

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 14 janvier 2021

AVIS

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

relatif aux travaux d'expertise réalisés en 2020 par l'Agence concernant :

les activités de classification sur les substances chimiques régies par le règlement REACH dans le cadre du règlement CE n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, dit règlement « CLP »

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 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

Le règlement CE n°1272/2008 relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage des produits chimiques, dit règlement CLP, vise à assurer la protection des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement. Il vise en particulier à identifier les dangers qu'une substance ou un mélange de substances peut présenter du fait de ses propriétés physico-chimiques, de ses effets sur la santé et sur l'environnement. Ce règlement définit comment doivent être classés, étiquetés et emballés les substances et mélanges. Il a également des impacts sur d'autres réglementations européennes qui peuvent conduire à l'interdiction ou la substitution de substances ou mélanges hautement

dangereux. Ainsi, une fois la substance ou le mélange classé au regard des dangers identifiés, un étiquetage approprié permet d'informer l'utilisateur sur ces dangers grâce aux pictogrammes et aux fiches de données de sécurité et de la nécessité de gérer les risques éventuels qui en résultent. Sa mise en œuvre relève de la compétence de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

L'initiative de soumettre une proposition de classification harmonisée est principalement du ressort des autorités compétentes des Etats membres (EM) de l'Union européenne (UE). En France, la Direction générale du travail (DGT) est l'autorité compétente. La DGT a désigné l'Anses comme représentante de l'autorité compétente pour toutes les activités d'expertise liées à la classification harmonisée, et notamment en ce qui concerne:

- la réalisation et le suivi au niveau européen de propositions de classification harmonisée pour des substances chimiques régies par le règlement REACH¹ (règlement n°1907/2006) identifiées comme prioritaires au niveau national, ainsi que pour les substances biocides et phytopharmaceutiques pour lesquelles la France est l'EM rapporteur ;
- l'élaboration de commentaires sur les propositions de classification harmonisée préparées par d'autres EMs ou par des industriels, lors de la phase de consultation publique ;
- toute autre activité liée à l'application du règlement dit « CLP », telle que la mise à jour de guides ou de modèles harmonisés pour la rédaction des propositions de classification.

Le présent avis fait la synthèse des travaux conduits par l'Anses en 2020 en lien avec les activités de classification concernant les substances régies par le règlement REACH.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ Organisation générale

Les expertises concernant la classification des substances chimiques dont la France est l'EM rapporteur ont été réalisées dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise concernant l'élaboration des propositions de classification est confiée au Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP).

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>.

■ Substances chimiques régies par le règlement REACH dont la France est rapporteur

Les priorités qui justifient la réalisation d'une proposition de classification pour une substance chimique sont : l'existence de propriétés cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR de catégorie 1A, 1B ou 2 selon les critères du règlement CLP) ou sensibilisantes respiratoires. Au cas par cas, une harmonisation peut être proposée pour d'autres propriétés de danger si elle est justifiée (article 36 du règlement CLP).

¹ Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques

Les substances chimiques candidates à une classification harmonisée sont identifiées chaque année par l'Anses lors de l'établissement du programme de travail de l'année suivante. Cette identification est faite sur la base de signaux de préoccupation relevés dans le cadre de travaux de l'Agence (VTR, saisines, signalement par les dispositifs de vigilances, ...), de priorités identifiées par les ministères de tutelle, de données issues de la littérature ou des informations recueillies dans le cadre des travaux en lien avec l'application du règlement REACH.

Sur proposition de l'Anses, une liste annuelle de substances à classer est définie en concertation avec la DGT.

Les propositions de classification sont rédigées sous la forme d'un rapport d'évaluation et sont validées avant transmission à l'ECHA par le Comité d'experts spécialisés (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ». Suite à la vérification de la conformité du dossier réalisée par l'ECHA, les rapports d'évaluation peuvent être révisés par l'Anses. Ces rapports sont ensuite mis en consultation publique sur le site internet de l'ECHA afin de donner l'opportunité à toutes les parties prenantes de présenter leurs positions, leurs arguments scientifiques ou les informations complémentaires dont elles disposent. A la suite de cette étape de consultation, l'Anses répond aux commentaires reçus. La proposition initiale, les commentaires et leurs réponses sont ensuite portés à la connaissance du Comité d'évaluation des risques (CER ou *Risk Assessment Committee* (RAC)) de l'ECHA, qui délivre un avis final à la Commission européenne. L'Anses, en tant que soumissionnaire du dossier, a la possibilité de participer aux réunions de ce comité. Sur la base de l'avis du CER, la Commission européenne décide de l'inclusion ou non de la classification harmonisée dans le règlement CLP. Le processus de classification est résumé dans la figure 1.

Phases du processus CLH

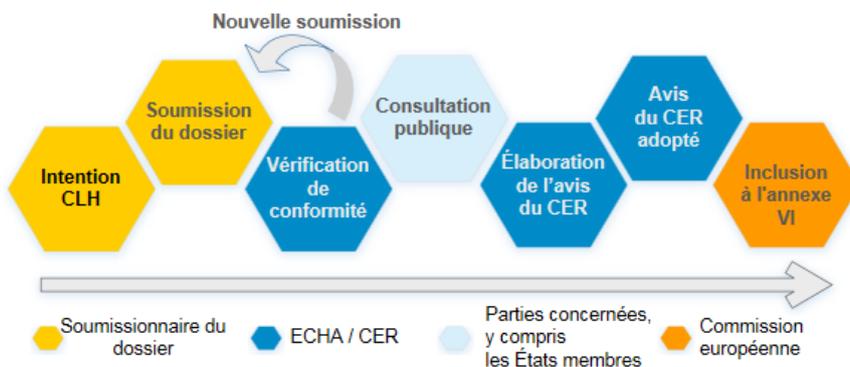


Figure 1 : Phases du processus de classification européen

- **Substances dont la France n'est pas rapporteur**

L'Anses adresse des commentaires sur les propositions de classifications réalisées par d'autres Etats membres de l'UE ou par des industriels lors de la phase de consultation publique sur le site internet de l'ECHA.

3. SYNTHÈSE DES TRAVAUX

3.1. Substances chimiques régies par le règlement REACH dont la France est rapporteur

En 2020, l'Anses a travaillé sur huit propositions de classification pour des substances chimiques régies par le règlement REACH. Il s'agit de 6 suivis de propositions de classification soumises les années précédentes et de 2 soumissions de nouvelles propositions.

3.1.1. Nouvelles propositions de classification en 2020

3.1.1.1. Salicylate d'hexyle (n° CAS : 6259-76-3)

Le salicylate d'hexyle est utilisé en tant que substance odorante dans de nombreux produits : produits d'assainissement de l'air, produits de lavage et de nettoyage, cosmétiques et produits de soins personnels, biocides (par exemple, désinfectants, produits de lutte contre les parasites), cires et vernis, parfums. La substance est enregistrée sous le règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 1000 à 10000 tonnes par an.

Le salicylate d'hexyle ne fait actuellement pas l'objet de classification harmonisée européenne dans le cadre du règlement CLP.

Evaluation

Suite aux travaux concernant la classification du salicylate de méthyle, l'Anses a évalué les données de sensibilisation cutanée et de reprotoxicité relatives au salicylate d'hexyle.

Concernant la sensibilisation cutanée, plusieurs études chez l'animal sont disponibles mais une seule est de qualité suffisante pour permettre de conclure quant au potentiel sensibilisant de la substance. Cette étude, un LLNA², est positive et suggère un fort potentiel de sensibilisation du salicylate d'hexyle. Sur la base de ces données, les critères pour une classification comme sensibilisant en catégorie 1A seraient remplis. Cependant, chez l'Homme, il n'est pas observé de réaction de sensibilisation suite à une exposition au salicylate d'hexyle (ce qui pourrait néanmoins s'expliquer par une faible exposition plus que par une absence de propriétés sensibilisantes). Les divergences entre les données animales et humaines empêchent de proposer une sous-catégorie pour cet effet.

Concernant les données de toxicité sur la reproduction, aucune donnée sur la fertilité ou le développement n'est disponible sur le salicylate d'hexyle. L'évaluation s'est donc basée sur une lecture croisée à partir des données de l'acide salicylique et du salicylate de méthyle. Le CER a conclu en mars 2016 et septembre 2019, respectivement, que ces substances devaient être classées en catégorie 2 au regard de leurs effets sur le développement.

Ces éléments d'analyse ont donc amené l'Anses à proposer pour ces effets les classifications suivantes :

- Sensibilisation cutanée ; catégorie 1 (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée) ;
- Toxicité pour la reproduction ; catégorie 2 (H361d : Susceptible de nuire au fœtus) ;

² Local Lymph Node Assay. Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques

Ces classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors de la réunion du 30 juin 2020.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en août 2020 et fera l'objet d'une consultation publique. La proposition de classification, les commentaires reçus suite à la mise en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses, seront ensuite analysés par le CER.

3.1.1.2. Sodium 3-(allyloxy)-2-hydroxypropanesulphonate (n° CAS : 52556-42-0)

Le sodium 3-(allyloxy)-2-hydroxypropanesulphonate (HAPS) est utilisé au niveau industriel en tant qu'inhibiteur de corrosion et agent anti-tartre. Il peut également être utilisé par le grand public dans des adhésifs et des produits d'étanchéité, des peintures et des revêtements, des produits à base de résine et des produits de traitement de l'eau. La substance est enregistrée sous le règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 1000 à 10000 tonnes par an.

Le HAPS ne fait actuellement pas l'objet de classification harmonisée européenne dans le cadre du règlement CLP.

Evaluation

Une étude sur cornée de bœuf est disponible pour évaluer l'irritation oculaire du HAPS. Ce test est positif, et permet donc de conclure à un potentiel irritant oculaire du HAPS.

Un test de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement réalisée chez le rat est disponible. L'exposition au HAPS induit une altération de la reproduction via l'observation d'une diminution voire une absence totale de portées. Celle-ci ne peut pas être considérée comme secondaire à une toxicité maternelle.

Aucun effet sur le développement n'a été relié à une exposition au HAPS dans une étude de toxicité prénatale chez le rat.

Ces éléments d'analyse ont donc amené l'Anses à proposer pour ces effets les classifications suivantes :

- Lésions oculaires graves ; catégorie 1 (H318 : Provoque des lésions oculaires graves) ;
- Toxicité pour la reproduction ; catégorie 1B (H360F : Peut nuire à la fertilité).

Ces classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors de la réunion du 6 octobre 2020.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en décembre 2020 et fera l'objet d'une consultation publique. La proposition de classification, les commentaires reçus suite à la mise en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses, seront ensuite analysés par le CER.

3.1.2. Dossiers suivis en 2020

3.1.2.1. Méthacrylate de méthyle (n° CAS 80-62-6)

Le méthacrylate de méthyle est utilisé comme adhésif et mastic, comme monomère pour la polymérisation ou dans la fabrication de résine. La substance est enregistrée sous le règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 100 000 à 1 000 000 tonnes par an.

Le méthacrylate de méthyle fait actuellement l'objet d'une classification harmonisée au niveau européen, dans le cadre du règlement CLP :

- Liquide inflammable ; catégorie 2 (H225 : Liquide et vapeurs très inflammables) ;
- Irritation cutanée ; catégorie 2 (H315 : Provoque une irritation cutanée) ;
- Sensibilisation cutanée ; catégorie 1 (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée) ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique ; catégorie 3 (H335 : Peut irriter les voies respiratoires).

Evaluation

Les données humaines issues de la littérature et de bases de données nationales, dont en France, le réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), montrent que le méthacrylate de méthyle est un sensibilisant respiratoire.

Ces éléments d'analyse ont amené l'Anses à proposer pour cet effet la classification suivante :

- Sensibilisation respiratoire ; catégorie 1 (H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation).

Cette classification a été validée par le CES Reach-CLP lors de la réunion du 11 septembre 2018.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA le 20 septembre 2018 et a fait l'objet d'une consultation publique entre mai et juillet 2019 sur le site internet de l'ECHA. La proposition de classification, les commentaires reçus suite à la mise en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses ont été analysés par le CER lors de la réunion d'octobre 2020 à laquelle l'Anses a participé. Le CER a adopté la classification telle que proposée par l'Anses. L'avis du CER sera transmis par l'ECHA à la Commission européenne, à qui revient la décision finale d'inclure la classification dans le règlement CLP.

3.1.2.2. Triacrylate de triméthylolpropane (n° CAS 15625-89-5)

Le triacrylate de triméthylolpropane (TMPTA) est utilisé dans les encres et autres revêtements et dans l'industrie des polymères. La substance est enregistrée sous le règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par an.

Le TMPTA fait actuellement l'objet d'une classification harmonisée au niveau européen, dans le cadre du règlement CLP :

- Irritation cutanée ; catégorie 2 (H315 : Provoque une irritation cutanée) ;
- Irritation oculaire ; catégorie 2 (H319 : Provoque une sévère irritation des yeux) ;
- Sensibilisation cutanée ; catégorie 1 (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée).

Evaluation

Les données de génotoxicité ne permettent pas de proposer une classification du TMPTA. En effet, les données *in vitro* montrent un effet clastogène principalement à des doses cytotoxiques et les données *in vivo* sont majoritairement peu concluantes. Le TMPTA provoque des cancers de la peau et du pré-estomac chez la souris transgénique exposée pendant 6 mois. Dans des études de cancérogénicité standard, des tumeurs hépatiques et des polypes utérins sont rapportés chez la souris femelle et des mésothéliomes chez le rat mâle. Enfin, le TMPTA est toxique pour les organismes aquatiques, l'espèce la plus sensible étant le poisson.

Ces éléments d'analyse ont amené l'Anses à proposer pour tous ces effets les classifications suivantes :

- Cancérogénicité ; catégorie 2 (H351 : Susceptible de provoquer le cancer) ;
- Toxicité à court terme (aiguë) pour les organismes aquatiques ; catégorie 1 (H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques) ;

L'Anses a proposé d'utiliser un facteur M³ de 1, appliqué pour la classification des mélanges dans lesquels la substance est présente.

- Toxicité à long terme (chronique) pour les organismes aquatiques ; catégorie 1 (H410 : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme).

L'Anses a proposé d'utiliser un facteur M de 1, appliqué pour la classification des mélanges dans lesquels la substance est présente.

Ces classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors de la réunion du 17 janvier 2019.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en février 2019 et a fait l'objet d'une consultation publique entre août et octobre 2019. La proposition de classification, les commentaires reçus suite à la mise en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses ont été analysés par le CER lors de la réunion de septembre 2020 à laquelle l'Anses a participé. Le CER a adopté la classification telle que proposée par l'Anses. L'avis du CER sera transmis par l'ECHA à la Commission européenne, à qui revient la décision finale d'inclure la classification dans le règlement CLP.

³ « facteur M » : facteur de multiplication. Il est appliqué à la concentration d'une substance classée comme dangereuse pour le milieu aquatique, toxicité aiguë de la catégorie 1 ou toxicité chronique de la catégorie 1, et qui est utilisé pour obtenir, grâce à la méthode de la somme, la classification d'un mélange dans lequel la substance est présente

3.1.2.3. Pentaoxyde de divanadium (n° CAS 1314-62-1)

Le pentaoxyde de divanadium est utilisé dans la production des composés du vanadium et comme intermédiaire dans la production de vanadium et d'alliages métalliques. Il est également utilisé comme catalyseur. La substance est enregistrée sous le règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par an.

Le pentaoxyde de divanadium fait actuellement l'objet d'une classification harmonisée au niveau européen, dans le cadre du règlement CLP :

- Toxicité aiguë (ingestion) ; catégorie 4 (H302 : Nocif en cas d'ingestion). Ce classement est un classement minimal suite au remplacement de la Directive 67/548/EEC par le règlement CLP ayant des critères de classification différents ;
- Toxicité aiguë (inhalation) ; catégorie 4 (H332 : Nocif par inhalation). Ce classement est un classement minimal suite au remplacement de la Directive 67/548/EEC par le règlement CLP ayant des critères de classification différents ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique ; catégorie 3 (H335 : Peut irriter les voies respiratoires) ;
- Mutagénicité sur les cellules germinales ; catégorie 2 (H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques) ;
- Toxicité pour la reproduction ; catégorie 2 (H361d : Susceptible de nuire au fœtus). Ce classement fait suite au remplacement de la Directive 67/548/EEC par le règlement CLP ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles — exposition répétée ; catégorie 1 (H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée). La voie d'exposition pertinente et les organes cibles ne sont pas indiqués, ce classement ayant été adopté sous la Directive 67/548/EEC ;
- Toxicité à long terme (chronique) pour les organismes aquatiques ; catégorie 2 (H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme).

Evaluation

Dans le cadre d'un contrat signé en 2016 avec la Commission européenne, une mise à jour de la classification harmonisée du pentaoxyde de divanadium a été proposée par un consultant. La France s'est portée candidate pour défendre le dossier au niveau européen. L'Anses a donc évalué la qualité du dossier ainsi que la pertinence des propositions faites par le consultant.

Les données expérimentales disponibles montrent que le pentaoxyde de divanadium est toxique en cas d'ingestion, les doses induisant 50% de létalité chez le rongeur étant de l'ordre de 10,4 mg/kg à 715,7 mg/kg. La substance est également mortelle par inhalation, la plus faible concentration testée de 0,05 mg/L induisant plus de 50% de mortalité chez la souris femelle. Il n'est pas un sensibilisant respiratoire d'après des données chez le singe et l'Homme. Sur la base de données *in vitro* sur cellules et *in vivo* chez le rongeur, le pentaoxyde de divanadium peut induire des anomalies génétiques. Cette substance provoque également des cancers au niveau des poumons chez le rat mâle et la souris. Le pentaoxyde de divanadium induit des effets sur les organes reproducteurs mâles et le sperme des rongeurs ainsi que des effets sur le cycle œstral et le taux d'ovulation chez

la ratte. Des effets similaires ainsi que des effets sur la fertilité sont observés avec un analogue structural du pentaoxyde de divanadium, le métavanadate d'ammonium. Les dérivés du vanadium incluant le pentaoxyde de divanadium, le métavanadate d'ammonium et le métavanadate de sodium induisent des effets néfastes lors du développement embryonnaire des rongeurs. Sur la base de données sur le métavanadate de sodium, le pentaoxyde de divanadium est considéré comme pouvant être nocif pour les bébés nourris au lait maternel. Enfin, l'inhalation répétée de pentaoxyde de divanadium provoque des effets pulmonaires sévères chez les rongeurs et chez l'Homme.

Ces éléments d'analyse ont amené l'Anses à proposer pour tous ces effets les classifications suivantes :

- Toxicité aiguë (ingestion) ; catégorie 3 (H301 : Toxique en cas d'ingestion) ;

L'Anses a proposé d'utiliser la valeur générique de 100 mg/kg comme estimation de la toxicité aiguë (*Acute Toxicity Estimate* (ATE)) pour le classement des mélanges, les études disponibles n'étant pas de qualité suffisante pour définir une ATE spécifique.

- Toxicité aiguë (inhalation) ; catégorie 1 (H330 : Mortel par inhalation) ;

L'Anses a proposé d'utiliser la valeur générique de 0,005 mg/L comme estimation de la toxicité aiguë pour le classement des mélanges, les études disponibles n'étant pas de qualité suffisante pour définir une ATE spécifique.

- Mutagénicité sur les cellules germinales ; catégorie 1B (H340 : Peut induire des anomalies génétiques) ;
- Cancérogénicité ; catégorie 1B (H350 : Peut provoquer le cancer) ;
- Toxicité pour la reproduction ; catégorie 1B (H360Fd : Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus) ;
- Toxicité pour la reproduction ; catégorie supplémentaire pour les effets sur ou via l'allaitement (H362 : Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel) ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles — exposition répétée ; catégorie 1 (H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes (tractus respiratoire ; inhalation) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée).

Ces classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors de la réunion du 27 novembre 2018.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en mars 2019 et a fait l'objet d'une consultation publique entre septembre et novembre 2019. La proposition de classification, les commentaires reçus suite à la mise en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses ont été analysés par le CER lors de la réunion de septembre 2020 à laquelle l'Anses a participé. Le CER a adopté la classification suivante :

- Toxicité aiguë (ingestion) ; catégorie 3 (H301 : Toxique en cas d'ingestion) associée à une ATE de 220 mg/kg ;
- Toxicité aiguë (inhalation) ; catégorie 2 (H330 : Mortel par inhalation) associée à une ATE générique de 0,05 mg/L ;

- Mutagénicité sur les cellules germinales ; catégorie 2 (H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques) ;
- Cancérogénicité ; catégorie 1B (H350 : Peut provoquer le cancer) ;
- Toxicité pour la reproduction ; catégorie 2 (H361fd : Susceptible de nuire à la fertilité et au fœtus) ;
- Toxicité pour la reproduction ; catégorie supplémentaire pour les effets sur ou via l'allaitement (H362 : Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel) ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles — exposition répétée; catégorie 1 (H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes (tractus respiratoire ; inhalation) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée).

L'avis du CER sera transmis par l'ECHA à la Commission européenne, à qui revient la décision finale d'inclure la classification dans le règlement CLP.

3.1.2.4. 1-phenylethan-1-one (1-phenylethylidene)hydrazone (n° CAS : 729-43-1)

En 2018, l'Anses a évalué les risques liés à la présence de substances dans les textiles et les chaussures. Sur la base de ces travaux, l'Anses a notamment identifié l'acétophénone azine comme substance pouvant être liée à des cas d'allergies⁴.

Peu d'information sont disponibles sur les usages du 1-phenylethan-1-one (1-phenylethylidene)hydrazine (ou acétophénone azine). Cette substance n'est pas enregistrée sous REACH, sa production ou son importation n'excédant pas 1 tonne par an. Elle est utilisée en tant qu'intermédiaire de synthèse dans l'industrie. Elle peut également résulter de la réaction de l'hydrate d'hydrazine avec l'acétophénone. Elle a été retrouvée dans certains produits comme des équipements sportifs.

L'acétophénone azine ne fait actuellement pas l'objet d'une classification harmonisée au niveau européen, dans le cadre du règlement CLP.

Evaluation

Il a été observé quelques cas de sensibilisation cutanée chez l'Homme liés à une exposition à l'acétophénone azine. Une modélisation QSAR a également conclu à un potentiel sensibilisant de l'acétophénone azine. Les données *in vitro* commanditées par l'Anses se sont également révélées positives. Cependant, le test *in vivo* réalisé chez le rongeur à la demande de l'Anses, un LLNA, n'a pas démontré de potentiel sensibilisant. Il a cependant été estimé que malgré un test *in vivo* négatif chez le rongeur, sur la base de l'analyse de l'ensemble des données disponibles, le potentiel sensibilisant de l'acétophénone azine était confirmé.

Ces éléments d'analyse ont donc amené l'Anses à proposer pour cet effet la classification suivante:

- Sensibilisation cutanée ; catégorie 1 (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée).

⁴ <https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2014SA0237Ra.pdf>

Cette classification a été validée par le CES Reach-CLP lors de la réunion du 2 juillet 2019.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en octobre 2019 et a fait l'objet d'une consultation publique entre août et octobre 2020. La proposition de classification, les commentaires reçus suite à la mise en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses seront analysés par le CER en 2021.

3.1.2.5. Sels de lithium (carbonate, chlorure, hydroxyde) (n° CAS 554-13-2; 7447-41-8; 1310-65-2, 1310-66-3)

Les trois sels de lithium évalués sont utilisés dans l'industrie (construction, céramique), ainsi que dans les batteries, et concernant le carbonate de lithium, en tant que substance active dans l'industrie pharmaceutique. Le carbonate de lithium est enregistré sous le règlement REACH et est fabriqué et/ou importé en Europe à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par an, le chlorure de lithium et l'hydroxyde de lithium à hauteur de 1000 à 10 000 tonnes par an.

Ces sels de lithium ne font actuellement pas l'objet d'une classification harmonisée au niveau européen, dans le cadre du règlement CLP.

Evaluation

Dans le cadre d'un contrat signé en 2016 avec la Commission européenne, une proposition de classification harmonisée pour le carbonate de lithium a été élaborée par un consultant. La France s'est portée candidate pour porter le dossier au niveau européen. L'Anses a donc évalué la qualité de ce dossier ainsi que la pertinence des propositions faites par le consultant.

Les données disponibles ont conduit à étendre la proposition de classification, initialement sur le carbonate de lithium à deux autres sels de lithium, l'hydroxyde et le chlorure.

Les données disponibles, tant épidémiologiques qu'expérimentales ne permettent pas de conclure quant à la mutagénicité et la cancérogénicité des sels de lithium évalués. Concernant les effets sur la fertilité, les études réalisées chez l'animal avec le carbonate de lithium mettent en évidence des effets sur les organes reproducteurs mâles, avec des atteintes spermatiques et une diminution de l'indice de fertilité. Ces effets sont extrapolables aux deux autres sels considérés. Concernant les effets sur le développement, les nombreuses études épidémiologiques disponibles, et notamment les revues et méta-analyses récentes mettent en évidence une association entre l'exposition au lithium chez la femme enceinte, utilisé dans le traitement de maladies bipolaires, et l'augmentation dose dépendante de malformations, cardiaques notamment, chez les bébés.

Ces éléments d'analyse ont donc amené l'Anses à proposer pour cet effet la classification suivante:

- Toxicité pour la reproduction ; catégorie 1A (H360FD : Peut nuire à la fertilité et au fœtus).

Cette classification a été validée par le CES Reach-CLP lors de la réunion du 10 septembre 2019.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en décembre 2019 et a fait l'objet d'une consultation publique entre août et octobre 2020. La proposition de classification, les commentaires

reçus suite à la mise en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses, seront analysés par le CER en 2021.

3.1.2.6. 3,3'-dimethylbiphenyl-4,4'-diyl diisocyanate (TODI) (n° CAS : 91-97-4)

Le TODI est utilisé en tant qu'intermédiaire de synthèse pour produire des polymères et fabriquer des articles en plastique. Il n'y a pas d'usages consommateurs répertoriés. La substance est enregistrée sous le règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 10 à 100 tonnes par an.

Le TODI ne fait actuellement pas l'objet de classification harmonisée européenne dans le cadre du règlement CLP.

Evaluation

L'Anses a évalué les données de génotoxicité et de cancérogénicité relatives au TODI. L'Allemagne ayant évalué les données de sensibilisation (cutanée et respiratoire) du TODI, il a été décidé de soumettre le dossier conjointement.

Ce dossier de classification fait suite au processus d'évaluation dans le cadre du règlement REACH, à l'issue duquel l'Anses avait conclu qu'il subsistait des incertitudes sur les potentiels effets mutagènes et cancérogènes du TODI, et recommandait 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 (4,4'-methylenediphenyl diisocyanate), pour examiner la mutagénicité et la cancérogénicité du TODI.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la mutagénicité du TODI. Il n'est donc pas proposé de classification harmonisée pour cet effet. Concernant la cancérogénicité, aucune donnée n'est disponible sur la substance elle-même. L'évaluation s'est donc basée sur une lecture croisée à partir de substances structurellement similaires. Il peut être noté notamment que le 4,4'-MDI ainsi que les isomères du TDI (2,4-TDI, 2,6-TDI) possèdent une classification harmonisée en tant que cancérogènes de catégorie 2. Cependant, le MDI et le TDI forment par hydrolyse le 4,4'-methylenedianiline (MDA) et le 4-methyl-m-phenylenediamine (TDA), classés eux comme cancérogènes de catégorie 1B. Le TODI, de la même manière, forme le 4,4'-bi-o-toluidine (TODA), lui aussi classé en tant que cancérogène de catégorie 1B. Au regard de la réactivité du TODI et de l'absence de données de toxicocinétique, il peut être considéré en première intention que la totalité du TODI se métabolise en TODA dans l'organisme. En conséquence, il a été décidé de proposer la même classification que le TODA au TODI.

Ces éléments d'analyse ont donc amené l'Anses à proposer pour cet effet la classification suivante:

- Cancérogénicité ; catégorie 1B (H350 : Peut provoquer le cancer).

Cette classification a été validée par le CES Reach-CLP lors de la réunion d'octobre 2019

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en décembre 2019 et a fait l'objet d'une consultation publique entre mars et mai 2020. La proposition de classification, les commentaires reçus suite à la mise en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses, seront analysés par le CER en mars 2021.

3.2. Commentaires de substances étrangères

Au cours de l'année 2020, l'Anses a par ailleurs commenté 30 propositions de classification pour des substances régies par le règlement REACH parmi les 33 mises en consultation publique sur le site de l'ECHA. Les substances pour lesquelles l'Anses a commenté les propositions au stade de la consultation publique sont indiquées dans le tableau n°1 ci-après. Les trois substances non commentées par l'Anses sont le dimethyl propylphosphonate (CAS 18755-43-6), le 9-[2-(ethoxycarbonyl)phenyl]-3,6-bis(ethylamino)-2,7-dimethylxanthylium chloride; Basic Red 1 (CAS 989-38-8) et le sulfure d'hydrogène (CAS 7783-06-4)

Avis de l'Anses relatif aux travaux en lien avec les activités de classification

Saisines n° « 2017-SA-0128 ; 2017-SA-131 ; 2017-SA-0132 ; 2018-SA-0261 ; 2019-SA-0013 »

Tableau 1 : Substances soumises par d'autres Etats Membres en 2020 pour lesquelles l'Anses a transmis des commentaires

Substances	Numéro CAS	Soumissionnaire de la proposition	Classification proposée
perfluoroheptanoic acid; tridecafluoroheptanoic acid	375-85-9	Belgique	Repr. 1B, H360D STOT RE 1, H372 (foie)
1,3,5-triazine-2,4,6-triamine; mélamine	108-78-1	Allemagne	Carc. 2, H351 STOT RE 1, H372
Di-n-butylamine	111-92-2	Autriche	Flam. Liq. 3, H226 Acute Tox. 3, H301 Acute Tox. 3, H311 Acute Tox. 2, H330 Skin Corr. 1B, H314 Eye Dam. 1, H318 STOT SE 3, H335 Oral: ATE = 220 mg/kg Cutané: ATE = 768 mg/kg Inhalation: ATE = 1,15 mg/L
Triéthylamine	121-44-8	Autriche	Flam. Liq. 2, H225 Acute Tox. 4, H302 Acute Tox. 3, H311 Acute Tox. 3, H331 Skin Corr. 1A, H314 Eye Dam. 1, H318 Oral: ATE = 500 mg/kg Cutané: ATE = 420 mg/kg Inhalation: ATE = 7,2 mg/L STOT SE 3; H335: C ≥ 1%
Acide 6-[(C10-C13)-alkyl-(ramifié, insaturé)-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl]hexanoïque	2156592-54-8	Autriche	Eye Irrit. 2, H319 Repr. 1B, H360FD C ≥ 0.03%
Acide 6-[C12-18-alkyl-(ramifié, insaturé)-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl]hexanoïque	/	Autriche	Repr. 1B, H360FD C ≥ 0.03%
Sels de sodium et de tris(2-hydroxyethyl)ammonium de l'acide 6-[C12-18-alkyl-(ramifié, insaturé)-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl]hexanoïque	/	Autriche	Eye Irrit. 2, H319 Repr. 1B, H360FD
Méthacrylate d'allyle	96-05-9	Autriche	Flam. Liq. 3, H226 Acute Tox. 4, H302

Avis de l'Anses relatif aux travaux en lien avec les activités de classification

Saisines n° « 2017-SA-0128 ; 2017-SA-131 ; 2017-SA-0132 ; 2018-SA-0261 ; 2019-SA-0013 »

			<p>Acute Tox. 3, H311 Acute Tox. 2, H330 Aquatic Acute 1, H400</p> <p>Oral: ATE = 401 mg/kg Cutané: ATE = 467 mg/kg Inhalation: ATE = 1,47 mg/L (vapeurs)</p>
Acrylate d'éthyle	140-88-5	Autriche	<p>Flam. Liq. 2, H225 Acute Tox. 4, H302 Acute Tox. 4, H312 Acute Tox. 3, H331 Skin Irrit. 2, H315 Eye Irrit. 2, H319 Skin Sens. 1, H317 STOT SE 3, H335</p> <p>Oral: ATE = 1120 mg/kg Cutané: ATE = 1800 mg/kg Inhalation: ATE = 9 mg/L (vapeurs)</p> <p>Eye Irrit. 2; H319: C ≥ 5 % STOT SE 3; H335: C ≥ 5 % Skin Irrit. 2; H315: C ≥ 5 %</p>
Acrylate de méthyle	96-33-3	Autriche	<p>Flam. Liq. 2, H225 Acute Tox. 4, H302 Acute Tox. 4, H312 Acute Tox. 3, H331 Skin Irrit. 2, H315 Eye Irrit. 2, H319 Skin Sens. 1, H317 STOT SE 3, H335</p> <p>Oral: ATE = 500 mg/kg Cutané: ATE = 1250 mg/kg Inhalation: ATE = 3 mg/L (vapeurs)</p>
Bisphenol AF	1478-61-1	Suède	Repro 1B
Benzyl(diéthylamino)diphénylphosphonium 4-[1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-hydroxyphényl)propan-2-yl]phénolate	577705-90-9	Suède	Repro 1B
Benzyltriphénylphosphonium, sel avec le 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]bis[phénol] (1:1)	75768-65-9	Suède	Repro 1B

Avis de l'Anses relatif aux travaux en lien avec les activités de classification

Saisines n° « 2017-SA-0128 ; 2017-SA-131 ; 2017-SA-0132 ; 2018-SA-0261 ; 2019-SA-0013 »

Masse réactionnelle du 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]diphénol et du 4-[1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-hydroxyphényl)propan-2-yl]phénolate de benzyldiéthylamino)diphénylphosphonium (1:1)	/	Suède	Repro 1B
Masse réactionnelle du 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]diphénol and benzyltriphénylphosphonium, salt with 4,4'-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthylidène]bis[phénol] (1:1)	/	Suède	Repro 1B
Cinnaldéhyde ; 3-phénylprop-2-éнал ; aldéhyde cinnamique ; cinnamal [1]/ (2E)-3-phénylprop-2-éнал [2]	104-55-2 [1]; 14371-10-9 [2]	Danemark	Skin Sens. 1A, H317 Skin Sens. 1; H317: C ≥ 0,02 %
Chlorate de sodium	7775-09-9	Suède	Ox. Sol. 1, H271 Acute Tox. 4, H302 Suppression de l'entrée actuelle: H411
Chlorate de potassium	3811-04-9	Suède	Ox. Sol. 1, H271 Acute Tox. 4, H302
Masse réactionnelle du 1-(2,3-époxypropoxy)-2,2-bis((2,3-époxypropoxy)méthyl) butane et du 1-(2,3-époxypropoxy)-2-((2,3-époxypropoxy)méthyl)-2-hydroxyméthyl butane	/	Norvège	Muta. 2, H341 Repr. 1B, H360F
4-Nitrosomorpholine	59-89-2	Allemagne	Carc. 1B, H350, STOT RE 1, H372 Carc. 1B, H350, SCL ⁵ = 0.001 %
N,N-diméthyl-p-toluidine	99-97-8	Allemagne	Carc. 2, H351 Acute Tox. 4, H332 Acute Tox. 3, H301 STOT RE 2, H373 (sang, cavité nasale) Aquatic Chronic 3, H412 Oral: ATE = 139 mg/kg Inhalation: ATE = 1,4 mg/L (brouillard)
2-butoxyéthanol; ethylene glycol; monobutyl ether	111-76-2	Allemagne	Consultation ciblée sur la toxicité aiguë par inhalation
Plomb	7439-92-1	Danemark	Consultation ciblée sur la toxicité aquatique aiguë et chronique
Nonylphénol, ramifié et linéaire, éthoxylé (avec 352 g/mol ≤ poids moléculaire moyen < 704 g/mol) [y compris les ortho-, méta-, para- isomères ou toute combinaison de ceux-ci]	/	Pays -Bas	Aquatic Chronic 2, H411

⁵ Specific concentration limit

Avis de l'Anses relatif aux travaux en lien avec les activités de classification

Saisines n° « 2017-SA-0128 ; 2017-SA-131 ; 2017-SA-0132 ; 2018-SA-0261 ; 2019-SA-0013 »

Nonylphénol, ramifié et linéaire, éthoxylé (avec 704 g/mol ≤ poids moléculaire moyen ≤ 1540 g/mol) [y compris les ortho-, méta-, para- isomères ou toute combinaison de ceux-ci]	/	Pays -Bas	Aucune classification proposée pour la toxicité aquatique
Nonylphénol, ramifié et linéaire, éthoxylé (avec un poids moléculaire moyen < 352 g/mol) [y compris les ortho-, méta-, para- isomères ou toute combinaison de ceux-ci]	/	Pays -Bas	Aquatic Acute 1, H400, M=1 Aquatic Chronic 1, H410, M=10
Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide	75980-60-8	Suède	Repr. 1B, H360Fd Skin Sens. 1B, H317
Dioxyde de soufre	7446-09-5	Allemagne	Press. Gas, Acute Tox. 3, H331, Skin Corr. 1B, H314, Skin Sens. 1, H317, Muta. 2, H341, STOT SE 3, H335 Inhalation: ATE = 1041 ppmV (gaz)
Alcool benzylique	100-51-6	Allemagne	Acute Tox. 4, H302, Eye Irrit. 2, H319, Skin Sens. 1B, H317 Oral: ATE=1570 mg/kg
Argent	7440-22-4	Suède	Skin Sens. 1, H317 Muta. 2, H341 Repr. 1B, H360FD Aquatic Acute 1, H400, M-factor=10 (argent), Aquatic Acute 1, H400, M-factor=1000 (nano argent) Aquatic Chronic 1, H410, M-factor=10 (argent), Aquatic Chronic 1, H410, M-factor=100 (nano argent)

Pour la majorité de ces substances, l'Anses était en accord avec la proposition de classification de l'Etat Membre rapporteur. Des réserves ont été émises sur les propositions de classification ou des clarifications ont été demandées pour les substances suivantes : di-n-butylamine, triéthylamine, méthacrylate d'allyle, acrylate de méthyle, 4-Nitrosomorpholine, N,N-diméthyl-p-toluidine et alcool benzylique.

4. CONCLUSIONS DE L'AGENCE

En 2020, l'Anses a travaillé sur 8 propositions de classification françaises concernant des substances chimiques régies par le règlement REACH. L'Anses a ainsi soumis des nouvelles propositions de classification pour le salicylate d'hexyle et le sodium 3-(allyloxy)-2-hydroxypropanesulphonate. Les classifications du méthacrylate de méthyle, du triacrylate de triméthylolpropane et du pentaoxyde de divanadium ont été discutées au comité d'évaluation des risques de l'ECHA en 2020 et devraient donc être inscrites dans une prochaine mise à jour du règlement CLP via une ATP (adaptation au progrès technique) qui rend compte de l'évolution de la caractérisation du danger des substances avec celle des connaissances. Les activités réalisées par l'Anses en 2020 sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Travaux d'expertises réalisées par l'Anses en 2020 sur des substances chimiques régies par le Règlement REACH dans le cadre du Règlement CLP

Nom de la substance	Classification proposée	Etat d'avancement
Méthacrylate de méthyle CAS 80-62-6	Resp. Sens. 1 – H334	Classification actée au CER d'octobre 2020 : Resp. Sens. 1 – H334
Triacrylate de triméthylolpropane CAS 15625-89-5	Carc. 2 – H351 Aqua Acute 1 (M=1) – H400 Aqua Chronic 1 (M=1) – H410	Classification actée au CER de septembre 2020 : Carc. 2 – H351 Aqua Acute 1 (M=1) – H400 Aqua Chronic 1 (M=1) – H410
Pentaoxyde de divanadium CAS 1314-62-1	Acute Tox. 3 – H301 – ATE = 100 mg/kg Acute Tox. 1 – H330 – ATE = 0,005 mg/L Muta. 1B – H340 Carc. 1B – H350 Repr. 1B – H360Fd Lact. – H362 STOT RE 1 – H372 (tractus respiratoire; inhalation)	Classification actée au CER de septembre 2020 : Acute Tox. 3 - H301 - ATE = 220 mg/kg Acute Tox. 2 - H330 - ATE = 0,05 mg/L Muta 2 – H341 Carc. 1B – H350 Repro. 2 - H361fd Lact. – H362 STOT RE 1 – H372 (tractus respiratoire; inhalation)
1-phenylethan-1-one (1-phenylethylidene)hydrazone CAS 729-43-1	Skin Sens. 1 – H317	Réponses aux commentaires reçus lors de la consultation publique envoyés en décembre 2020. Passage au CER prévu en 2021

Sels de lithium (carbonate, chlorure, hydroxyde) CAS 554-13-2; 7447-41-8; 1310-65-2, 1310-66-3	Repr. 1A – H360FD	Réponses aux commentaires reçus lors de la consultation publique envoyés en novembre 2020. Passage au CER prévu en 2021
3,3'-Dimethylbiphenyl-4,4'-diyl diisocyanate (TODI) CAS 91-97-4	Carc. 1B – H350	Réponses aux commentaires reçus lors de la consultation publique envoyés en juillet 2020. Passage au CER prévu en 2021
Salicylate d'hexyle CAS 6259-76-3	Skin. Sens. 1 – H317 Repr. 2 – H361d	Proposition envoyée à l'ECHA en août 2020
Sodium 3-(allyloxy)-2-hydroxypropanesulphonate CAS : 52556-42-0	Eye Dam. 1 – H318 Repr. 1B – H360F	Proposition envoyée à l'ECHA en décembre 2020

Par ailleurs, en 2020, l'ANSES a également commenté 30 des 33 propositions de classification de substances régies par le règlement REACH, commentaires qui ont été intégrés dans les discussions au sein du comité d'évaluation des risques de l'ECHA pour statuer sur les substances correspondantes.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Classification, règlement CLP, salicylate de méthyle, méthacrylate de méthyle, triméthylolpropane triacrylate, divanadium pentaoxyde, lithium, TODI, acétophénone azine