

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 17 décembre 2021

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

**relatif à l'évaluation de l'anhydride chlorendique (n° CAS 115-27-5)**  
**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 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 (CoRAP<sup>1</sup>), publié<sup>2</sup> 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, comme pour l'anhydride chlorendique ces préoccupations initiales émanent de données démontrant une toxicité de la substance, associées ou renforcées par des caractéristiques d'exposition telles que : usages générant une dispersion des substances ou usages par des travailleurs.

---

<sup>1</sup> CoRAP : *Community Rolling Action Plan*.

<sup>2</sup> pour le plan triennal 2020-2022 : [https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/corap\\_update\\_2020-2022\\_en.pdf/203bad07-23cc-2000-54ba-5f96dcd0e3a8](https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/corap_update_2020-2022_en.pdf/203bad07-23cc-2000-54ba-5f96dcd0e3a8)

Le CoRAP en 2013 incluait six substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses, parmi lesquelles l'anhydride chlorendique.

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 ou un risque 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.

L'anhydride chlorendique (n° EC 204-077-3, n° CAS 115-27-5) a été initialement inscrit au CoRAP en vue de son évaluation par la France sur la base des préoccupations suivantes :

- CMR, en particulier pour ses possibles propriétés cancérogènes,
- Sensibilisation cutanée et respiratoire,
- Pour ses propriétés PBT (persistance, bioaccumulation et toxicité)
- Concernant l'exposition environnementale

De plus, les travailleurs pourraient être fortement exposés.

## **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 approbation par le CEM<sup>3</sup> en novembre 2015, des données ont été demandées dans une décision adressée au déclarant le 30 novembre 2015. Les données reçues en septembre 2016 ont été évaluées lors d'une seconde phase à l'issue de laquelle un nouveau projet de décision a été rédigé. Cette seconde décision a été adoptée par le CEM en décembre 2018. Les nouvelles données reçues en octobre 2020 ont été évaluées lors d'une troisième phase d'évaluation 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 a pris en charge l'évaluation de cette substance. Leurs travaux ont fait l'objet de multiples présentations devant le CES REACH-CLP en 2013, puis en 2017 et enfin en juin, octobre et novembre 2021 après réception des données complémentaires. L'ensemble des conclusions a été adopté par le CES REACH-CLP du 30 novembre 2021.

---

<sup>3</sup> Comité des Etats membres ou *Member States Committee*

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

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

#### ■ Démarche suivie pour les travaux d'expertise

L'évaluation des substances est basée sur les données disponibles dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels auprès de l'ECHA en application du règlement REACH, dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) du dossier d'enregistrement<sup>4</sup> et sur les données disponibles dans la littérature scientifique.

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

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

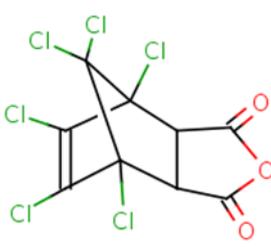
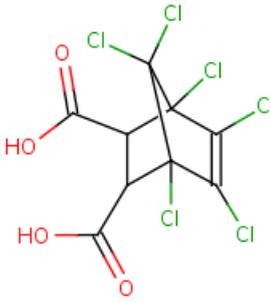
#### • Identité et usages de la substance

L'anhydride chlorendique est une substance mono-constituant avec une pureté supérieure à 92,0%.

La substance est une poudre cristalline blanche. Elle est non inflammable, non explosive et non comburante. L'anhydride chlorendique s'hydrolyse rapidement au contact de l'eau pour former de l'acide chlorendique. La forme acide de la substance est donc pertinente pour l'évaluation de la santé humaine et l'environnement.

**Tableau 1 : Identité et caractéristiques**

<b>Nom</b>	Anhydride chlorendique	Acide chlorendique
<b>N° EC</b>	204-077-3	204-078-9
<b>N° CAS</b>	115-27-5	115-28-6
<b>Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP</b>	607-101-00-4	-
<b>Formule brute</b>	C <sub>9</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>4</sub>

<b>Formule structurale</b>		
<b>Masse molaire (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	370,84	388,85
<b>Synonymes</b>	-	-

L'anhydride chlorendique est produit et/ou importé dans l'espace économique européen à hauteur de 100 à 1 000 tonnes par an.

L'anhydride chlorendique est utilisé en tant que retardateur de flamme mais aussi pour ses qualités de résistance à la corrosion et aux variations de température. Il est utilisé dans la fabrication de résines polyester insaturées, dans les matières plastiques renforcées de fibres, peintures, vernis et encres. L'anhydride chlorendique est également utilisé dans la construction navale, automobile et dans le bâtiment.

- **Classification de l'anhydride chlorendique selon le règlement (CE) n°1272/2008**

L'anhydride chlorendique fait actuellement 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.

Il est classé :

- Irritant cutané de catégorie 2 - **Skin Irrit. 2 - H315** : Provoque une irritation cutanée
- Irritant oculaire de catégorie 2 - **Eye Irrit. 2 - H319** : Provoque une sévère irritation des yeux
- Toxique spécifique de certains organes cibles suite à une exposition unique de catégorie 3 - **STOT SE 3 - H335** : Peut irriter les voies respiratoires

Dans le cas de la classification de mélanges, la limite de concentration spécifique pour toutes ces classes de danger est de 1%. Ainsi, au-delà de 1% le mélange est classé.

Par ailleurs, les déclarants proposent d'ajouter les classifications suivantes :

- Sensibilisant cutané de catégorie 1 - **Skin Sens. 1 - H317** : Peut provoquer une allergie cutanée
- Cancérogène de catégorie 2 - **Carc. Cat. 2 - H351** : Susceptible de provoquer le cancer
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles suite à des expositions répétées ou une exposition prolongée de catégorie 2 - **STOT RE 2 - H373** : Risque présumé d'effets graves pour le foie et le cœur suite à des expositions répétées ou une exposition prolongée par voie orale, par voie respiratoire et par voie cutanée.

- Danger pour le milieu aquatique : toxicité chronique de catégorie 3 – **Aquatic chronic 3 - H412** : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

- **Dangers pour la santé humaine**

Des données chez l'Homme et chez l'animal sont disponibles afin d'évaluer les effets sur la santé humaine induits par l'anhydride chlorendique, ainsi que par l'acide chlorendique qui constitue l'impureté et le produit d'hydrolyse de l'anhydride chlorendique.

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

#### Sensibilisation cutanée et respiratoire

Le potentiel de sensibilisation cutanée de l'anhydride chlorendique a été évalué dans un test de maximisation sur cobayes. Malgré les limites de l'étude au regard de la ligne directrice n°406 de l'OCDE, tel qu'un nombre d'animaux insuffisant, une réponse positive témoignant d'un potentiel de sensibilisation cutané est observée. Par ailleurs, le groupe structurellement similaire des anhydrides d'acides cycliques, incluant l'anhydride chlorendique, est connu pour provoquer des réactions d'irritation et de sensibilisation chez l'Homme après contact direct avec la peau et les muqueuses ou après inhalation (OMS, 2009). **L'Anses conclut donc à la nécessité de classer la substance comme sensibilisant cutané**, en adéquation avec la classification proposée par le déclarant dans son dossier d'enregistrement.

De plus, le groupe des anhydrides d'acides cycliques présentent des propriétés de sensibilisation sur les muqueuses après exposition par voie respiratoire. Des données complémentaires viennent appuyer cette conclusion. Dans une étude subaiguë *in vivo*, des modifications microscopiques de nature inflammatoire ont été observées dans les poumons et la trachée de rats exposés par voie inhalée à l'anhydride chlorendique. Toutefois, en raison du caractère irritant de la substance et de l'absence de donnée mécanistique d'ordre immunologique, il n'est pas possible d'inférer qu'une réaction de sensibilisation soit à l'origine des lésions inflammatoires observées. Un cas clinique d'asthme professionnel dû aux fumées de soudage d'une peinture polyester contenant de l'anhydride chlorendique a par ailleurs été décrit. **L'Anses conclut à la nécessité de classer l'anhydride chlorendique comme un sensibilisant respiratoire.**

#### Cancérogénicité

Les seules données disponibles sur le potentiel cancérogène de la substance sont des données *in vivo* portant sur sa forme acide. L'acide chlorendique est classé par le CIRC comme cancérogène du groupe 2B (peut être cancérogène pour l'Homme) (IARC, 1990). Cette classification s'appuie sur les résultats observés dans des études de cancérogénicité par voie orale (doses d'administration de 620 et 1 250 ppm) respectant la ligne directrice OCDE n°453, conduites chez deux espèces de rongeurs (rat et souris). Ces études montrent notamment: i) une incidence significativement ( $p \leq 0.05$ ) augmentée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les rats femelles exposés à la dose la plus élevée d'acide chlorendique, avec une relation dose-réponse significative ( $p \leq 0.05$ ) ; ii) une incidence significativement ( $p \leq 0.05$ ) augmentée d'adénomes hépatocellulaires et d'adénomes à

cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles exposés à la dose la plus élevée, avec une relation dose-réponse significative ( $p \leq 0.05$ ) ; iii) incidence significativement ( $p \leq 0.05$ ) augmentée d'adénomes, ainsi que de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles exposées à la dose la plus élevée, avec une relation dose-réponse significative ( $p \leq 0.05$ ).

Au regard de ces données, **l'Anses conclut au potentiel cancérigène de l'anhydride chlorendique par extrapolation des données disponibles sur l'acide chlorendique**. Ces données, en les comparant aux critères de classification, permettraient de proposer une classification harmonisée pour l'anhydride chlorendique comme cancérigène de catégorie 1B selon le règlement CLP (présupposé cancérigène pour l'Homme).

### Mutagénicité

Les données disponibles dans le dossier d'enregistrement de l'anhydride chlorendique ont été analysées durant la première phase d'évaluation de la substance en 2013. Celles-ci n'étaient pas suffisantes pour pouvoir conclure sur le potentiel génotoxique de la substance ainsi que de son impureté et produit d'hydrolyse, l'acide chlorendique. Des résultats négatifs ont été obtenus autant pour la forme anhydride qu'acide du chlorendique dans des essais *in vitro* de mutation réverse sur bactéries (Test d'Ames), en présence et en l'absence d'activation métabolique (S9 de rat et d'hamster). Cependant, la forme acide a présenté un potentiel mutagène dans un essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de lymphome de souris (lignée L5178Y), en l'absence d'activation métabolique, à l'inverse de la forme anhydride. Les essais *in vitro* de mutation génique sur cellules de lymphome de souris n'ont toutefois pas été réalisés selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Afin de clarifier le potentiel génotoxique de la substance, un projet de décision a été rédigé à l'issue de la première évaluation de la substance en 2013. La décision finale requérant la conduite de tests supplémentaires portant sur l'acide chlorendique a été adressée aux déclarants par l'ECHA en 2015. En effet, l'anhydride chlorendique s'hydrolyse rapidement au contact de l'eau pour former de l'acide chlorendique. La forme acide de la substance est donc pertinente pour l'évaluation de la santé humaine. Les demandes étaient formulées selon une stratégie en étapes :

- Etape 1 : test *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères selon la ligne directrice OCDE n°487 ;
- Etape 2 (en cas de résultat négatif du test *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères) : test *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères dans des cellules de lymphome de souris selon la ligne directrice OCDE n°476.

En 2016, les résultats du test *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères ont été évalués par l'Anses et des rapporteurs du CES REACH-CLP. Ils suggéraient une réponse positive et donc un potentiel clastogène et/ou aneugène de l'acide chlorendique sur les lymphocytes humains. Au regard de ces données positives en conditions *in vitro*, un second projet de décision requérant la conduite d'une étude *in vivo* associant un test de micronoyaux sur érythrocytes de mammifères (selon la ligne directrice n°474 de l'OCDE) combiné avec un test des comètes (selon la ligne directrice n°489 de l'OCDE) sur le foie, l'estomac, le duodénum, les gonades mâles et si techniquement faisable le pancréas (i.e. tissus cibles de survenue d'adénomes et de carcinomes dans les études de cancérigénicité *in vivo* disponibles) a été rédigé. La décision finale a été envoyée aux déclarants par l'ECHA en 2018. Les résultats de l'étude, menée chez des rats par administration orale d'acide chlorendique et reçus par l'Anses en 2020, indiquent :

- pas de dommage cytogénétique sur érythrocytes de rats dans le test des micronoyaux : bien qu'un animal à la dose médiane et un animal à la forte dose ait une incidence de micronoyaux supérieure aux données de contrôles historiques, il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative ni de tendance significative et l'incidence moyenne est dans la fourchette des contrôles historiques;

- une réponse :

- Négative pour l'estomac au regard des critères d'évaluation des résultats de la ligne directrice l'OCDE n°489 du test des comètes;
- Equivoque, au regard des critères d'évaluation des résultats de la ligne directrice de l'OCDE n°489, sur les tissus suivants :
  - i) le foie, du fait d'une augmentation statistiquement significative de l'intensité moyenne d'ADN de queue du groupe traité à la plus forte dose par rapport aux contrôles concomitants, avec tendance significative mais néanmoins incluse dans le P95 de la distribution des contrôles historiques ;
  - ii) le duodénum, du fait d'une tendance significative à l'augmentation de l'intensité d'ADN de queue en fonction de la dose ainsi que d'un animal traité à la plus forte dose présentant une intensité excédant le P95 de la distribution des contrôles historiques (mais inférieure toutefois à la valeur maximale des valeurs historiques observées) et
  - iii) les testicules, du fait d'une tendance significative à l'augmentation de l'intensité d'ADN de queue en fonction de la dose (les valeurs individuelles étant toutes incluses dans la gamme des données de contrôles historiques, celles-ci toutefois n'ayant été obtenues seulement qu'à partir de deux études).

Faute d'une méthodologie validée pour la conduite du test des comètes pour le pancréas, ce tissu n'a pu être examiné par le laboratoire mandaté par le déclarant. Au regard des réponses équivoques pour le duodénum, le testicule et plus particulièrement le foie, **une incertitude subsiste sur le potentiel de l'acide chlorendique à provoquer des lésions primaires de l'ADN.**

L'évaluation de l'ensemble des données des tests *in vitro* et *in vivo* de génotoxicité sur l'anhydride et l'acide chlorendique amène à la conclusion que **la substance ne remplit pas les critères du règlement CLP pour être classée comme mutagène.**

#### Toxicité pour la reproduction

Les seules données disponibles proviennent d'études chez l'animal. Néanmoins, aucune étude permettant d'évaluer le potentiel toxique sur la fertilité de l'anhydride ou l'acide chlorendique n'a été menée selon les lignes directrices de l'OECD.

Une étude de développement prénatal par voie orale d'anhydride chlorendique à des rats conclut à l'absence d'effet tératogène à la dose maximale testée, i.e. 400 mg/kg/jour. Toutefois, des incertitudes subsistent sur le potentiel de la substance à altérer le développement en raison d'une augmentation statistiquement significative du nombre moyen de pertes post-implantatoires pour les groupes d'animaux exposés à 100 et 400 mg/kg/jour d'anhydride chlorendique. Par ailleurs, L'Anses note que l'étude n'est pas BPL et que la dose maximale testée est trop basse (celle-ci devant induire une légère toxicité maternelle ou sur le développement) pour garantir la survenue d'une toxicité sur la descendance après exposition *in utero*. En effet, seule une diminution limitée du gain de poids corporel moyen est signalée dans le résumé d'étude pour le groupe d'animaux traités à la plus forte dose (400 mg/kg/jour),

ainsi qu'une légère diminution du poids corporel moyen durant les trois premiers jours pour ce même groupe.

Toutefois le potentiel reprotoxique de la substance sur l'animal n'a pas été investigué plus avant dans la mesure où des études spécifiques pourraient être requises dans le cadre d'une analyse de la complétude de la substance. Par ailleurs, les mesures de gestion réglementaire actuellement envisagées (classification et identification de la substance comme substance très préoccupante<sup>5</sup>) devraient permettre une diminution de l'exposition des travailleurs à cette substance. L'Anses se réserve la possibilité d'investiguer plus avant ce point si toutefois les mesures de gestion mises en place étaient considérées comme insuffisamment protectrices et une fois les données disponibles.

- **Exposition et évaluation des risques pour la santé humaine**

Cette partie n'a pas été évaluée. Néanmoins, les mesures de gestion envisagées, à savoir une proposition de classification de la substance comme sensibilisant respiratoire et comme cancérigène Cat. 1B, suivie d'une identification de la substance comme SVHC une fois la classification adoptée, permettront de diminuer la potentielle exposition des travailleurs.

- **Dangers pour l'environnement**

L'anhydride chlorendique subit en contact avec l'eau une hydrolyse immédiate en acide chlorendique, qui sera la substance pertinente pour une évaluation environnementale. En ce qui concerne la phototransformation, l'acide chlorendique se dégrade rapidement à la lumière. C'est une substance non facilement biodégradable. Son potentiel d'adsorption indique une faible affinité pour la phase solide et une mobilité forte dans le sol ( $\text{Log } K_p \text{ sol} = 0,76$ ). Un potentiel de bioaccumulation n'est pas attendu pour l'acide chlorendique ( $\text{log } K_{ow}$  inférieur à la valeur seuil de 4,5).

Concernant la toxicité de l'anhydride chlorendique (sous la forme de l'acide chlorendique) sur les organismes aquatiques, des données sont disponibles sur les trois niveaux trophiques et la valeur de toxicité de référence (PNEC aquatique) a été déterminée en se basant sur les données de toxicité sur les algues, espèce la plus sensible. La PNEC terrestre a été calculée par la méthode des équilibres de partage à partir de la PNEC aquatique et des coefficients d'adsorption respectifs.

L'analyse des propriétés de perturbation endocrinienne n'a pas été réalisée.

En se basant sur les données disponibles, l'anhydride chlorendique (sous la forme d'acide chlorendique) n'est pas considérée comme une substance PBT-vP/vB. Par ailleurs, en se basant sur les données disponibles dans le dossier, l'anhydride chlorendique doit être classé pour l'environnement comme présentant un danger pour le milieu aquatique : toxicité chronique de catégorie 3 **Aquatic Chronic 3 - H412**.

- **Exposition et évaluation des risques pour l'environnement**

De nouvelles données ont été fournies par le déclarant pour préciser certaines conditions d'usage et d'émission vers l'environnement. Ces données ont été jugées acceptables pour

---

<sup>5</sup> SVHC : *Substance of Very High Concern*

justifier la maîtrise des risques pour l'ensemble des compartiments environnementaux. Il convient néanmoins de préciser que lors de la production ou la synthèse de résine polyester insaturée, la maîtrise des risques est assurée par le respect d'un rejet journalier maximal de 14 g d'acide chlorendique dans les eaux usées de ces processus industriels. A titre de comparaison, les concentrations dans les eaux souterraines obtenues par modélisation dépassent le seuil réglementaire pour les pesticides de  $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ , indiquant une possible préoccupation pour l'eau destinée à la consommation humaine. Il est par conséquent demandé, **et ce afin d'éviter toute émission dans les eaux souterraines**, de ne pas épandre les boues de station d'épuration recevant des effluents industriels sur les sols agricoles.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'évaluation de l'anhydride chlorendique a été menée en analysant les données additionnelles requises par l'ANSES durant l'évaluation ainsi que l'ensemble des données disponibles afin d'établir son profil toxicologique et écotoxicologique, tant concernant les différentes préoccupations initiales que les préoccupations additionnelles identifiées. Cette évaluation approfondie a conduit l'Agence à rédiger un document de conclusion.

Au vu des résultats de l'expertise du CES REACH-CLP menée sur l'anhydride chlorendique, les recommandations de l'Anses sont les suivantes :

- Rédaction d'une proposition afin de classer la substance comme **cancérogène de catégorie 1B**, comme **sensibilisant cutané de catégorie 1**, comme **sensibilisant respiratoire de catégorie 1**, ainsi que comme **nocif pour les organismes aquatiques (entraînant des effets néfastes à long-terme)** selon les critères du règlement CLP ;
- Dans un second temps, en fonction de l'issue de la proposition de classification, l'Anses pourra proposer un dossier d'identification de l'anhydride chlorendique comme SVHC ;
- Compte tenu des propriétés cancérogènes de la substance, ne pas épandre les boues de station d'épuration recevant des effluents industriels susceptible de contenir ce produit sur les sols agricoles ;
- Si cela s'avérait nécessaire en fonction de l'issue des deux précédentes mesures (classification et identification SVHC), l'Anses recommande de réaliser une analyse des meilleures options de gestion des risques afin de mieux appréhender l'exposition des travailleurs à la substance. En particulier, elle considère que les DNELs et DMELs devraient être revues ;
- Les niveaux de concentration de la substance dans les eaux souterraines, obtenus par modélisation, dépassent un seuil réglementaire applicable pour les pesticides dans l'eau destinée à la consommation humaine et une caractérisation des risques pour la santé humaine associés à la consommation d'eau devrait être menée.

Par ailleurs, l'Anses note que le respect d'un rejet journalier maximal de 14 g d'acide chlorendique dans les eaux usées industrielles lors de la production ou la synthèse de résine polyester insaturée permet d'assurer une maîtrise des risques.

Dans l'attente, l'Anses rappelle aux employeurs leurs obligations en matière de protection de leurs travailleurs susceptibles d'être exposés à cette substance dans le cadre de leur activité professionnelle, en application des dispositions du Code du travail.

**Dr Roger Genet**

## **MOTS-CLÉS**

REACH, CoRAP, anhydride chlorendique, acide chlorendique, sensibilisation cutanée, sensibilisation respiratoire, cancérogénicité, chlorendic anhydride, chlorendic acid, skin sensitizer, respiratory sensitizer, carcinogenicity

## **CITATION SUGGÉRÉE**

Anses. (2022). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de l'anhydride chlorendique (n° CAS 115-27-5) dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH. (saisine 2013-REACH-0248). Maisons-Alfort : Anses, 13 p.

## ANNEXE 1

### Présentation des intervenants

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

### COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*troisième mandature, du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 décembre 2020*)

#### Président

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées. *Du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 15 mars 2018.*

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

#### Vice-président.e

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

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

#### Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

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

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

Mme Laurence MUSSET – 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 – 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<sup>er</sup> janvier 2021 au 31 décembre 2023*)

### **Président**

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

### **Vice-président**

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

### **Membres**

Mme Sylvie BALTORA-ROSSET – Professeur des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : Chimie analytique et Evaluation 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 chimie, caractérisation de matériaux inorganiques, 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 : Ecotoxicologie, toxicologie, perturbateur endocriniens, nanoparticules, métaux, végétaux.

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

M. René HABERT – Professeur des universités émérite (Université Paris Diderot) - Compétences : Endocrinologie, Reproduction, Développement, Perturbateurs endocriniens.

M. Philippe Juvin – Retraité - Compétences : Règlementations 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 – Chargé 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.

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, cancérogenèse, 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**

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