanisole (3-BHA, EC No 204-442-7 ; CAS No 121-00-6) et le 3-tert-butyl-4-methoxyphenol ou 2-tert-butyl-4-hydroxyanisole (2-BHA, EC No : 201-820-3, CAS no : 88-32-4). La proportion de ces deux isomères n'était pas renseignée. En 2016, l'ECHA a envoyé au déclarant une décision relative à la vérification de la conformité au titre du règlement REACH afin de demander une clarification de l'identité de la substance. En décembre 2021, le déclarant principal a mis à jour son dossier d'enregistrement avec de nouvelles informations. L'identité de la substance a été établie comme correspondant à l'isomère 3-BHA.

Dans la littérature scientifique, la substance testée est rapportée principalement en tant que BHA, sans information sur le ratio d'isomères.

Le BHA avait été sélectionné à l'origine afin de clarifier les préoccupations concernant ses possibles propriétés de toxicité pour la reproduction et de perturbation endocrinienne. La substance présente également des « usages dispersifs ». Les consommateurs et les populations sensibles pourraient être fortement exposés. Au cours de l'évaluation, d'autres préoccupations ont également été identifiées à savoir de possibles propriétés cancérigènes et mutagènes. Le 3-BHA est mis sur le marché à un tonnage compris entre 10 et 100 tonnes selon les informations actuellement disponibles dans le dossier d'enregistrement auprès de l'ECHA.

Cette évaluation couvre à la fois le BHA et le 3-BHA.

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) ».

Une équipe projet composée d'agents de l'Anses a pris en charge l'évaluation de cette substance. Leurs travaux ont fait l'objet de plusieurs présentations devant le Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP entre juin 2015 et mars 2016 pour demander des données complémentaires. Après réception de ces données complémentaires concernant l'identité de la substance, l'évaluation a repris et a été discutée entre septembre 2022 et octobre 2023 puis le 1^{er} juillet 2024 avec le Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE) et entre septembre et novembre 2022 avec le CES REACH. Ce travail a été validé par le CES REACH en décembre 2023 puis le 16 juillet 2024 pour répondre aux commentaires de l'ECHA sur le document de conclusion.

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 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. L'évaluation des dangers a pris en compte les précédentes évaluations dont l'évaluation de l'EFSA pour l'utilisation du BHA en tant qu'additif alimentaire (EFSA, 2011)⁴, en cohérence avec la procédure concernant l'évaluation des substances à l'Anses.

Au moment de la finalisation de la conclusion de l'évaluation, une mise à jour de la bibliographie a été effectuée.

Concernant l'évaluation du BHA pour ses propriétés de perturbation endocrinienne, préoccupation initiale du dossier, une analyse de la littérature scientifique a été menée jusqu'en mars 2024 afin d'identifier les informations pertinentes sur l'activité endocrinienne potentielle et les effets correspondant du BHA sur les mammifères et les organismes de l'environnement. La recherche bibliographique a été effectuée dans les moteurs de recherche PubMed et Scopus.

Les études ont été incluses dans l'analyse documentaire en fonction de leur pertinence lorsqu'elles répondaient aux critères suivants :

- a) articles de recherche évalués par des pairs ou rapports primaires de résultats de recherche présentant des données originales ;
- b) activité endocrinienne ou effets adverses évalués dans des études in vitro, ex vivo ou in vivo.

L'évaluation de la pertinence des publications a été effectuée sur la base du titre et du résumé, puis sur la base du texte intégral. Lorsque la vérification du titre et du résumé n'était pas

⁴ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). 2011. « Scientific Opinion on the Re-Evaluation of Butylated Hydroxyanisole – BHA (E 320) as a Food Additive ». EFSA Journal 9 (10): 2392. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2392>.

suffisante pour décider si l'article était pertinent et devait être inclus dans la revue, une vérification du texte intégral a été effectuée.

Les données ont été analysées afin d'identifier un effet adverse, une activité endocrinienne et un lien plausible selon les étapes rapportée dans l'avis Anses 2019, sans élicitation d'experts⁵.

Afin d'identifier la pertinence des données en vue de caractériser le BHA au regard du danger « perturbateur endocrinien », la méthodologie décrite dans le guide ECHA/EFSA a été suivie (ECHA/EFSA EDGD, 2018)⁶.

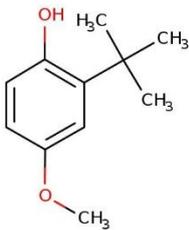
Sur la base des travaux validés par le CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) émet l'avis suivant.

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

Identité et usages de la substance

Le 3-BHA est une substance mono-constituant.

Tableau 1 : Identité et caractéristiques du 3-BHA

Nom	2-tert-butyl-4-methoxyphenol
N° EC	204-442-7
N° CAS	121-00-6
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	C ₁₁ H ₁₆ O ₂
Formule structurale	
Masse molaire	180.245

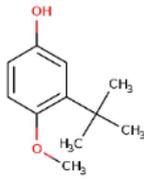
⁵ [REACH2019SA0179Ra.pdf \(anses.fr\)](#)

⁶ European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Niklas Andersson, Maria Arena, Domenica Auteri, Stefania Barmaz, Elise Grignard, Aude Kienzler, et al. 2018. « Guidance for the Identification of Endocrine Disruptors in the Context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 ». EFSA Journal 16 (6): e05311. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>.

Synonymes	3-BHA, 3-t-Butyl-4-hydroxyanisole, 3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole, 4-Methoxy-2-tert-butylphenol, Phenol, 2-(1,1-dimethylethyl)-4-methoxy-, Phenol, 2-tert-butyl-4-methoxy-, 4-Hydroxy-3-tert-butylanisole
------------------	--

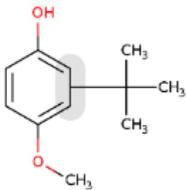
Le 2-BHA présente les caractéristiques suivantes :

Tableau 2 : identité et caractéristiques du 2-BHA

Nom	3-tert-butyl-4-methoxyphenol
N° EC	201-820-3
N° CAS	88-32-4
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	C ₁₁ H ₁₆ O ₂
Formule structurale	
Synonymes	2-BHA, 2-tert-Butyl-4-hydroxyanisole, 3-tert-butyl-4-methoxyphenol

Enfin, le BHA présente les caractéristiques suivantes:

Tableau 3 : identité et caractéristiques du BHA

Nom	tert-butyl-4-methoxyphenol
N° EC	246-563-8
N° CAS	25013-16-5
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	C ₁₁ H ₁₆ O ₂
Formule structurale	
Synonymes	BHA, Butylated hydroxyanisole, tert-butyl-4-hydroxyanisole, Butylmethoxyphenol

Le 3-BHA est produit et/ou importé dans l'espace économique européen à un tonnage compris entre 10 et 100 tonnes par an. Cette substance est un antioxydant qui entre dans la composition de nombreux produits tels que les polymères, les cosmétiques et produits de soins, les produits phytopharmaceutiques et les produits pharmaceutiques. Le BHA, avec le 3-BHA en tant que constituant majoritaire (>85%), est utilisé en tant qu'additif alimentaire (E320) dans le cadre du règlement (CE) n°1333/2008, en tant qu'additif pour l'alimentation des animaux dans le cadre du règlement (CE) n°1831/2003 et dans les matériaux destinés au contact des denrées alimentaires.

- **Classification du 3-BHA selon le règlement (CE) n°1272/2008**

Le 3-BHA ne fait actuellement pas l'objet d'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 des mélanges. Seules des auto-classifications sont proposées par les déclarants :

- Toxicité aquatique chronique 2 - H411 :
- Skin Irrit. 2 - H315: Provoque une irritation cutanée,
- Eye Irrit. 2 - H319: Provoque une sévère irritation des yeux,
- Carc. 2 - H351: Susceptible de provoquer le cancer,
- Repr. 2 - H361: Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus.

Il existe par ailleurs des notifications additionnelles dans l'inventaire de classification sur le site de l'ECHA à savoir :

- Acute Tox. 4 – H302, « Nocif en cas d'ingestion » ;
- Skin Sens. 1 - H317, « peut provoquer une allergie cutanée »;
- STOT SE 3 - H335, « Peut irriter les voies respiratoires » ;
- Toxicité aquatique aiguë 1 - H400, « Très toxique pour les organismes aquatiques » ;
- Toxicité aquatique chronique 1 – H410, « Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme ».

- **Dangers pour la santé humaine**

Des données concernant les effets sur la santé, induits par le 3-BHA, sont disponibles chez l'animal. L'évaluation a été réalisée sur la base des données disponibles dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) du déclarant principal, celui-ci s'appuyant principalement sur des études de la littérature. Par ailleurs, une recherche bibliographique a été menée jusqu'à une recherche bibliographique a été menée jusqu'à avril 2023 puis réactualisée jusqu'à mars 2024 pour la classe de danger perturbateur endocrinien dans le cadre de l'identification SVHC effectuée en parallèle.

Les éléments disponibles et les conclusions concernant les préoccupations initiales et additionnelles ayant justifié l'évaluation de la substance (mutagénicité, cancérogénicité, toxicité pour la reproduction et perturbation endocrine) sont présentés ci-dessous.

Toxicité après exposition répétée

La toxicité après exposition répétée du BHA a été évaluée afin de recueillir des informations générales sur la toxicité de la substance tout en évaluant ses propriétés de perturbation endocrinienne.

Un grand nombre d'études de toxicité à court terme et subchroniques réalisées principalement par voie orale, via l'alimentation, sur des rats, des souris, des hamsters, des porcs, des chiens et des singes sont disponibles dans la littérature. Dans la majorité des études, la proportion des isomères du BHA n'était pas indiquée.

L'évaluation de l'EFSA de 2011⁷ a été utilisée comme point de départ et aucune nouvelle étude pertinente n'a été identifiée depuis.

- Chez le rat, des effets sur le pré-estomac ont été identifiés incluant des lésions hyperplastiques modérées et une augmentation de la mitose dans le pré-estomac, l'estomac glandulaire, l'intestin grêle et le côlon/rectum.
- Chez le hamster, des effets de prolifération dans le pré-estomac suite à une exposition au 2-BHA, au 3-BHA et au BHA ont été mis en évidence entraînant des lésions papillomateuses. L'analyse des résultats permet de conclure que l'action tumorigène du BHA sur le pré-estomac du hamster était largement due au 3-BHA.
- Chez le porc, dans une étude de développement réalisée pendant les 110 premiers jours de leur gestation, des changements prolifératifs et parakératosiques de l'épithélium de l'œsophage ont été observés chez les mères. Aucun papillome ou autre changement histopathologique n'a été signalé dans la partie glandulaire de l'estomac. Des augmentations du poids absolu et relatif des organes du foie et de la thyroïde ont été rapportées.
- Chez le singe, un doublement de l'indice mitotique dans l'œsophage près du cardia a été observé après une exposition de 12 semaines au BHA. Le poids du foie a augmenté chez les animaux traités, mais les activités enzymatiques hépatiques mesurées étaient normales.

Mutagénicité

De nombreuses évaluations concernant la mutagénicité du BHA ont été conduites entre 1987 et 2018 et concluent que le BHA n'est pas génotoxique. L'EFSA en 2011 et 2018 rapporte que la majorité des études de génotoxicité indiquent que le BHA n'est pas susceptible d'induire des mutations ponctuelles ou d'interagir avec l'ADN ou de l'endommager. Il a été rapporté que le BHA et son métabolite tert-butylhydroquinone (TBHQ) induisent des aberrations chromosomiques *in vitro* en présence d'une activation métabolique. L'EFSA a reconnu que l'activité clastogène exercée *in vitro* par le BHA et le TBHQ est probablement secondaire à la formation d'espèces réactives de l'oxygène via une chimie pro-oxydante, et qu'un tel mécanisme de génotoxicité est considéré comme étant à seuil. Les nouvelles études *in vitro* et *in vivo* analysées dans le cadre de la présente évaluation et n'ayant pas été évaluées par l'EFSA ont donné des résultats négatifs.

Dans l'ensemble, les données disponibles ne permettent pas de conclure à des effets génotoxiques du BHA si l'on excepte un effet clastogène *in vitro*, dans une étude, secondaire à un stress oxydant. Ainsi, sur la base des données disponibles et du poids de la preuve, aucune classification n'est justifiée pour le BHA.

⁷ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). 2011. « Scientific Opinion on the Re-Evaluation of Butylated Hydroxyanisole – BHA (E 320) as a Food Additive ». *EFSA Journal* 9 (10): 2392. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2392>

Cancérogénicité

De nombreuses évaluations européennes et internationales sont disponibles concernant les propriétés cancérogènes du BHA. Dans la majorité des études, la proportion des isomères du BHA n'est pas indiquée.

Concernant les données humaines, une étude épidémiologique investiguant l'association entre l'apport alimentaire de BHA et le risque de cancer de l'estomac n'a mis en évidence aucune association significative pour la consommation habituelle de BHA.

Concernant les données animales, des hyperplasies, papillomes et carcinomes épithéliaux gastriques ont été observés dans le pré-estomac chez trois espèces de rongeurs : le rat, la souris et le hamster apparaissant à forte dose. Les autres tissus ne présentaient pas de tumeurs.

De plus, aucune tumeur n'a été observée chez des espèces de mammifère sans pré-estomac. Une étude menée sur le poisson a rapporté la présence de carcinomes hépatocellulaires chez des adultes après exposition au BHA via l'alimentation. Ce modèle est inhabituel pour conclure à la cancérogénicité chez les mammifères. Cependant, il montre que le BHA peut affecter d'autres tissus que le préestomac de manière dose-dépendante.

En conclusion, le BHA induit des tumeurs dans le pré-estomac de trois espèces de rongeurs (rats, souris et hamster), des tumeurs hépatiques chez un vertébré aquatique (poisson) et une prolifération cellulaire accrue chez différentes espèces dans des tissus digestifs autres que le pré-estomac. Il est notable qu'aucune tumeur n'a été observée chez les mammifères sans pré-estomac et qu'aucune augmentation de risque de cancer n'est rapportée suite à une étude épidémiologique.

La pertinence de la donnée poisson pour l'Homme est incertaine, de plus le pré-estomac n'a pas d'équivalent chez l'Homme.

Néanmoins, les études de toxicité répétée décrites plus haut, mettent en avant une concordance des tissus cibles chez les différentes espèces testées : l'estomac chez les rongeurs, l'œsophage chez les porcs et les singes, suggérant ainsi que la substance pourrait cibler des types de cellules particuliers : les cellules épithéliales squameuses. Cependant, aucun changement histopathologique n'est observé chez le singe et l'augmentation de la mitose se produit à des doses supérieures au seuil permettant de classer la substance pour la toxicité spécifique pour certains organes cibles suite à une exposition répétée.

Les effets observés dans le tube digestif pourraient être dus à une cytotoxicité épithéliale (c'est-à-dire équivalents à une corrosion/irritation de la substance au site de contact) et sont observés à des doses au-delà des seuils de classification. Ainsi, compte tenu de toutes les données dont beaucoup ont déjà été évaluées pour conclure à la non cancérogénicité et sur la base du poids de la preuve, ces observations ne sont pas jugées pertinentes pour proposer une classification du BHA.

Par conséquent, aucune classification n'est proposée pour le BHA.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude menée selon une ligne directrice réglementaire n'est disponible. Des effets délétères sur la fertilité et le développement ont été observés chez le rat dans une étude fiable suivant un protocole similaire à celui de la ligne directrice 415 de l'OCDE. Des effets neurotoxiques pour le développement ont été observés dans une autre étude conduite chez le rat. Les autres études disponibles sont jugées peu fiables et peu informatives (études

anciennes, mal rapportées, absence de test statistique...). Les études disponibles, avec leur faiblesse, confirment l'auto-classification en tant que reprotoxique de catégorie 2 proposée par le déclarant principal.

Les effets reprotoxiques seront utilisés dans le cadre de l'identification PE, étant dans ce cadre étayés par le mode d'action et la plausibilité biologique.

En termes de suites à donner sur un plan réglementaire pour ce danger, l'Anses propose d'identifier la substance comme très préoccupante au regard des effets sur la spermatogenèse décrits dans l'analyse ci-après.

Perturbation endocrinienne

L'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine se base sur des données de la littérature. Dans la majorité des études examinées, la proportion des isomères du BHA n'est pas indiquée.

Chez les mammifères, une étude pertinente, publiée en 2005, selon un protocole similaire à la ligne directrice 415 de l'OCDE montre que le BHA induit des effets néfastes sur le système reproducteur du rat des deux sexes.

Chez les mâles F1 exposés *in utero* et jusqu'à l'âge de treize semaines, le BHA modifie les paramètres spermatiques dès la dose la plus faible sans induire de toxicité générale. Cet effet néfaste est identifié comme un effet « EATS-mediated » dans le guide ECHA/EFSA. Le terme « EATS-mediated » correspond à des effets néfastes mesurés *in vivo* considérés comme résultant d'un mode d'action endocrinien (EATS). Lorsqu'un effet néfaste est « EATS-mediated », le lien biologiquement plausible avec une activité endocrinienne est déjà préétabli en l'absence d'informations prouvant le contraire (c'est-à-dire un mode d'action non perturbateur endocrinien pleinement développé).

Le lien mécanistique est étayé par des résultats expérimentaux *in vivo* et *in vitro*. Dans cette même étude, des changements hormonaux ont été observés dans la génération parentale avec une diminution du taux de la testostérone sérique dès la dose moyenne.

Cette même étude fait état d'une faible activité anti-œstrogénique chez le rat.

De plus, les données *in vitro* démontrent que le BHA est capable de perturber les activités et/ou l'expression des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse et de réduire la production d'androgènes par les cellules de Leydig.

Un test *in vitro* de liaison du BHA au récepteur des androgènes n'a pas montré de liaison à ce niveau.

En conclusion, le BHA est un composé exerçant une activité anti-androgénique par sa capacité à réduire la production de testostérone testiculaire et il est difficile de conclure de façon ferme sur sa capacité à antagoniser l'effet de la testostérone. Six études *in vitro*, en accord avec un test utéro-trophique *in vivo*, rapportent que le BHA possède une faible activité œstrogénique. Enfin, le BHA présente une faible affinité de liaison au récepteur des œstrogènes chez l'homme et la faune sauvage.

Il est conclu de ces résultats que les effets néfastes observés sur les paramètres spermatiques chez les rats exposés au BHA sont liés de façon biologiquement plausible à l'activité anti-androgénique et aux effets œstrogéniques du BHA.

Les effets observés chez les animaux de laboratoire sont pertinents pour la santé humaine sur la base des connaissances actuelles sur la physiologie du système reproducteur mâle. En effet, les principales caractéristiques de la régulation hormonale de la spermatogenèse sont

fortement conservées chez les mammifères. En outre, aucune donnée disponible sur le BHA ne contredit la pertinence pour l'homme.

Rappelons que le déclin de la qualité du sperme chez l'Homme observée au cours des 5 dernières décennies (Le Moal et al., 2014) est un problème majeur de santé publique et que le recours accru aux techniques d'aide médicale à la procréation est associé à de lourds coûts psychologiques et financiers et à des enjeux éthiques et démographiques importants.

En conclusion, le BHA répond à la définition OMS/IPCS⁸ d'un perturbateur endocrinien pour la santé humaine utilisée dans le cadre d'une identification SVHC, ainsi qu'aux critères de classification du règlement CLP⁹ grâce à l'inclusion des nouvelles classes de danger dont « Perturbateur Endocrinien pour l'Homme ».

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

L'évaluation du BHA concernant ses propriétés de perturbation endocrinienne sur la faune sauvage repose sur l'analyse des données issues de la littérature scientifique. Dans certaines études, la substance a été testée en tant que BHA, la proportion des isomères 2-BHA et 3-BHA n'étant pas toujours renseignée.

Concernant les effets néfastes observés chez la faune sauvage, une altération significative du sex ratio en faveur d'une féminisation est démontrée chez l'amphibien *Xenopus laevis* exposé au BHA à des stades précoces du développement. Le niveau de féminisation observé est comparable à celui mesuré chez des xénopes exposés à des concentrations similaires de substances oestrogéniques connues telles que le bisphénol A et le nonylphénol. Une altération du sex ratio est identifiée comme un effet néfaste « EATS-mediated » dans le guide ECHA/EFSA (2018). Par ailleurs, des données mécanistiques *in vitro* obtenues sur homogénats cytosoliques de poissons et d'amphibiens indiquent la capacité du BHA à déplacer l'oestradiol de ses récepteurs spécifiques avec une affinité supérieure à celles du bisphénol A, du nonylphénol, de l'octylphénol ou du dichloro-diphényltrichloro-éthane (DDT). D'autres études rapportent une augmentation des concentrations d'oestradiol et de testostérone ainsi que l'activation transcriptionnelle de gènes clés de la stéroïdogénèse dans les gonades de poissons mâles adultes reliée de façon dose-dépendante aux niveaux d'exposition en BHA. La liaison du BHA aux récepteurs oestrogéniques et la perturbation de la stéroïdogénèse peuvent expliquer la féminisation observée *in vivo* chez les amphibiens suite à l'exposition au BHA. Ces observations confortent l'effet oestrogénique de la substance.

L'analyse de la littérature montre également l'action du BHA sur d'autres voies endocriniennes. En effet, l'altération de l'expression de gènes impliqués dans la régulation de la production d'hormones thyroïdiennes chez des larves de poissons est observée conjointement à des anomalies du développement. Ces observations suggèrent une possible interaction du BHA avec l'axe thyroïdien et constituent une indication sur la capacité du BHA à perturber plusieurs axes endocriniens.

⁸ « Global Assessment on the State of the Science of Endocrine Disruptors ». s. d. Consulté le 27 mars 2024. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-PSC-EDC-02.2>.

⁹ Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures, Amending and Repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and Amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA Relevance)Text with EEA Relevance. 2023. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/2023-12-01/eng>.

Par conséquent, sur la base des données disponibles et du poids de la preuve, l'activité endocrine du BHA sur les espèces animales est confirmée. En particulier, l'altération du sex ratio en faveur d'une féminisation identifiée chez l'amphibien est considérée comme un effet néfaste issu de l'activité oestrogénique du BHA aux répercussions dommageables sur les populations.

En conclusion, le BHA répond à la définition OMS/IPCS d'un perturbateur endocrinien pour les espèces de l'environnement utilisée dans le cadre d'une identification SVHC, ainsi qu'aux critères de classification du règlement CLP grâce à l'inclusion des nouvelles classes de danger dont « Perturbateur Endocrinien pour l'Environnement ».

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise du CES REACH-CLP menée sur le BHA, l'Anses conclut que:

- Sur la base des données disponibles et du poids de la preuve, aucune classification ne peut être proposée pour le BHA concernant la mutagénicité et la cancérogénicité ;
- Concernant l'évaluation de la reprotoxicité du BHA, l'Anses considère que les études disponibles rapportent des effets néfastes sur la fonction sexuelle, la fertilité et le développement ainsi que des effets neurotoxiques potentiels sur le développement qui suggèrent que l'auto-classification en tant que reprotoxique de catégorie 2 proposée par le déclarant principal peut être justifiée
- Sur la base de l'analyse des données disponibles, le BHA présente des propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine et l'environnement. Les données disponibles sur la toxicité du BHA sont cohérentes et permettent, en incluant une approche de poids des preuves, de caractériser ses propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine et l'environnement.

La particularité de ce dossier réside dans la limite des données disponibles et leur ancienneté. Le processus d'évaluation du BHA a débuté en 2015 puis a été suspendu pendant 7 ans en raison de l'incapacité du déclarant à déposer un dossier conforme aux exigences du règlement REACH pour clarifier l'identité de sa substance.

Par ailleurs, des études réglementaires auraient dû être conduites au vu du tonnage de la substance pour apporter des informations supplémentaires concernant la toxicité après exposition répétée et la toxicité pour la reproduction.

Compte tenu des éléments de calendrier rappelés ci-dessus, l'Anses estime qu'il est peu probable d'obtenir des données supplémentaires dans le cadre de l'application du règlement REACH dans un délai qui ne prolongerait pas indûment la procédure d'évaluation engagée il y a 9 ans. Si une procédure était entamée dans ce sens, l'exposition des populations à cette substance serait prolongée pour une durée non prédictible sans prendre en compte les connaissances existantes relatives à sa dangerosité.

Aussi l'Anses recommande que **le caractère de perturbation endocrinienne du BHA soit identifié, au titre du règlement (CE) 1272/2008 dit CLP¹⁰.**

¹⁰ CLP : *classification, labelling, packaging* soit classification, étiquetage, emballage

Enfin, l'Anses souligne que cette substance est utilisée dans une grande variété d'usages et de contextes réglementaires, incluant des produits cosmétiques ou des additifs – en alimentation humaine et animale – et qu'il importe, dans une logique visant à partager et unifier les évaluations des substances au niveau européen (approche « Une substance, une évaluation ») d'informer les agences et autorités compétentes au-delà du cadre des règlements REACH et CLP. La possibilité d'obtenir des informations complémentaires dans le cadre de l'application d'autres réglementations devrait être envisagée. Ceci, ne devrait néanmoins pas retarder la mise en œuvre d'actions réglementaires visant à limiter l'exposition du grand public à cette substance.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, BHA, tert-butyl-4-methoxyphenol, 3-BHA, 2-tert-butyl-4-methoxyphenol, reprotoxicité, perturbation endocrinienne, EC 204-442-7, CAS 25013-16-5

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation du 3-BHA (n° CAS 121-00-6) dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH (saisine 2022-REACH-0163). Maisons-Alfort : Anses, 15 pt

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.

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS » (GT PE) (2021-2023)

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 : phytoestrogènes, 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.

Mr 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 – en recherche d'emploi – Compétences : oncologie, neurobiologie, neurotoxicité, immunotoxicité, statistiques.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

Président

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

Vice-présidente

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

Membres

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

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

M. Jean-Marc BRIGNON – Ingénieur - INERIS

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

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

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

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

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

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

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

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

Mme Sophie LANGOUET – Directrice de Recherche - INSERM.

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

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

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

M. Christian MOUGIN – Directeur de Recherche - INRA.

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

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

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

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

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

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

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

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

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

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

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

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

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

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

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

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

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique, contribution scientifique et validation

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

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

Mme Isabelle MANIERE – Chargée de projets scientifiques – Unité d'Évaluation des Valeurs de référence et des Risques des Substances Chimiques – Direction de l'évaluation des risques

Mme Alice MATEUS – Chargée de projets scientifiques – Unité REACH, CLP, PE - Direction de l'évaluation des risques

Mme Cécile MICHEL – Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR – Service d'Appui à l'Expertise – Direction de l'Evaluation des Risques

ANNEXE 2

Suivi des modifications de l'avis

L'avis a été modifié suite aux commentaires de l'ECHA sur le document de conclusion correspondant.

Numéro de la page	Description de la modification
1	Le titre de l'avis a été modifié pour inclure le BHA.
2	Le contexte est clarifié et les noms des isomères du BHA, 2-BHA et 3-BHA sont ajoutés. Il est ajouté que l'évaluation couvre à la fois le BHA et le 3-BHA.
6	La description des usages du 3-BHA est reformulée.
6-7	Toxicité après exposition répétée : la conclusion a été déplacée dans la partie cancérogénicité. Cancérogénicité : le paragraphe de conclusion de la classe de danger « Toxicité après exposition répétée » a été déplacé dans la conclusion de la partie « cancérogénicité ».
8	Mutagénicité : le paragraphe a été mis à jour suite à la prise en compte des commentaires émis par l'ECHA dans le cadre de la revue du dossier d'évaluation.
8-9	Toxicité pour la reproduction : le paragraphe a été mis à jour suite à la prise en compte des commentaires émis par l'ECHA.
9-10	Perturbation endocrinienne pour la santé humaine : le paragraphe a été modifié pour aligner la recherche bibliographique avec la mise à jour conduite dans le cadre du dossier SVHC qui était la mesure de gestion initialement envisagée.
10-11	Perturbation endocrinienne pour l'environnement : le paragraphe a été modifié pour aligner la recherche bibliographique avec la mise à jour conduite dans le cadre du dossier SVHC qui était la mesure de gestion initialement envisagée.

11-12	<p>La partie « conclusions » a été reformulée.</p> <p>Des considérations ont été ajoutées.</p> <p>La mesure de gestion proposée a été modifiée d'une identification SVHC à une identification via le règlement CLP suite à l'inclusion des nouvelles classes de danger dans ce règlement.</p> <p>Une phrase a été ajoutée pour mentionner que l'EFSA a été contactée.</p>
-------	---