

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 25 mars 2019

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

relatif à l'évaluation du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate (n° CAS 91-97-4)
dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH

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

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

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

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

Ses avis sont rendus publics.

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 dispersive ou des usages par les consommateurs.

Les Etats membres peuvent cibler leur évaluation sur la préoccupation initiale, mais peuvent élargir leur évaluation à l'ensemble 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 est éventuellement 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

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 2013-2015 : https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/corap_2013_en.pdf/543ef605-b03c-452b-83ef-34a286a4e210.

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.

Le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate (TODI, n° EC 202-112-7, n° CAS 91-97-4) a été inscrit au CoRAP³ en 2013 en vue de son évaluation par la France, car les données disponibles amenaient à suspecter des effets cancérigènes, mutagènes, sensibilisants, et des propriétés PBT (persistance dans l'environnement, bioaccumulation dans les organismes, toxicité). D'autre part, des incertitudes existaient sur le potentiel d'exposition humaine et de l'environnement.

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). La première phase d'évaluation s'est déroulée du 20 mars 2013 au 20 mars 2014 et a conclu à la nécessité d'acquérir des données supplémentaires pour clarifier les préoccupations identifiées. Après discussion au CEM en septembre 2015, des données ont été demandées dans une décision adressée au déclarant le 24 novembre 2015⁴. Les données reçues le 16 février 2017 ont été évaluées lors d'une seconde phase à l'issue de laquelle un document de conclusion a été rédigé.

Une équipe projet composée d'agents de l'Anses et d'un expert rapporteur issu du CES REACH-CLP a pris en charge l'évaluation de cette substance. Leurs travaux ont fait l'objet de présentations devant le CES REACH-CLP le 14 mai 2013 et le 22 octobre 2013, puis le 19 octobre 2017 après réception des données complémentaires. Ces travaux ont été adoptés par le CES REACH-CLP le 27 novembre 2018. Le document de conclusion est disponible sur le site internet de l'ECHA⁵.

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 pendant 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 (CSR⁶) du dossier d'enregistrement, sur des informations complémentaires fournies par les déclarants et les utilisateurs avals lors du processus d'évaluation, sur les données disponibles sur des substances de structures similaires, et sur les données issues de la littérature scientifique.

³ <https://echa.europa.eu/documents/10162/66772c48-3e69-4351-965b-e528e25c66bd>.

⁴ <https://echa.europa.eu/documents/10162/4a990848-70a1-433c-b37b-d4d24d1fff2c>.

⁵ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807e53a6>.

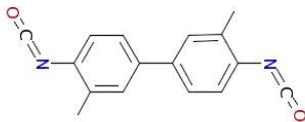
⁶ CSR : *Chemical Safety Report*.

3. ANALYSE

▪ Identité et usages de la substance

Le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate est un solide sans odeur. Il est très faiblement volatil, instable dans l'eau et dans les solvants organiques et n'est pas inflammable, ni auto-inflammable, ni explosif.

Tableau 1 : Identité et caractéristiques du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate

Nom	3,3'-dimethylbiphenyl-4,4'-diyl diisocyanate
N° EC	202-112-7
N° CAS	91-97-4
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	Non listé à l'annexe VI du règlement CLP
Formule brute	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂
Formule structurale	
Masse molaire	264.28 g/mol
Synonymes	TODI 1-isocyanato-4-(4-isocyanato-3-methyl-phenyl)-2-methyl-benzene 1-isocyanato-4-(4-isocyanato-3-methylphenyl)-2-methylbenzene o-Tolidine diisocyanate bitolylene diisocyanate

Le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate est produit et/ou importé dans l'espace économique européen à hauteur de 100 à 1 000 tonnes par an.

Cette substance est utilisée en tant qu'intermédiaire de synthèse pour produire des polymères et fabriquer des articles en plastique. Initialement, des usages industriels, professionnels et par des consommateurs étaient listés sur le site de l'ECHA. Durant la première période d'évaluation, les usages par des consommateurs ont été supprimés par le déclarant dans une mise à jour du dossier d'enregistrement. Ainsi, seuls des usages industriels et professionnels sont maintenus. Les usages par des consommateurs sont à présent explicitement déconseillés⁷ par le déclarant.

⁷ L'un des objectifs de REACH est d'assurer un haut niveau de protection de la santé humaine et de l'environnement, et dans ce cadre les déclarants ont la possibilité de déconseiller des usages (« *uses advised against* »). Pour le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate, le déclarant déconseille l'usage par les consommateurs. Cette information doit figurer dans la fiche de données de sécurité de la substance, comme spécifié dans l'Annexe II.2.1 du règlement REACH.

▪ **Classification du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate selon le règlement (CE) n°1272/2008**

Le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate ne fait pas l'objet de 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 mélanges⁸.

En revanche, une classification volontaire selon les critères du règlement CLP figure dans le dossier d'enregistrement. Cette classification est la suivante :

- Toxicité aiguë par inhalation de catégorie 4 – Acute Tox. 4 – H332 : Nocif par inhalation ;
- Sensibilisation respiratoire de catégorie 1 – Resp. Sens. 1 – H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation ;
- Sensibilisation cutanée de catégorie 1A – Skin Sens. 1A – H317 : Peut provoquer une allergie cutanée ;
- Danger pour le milieu aquatique, toxicité aiguë de catégorie 1 – Aquatic Acute 1 – H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques – facteur M = 1 ;
- Danger pour le milieu aquatique, toxicité chronique de catégorie 1 – Aquatic Chronic 1 – H410 : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme – facteur M = 1.

L'Allemagne a déposé le 14 août 2018 un dossier de classification harmonisée⁹ pour la sensibilisation cutanée (sensibilisation cutanée de catégorie 1A – Skin Sens. 1A – H317) et la sensibilisation respiratoire (sensibilisation respiratoire de catégorie 1 – Resp. Sens. 1 – H334) pour cette substance, en cours d'examen dans les instances européennes.

• **Risques pour la santé humaine**

L'objectif de l'évaluation des dangers de cette substance était de déterminer si les données disponibles permettaient de conclure sur la sensibilisation cutanée et respiratoire, la mutagénicité et la cancérogénicité, ou s'il était nécessaire d'acquérir des données supplémentaires pour pouvoir conclure.

Aucune donnée n'est disponible sur la toxicocinétique du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate. Il est très réactif en raison de ses deux fonctions isocyanates (-N=C=O), et se transforme vraisemblablement dans l'eau en 4,4'-bi-o-toluidine (TODA, EC n° 204-358-0, CAS n° 119-93-7). Le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate est modérément toxique par inhalation et n'est pas toxique par ingestion ni par contact cutané. Il n'est pas irritant pour la peau, ni pour les yeux. Aucune donnée n'est disponible concernant l'irritation du système respiratoire.

Les éléments disponibles et les conclusions concernant les préoccupations ayant justifié l'évaluation de la substance (sensibilisation, mutagénicité et cancérogénicité) sont présentés ci-dessous.

Sensibilisation

Les données disponibles montrent que le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate est sensibilisant pour la peau. Aucune donnée concernant la sensibilisation respiratoire de la substance n'est disponible. Cependant, sur la base de ses propriétés de sensibilisation cutanée et de l'analogie structurelle entre cette substance et les autres substances du groupe des diisocyanates, pour lesquels des données sont disponibles, les experts concluent que le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate devait être considéré comme un sensibilisant respiratoire

⁸ <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/107916>.

⁹ <https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e181e79ae4>.

également. L'Allemagne a déposé le 14 août 2018 un dossier de classification harmonisée pour la sensibilisation cutanée (sensibilisation cutanée de catégorie 1A – Skin Sens. 1A – H317) et la sensibilisation respiratoire (sensibilisation respiratoire de catégorie 1 – Resp. Sens. 1 – H334), en cours d'examen dans les instances européennes.

Mutagénicité

La préoccupation initiale avait été identifiée pour les raisons suivantes :

- existence d'une notification¹⁰ de classification comme mutagène de catégorie 2 selon le règlement CLP pour le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate,
- résultats positifs dans des études de mutagénicité *in vitro* réalisées avec le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate, et études *in vivo* insuffisantes.

Les données disponibles dans le dossier d'enregistrement du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate ont été analysées durant la première phase d'évaluation. Les trois études *in vitro* montrent des résultats positifs pour les mutations géniques et chromosomiques. Cependant, ces études ont été conduites avec des solvants aprotiques polaires dans lesquels le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate est instable, ce qui entraîne une incertitude quant à la nature de la substance réellement testée. Les deux études *in vivo*, un essai du micronoyau sur cellules de moelle osseuse par voie intrapéritonéale chez le rat, et un essai de synthèse non-programmée de l'ADN (« UDS » (*unscheduled DNA synthesis*)) par voie orale chez le rat, montrent des résultats négatifs. Cependant, dans cette deuxième étude, l'absorption systémique de la substance et l'atteinte des organes cibles ne sont pas prouvées, ce qui est conforté par l'observation de l'absence de toxicité systémique. De plus, le test UDS n'est plus recommandé en raison de sa faible sensibilité (Kirkland and Speit, 2008¹¹). Enfin, ces deux études *in vivo* ont été conduites en utilisant l'huile d'arachide comme solvant, mais il est probable que le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate réagisse avec l'huile pour former une longue chaîne lipidique pas ou peu biodisponible. Ainsi, après cette première phase d'évaluation, l'Anses avait considéré que les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour conclure sur la mutagénicité de la substance. Par conséquent, une nouvelle étude de mutagénicité *in vivo* avait été demandée dans un projet de décision. Suite à la procédure de prise de décision impliquant des phases de consultation du déclarant et des Etats membres, et à la discussion au CEM en septembre 2015, le CEM a conclu que l'exposition humaine devait être clarifiée au préalable pour pouvoir éventuellement par la suite justifier la nécessité de conduire une étude sur vertébrés. La demande n'a pas été intégrée dans la décision finale du 24 novembre 2015.

Cancérogénicité

La préoccupation initiale avait été identifiée car d'autres substances de la famille des diisocyanates sont classées comme cancérogènes de catégorie 2 selon le règlement CLP, et parce que le produit d'hydrolyse de la substance, le 4,4'-bi-o-toluidine (TODA, EC n° 204-358-0, CAS n° 119-93-7) est classé comme cancérogène de catégorie 1B selon le règlement CLP.

Aucune donnée de cancérogénicité n'est disponible sur le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate. Les données de toxicité suite à une exposition répétée sont très limitées dans le dossier d'enregistrement, puisque seule une étude de 28 jours par voie orale chez le rat est

¹⁰ Les substances doivent être notifiées dans l'inventaire des classifications et étiquetages, dans un délai d'un mois à compter de leur mise sur le marché, si elles sont classées comme dangereuses quel que soit leur tonnage ("classification harmonisée"), si elles sont sujettes à l'obligation d'enregistrement sous REACH ("classification volontaire"), si elles sont présentes dans un mélange importé à des seuils supérieurs aux limites de concentrations entraînant la classification du mélange, ou si elles sont enregistrées sous REACH selon l'article 7 et présentes dans des articles importés ("notification").

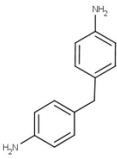
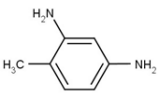
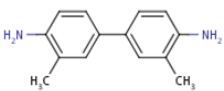
¹¹ Kirkland D, Speit G. (2008). Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens III. Appropriate follow-up testing *in vivo*. *Mutat Res.* 2008 Jul 31;654(2):114-32.

disponible, ce qui est très insuffisant pour évaluer le potentiel cancérigène de la substance. Selon les requis standards du règlement REACH (Annexe IX), des données de toxicité répétée à plus long terme auraient dû être fournies dans le dossier d'enregistrement, mais le déclarant a considéré que ces données n'étaient pas nécessaires en raison d'une exposition humaine négligeable, ne justifiant pas d'étudier les effets de la substance à plus long terme. La soumission d'une étude de cancérigénicité n'est pas un requis standard du règlement REACH pour les substances produites à moins de 1 000 tonnes par an. Ainsi, en l'absence de données sur la substance elle-même, l'évaluation a été réalisée sur la base des données disponibles sur son produit d'hydrolyse (le TODA) et sur les analogues structuraux suivants :

Tableau 2 : Diisocyanates enregistrés (et leurs produits d'hydrolyse) possédant une classification pour la cancérigénicité et la mutagénicité selon le règlement CLP¹² (excluant les produits de réaction et pré-polymères)

Nom	N° EC	N° CAS	Numéro d'index (annexe VI CLP)	Structure	Classification CLP pour cancérigénicité et mutagénicité
méthylènediphényl diisocyanate (groupe des MDI)	247-714-0	26447-40-5	615-005-00-9		Carc. 2 H351
4,4'-méthylènediphényl diisocyanate (4,4'-MDI)	202-966-0	101-68-8	615-005-00-9		Carc. 2 H351
2,2'-méthylènediphényl diisocyanate (2,2'-MDI)	219-799-4	2536-05-2	615-005-00-9		Carc. 2 H351
o-(isocyanatobenzyl)phényl isocyanate (2,4'-MDI)	227-534-9	5873-54-1	615-005-00-9		Carc. 2 H351
4-méthyl-m-phénylène diisocyanate (2,4-TDI)	209-544-5	584-84-9	615-006-00-4		Carc. 2 H351
2-méthyl-m-phénylène diisocyanate (2,6-TDI)	202-039-0	91-08-7	615-006-00-4		Carc. 2 H351
m-tolylidène diisocyanate (80/20 TDI ou 65/35 TDI)	247-722-4	26471-62-5	615-006-00-4		Carc. 2 H351
2,4,6-triisopropyl-m-phénylène diisocyanate (TRIDI)	218-485-4	2162-73-4	-		Carc. 2 H351

¹² Inventaire C&L consulté le 22 février 2018. 183 substances (incluant des produits de réaction et des pré-polymères) sont trouvés avec le mot-clé "diisocyanate"; parmi ces 183 substances : 1 a une notification de classification comme Carc. 1B (Tolylène 2,5-diisocyanate, n° EC 622-946-9) mais cette substance n'est pas enregistrée; 47 ont une classification comme Carc. 2 (7 harmonisées et 40 auto-classées/notifiées).

Nom	N° EC	N° CAS	Numéro d'index (annexe VI CLP)	Structure	Classification CLP pour cancérogénicité et mutagénicité
4,4'-méthylènedianiline (MDA), produit d'hydrolyse du MDI	202-974-4	101-77-9	612-051-00-1		Carc 1B, H350 Muta 2, H341 SVHC
4-méthyl-m-phénylènediamine (TDA), produit d'hydrolyse du TDI	202-453-1	95-80-7	612-099-00-3		Carc 1B, H350 Muta 2, H341 SVHC
4,4'-bi-o-toluidine (TODA)	204-358-0	119-93-7	612-041-00-7		Carc 1B, H350

Concernant le MDI (méthylènediphényl diisocyanate), des données sur l'animal montrent la présence de tumeurs au niveau pulmonaire après exposition chronique par inhalation. Le mécanisme de cancérogénicité est actuellement en cours d'étude dans le cadre de l'évaluation du 4,4'-MDI (4,4'-méthylènediphényl diisocyanate, n° EC 202-966-0, n° CAS 101-68-8) par l'Estonie.

A l'issue de la première phase d'évaluation du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate, aucune étude de cancérogénèse n'avait été demandée considérant que l'exposition humaine et la mutagénicité devaient être clarifiées au préalable. Dans la décision du 24 novembre 2015, le déclarant a néanmoins été invité à considérer la nécessité d'une classification Carc. 1B du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate sur la base du produit d'hydrolyse. Cependant, cette recommandation n'a pas été suivie d'effet.

Exposition humaine

A l'issue de la première phase d'évaluation du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate, des informations sur les scénarios d'exposition pour les usages industriels et des informations sur le cycle de vie de la substance avaient été demandées par l'Anses. Après discussion au CEM, une décision a été adressée au déclarant le 24 novembre 2015. De nouvelles données, confidentielles, ont été transmises le 16 février 2017 par le déclarant et l'utilisateur aval du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate pour démontrer le contrôle de l'exposition humaine. Toutefois, sur la base de ces données, l'Anses considère que l'exposition humaine ne peut être totalement exclue, en particulier durant certaines phases de manipulation de la substance pure, mais qu'elle est vraisemblablement faible en raison de la mise en place de systèmes clos. D'autre part, la substance étant sensibilisante, les mesures mises en place pour éviter la sensibilisation devraient théoriquement amener à limiter l'exposition au maximum.

Par ailleurs, le déclarant déconseille explicitement l'utilisation de cette substance par des consommateurs. Le dossier d'enregistrement stipule également que les articles formés à partir de cette substance ne devraient être utilisés que par des travailleurs. Cependant, au vu des informations collectées par l'Anses, il existe une incertitude sur la nature de ces articles, et certains éléments (brevets, sites internet de fournisseurs) pourraient suggérer une utilisation par les consommateurs, qui serait alors en contradiction avec les dispositions du règlement REACH. D'autre part, les informations du dossier d'enregistrement montrent qu'aucune migration de 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate à partir des articles n'est attendue, mais en l'absence d'information sur la nature des articles, il n'a pas été possible de vérifier que les conditions de test soient représentatives de la réalité.

Conclusion pour la santé humaine

Les experts considèrent que les préoccupations soulevées sur la mutagénicité et la cancérogénicité pourraient, si elles étaient confirmées, entraîner un risque pour les utilisateurs en cas d'exposition. Cependant, les éléments disponibles tendent à montrer une exposition vraisemblablement faible voire négligeable, à condition que les usages de la substance et des articles formés à partir de la substance soient conformes aux usages enregistrés, et que les conditions d'utilisation strictement contrôlées revendiquées par le déclarant soient effectivement mises en place et respectées. Les usages enregistrés, les conditions d'utilisation et les usages déconseillés devraient figurer dans les fiches de données de sécurité selon les dispositions de l'Annexe II du règlement REACH. Les experts recommandent une vérification de ce point par les corps de contrôle.

De plus, le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate est actuellement concerné par une proposition de restriction, déposée par l'Allemagne en octobre 2016 auprès de l'ECHA, qui couvre l'ensemble des substances de la famille des diisocyanates¹³ et leurs usages industriels et professionnels. Cette restriction vise à protéger les travailleurs de la sensibilisation respiratoire et cutanée, et impose une combinaison de mesures techniques, organisationnelles, et une formation des travailleurs, sauf si la substance est présente dans les mélanges à moins de 0.1 % m/m ou si l'exposition est démontrée comme très faible. Les instances décisionnaires doivent se prononcer sur cette proposition de restriction très prochainement.

Au vu de ces éléments et des critères de priorisation pour l'évaluation des substances, il semble donc disproportionné de demander de nouvelles études toxicologiques sur des organismes vertébrés à ce stade. Les experts notent toutefois que les requis standards du règlement REACH ne semblent pas adéquatement remplis (Annexe IX) pour cette substance. Ces manques pourraient être évalués dans le cadre d'une vérification de la conformité du dossier (CCH) au regard des requis standards des Annexes du règlement REACH, selon les critères de priorisation définis au niveau communautaire et au regard de l'article 13(1) du règlement, selon lequel, afin de limiter le recours à l'expérimentation animale, « il est possible de renoncer aux essais réalisés conformément à l'annexe VIII, sections 6.6 et 6.7, et aux annexes IX et X lorsque cela est justifié par des informations concernant l'exposition et la mise en œuvre de mesures de gestion des risques conformément à l'annexe XI, section 3 ».

Par ailleurs, au vu des données disponibles sur d'autres substances du groupe des diisocyanates, en particulier celles récemment fournies par les déclarants du 4,4'-MDI dans le cadre de son évaluation par l'Estonie¹⁴, les experts considèrent qu'il serait pertinent de s'intéresser à la mutagénicité et la cancérogénicité pour le groupe des diisocyanates. En particulier, l'évaluation du 4,4'-MDI actuellement en cours permettra probablement d'accroître les connaissances sur le mécanisme de cancérogénicité des diisocyanates (rôle de la fonction isocyanate $-N=C=O$, mécanisme génotoxique ou non-génotoxique), et d'évaluer la possibilité d'établir une classification harmonisée pour la cancérogénicité et/ou la mutagénicité du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate. En effet, une classification pour la mutagénicité et/ou la cancérogénicité entraîne une obligation d'étiquetage de la substance et des mélanges qui les contiennent, ainsi que des obligations supplémentaires en application de la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérogènes ou mutagènes au travail.

¹³ <https://echa.europa.eu/fr/previous-consultations-on-restriction-proposals/-/substance-rev/16120/term>.

¹⁴ <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807e57f1>.

- **Risques pour l'environnement**

L'objectif de l'évaluation des dangers pour l'environnement et du devenir environnemental de cette substance était de déterminer si les données disponibles permettaient de conclure sur ses propriétés PBT (persistance, bioaccumulation, toxicité), ou s'il était nécessaire d'acquérir des données supplémentaires.

PBT (persistance, bioaccumulation, toxicité)

Le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate étant très réactif en présence d'eau, il s'hydrolyse en 4,4'-bi-o-toluidine (TODA, EC n° 204-358-0, CAS n° 119-93-7) dans l'environnement. L'évaluation des critères PBT a donc été réalisée sur la base des données disponibles sur le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate, mais aussi et surtout sur le 4,4'-bi-o-toluidine. Les experts ont conclu que la substance remplissait le critère T (toxicité) considérant la classification Carc 1B du produit d'hydrolyse 4,4'-bi-o-toluidine, mais pas les critères B (bioaccumulable) ni vB (très bioaccumulable). Concernant le critère P (persistance), les données disponibles ne permettent pas de conclure. Comme les critères B et vB ne sont pas remplis, conformément à la procédure d'évaluation PBT, l'évaluation du critère P n'est pas nécessaire et aucune nouvelle donnée n'a été demandée. La substance n'est donc pas considérée comme une substance PBT ni vPvB (très persistante et très bioaccumulable).

Risques pour l'environnement

De nouvelles données, confidentielles, ont été fournies par le déclarant et l'utilisateur aval pour soutenir leur revendication d'usage en conditions strictement contrôlées sur site industriel et, en particulier, l'absence d'émission vers l'environnement. Ainsi, les experts ont conclu que les risques pour l'environnement sont adéquatement maîtrisés.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise menée sur le 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate, les conclusions et recommandations de l'Anses sont les suivantes :

Concernant les effets sur l'environnement, l'Anses conclut que la substance n'est pas PBT/vPvB et que les risques pour l'environnement sont adéquatement maîtrisés. Concernant les effets sur la santé humaine, l'Anses considère qu'il subsiste une incertitude sur les potentiels effets mutagènes et cancérogènes du 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate. Cette incertitude n'est pas levée par les données figurant dans le dossier d'enregistrement de la substance, et le Comité des Etats membres a considéré qu'il n'était pas adéquat de demander de nouvelles études dans le cadre de la procédure d'évaluation de la substance. L'Anses note toutefois que certaines de ces données, normalement requises selon les Annexes du règlement REACH au vu du tonnage de la substance, ne sont pas présentes dans le dossier d'enregistrement. Le déclarant considère qu'il n'est pas nécessaire de fournir ces données du fait d'une exposition humaine négligeable. En effet, les dispositions de l'article 13.1 du règlement prévoient, afin de limiter le recours à l'expérimentation animale, qu'« il est possible de renoncer aux essais réalisés conformément à l'annexe VIII, sections 6.6 et 6.7, et aux annexes IX et X lorsque cela est justifié par des informations concernant l'exposition et la mise en œuvre de mesures de gestion des risques conformément à l'annexe XI, section 3 ». Dans le cadre du règlement REACH, l'examen des données manquantes et des adaptations aux requis standards des Annexes est réalisé dans le cadre de la procédure de vérification de la conformité de dossier (CCH). Les CCH sont réalisées par l'ECHA selon des critères de priorisation définis au niveau communautaire. Sans préjudice de la position qui sera adoptée à cet égard, l'Anses recommande de s'appuyer sur les données existantes sur d'autres

substances du groupe des diisocyanates, en particulier sur les données récemment générées sur le 4,4'-MDI, pour examiner la mutagénicité et la cancérogénicité des substances du même groupe, et envisager une mise à jour de la classification harmonisée du 3,3'-diméthylbiphényle-4,4'-diyl diisocyanate dans ce cadre.

Le déclarant justifie la non-soumission de données supplémentaires pour clarifier les incertitudes sur la mutagénicité et la cancérogénicité par la mise en place de conditions d'utilisation strictement contrôlées pour réduire l'exposition des travailleurs au minimum possible. L'Anses considère que les risques potentiels liés à l'utilisation du 3,3'-diméthylbiphényle-4,4'-diyl diisocyanate ne peuvent actuellement être considérés comme maîtrisés que si de telles conditions strictement contrôlées sont effectivement mises en place et respectées. Cependant, l'Anses ne dispose d'aucun moyen permettant de vérifier sur le terrain l'applicabilité et l'efficacité des mesures de gestion de risque proposées par l'industriel dans son dossier d'enregistrement pour maîtriser l'exposition des travailleurs. Ainsi, l'Anses recommande :

- une action des corps de contrôle portant sur les usages avals de la substance (production et utilisation des polymères), pour s'assurer que les conditions strictement contrôlées revendiquées par le déclarant sont explicitement indiquées dans les fiches de données de sécurité, mises en place sur le terrain et respectées ;
- une action des corps de contrôle pour s'assurer que les usages reportés dans les fiches de données de sécurité, et appliqués sur le terrain, sont bien conformes aux usages enregistrés, et en particulier que les usages déconseillés pour les consommateurs figurent bien sur la fiche de données de sécurité en conformité avec les requis de l'Annexe II.2.1 du règlement REACH.

L'Anses note cependant qu'il n'existe pas de procédure communautaire permettant la sollicitation des corps de contrôle nationaux, en particulier dans d'autres Etats membres. Elle préconise à ce sujet une réflexion au niveau communautaire.

L'expérience acquise sur l'évaluation du 3,3'-diméthylbiphényle-4,4'-diyl diisocyanate montre que les informations renseignées par les déclarants lors de la première phase d'enregistrement, aussi bien sur les dangers intrinsèques des substances, mais encore plus sur leurs usages, sont souvent obsolètes, peu précises voire erronées. Actuellement, les autorités dépendent, pour connaître les usages réels de substances chimiques¹⁵, des seules informations fournies dans dossiers d'enregistrement par les industriels. Une évolution significative de ces données (par exemple, ici, la suppression des usages par des consommateurs) peut conduire à donner un niveau de priorité à des substances, qui devient inadéquat par la suite car fondé sur des informations obsolètes. Ainsi, l'Anses recommande aux déclarants des substances chimiques de décrire de manière précise les usages des substances dans les dossiers d'enregistrement. L'Anses recommande également que les bases de données répertoriant des usages et des données mesurées identifient précisément les substances concernées (nom(s), n° EC, n° CAS).

Enfin, l'Anses soutient la mise en place d'une réflexion globale au niveau communautaire sur l'obtention et l'utilisation de données sur les usages des substances chimiques et des expositions humaines et de l'environnement qui en découlent, à des fins de santé publique.

Dr Roger GENET

¹⁵ C'est-à-dire, par exemple, les usages du 3,3'-diméthylbiphényle-4,4'-diyl diisocyanate (n° EC 202-112-7, n° CAS 91-97-4) avec une composition chimique précise correspondant à celle définie dans le dossier d'enregistrement, par opposition à la famille des diisocyanates qui regroupe de très nombreuses substances aux usages très divers.

MOTS-CLES

REACH, CoRAP, 3,3'-diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate, TODI.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PREAMBULE : 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.

RAPPORTEUR (MEMBRE DU CES REACH-CLP 2017-2020)

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants – Laboratoire de Fougères – Anses. *Du 21 septembre 2017 au 19 octobre 2017.*

COMITES D'EXPERTS SPECIALISES

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par la seconde et la troisième mandature du CES REACH-CLP.

- 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, émérite – Université de Lorraine.

Membres

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

M. Dominique BICOUT – Ingénieur de recherche – ENV Lyon, EPSP-TIMC.

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 et 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 – Laboratoire Central de la Préfecture de Police de Paris. *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 – Directrice 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 – Directeur d'unité INRA/université et professeur de Toxicologie - Université de Toulouse/INRA.

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue, émérite – Université de Lorraine.

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

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*troisième mandature, du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 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 – Retraitée de l'université de Lorraine. *Jusqu'au 15 mars 2018.*

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie. *Du 12 décembre 2017 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 – 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 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. 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 – Retraitée de l'université de Lorraine.

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Agents de l'Unité REACH-CLP (Direction des Produits Règlementés) jusqu'en septembre 2014 puis de l'Unité d'Evaluation des Substances Chimiques (Direction de l'Evaluation des Risques).

Contribution scientifique et validation

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

Secrétariat administratif

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

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

Audition ayant eu lieu le 29 mai 2013 dans les locaux de l'Anses – Maisons-Alfort.

Représentants du déclarant du dossier d'enregistrement 01-2119666174-36-0000 (Nisso Chemical Europe GmbH) et du consultant nommé par le déclarant.