

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 31 janvier 2022

AVIS

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

**relatif aux travaux d'expertise réalisés en 2021 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 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

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 permet d'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 européen, mis en œuvre par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), 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 mentions de dangers. Ces informations

permettent aussi d'alerter de la présence d'un danger et de la nécessité de gérer les risques éventuels qui en résultent.

L'initiative visant à 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 « *institut national mandaté* » 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 REACH (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 a pour objet de faire une synthèse des travaux conduits par l'Anses en 2021 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). Cet avis a été présenté et validé au CES du 11 janvier 2022.

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 l'Etat membre 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 dangereuses si elle est justifiée (article 36 du règlement CLP).

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...), 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 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

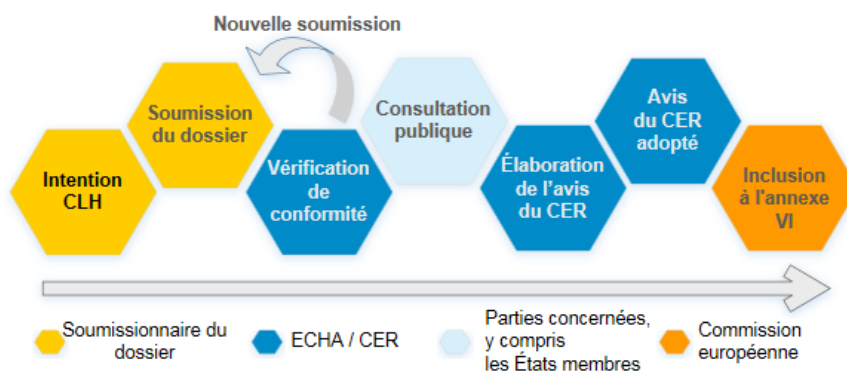


Figure 1 : Phases du processus de classification européen

- Substances dont la France n'est pas l'Etat membre 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 l'Etat membre rapporteur

En 2021, l'Anses a travaillé sur dix propositions de classification pour des substances chimiques régies par le règlement REACH. Il s'agit de 5 suivis de propositions de classification soumises les années précédentes et de 5 soumissions de nouvelles propositions.

3.1.1. Nouvelles propositions de classification en 2021

3.1.1.1. *tert*-butyl 2-ethylhexaneperoxoate (TBPEH) (n°CAS 3006-82-4)

Le TBPEH est notamment utilisé dans les polymères et les produits plastiques dans le cadre d'usages consommateur, professionnel et industriel. La substance est enregistrée dans le cadre du règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 1000 à 10 000 tonnes par an.

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

Evaluation

Dans un test de Buehler, le TBPEH a induit une sensibilisation cutanée chez 26% des cobayes.

Plusieurs études expérimentales chez le rongeur sont disponibles pour évaluer la toxicité sur la reproduction et le développement du TBPEH. Une toxicité développementale, principalement caractérisée par une mortalité fœtale ou post-natale, a été retrouvée de façon cohérente entre les différentes études. Concernant la toxicité pour la fertilité, une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération a montré une diminution de l'index de reproduction, des modifications du cycle œstral, un index de copulation diminué, des effets histopathologiques sur les ovaires et une durée de gestation prolongée.

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

- Sensibilisation cutanée ; catégorie 1B (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée) ;
- Toxicité pour la reproduction ; catégorie 1B (H360FD : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus) ;

Ces propositions de classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors des réunions du 01 mars 2021 et du 21 juin 2021.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en juillet 2021 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. Chlorure de vinylidène (n°CAS 75-35-4)

Le chlorure de vinylidène est notamment utilisé comme intermédiaire de synthèse organique et comme monomère dans la production de nombreux copolymères. La substance est enregistrée dans le cadre du règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 1000 à 10 000 tonnes par an.

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

- Liquide inflammable ; catégorie 1 (H224 : Liquide et vapeurs extrêmement inflammables) ;
- Toxicité aiguë (inhalation); catégorie 4*¹ (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 ;
- Cancérogénicité ; catégorie 2 (H351 : Susceptible de provoquer le cancer).

Evaluation

Concernant la toxicité aiguë :

- Par voie orale, une étude du NTP² a montré que les souris sont plus sensibles que les rats, avec une DL₅₀³ se situant entre 100 et 500 mg/kg ;
- Par inhalation, une série d'études a comparé la réponse de différentes espèces (rats, souris et hamsters) nourris ou à jeun. Il apparaît que la souris est l'espèce la plus sensible, et que les mâles sont également plus sensibles que les femelles, avec une CL₅₀⁴ estimée à 0,46 mg/L.

Dans un test *in vitro* d'irritation oculaire, le chlorure de vinylidène induit une légère augmentation de l'opacité cornéenne et une augmentation marquée de la perméabilité.

Les données disponibles montrent, en particulier, une augmentation des dommages à l'ADN au niveau pulmonaire, rénal et hépatique chez des animaux exposés au chlorure de vinylidène par inhalation dans un test des Comètes. *In vitro*, des mutations sont observées dans de nombreux tests.

Le chlorure de vinylidène induit également une augmentation des tumeurs chez des rats et des souris, mâles et femelles exposés par inhalation. Il est notamment observé des adénomes et carcinomes rénaux, des mésothéliomes ou encore des hémangiomes et hémangiosarcomes.

¹ Une classification dite « minimale » pour une catégorie est indiquée par un astérisque (*) dans l'entrée du tableau 3 de l'annexe VI, partie 3, du CLP. En effet, lors de la préparation du tableau 3 de l'annexe VI, partie 3, du CLP, il s'est avéré que la classification d'après les critères de la DSD ne correspondait parfois pas parfaitement à une classification selon les critères du CLP. En conséquence, pour les dangers pour la santé concernés, une classification minimale du CLP a été attribuée aux substances.

² National Toxicology Program

³ Dose induisant 50% de mortalité des animaux testés

⁴ Concentration induisant 50% de mortalité des animaux testés

Suite à une exposition répétée, le chlorure de vinylidène induit des effets néfastes (hors effets cancérigènes) au niveau rénal, hépatique, et du tractus respiratoire, à des concentrations justifiant une classification.

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

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

L'Anses a proposé d'utiliser la valeur de 200 mg/kg comme estimation de la toxicité aiguë (*Acute Toxicity Estimate* (ATE)) pour le classement des mélanges, sur la base d'une étude chez la souris.

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

L'Anses a proposé d'utiliser la valeur de 0,5 mg/l comme estimation de la toxicité aiguë (*Acute Toxicity Estimate* (ATE)) pour le classement des mélanges, sur la base d'études chez la souris.

- Mutagénicité sur les cellules germinales ; catégorie 2 (H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques) ;
- Cancérogénicité ; catégorie 1B (H350 : Peut provoquer le cancer) ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition répétée ; catégorie 1 (H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes (foie, rein, tractus respiratoire) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée) ;
- Toxicité pour le milieu aquatique ; catégorie 3 (H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme).

Ces propositions de classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors des réunions du 01 mars 2021, du 04 mai 2021 et du 07 septembre 2021.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en novembre 2021 et fera l'objet d'une consultation publique dans le courant de l'année 2022. 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.

3.1.1.3. Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol (HPMA) (n°CAS 27813-02-1)

Le HPMA est utilisé dans de nombreux produits, tels que des adhésifs, des polymères, des cosmétiques ou des produits de soin personnels. La substance est enregistrée dans le cadre du règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par an.

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

Evaluation

Le HPMA induit une opacité cornéenne chez 4 lapins sur 6 testés dans un test utilisant la méthode de Draize.

De nombreuses publications identifient les méthacrylates comme agents responsables d'asthme professionnel. En particulier, le méthacrylate de méthyle a été classé comme sensibilisant respiratoire de catégorie 1 par le CER en 2021. Concernant le HPMA, quelques cas d'asthmes ont été identifiés considérant les données de la littérature et les bases de données nationales. Le fait que le HPMA soit volatile et qu'il se métabolise rapidement en acide méthacrylique, considéré responsable de cette propriété de danger, supporte la conclusion que cette substance puisse induire une sensibilisation respiratoire. Les données ne permettent cependant pas de proposer une sous-catégorie pour cet effet.

Concernant la sensibilisation cutanée, de nombreuses études disponibles dans la littérature montrent des cas de dermatites allergiques que ce soit chez des professionnels (en particulier dans le secteur dentaire et de l'onglerie) ou dans la population générale. Les données ne permettent pas non plus de proposer une sous-catégorie pour cet effet.

Sur la base de considérations physicochimiques et toxicocinétiques, le HPMA est considéré comme pouvant irriter les voies respiratoires, de la même manière que son métabolite principal, l'acide méthacrylique qui est classé irritant pour les voies respiratoires s'il est présent à plus de 1%.

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

- Irritation oculaire ; catégorie 2 (H319 : Provoque une sévère irritation des yeux) ;
- Sensibilisation cutanée ; catégorie 1 (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée) ;
- Sensibilisation respiratoire ; catégorie 1 (H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation) ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique ; catégorie 3 (H335 : Peut irriter les voies respiratoires).

Ces propositions de classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors la réunion du 19 octobre 2021.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en décembre 2021 et fera l'objet d'une consultation publique dans le courant de l'année 2022. 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.

3.1.1.4. 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) (n°CAS 868-77-9)

Le HEMA est utilisé dans de nombreux produits, tels que des adhésifs, des cosmétiques ou des produits de soin personnels. La substance est enregistrée dans le cadre du règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par an.

Cette substance 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

De nombreuses publications identifient les méthacrylates comme agents responsables d'asthme professionnel. En particulier, le méthacrylate de méthyle a été classé comme sensibilisant respiratoire de catégorie 1 par le CER en 2021. Concernant le HEMA, quelques cas d'asthmes ont été identifiés considérant les données de la littérature et les bases de données nationales. Néanmoins, le fait que le HEMA soit volatil et qu'il se métabolise rapidement en acide méthacrylique, considéré responsable de cette propriété de danger, supporte la conclusion que cette substance puisse induire une sensibilisation respiratoire. Les données ne permettent cependant pas de proposer une sous-catégorie pour cet effet.

Sur la base de considérations physicochimiques et toxicocinétiques, le HEMA est considéré comme pouvant irriter les voies respiratoires, de la même manière que son métabolite principal, l'acide méthacrylique qui est classé irritant pour les voies respiratoires s'il est présent à plus de 1%.

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

- Sensibilisation respiratoire ; catégorie 1 (H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation)
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique ; catégorie 3 (H335 : Peut irriter les voies respiratoires).

Ces propositions de classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors la réunion du 30 novembre 2021.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en janvier 2022 et fera l'objet d'une consultation publique dans le courant de l'année 2022. 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.

3.1.1.5. Protoxyde d'azote (n°CAS 10024-97-2)

Le protoxyde d'azote (N₂O) est utilisé depuis plus de 150 ans en chirurgie par inhalation comme adjuvant d'anesthésie générale. Cette substance est également utilisée pour soulager la douleur lors de l'accouchement ou pour une courte analgésie lors de procédures médicales mineures (par exemple, en dentisterie, aux urgences, en médecine vétérinaire). La substance est généralement utilisée en combinaison avec d'autres anesthésiques.

Le N₂O est également utilisé comme additif alimentaire (E942). Le N₂O est un propulseur utilisé dans de nombreuses préparations (par exemple pour aérer la crème à fouetter, gonfler les ballons).

L'abus récréatif de ce gaz, également appelé « gaz hilarant », a augmenté ces dernières années en raison de ses propriétés euphorisantes, relaxantes et hallucinogènes.

La substance est enregistrée dans le cadre du règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 1000 à 10 000 tonnes par an.

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

Evaluation

Il a été observé de manière cohérente dans deux études chez les rats femelles exposées au protoxyde d'azote une diminution de la fertilité et des modifications du cycle œstral. De plus, des études soulèvent également des interrogations quant à une atteinte potentielle de la fertilité male, avec des effets au niveau des testicules et sur la spermatogenèse.

Des effets sur le développement ont également été observés dans de nombreuses études chez les rats, les souris et les hamsters. Les principales observations sont des augmentations des résorptions et des malformations. Il est également observé des retards de développement et une diminution du poids foetal dans plusieurs études.

Dans des études utilisant des expositions contrôlées au protoxyde d'azote sur des volontaires humains, des effets sur la fonction cognitive (baisse des performances en matière de capacité audio-visuelle, de mémoire et de vigilance, de temps de réaction) sont observés. De plus, après une exposition répétée, que ce soit suite à un usage récréatif, un traitement de la douleur, ou une exposition dans le cadre professionnel, des effets neurocomportementaux sont observés.

Enfin, le protoxyde d'azote a une valeur de potentiel d'appauvrissement de l'ozone justifiant une classification pour cette propriété.

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

- Toxicité pour la reproduction ; catégorie 1B (H360fD : Peut nuire au fœtus ; Susceptible de nuire à la fertilité) ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition unique ; catégorie 3 (H336 : Peut provoquer somnolence ou vertiges) ;
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'une exposition répétée ; catégorie 1 (H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes (système nerveux) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée) ;
- Dangereux pour la couche d'ozone (H420).

Ces propositions de classifications ont été validées par le CES Reach-CLP lors la réunion du 30 novembre 2021.

Etat d'avancement des travaux

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en janvier 2022 et fera l'objet d'une consultation publique dans le courant de l'année 2022. 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. Suivis des dossiers initiés avant 2021

3.1.2.1. 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 dans le cadre du règlement REACH et est fabriquée et/ou importée en Europe à hauteur de 1000 à 10 000 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 LLNA⁵, 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'humain, 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 les données existantes sur des substances structurellement similaires, l'acide salicylique et le salicylate de méthyle déjà classées quant à leur toxicité pour le développement fœtal. 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 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).

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

Etat d'avancement des travaux

⁵ Local Lymph Node Assay. Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques

La proposition de classification a été transmise à l'ECHA en août 2020 et a fait l'objet d'une consultation publique entre février et avril 2021. Suite à une première discussion en groupe de travail du CER en novembre 2021, le salicylate d'hexyle a fait l'objet d'une consultation publique ciblée entre décembre 2021 et janvier 2022. La proposition de classification, les commentaires reçus suite aux mises en consultation publique, ainsi que les réponses qui leur ont été apportées par l'Anses, seront analysés par le CER en mars 2022.

3.1.2.2. Sodium 3-(allyloxy)-2-hydroxypropanesulphonate (HAPS) (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 dans le cadre du 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 en l'absence d'une toxicité maternelle forte.

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

Ces éléments 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 propositions de 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 a fait l'objet d'une consultation publique entre octobre et décembre 2021. 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 2022.

3.1.2.3. 1-phenylethan-1-one (1-phenylethylidene)hydrazine (ou acétophénone azine) (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'allergies⁶.

Peu d'informations sont disponibles sur les usages du 1-phenylethan-1-one (1-phenylethylidene)hydrazine (ou acétophénone azine). Contrairement à ce qu'aurait pu laisser présager sa présence dans les textiles, cette substance n'est pas enregistrée dans le cadre du 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 ont donc amené l'Anses à proposer pour cet effet la classification suivante :

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

Cette proposition de 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 ont été analysés par le CER. Le CER a adopté, en septembre 2021, la classification telle que proposée par l'Anses.

3.1.2.4. 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. Le carbonate de lithium est aussi utilisé en tant que substance active dans l'industrie pharmaceutique. Le carbonate de lithium est enregistré dans le cadre du règlement REACH et est fabriqué et/ou importé en Europe à hauteur de 10 000 à 100 000

⁶ <https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2014SA0237Ra.pdf>

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 défendre 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 permis d'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 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 proposition de 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 ont été analysés par le CER lors des réunions de juin et septembre 2021 à laquelle l'Anses a participé. Le CER a adopté la classification telle que proposée par l'Anses en ajoutant la mention de danger suivante :

- Lactation – H362 (Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel).

Concernant cette classification pour les effets sur ou via la lactation conclue par le CER, il a été considéré que, au regard de la présence du lithium dans le lait maternel et dans le sérum des petits, les sels de lithium présentaient un danger pour les enfants nourris au lait maternels, et qu'une classification s'avérait donc nécessaire.

3.1.2.5. 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'usage consommateur répertorié. La substance est enregistrée dans le cadre du 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 ont donc amené l'Anses à proposer pour cet effet la classification suivante :

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

Cette proposition de 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 ont été analysés par le CER lors de la réunion de mars 2021 à laquelle l'Anses a participé. Le CER a adopté la classification suivante :

- Cancérogénicité ; catégorie 2 (H351 : Susceptible de provoquer le cancer).

Cette position du CER diffère donc de la proposition initiale de l'Anses. Les experts ont en effet considéré que proposer la même classification que le TODA n'était pas scientifiquement justifié, et qu'appliquer au TODI la classification du TDI ou du MDI s'avérait plus pertinent.

3.2. Substances chimiques régies par le règlement REACH dont la France n'est pas l'Etat membre rapporteur

Au cours de l'année 2021, l'Anses a par ailleurs commenté 22 propositions de classification pour des substances régies par le règlement REACH parmi les 24 mises en consultation publique sur le site de l'ECHA. Il s'agit des substances suivantes :

Tableau 1 : Substances soumises par d'autres Etats Membres en 2021

Substances	Numéro CAS	Soumissionnaire de la proposition	Classification proposée
7,7,9(or 7,9,9)-triméthyl-4,13-dioxa-3,14-dioxa-5,12-diazahexadécane-1,16-diyl bisméthacrylate (UDMA)	72869-86-4	Finlande	Skin Sens. 1B - H317
Tetraméthylène diméthacrylate	2082-81-7	Finlande	Skin Sens. 1B - H317
2,2',6,6'-tétrabromo-4,4'-isopropylidenediphénol; tétrabromobisphénol-A (TBBPA)	79-94-7	Norvège / Allemagne	Carc. 1B - H350
Dibutyltin maleate	78-04-6	Autriche	Muta. 2 - H341 Repr. 1B - H360FD Acute Tox. 2 - H330 Acute Tox. 4 - H302 STOT RE 1 - H372 (immune system) Skin Corr. 1 - H314 Eye Dam. 1 - H318
Dibutyltin oxide	818-08-6	Autriche	Muta. 2 - H341 Repr. 1B - H360FD Acute Tox.3 - H301 STOT RE 1 - H372 (immune system) Skin Corr. 1 - H314 Eye Dam. 1 - H318
Resorcinol; 1,3-benzènediol	108-46-3	Finlande	Acute Tox. 4 - H302 Skin Irrit. 2 - H315 Eye Irrit. 2 - H319 Skin Sens. 1A - H317 STOT SE 1 - H370 (nervous system) Aquatic Acute 1 - H400, M-factor=1

Avis de l'Anses

Saisine « 2017-SA-0131 ; 2019-SA-0219 ; 2019-SA-0013 ; 2020-SA-0091 ; 2020-SA-0089 ; 2020-SA-0090 ; 2020-Reach-0183 ; 2021-Reach-0009 ; 2021-Reach-0007 »

Substances	Numéro CAS	Soumissionnaire de la proposition	Classification proposée
2,2'-ethylenedioxydiethyl dimethacrylate	109-16-0	Finlande	Skin Sens. 1B - H317
reaction mass of N,N'-ethane-1,2-diylbis(decaneamide) and 12-hydroxy-N-[2-[(1-oxodecyl)amino]ethyl]octadecaneamide and N,N'-ethane-1,2-diylbis(12-hydroxyoctadecaneamide)	/ EC: 430-050-2	Espagne	Aquatic Acute 1 - H400 M-factor=100 Aquatic Chronic 1 - H410 M-factor=10
2,2'-[[3-methyl-4-[(4-nitrophenyl)azo]phenyl]imino]bisethanol	3179-89-3	Allemagne	Skin Sens. 1 - H317
3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctan-1-ol	647-42-7	Allemagne	STOT RE 2 - H373 Aquatic Chronic 2 - H411
4-methylimidazole	822-36-6	Norvège	Carc. 1B - H350 Repr. 1B - H360Fd
1,2-benzisothiazol-3(2H)-one; 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT)	2634-33-5	Espagne	Acute Tox. 4 - H302 Acute Tox. 2 - H330 Eye Dam. 1 - H318 Skin Sens. 1B - H317, SCL ⁷ = 0,05 % Aquatic Acute 1 - H400, M-factor=1 Aquatic Chronic 1 - H410, M-factor=1
1,4-Benzenediamine, N,N'-mixed Ph and tolyl derivs. ; Reaction mass of N-phenyl,N'-o-tolyl-phenylene diamine, N,N'-diphenyl-p-phenylene diamine and N,N'-di-o-tolyl-phenylene diamine	68953-84-4	Allemagne	Skin Sens. 1 - H317 Repr. 1B - H360FD
2-[ethyl[3-methyl-4-[(5-nitrothiazol-2-yl)azo]phenyl]amino]ethanol	68516-81-4	Allemagne	Skin Sens. 1A - H317, SCL = 0.001%
2,3-epoxypropyl neodecanoate	26761-45-5	Danemark	Skin Sens. 1A - H317, SCL = 0,001% Muta. 2 - H341
Acétone oxime	127-06-0	Autriche	Acute Tox. 4 - 312 Eye Dam. 1 - H318 Skin Sens. 1B - H317 Carc. 1B - H350 STOT SE 3 - H336 STOT RE 2 - H373
Multi-Walled Carbon Tubes (synthetic graphite in tubular shape) with a geometric tube diameter range ≥ 30 nm to < 3 μm		Autriche	Carc. 1B - H350i STOT RE 1 - H372

⁷ Specific Concentration Limit

Avis de l'Anses

Saisine « 2017-SA-0131 ; 2019-SA-0219 ; 2019-SA-0013 ; 2020-SA-0091 ; 2020-SA-0089 ; 2020-SA-0090 ; 2020-Reach-0183 ; 2021-Reach-0009 ; 2021-Reach-0007 »

Substances	Numéro CAS	Soumissionnaire de la proposition	Classification proposée
and a length \geq 5 μ m and aspect ratio > 3:1, including Multi-Walled Carbon Nanotubes, MWC(N)T			
Propyl 3,4,5-trihydroxybenzoate	121-79-9	Allemagne	Acute Tox. 4 - H302 Skin Sens. 1 - H317 Aquatic Acute 1 - M-factor=1 Aquatic Chronic 2 - H411
Formaldehyde <u>Commenté par l'Anses au regard de son usage en tant que biocide</u>	50-00-0	Allemagne	Acute Tox. 4 - H302 Acute Tox. 3 - H311 Acute Tox. 2 - H330 Skin Corr. 1B - H314, SCL = 25% Skin Sens. 1A - H317, SCL = 0,2% Muta. 2 - H341 Carc. 1B - H350
α -methyl-1,3-benzodioxole-5-propionaldehyde	1205-17-0	Danemark	Skin Sens. 1B - H317
7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ylmethyl 7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate	2386-87-0	Irlande	Skin Sens. 1 - H317 Muta. 2 - H341 STOT RE 2 - H373 (nasal cavity)
Tetrasodium 4-amino-5-hydroxy-3,6-bis[[4-[[2- (sulphonatooxy)ethyl]sulphonyl]phenyl]azo]naphthalene-2,7-disulphonate; [1] and Reaction products of 4-amino-5-hydroxynaphthalene-2,7-disulfonic acid, coupled twice with diazotized 2-[(4-aminophenyl)sulfonyl]ethyl hydrogen sulfate, sodium salts; [2] and disodium 4-amino-5-hydroxy-3,6-bis[[4-(vinylsulfonyl)phenyl]diazenyl]naphthalene-2,7-disulfonate; [3] REACTIVE BLACK 5 AND REACTIVE BLACK 5 BIS-VINYL	17095-24-8 [1] - [2] 100556-82-9 [3])	Allemagne	Resp. Sens. 1A - H334 Skin Sens. 1 - H317
Trimethyl borate <u>Non commenté par l'Anses</u>	121-43-7	Pays-Bas	Repr. 1B - H360FD
2-(dimethylamino)-2-[(4-methylphenyl)methyl]-1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]butan-1-one <u>Non commenté par l'Anses</u>	119344-86-4	Autriche	Repr. 1B - H360FD Aquatic Acute 1 - H400 (M=1) Aquatic Chronic 1 - H410 (M=1)

Pour la majorité de ces substances, l'Anses était en accord avec les propositions de classification de l'Etat Membre rapporteur. Des réserves ont, néanmoins, été émises quant à la sous-catégorie proposée pour les propriétés de sensibilisation cutanée pour trois acrylates (UDMA, tetraméthylène diméthacrylate et 2,2'-éthylènedioxydiéthyl diméthacrylate). Concernant le TBBPA, l'analyse de l'Anses suggère que cette substance pourrait également être classée pour ses effets sur le développement.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

En 2021, l'Anses a travaillé sur **10 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 chlorure de vinylidène, le TBPEH, le HEMA, le HPMA et le protoxyde d'azote. Les propositions de classification du salicylate d'hexyle et du HAPS seront analysées par le Comité d'évaluation des risques de l'ECHA en 2022. Les classifications des sels de lithium, de l'acétophénone azine et du TODI ont été discutées et actées au CER en 2021 et devraient donc être inscrites dans une prochaine ATP⁸. Les activités réalisées par l'Anses en 2021 sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Travaux d'expertises réalisées par l'Anses en 2021 sur des substances chimiques régies par le Règlement REACH dans le cadre du Règlement CLP

Nom de la substance	Classification proposée	Etat d'avancement
Acétophénone azine CAS 729-43-1	Skin Sens. 1 – H317	Classification actée au CER de septembre 2021 : Skin Sens. 1 – H317
Sels de lithium (carbonate, chlorure, hydroxyde) CAS 554-13-2; 7447-41-8; 1310-65-2, 1310-66-3	Repr. 1A – H360FD	Classification actée au CER de septembre 2021 : Repr. 1A – H360FD Lact – H362
3,3'-Diméthylbiphényl-4,4'-diyl diisocyanate (TODI) CAS 91-97-4	Carc. 1B – H350	Classification actée au CER de mars 2021 : Carc. 2 – H351
Salicylate d'hexyle CAS 6259-76-3	Skin. Sens. 1 – H317 Repr. 2 – H361d	Proposition envoyée à l'ECHA en août 2020 Passage au CER prévu en 2022
Sodium 3-(allyloxy)-2-hydroxypropanesulphonate (HAPS) CAS : 52556-42-0	Eye Dam. 1 – H318 Repr. 1B – H360F	Proposition envoyée à l'ECHA en décembre 2020 Passage au CER prévu en 2022

⁸ ATP (adaptation au progrès technique) : Règlement modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le Règlement CLP

Avis de l'Anses**Saisine « 2017-SA-0131 ; 2019-SA-0219 ; 2019-SA-0013 ; 2020-SA-0091 ; 2020-SA-0089 ; 2020-SA-0090 ; 2020-Reach-0183 ; 2021-Reach-0009 ; 2021-Reach-0007 »**

Nom de la substance	Classification proposée	Etat d'avancement
<i>tert</i> -butyl ethylhexaneperoxoate (TBPEH) CAS : 3006-82-4	2- Skin. Sens. 1B – H317 Repr. 1B – H360FD	Proposition envoyée à l'ECHA en juillet 2021
Chlorure de vinylidène CAS : 75-35-4	Acute Tox 3 – H301 Acute Tox 1 – H330 Muta. 2 – H341 Carc. 1B – H350 STOT-RE 1 (liver, kidney, respiratory tract) – H372 Aquatic Chronic 3 – H412	Proposition envoyée à l'ECHA en novembre 2021
Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol (HPMA) CAS : 27813-02-1	Eye Irrit 2 – H319 Skin Sens 1 – H317 Resp Sens 1 – H334 STOT SE 3 – H335	Proposition envoyée à l'ECHA en décembre 2021
2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) CAS : 868-77-9	Resp. Sens. 1 – H334 STOT SE 3 – H335	Proposition envoyée à l'ECHA en janvier 2022
Protoxyde d'azote CAS 10024-97-2	Repr. 1B – H360fD STOT RE 1 – H372 (système nerveux) STOT SE 3 – H336 Ozone 1 – H420	Proposition envoyée à l'ECHA en janvier 2022

Par ailleurs, en 2021, l'ANSES a également commenté 22 propositions de classification de substances régies par le règlement REACH.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Classification, règlement CLP, sels de lithium, 3,3'-Dimethylbiphenyl-4,4'-diyl diisocyanate (TODI), acétophénone azine, salicylate d'hexyle, protoxyde d'azote, 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol (HPMA), Chlorure de vinylidène, tert-butyl 2-ethylhexaneperoxoate (TBPEH), Sodium 3-(allyloxy)-2-hydroxypropanesulphonate (HAPS).

Classification, CLP regulation, lithium salts, 3,3'-Dimethylbiphenyl-4,4'-diyl diisocyanate (TODI), 1-phenylethan-1-one (1-phenylethylidene)hydrazine, hexyl salicylate, dinitrogen oxide, 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), Methacrylic acid, monoester with propane-1,2-diol (HPMA), vinylidene chloride, tert-butyl 2-ethylhexaneperoxoate (TBPEH), Sodium 3-(allyloxy)-2-hydroxypropanesulphonate (HAPS).