

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Caractérisation des dangers et des expositions du 4-chloro-3- méthylphénol ou p-chlorocrésol

Avis de l'Anses

Rapports d'expertise collective

Décembre 2015

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Caractérisation des dangers et des expositions du 4-chloro-3- méthylphénol ou p-chlorocrésol

Avis de l'Anses

Rapports d'expertise collective

Décembre 2015

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 décembre 2015

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

relatif à la caractérisation des dangers et des expositions du
4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol (n° CAS 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 2-(2-méthoxyéthoxy)ethanol) (n° CAS 11-77-3), 4-*tert*-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)

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

L'Agence a été saisie le 9 juin 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) afin d'effectuer une évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 2 (R2) (selon la directive 67/548/CE)¹ et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France.

Cette expertise visait la population générale, incluant les populations vulnérables, et les personnes en milieu de travail manipulant des produits de consommation dits «grand public» du fait de leur activité professionnelle (hors fabrication, transformation, distribution et élimination). Une liste d'une trentaine de substances chimiques reprotoxiques de catégorie 2 (selon le Règlement (CE) No 1272/2008 dit CLP)² et/ou PE susceptibles d'être présentes dans des mélanges et/ou articles mis sur le marché à destination du public a été annexé à la saisine. Cette liste incluait des dérivés phénoliques, des éthers de glycol, le toluène, le n-hexane ainsi que des bisphénols, phtalates, perfluorés, polybromés, etc...

¹ Directive n° 67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

² Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Ce règlement se substitue à partir de 2015 à la directive susmentionnée et à la directive 1999/45/CE.

Une première liste de 12 substances susceptibles d'être retrouvées dans des mélanges à usage grand public (vernis, colles, peintures, etc.) a été évaluée par l'Anses. Parmi ces substances, le chloroacétamide (n° CAS 79-07-2), ayant entre temps, fait l'objet d'une interdiction par voie réglementaire pour les usages entrant dans le champ de la saisine, a été écarté de la liste des substances soumises à l'expertise de l'Agence.

S'agissant de cinq d'entre elles, l'Agence a publié en mai 2014 un rapport d'expertise collective relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'o-phénylphénol (OPP), de toluène, de n-hexane, de chlorure de *cis*-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia adamantane (*cis*-CTAC) et de méthyl-*tert*-butyléther (MTBE) dans les produits de consommation. Le rapport comporte, outre les conclusions sur l'évaluation des risques substance par substance, des fiches complètes sur les expositions (usages, filières, estimation des expositions) et les dangers. Dans les cas jugés pertinents par les experts, les risques pour les professionnels amenés à utiliser ces produits en milieu de travail ont également été évalués, comme prévu dans la saisine de la DGS.

Le présent avis présente les résultats de l'expertise portant sur les six substances restantes de la liste : 4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol (n° CAS 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3), 4-*tert*-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5).

Le tableau 1 présente les réglementations applicables à ces substances.

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Tableau 1 : Cadre réglementaire et classification PE appliqués aux six substances chimiques

Substance	N°CAS	REACH - règlement (CE) n° 1907/2006	CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR	Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012	Réglementation MCDA	Autres réglementations ³	Classement PE
4-chloro-3-méthylphénol ou <i>p</i> -chlorocrésol	59-50-7		Acute tox.4 H302 Acute tox.4 H312 Skin Sens1, H317 Eye Dam.1 H318 Aquatic Acute 1. H400 (CLP00) ⁶	<i>p</i> -chlorocrésol doit faire l'objet d'une évaluation pour : TP 1 : Produits biocides destinés à l'hygiène humaine TP 2 : Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux TP 3 : Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire TP 6 : Protection des produits pendant le stockage TP 9 : Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés TP 13 : Produits de protection des fluides de travail ou de coupe	<u>Non concerné</u>	<u>Règlement (CE) n° 68/2004 relatif aux détergents</u> : En tant qu'agent conservateur, le chlorocrésol doit être inscrit sur l'étiquetage quelle que soit sa concentration. <u>Règlement (CE) n° 1107/2009 relatif aux produits phytopharmaceutiques</u> : chlorocrésol non inclus comme substance active, donc tout produit phytopharmaceutique contenant du <i>p</i> -chlorocrésol doit être retiré du marché	PE2 (BKH, 2002 et DHI, 2007)
4-tert-octylphénol	140-66-9	Substance SVHC ⁴ RMOA ⁵ Substance dans les articles	Skin Irrit 2. H315 Eye Dam 1. H318 Aquatic Acute 1 H400 Aquatic Chronic 1	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	<u>Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires</u>	<u>Règlement (CE) n° 689/2008 concernant les exportations et importations de</u>	PE1 (BKH ⁸ , 2002 et DHI ⁹ , 2007)

³ Revue de la réglementation à l'exclusion des réglementations liées aux matériaux destinés aux produits de santé, et dispositifs médicaux ainsi qu'aux médicaments à usages humain et vétérinaire.

⁴ Substance of very high concern (substances extrêmement préoccupantes)

⁵ Risk Management Option Analysis

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substance	N°CAS	REACH - règlement (CE) n° 1907/2006	CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR	Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012	Réglementation MCDA	Autres réglementations ³	Classement PE
			H410 Limite de concentration spécifique : M = 10 (ATP01) ⁶			produits chimiques dangereux, dit règlement « PIC ⁷ » : substance soumise à la procédure de notification d'exportation	
4-nitrophénol	100-02-7	Substance enregistrée	Acute Tox. 4 H302 Acute Tox. 4 H312 Acute Tox. 4 H332 STOT RE 2 H373 ** (CLP00)	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires		PE2 (DHI)
2-(méthoxyéthoxy)éthanol ou DEGME	111-77-3	Annexe XVII : 0,1% _w DEGME dans les peintures, décapants, agents de nettoyage, émulsions auto-lustrantes et produits d'étanchéité pour planchers.	Repr.2 (susceptible de nuire au fœtus) (CLP00)	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires	VLEP (8h) = 5,1mg.m ⁻³	NC
4-tert-butylphénol	98-54-4	Substance enregistrée	Skin Irrit.2 H315 Eye Dam.1 H318	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	Peut être utilisé comme monomère ou autre	Arrêté du 18 Décembre 2012 =	PE2 (BKH, 2002 et DHI,

⁸ BKH : Rapports européens commandités par la Commission européenne dans le cadre de l'étude des composés PE

⁹ DHI : Rapports européens commandités par la Commission européenne dans le cadre de l'étude des composés PE

⁶ La substance n'a pas de classification harmonisée concernant le caractère CMR, ce qui peut signifier : soit que ces effets n'ont pas été étudiés, soient que les données étaient indisponibles pour classer la substance CMR, soit que les données étaient suffisantes et ont conclu que la substance n'était pas CMR

⁷ PIC : Prior informed consent (consentement préalable informé)

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substance	N°CAS	REACH - règlement (CE) n° 1907/2006	CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR	Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012	Réglementation MCDA	Autres réglementations ³	Classement PE
		PACT List = RMOA et Evaluation des dangers	Repr.2 H361f (ATP06)		substance de départ ou macromolécule obtenue par fermentation microbienne. Limite de migration spécifique = 0,05mg.kg-1 de denrée alimentaire.	Interdit comme substance parfumante, allergisante dans les jouets :	2007
4-nonylphénol	104-40-5	Le 4-nonylphénol linéaire, le 4-nonylphénol ramifié, les nonylphénols (NPs) ainsi que les éthoxylates de nonylphénol (NPEs) sont inscrits sur la liste candidate des substances soumises à autorisation	Pas de classification harmonisée	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	<u>Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires</u>	<u>Règlement (CE) n° 689/2008</u> : substance soumise à la procédure de notification d'exportation	PE1 selon le DHI ¹⁰

¹⁰ A noter que les mélanges de nonylphénols (n°CAS : 25154-52-3) et le 4-nonylphénol ramifié (n°CAS : 84852-15-3) sont également classés PE1 (BKH, 2000) et toxique pour la reproduction de catégorie 2 selon l'annexe VI du règlement CLP.

Certaines de ces 6 substances font l'objet de réglementations sectorielles (cf. tableau 1) et sont enregistrées au titre du règlement n° 1907/2006¹¹ (REACH).

- Le DEGME est inscrit à l'annexe XVII du règlement REACH concernant une restriction de mise sur le marché en tant que substance ou comme constituant de mélanges à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en masse dans les peintures, les décapants peintures, les agents de nettoyage, les émulsions auto-lustrantes et les produits d'étanchéité pour plancher destinés à la vente au public.
- L'utilisation des nonylphénols et des éthoxylates de nonylphénols a fait l'objet de mesures restrictives dès 2005 (inscription en annexe I de la directive 2003/53/CE¹² puis en annexe XVII du règlement REACH), limitant leur concentration à 0,1 % en masse pour les utilisations dans les nettoyants industriels et domestiques, le traitement des textiles et du cuir, l'industrie du papier et carton, les cosmétiques et autres produits d'hygiène, les formulants ou co-formulants de phytosanitaires et biocides, les émulsifiants de produits agricoles, les produits pour l'usinage des métaux. La saisine concerne exclusivement le 4-nonylphénol linéaire, et la restriction détaillée ci-dessus s'applique aux mélanges de nonylphénols (dont le 4-nonylphénol linéaire peut faire partie) et aux nonylphénols ramifiés.
- Par ailleurs, le 4-*tert*-octylphénol et les nonylphénols ramifiés, linéaires, ainsi que les éthoxylates ont été inscrits sur la liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation de mise sur le marché respectivement depuis le 19/12/2011 et le 20/06/2013.

La caractérisation des expositions réalisée par l'Agence dans le présent avis porte sur les expositions à des produits commercialisés destinés au grand public, selon l'approche décrite dans le rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014). Elle exclut les expositions *via* l'alimentation ou liées à une exposition à ces six substances du fait de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques, de médicaments à usages humain ou vétérinaire, de produits cosmétiques ou de dispositifs médicaux. Les substances utilisées dans les produits cosmétiques font l'objet de travaux de l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), et aucun produit phytopharmaceutique utilisé en France n'est concerné par les substances initialement incluses dans la liste de la saisine de la DGS.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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) ».

Le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE), rattaché au Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) a été mobilisé par l'Anses pour répondre à cette saisine.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 31 décembre 2014 et septembre 2015. Les rapports produits par le groupe de travail tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Les travaux des experts ont conduit à l'élaboration des documents suivants :

¹¹ Règlement N° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

¹² Directive 2003/53/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2003 portant vingt-sixième modification de la directive 76/769/CEE du Conseil concernant la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses (nonyl- phénol, éthoxylate de nonylphénol et ciment)

Pour chaque substance :

- Un rapport sur la caractérisation des dangers aux substances PE et/ou reprotoxiques 2 qui inclut le profil toxicologique des substances, jusqu'à la sélection des doses critiques à considérer pour une éventuelle ERS.
- Un rapport sur les filières, usages et exposition qui présente les données d'exposition à ces substances : les propriétés physico-chimiques, la réglementation applicable, les résultats de l'enquête de filières, de l'extraction des bases de données et de la revue bibliographique ayant servi à identifier les produits de consommation contenant ces substances et les données de composition associées ainsi que les données de contamination environnementale (air intérieur, air extérieur et poussières sédimentées).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ METHODOLOGIE DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Concernant la caractérisation des dangers, l'analyse des études scientifiques disponibles portant sur les effets des six substances, en particulier sur les effets reprotoxiques et perturbateurs endocriniens, a permis d'identifier des effets critiques jugés pertinents pour la conduite éventuelle d'une évaluation des risques pour la santé (ERS) pour ces 6 substances (analyse bibliographiques jusqu'en 2014).

Concernant la caractérisation des expositions et de l'approche par «usages», une enquête de filières a été réalisée auprès de 37 000 industriels français entre août 2010 et mai 2011 afin d'identifier les produits sur le marché contenant ces substances. Cette enquête a été complétée par une recherche bibliographique et l'extraction de bases de données renseignant la composition de produits de consommation telles que la Banque nationale des produits et compositions (BNPC)¹³ gérée par les centres antipoison (CAP), et les banques de données Sepia¹⁴ de l'INRS et Simmbad¹⁵ du ministère en charge de l'environnement ; ou des mesures d'exposition aux substances chimiques pour des activités professionnelles (base de données Colchic). Ces recherches ont été réalisées sur la période 2000 – 2012. Pour rappel, dans le cadre de ces travaux, les expositions ont été évaluées pour la population générale (incluant les populations vulnérables, femmes enceintes, enfants) et, lorsque cela a été jugé pertinent, les professionnels manipulant des produits de consommation, dits «grand public» (hors fabrication, transformation, distribution et élimination). En complément, les données de contamination dans l'air et les poussières sédimentés ont été recherchées à partir d'une revue de la littérature sur la période 2000-2014.

¹³La BNPC rassemble les informations validées utiles aux médecins des centres antipoison dans l'exercice de leurs activités de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique, d'information et d'expertise toxicologique, de toxicovigilance, de prévention des intoxications.

¹⁴ La base de données Sepia répertorie les mélanges chimiques très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, à déclaration obligatoire, mises sur le marché français ainsi que les mélanges transmis suite à une demande de l'INRS ou, dans une moindre mesure, les renseignements transmis spontanément par les industriels.

¹⁵ La base de données Simmbad accessible au grand public répertorie les produits biocides qui ont été déclarés par les industriels auprès du ministère de l'environnement et dont la déclaration a été acceptée.

■ RESULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

CARACTERISATION DES DANGERS ET DES USAGES

Les dangers pris en compte par les experts portent **sur les effets liés à la reproduction et au développement**. Les dangers retenus suite à une exposition de modèles expérimentaux animaux à ces molécules et qui ont servi à caractériser les effets chez l'Homme sont synthétisés ci-dessous (cf. annexe1).

4-chloro-3-méthylphénol (*p*-chlorocrésol) (n° cas 59-50-7)

Caractérisation des dangers : Les données *in vivo* sont essentiellement issues des rapports industriels non publiés de Bayer (1988, 1991). Une étude sub-chronique par voie cutanée [13 semaines, 6h/j et 5 j/semaine à 0, 20, 100, et 500 mg/kg pc/j (Bayer 1991a)] n'a pas montré d'effets chez des rats Wistar. Le NOAEL¹⁶ pour l'exposition par contact cutané fut établi par les auteurs à 500 mg/kg/j. Une étude sur le développement a été réalisée chez des rates exposées par voie orale à 0, 30, 100, et 300 mg/kg de pc /j entre les jours 6 et 15 de gestation. Une toxicité maternelle est observée à 100 mg/kg/j. L'exposition *in utero* à la dose de 300 mg/kg/j, montre une toxicité sur le fœtus se traduisant par une baisse du poids fœtal et une augmentation de malformation au niveau oculaire (microphthalmie et anophthalmie). Un NOAEL a été établi par les auteurs à 30 mg/kg/j.

Identification des usages : Du fait de ses propriétés biocides, le *p*-chlorocrésol est utilisé en tant qu'agent conservateur et agent désinfectant dans des produits grand public et dans des produits et matériaux professionnels. Les données de concentration disponibles dans les produits concernent principalement les nettoyants et désinfectants. Chez l'Homme, des données relatives à des observations sur d'éventuels effets de sensibilisation et d'irritation de la substance après contact cutané, du fait de l'utilisation de la substance comme conservateur dans les préparations cosmétiques permettent de conclure à l'absence d'effets pour les concentrations utilisées (1 à 5%).

Conclusion : Les études disponibles sont jugées de très bonne qualité et peuvent être retenues pour une ERS. Sur la base de ces données, les experts retiennent un NOAEL maternel de 30 mg/kg pc/j, basé sur l'absence d'effets chez des rates gravides Wistar (Bayer 1991b). La réalisation par l'agence d'une ERS liée à la présence du chlorocrésol dans les produits de consommation n'apparaît pas pertinente du fait de l'utilisation de la substance comme conservateur dans les préparations cosmétiques (concentrations utilisées 1 à 5%) où aucun effet toxique n'est observé.

4-tert-octylphénol (n° cas 140-66-9)

Caractérisation des dangers : Huit études ont été recensées, dont 4 études sur la reprotoxicité et 4 études sur le développement, toutes chez le rat. Les NOAEL se situent entre 100 et 400 mg/kg/j. La plupart des études n'ont pas été conduites selon un protocole standardisé et ont été réalisées à des doses de 4-tert-octylphénol (4tOP) relativement fortes. De ce fait, les effets observés sont hétérogènes et parfois contradictoires. Les effets sur la reproduction et le développement chez les rats mâles montrent principalement une diminution du poids brut des organes reproducteurs et des paramètres spermatiques (NOAEL = 150 mg/kg pc/j, voie orale chez le rat adulte), des atteintes histologiques au niveau du testicule avec une réduction de la taille des tubes séminifères, une

¹⁶ NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose maximale sans effet néfaste observé)

désorganisation des cellules de la spermatogénèse (LOAEL = 571 mg/kg/j, par voie sous-cutanée, chez les rats prépubères de 4 semaines), une diminution du nombre de spermatozoïdes et une augmentation significative des anomalies de la tête et du flagelle des spermatozoïdes (LOAEL = 66 mg/kg/j, voie sous-cutanée, chez les rats âgés de 8 semaines). Chez les femelles, est observée une diminution du nombre de cycles ovariens de 4 à 5 jours, une augmentation de la durée du dioestrus (NOEL = 100 mg/kg/j, voie orale, chez les rates âgées de 25 jours), des troubles du cycle œstral, l'apparition d'un œstrus persistant (NOAEL = 25 mg/kg/j, voie sous-cutanée, chez les rates âgées de 11 semaines), une baisse statistiquement significative du poids (relatif et absolu) de l'utérus chez les rates femelles [NOAEL = 2000 ppm (soit de 111 à 369 mg/kg/j, chez les rates âgées de 6-17 semaines), voie orale], une diminution des performances sexuelles, une baisse de la fertilité chez les mâles, une diminution du taux d'implantation. Sont observés également des effets sur le développement : une augmentation de la mortalité pré et postnatale, une diminution de la taille des portées (NOAEL = 250 mg/kg/j, voie orale), une augmentation statistiquement significative de l'incidence de pertes post-implantatoires par portée (NOAEL = 15,6 mg/kg/j, voie orale, chez les rates âgées de 12-15 semaines).

Identification des usages : Le 4tOP n'entre pas directement dans la formulation de produits finis. Il est utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de résines phénoliques et d'éthoxylates d'octylphénol (OPEs), aux utilisations industrielles diverses.

Il n'est pas exclu que du 4tOP libre n'ayant pas été polymérisé soit libéré au cours de l'utilisation des produits fabriqués à partir des résines (colles, peintures, vernis, matières plastiques). Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles.

Conclusion : La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-*tert*-octylphénol dans des produits de consommation n'apparaît pas possible du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés. Cependant, les études identifiées et retenues par les experts autant pour ce qui concerne le développement que la reprotoxicité sont jugées de bonne qualité pour une ERS.

4-nitrophénol (n° cas 100-02-7)

Caractérisation des dangers : Huit études ont été recensées dont 5 études sur le développement (2 *in utero* et 3 périnatales) dont 4 études chez le rat et une *in utero* chez la souris. A des niveaux d'exposition relativement élevés, aucun effet n'est observé sur la reproduction et le développement chez l'animal, et ce même en approchant les valeurs létales (cas des souris traitées à 400 mg/kg/j, alors que la DL₅₀ déterminée pour cette espèce est de l'ordre de 625,7 mg/kg). Une exposition *in utero* montre des effets sur la viabilité des petits et leur poids corporel ; les mères ayant été exposées par voie orale à des doses comprises entre 300 et 400 mg/kg/j. A noter que cette substance a fait l'objet d'une étude sur deux générations et d'études de toxicité chroniques, considérées par la réglementation comme suffisantes pour étudier la fertilité. Par contre, ces études sur le développement ont été réalisées selon des protocoles non standardisés (une seule dose, temps d'exposition court ...) et ne peuvent être considérées comme suffisantes pour identifier un risque pour le développement.

Identification des usages : Les données de la bibliographie indiquent que le 4-nitrophénol est utilisé pour la fabrication de produits tels que les colorants azoïques aux utilisations industrielles diverses (teinturerie, cuir, peintures et vernis, papier, encres...), les matières plastiques, certains composants utilisés dans l'industrie de la photographie et certains produits pharmaceutiques, biocides et phytopharmaceutiques.

Pour toutes ces utilisations, le 4-nitrophénol est utilisé comme intermédiaire et n'entre donc pas directement dans la formulation du produit fini bien que le 4-nitrophénol puisse être retrouvé en

faibles quantités dans les mélanges et articles concernés. Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles. Les seules données de concentration disponibles sont issues de la BNPC¹⁷ et concernent des produits phytopharmaceutiques, dont l'évaluation n'entre pas dans le champ de la saisine.

Conclusion : Une ERS liée à la présence du 4-nitrophénol dans des produits de consommation n'est pas pertinente du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés grand public. De plus, les données de toxicité existantes semblent indiquer une sensibilité plus grande des animaux jeunes et prépubères quant aux effets de perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

DEGME (ou 2-(méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3)

Caractérisation des dangers : Les données toxicologiques chez l'animal portant sur la fertilité chez le mâle montrent, d'une manière générale, une absence d'effet ou des effets à des doses d'exposition élevées supérieures à 1000 mg/kg/j par voie orale. Quatre études sur le développement ont été identifiées entre 1983 et 2009 chez le rat et le lapin. Les effets sur le développement montrent principalement la présence de malformations cardiovasculaires (NOAEL : 720 mg/kg/j par voie orale), une diminution du poids de la portée et des retards d'ossification (NOAEL : 250 mg/kg/j par voie sous-cutanée), en particulier de l'os hyoïde (NOAEL : 50 mg/kg/j par voie cutanée).

Identification des usages : Le DEGME est utilisé comme solvant et entre dans la composition de produits tels que les peintures et leurs décapants, les produits phytosanitaires, les produits d'entretien et de finition du bois, les produits de nettoyage à usages domestique et industriel et les produits d'entretien mécanique. Le DEGME est également utilisé dans l'industrie des textiles et du cuir et entre dans la composition des encres. Le DEGME est également employé dans les produits biocides, les cosmétiques, les produits dérouillant, les produits pour le bâtiment, pour la céramique, la verrerie et les émaux et comme matière première dans la synthèse de plastifiants. Il serait enfin utilisé dans l'industrie électronique pour la fabrication de circuits imprimés. Parmi les usages identifiés, les données de concentration disponibles dans les produits concernent les produits nettoyants de surface, les produits lave – glace automobiles, les détachants textiles, les cires pour chaussures, les vernis et les produits d'entretien et de finition du bois. La présence de DEGME dans ces articles et préparations fait l'objet d'une restriction européenne.

Conclusion : Les données permettant de mener une ERS ne sont disponibles que pour les usages (cf. tableau 1) pour lesquels le DEGME est déjà réglementé et restreint à 0,1% massique en composition.

L'étude de Scortichini et coll. (1986) a été retenue comme étude de qualité avec un NOAEL identifié par les auteurs à 50 mg/kg/j par voie sous-cutanée. L'effet identifié pour une éventuelle ERS est un retard d'ossification, apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossification de l'os hyoïde. Cependant, la pertinence de conduire une ERS est faible pour les usages déjà réglementés.

4-tert-butylphénol (n° CAS 98-54-4)

Caractérisation des dangers : Concernant la fertilité, une étude de type OCDE 416 - étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, réalisée chez le rat aux doses de 70, 200 et 600 mg/kg pc/j par voie orale a montré des effets systémiques chez les animaux parents et des effets sur la reproduction à partir de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL de 70 mg/kg pc/j pour la reprotoxicité a été déterminé sur la base des effets ovariens et de l'atrophie vaginale observée à partir de 200

¹⁷ Base nationale des produits et compositions.

mg/kg pc/j. A noter que chez le rat l'administration par voie orale de 4-tertbutylphénol à une dose de 200 mg/Kg pc/j montre des effets reprotoxiques mais également des effets systémiques. Une seule étude de type OCDE 422, réalisée par voie orale chez le rat Sprague Dawley (exposition de 4 semaines, chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4^{émé} jour de lactation) n'a pas montré d'effet reprotoxique chez les parents ou la descendance jusqu'à la dose de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL de 60 mg/kg pc/j pour la toxicité systémique a été déterminé sur la base des effets observés à 200 mg/kg pc/j chez les mâles et les femelles (dyspnée chez les femelles et modifications des paramètres hématologiques chez les mâles).

Identification des usages : Le 4-*tert*-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates dont les applications industrielles sont diverses. Il n'est pas exclu que de faibles concentrations de 4-*tert*-butylphénol libre puissent se retrouver dans les produits ainsi fabriqués. Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles. Les seuls produits destinés au grand public pour lesquels des données de concentration en 4-*tert*-butylphénol ont été identifiées sont un siccatif pour peintures à l'huile (utilisation marginale) et une colle (bois, caoutchouc, plastiques, cuir, liège, moquettes, métaux). Ce dernier usage apparaît comme l'utilisation prédominante du 4-*tert*-butylphénol telle que recensée dans la base de données Sepia et la bibliographie.

Conclusion : Le 4-*tert*-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates. Parmi les usages identifiés, des données de composition sont disponibles pour seulement les colles et les textiles. Pour l'usage colle, il existe une évaluation européenne (2008) qui conclut en l'absence de risque pour les usages domestiques. Pour l'usage textile, des travaux sont en cours à l'Agence en réponse à la saisine n°2014-SA-0237.

La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-*tert*-butylphénol dans des produits de consommation n'apparaît pas possible du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés grand public.

Selon les données rapportées par l'ECHA¹⁸ (2011), une étude reprotoxique de «screening» (Japan, MHW, 1996) mentionne une absence de toxicité à la dose maximale (NOAEL : 200 mg/kg/j). Une étude sur le développement (Clubb and Jardine 2006) mentionne un NOAEL de 70 mg/kg/j sur la base d'une diminution du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la portée ainsi que du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1. Les deux études sont jugées de bonne qualité. Néanmoins, seule l'étude sur le développement peut être retenue pour une ERS car l'ECHA ne recommande pas d'utiliser les études de screening ne montrant pas de toxicité.

4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)

Caractérisation des dangers : Huit études ont été identifiées entre 2000 et 2014 dont 6 sur le développement et 2 sur la reproduction chez différentes espèces de rats exposés en prénatal et/ou postnatal ou sur plusieurs générations.

Des études réalisées chez des rats exposés en péri-, postnatal ou sur plusieurs générations par voie orale à au moins 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ont mis en évidence des effets chez la femelle (tels qu'une ouverture vaginale précoce, modification de la durée du cycle œstral, diminution du poids absolu et relatif des ovaires sans atteinte histologique associée, diminution de la LH sérique). Ces études ont également mis en évidence des modifications histologiques de la glande mammaire à des doses plus faibles (10 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Chez différentes espèces de rats exposés en pré et/ou postnatal ou sur plusieurs générations, des études ont décrit des effets sur l'appareil reproducteur mâle à

¹⁸ European chemicals agency / Agence européenne des produits chimiques.

partir de $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ tels qu'une diminution du poids des testicules, de l'épididyme et de la prostate (poids absolu et/ou relatif), des altérations de la spermatogénèse avec un retentissement sur la production spermatique, une descente testiculaire précoce et une diminution de la testostérone sérique et des lésions de la prostate.

Identification des usages : Aucune information relative à l'emploi du 4-nonylphénol linéaire sous forme isolée n'est disponible dans la bibliographie. Les données disponibles indiquent que cet isomère entre dans la composition des mélanges de nonylphénols à chaînes linéaires (*a priori* moins utilisés que les mélanges ramifiés en industrie). Ces mélanges, désignés sous le terme générique de «nonylphénols » ne sont pas incorporés directement dans les formulations. Ils sont utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de éthoxylates de nonylphénol (NPEs), de résines formo-phénoliques, de résines époxy et de phosphite de tris(nonylphényle) (TNPP), aux utilisations industrielles diverses.

Dans les produits fabriqués à partir des résines et du TNPP (colles, peintures, vernis, matières plastiques), il n'est pas exclu que du nonylphénol libre n'ayant pas réagi (et par conséquent du 4-NP linéaire) soit libéré au cours de leur utilisation. Cependant, les données relatives aux concentrations en 4-NP résiduel ne sont pas disponibles.

Concernant les produits synthétisés à partir de NPEs, ceux-ci peuvent également contenir de faibles quantités de nonylphénols n'ayant pas été polymérisés. Cependant, l'utilisation des nonylphénols et des NPEs est déjà très réglementée au niveau européen et a fait l'objet de mesures restrictives depuis 2005 (cf. tableau 1), limitant leur concentration à 0,1 % pour différentes utilisations. Par ailleurs, la recherche bibliographique, l'enquête de filières et l'extraction des bases de données n'ont pas permis d'identifier de produits synthétisés à partir de NPEs non couverts par cette restriction¹⁹ (cf. contexte réglementaire), à l'exception des textiles (produits finis) dans lesquels des concentrations en NPEs ont été quantifiées. Des mesures de gestion permettant de couvrir cette voie d'exposition sont d'ores et déjà mises en œuvre, par l'intermédiaire d'un dossier de restriction dans le cadre de la réglementation REACH des nonylphénols et des NPEs dans les textiles.

Conclusion : Le manque d'informations relatives à l'emploi du 4-nonylphénol linéaire sous forme isolée et les niveaux de concentrations dans les produits synthétisés non disponibles, conduisent à ne pas réaliser d'ERS pour ces produits dans le cadre de la présente saisine.

Trois études de bonne qualité peuvent être retenues pour conduire une ERS. Deux portent sur le développement (Moon et coll., 2007 ; Woo et coll., 2007) fondées respectivement sur le développement des glandes mammaires et l'augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde chez les mâles et une faible augmentation de la LH sérique chez les femelles. La troisième étude porte sur les effets reprotoxiques (Nagao et coll., 2001) et montre une diminution de la LH sérique et sur une ouverture vaginale précoce chez le rat de la génération F1. Ces études ont été retenues pour établir des VTR sur le développement et l'effet reprotoxique à l'Agence.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence au vu de l'analyse et des conclusions du Comité d'experts spécialisés «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » relatives à la caractérisation des dangers et des expositions associée aux six substances, conclut comme suit :

¹⁹ Les travaux ont permis d'identifier des usages couverts par la restriction : nettoyants industriels et domestiques, traitement des textiles et du cuir, industrie du papier et carton, cosmétiques et autres produits d'hygiène, formulants ou coformulants de pesticides et biocides, émulsifiants de produits agricoles, produits pour l'usinage des métaux.

4-chloro-3-méthylphénol (p-chlorocrésol) (n° CAS 59-50-7) : cette substance est en évaluation dans le cadre de la réglementation biocide. Par conséquent, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS liée à la présence du chlorocrésol dans les produits de consommation.

4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9): Les seules données de concentration disponibles sont issues de la BNPC et concernent des produits cosmétiques, dont l'évaluation n'entre pas dans le champ de la saisine, et une colle pour laquelle il est uniquement fait mention d'octylphénol, sans précision supplémentaire sur l'isomère employé. De plus, le 4tOP a été inscrit sur la liste des substances candidate à l'annexe XIV du règlement REACH. Ce dispositif vise à ce que chaque utilisation de certaines substances parmi les plus préoccupantes pour la santé et l'environnement soit soumise à une autorisation afin de permettre son contrôle strict. A terme, une fois qu'une substance est incluse à l'annexe XIV, elle ne peut plus être fabriquée/importée/utilisée sans autorisation de la Commission européenne. Aucune ERS liée à la présence du 4-tert-octylphénol dans les produits de consommation ne sera conduite.

4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7) : La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-nitrophénol dans des produits de consommation n'apparaît pas pertinente du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés grand public.

DEGME (n° CAS 111-77-3) : Les données permettant de mener une ERS ne sont disponibles que pour les usages (cf. tableau 1) pour lesquels le DEGME est déjà réglementé et restreint à 0,1% massique en composition, aussi, pour ces usages, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS. En revanche, si des données nouvelles permettant de quantifier les expositions à des usages non concernés par la restriction sont identifiées, l'Agence considèrera alors l'éventualité de réaliser une ERS pour les expositions grand public et les usages professionnels concernés.

4-tert-butylphénol (n° CAS 98-54-4) : Le 4-tert-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates. Parmi les usages identifiés, des données de composition sont disponibles pour seulement les colles et les textiles. Pour l'usage colle, il existe une évaluation de risque européenne (2008), qui conclut en l'absence de risque pour le consommateur. Pour l'usage textile, des travaux sont en cours à l'Agence en réponse à la saisine n°2014-SA-0237.

4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5) : Le 4-nonylphénol entre dans la composition des mélanges de nonylphénols pour lesquels une restriction d'usage à 0,1% massique appliquée depuis 2005, dans des articles grand public (nettoyants industriels et domestiques, traitement des textiles et du cuir, industrie du papier et carton, cosmétiques et autres produits d'hygiène, formulants ou coformulants de pesticides et biocides, émulsifiants de produits agricoles, produits pour l'usinage des métaux). Cette substance est inscrite également au Corap en 2014. Un nouveau dossier de restriction concernant la mise sur le marché de textiles contenant des nonylphénols ou des éthoxylates de nonylphénol est en cours). Pour les autres usages du 4-nonylphénol identifiés non concernés par la réglementation REACH (colles, peintures, vernis, matières plastiques), les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier les expositions des consommateurs (absence de données de composition). L'Agence ne conduira pas d'ERS en lien avec une exposition dans des produits de consommation, du fait de l'absence de données permettant de quantifier ces expositions.

De plus, les nonylphénols ont été inscrits sur la liste des substances à inclure à l'annexe XIV pour les procédures d'autorisation. Ce dispositif vise à ce que chaque utilisation de certaines substances parmi les plus préoccupantes pour la santé et l'environnement soit soumise à une autorisation afin de permettre son contrôle strict. A terme, une fois qu'une substance est incluse à l'annexe XIV, elle ne peut plus être fabriquée/importée/utilisée sans autorisation de la commission européenne. Compte tenu de ces éléments, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS pour ces produits.

A noter que cette substance est mesurée dans l'Etude de l'Alimentation Totale infantile (EATi) en cours de réalisation et fera donc l'objet d'une ERS dans les aliments.

Au total, les publications et autres sources d'informations disponibles ne rapportent pas de données suffisantes, sur les dangers ou/et les expositions pour les usages considérés dans la présente expertise, pour conduire une évaluation quantitative des risques sanitaires (ERS) pour les six substances.

De plus, trois substances, le 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), le DEGME (n° CAS 111-77-3) et le 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5), font déjà l'objet d'un encadrement réglementaire au niveau européen, ce qui conduit *de facto* à limiter, voire à exclure, l'exposition des consommateurs. Dans ces conditions, l'Agence considère qu'il n'est pas pertinent de conduire une ERS pour ces trois substances.

Par ailleurs, l'Agence prend acte du fait qu'en l'état actuel des discussions au niveau européen sur les critères de perturbation endocrinienne, les experts ne peuvent pas se prononcer sur le caractère perturbateur endocrinien des 6 substances investiguées. Lorsque les critères de perturbation endocrinienne auront été précisés dans la réglementation européenne, les données relatives à ces substances pourront être ré-analysées et une conclusion quant au caractère perturbateur endocrinien éventuel de ces substances pourra être proposée.

Une demande de classification pour la toxicité sur la reproduction et le développement pourra être proposée pour 3 de ces substances dès lors que de nouvelles données permettant de confirmer un effet éventuel sur la reproduction et le développement auront pu être recueillis (par exemple : 4-*tert*-octylphénol, 4-nitrophénol et 4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol). Il convient dans ces conditions de procéder à une veille bibliographique pour les composés de la famille des phénols.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

4-méthyl-3-chlorophénol ou chlorocrésol (n° cas 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 3-méthoxy éthoxy éthanol) (n° CAS 11-77-3), 4-ter-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5), effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence.

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2014) Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, Maisons-Alfort.

Bian, Q.; Qian, J.; Xu, L.; Chen, J.; Song, L.; Wang, X. The toxic effects of 4-tert-octylphenol on the reproductive system of male rats. *Food and Chemical Toxicology* 2006, 44[8]; 1355-1361.

Blake, C. A. and Boockfor, F. R.: Chronic administration of the environmental pollutant 4-Tertoctylphenol to adult male rats interferes with the secretion of luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, prolactin, and testosterone. *Biology of Reproduction* 1997, 57[2]; 255-266.

Harazono, A. and Ema, M: Effects of 4-tert-octylphenol on initiation and maintenance of pregnancy following oral administration during early pregnancy in rats. *Toxicology Letters* 2001, 119[1]; 79-84.

Kim SK, Lee HJ, Yang H, Kim HS, Yoon YD (2004) Prepubertal exposure to 4-tert-octylphenol induces apoptosis of testicular germ cells in adult rat. *Arch Androl* 50, 427-441.

Koizumi M, Yamamoto Y, Ito Y, Takano M, Enami T, Kamata E, Hasegawa R (2001). Comparative study of toxicity of p-NTP and 2,4-dinitrophenol in newborn and young rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, Vol 26, No5, 299-311.

Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ, Cooper RL. (2000). Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. Toxicol Sci. 54(1):154-67.

Moon HJ, Han SY, Shin JH, Kang IH, Kim TS, Hong JH, Kim SH, Fenton SE. (2007) Gestational exposure to nonylphenol causes precocious mammary gland development in female rat offspring, *Journal of reproduction and development*, 53(2):333-44.

Nagao T, Wada K, Marumo H, Yoshimura S, Ono H. (2001) Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study, *Reproductive Toxicol*, 15(3):293-315.

OECD: PHENOL, 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL)-CAS N°: 140-66-9;SIDS Initial Assessment Report. National SIDS Contact Point in Sponsor Country:Mr Georg KARLAGANIS-MEYER. 1995, Switzerland, OECD.

Plasterer MR, Bradshaw WS, Booth GM, Carter MW (1985). Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol,

sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *Journal of toxicology and environmental health*, 15:25-38.

Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG (2003) Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ Sci Technol*. 37, 4543-4553.

Rudel RA, Dodson RE, Perovich LJ, Morello-Frosch R, Camann DE, Zuniga MM, Yau AY, Just AC, Brody JG (2010) Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities. *Environ Sci Technol*. 44, 6583-6590.

Schmidt, A., Walker, G., Hoffmann, W., Hostrup, O., et Butte, W. Chlorkresol (4-Chlor-3-methylphenol) im Hausstaub: Ergebnisse eines repräsentativen Monitorings Chlorocresol (4-chloro-3-methylphenol) in house dust: results of a representative monitoring. *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft A*. 62[n° 3], 95-98. 2002.

Scortichini BH, John-Greene JA, Quast JF, Rao KS. Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol*. 1986 Jul;7(1):68-75.

Tyl, R. W.; Myers, C. B.; Marr, M. C.; Brine, D. R.; Fail, P. A.; Seely, J. C.; Van Miller, J. P.: Two-generation reproduction study with para-tert-octylphenol in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1999, 30[2 II]; 81-95. European Chemicals Agency. Information on chemicals - Registered substances - Chemical Substance Search (2011).
<http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx#search>.

UE. European Union Risk Assessment Report: p-tert-butylphenol. 2008.

Kavlock RJ (1990). Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: In vivo effects. *Teratology*, 41:43-59.

Woo GH, Shibutani M, Ichiki T, Hamamura M, Lee KY, Inoue K, Hirose M. (2007) A repeated 28-day oral dose toxicity study of nonylphenol in rats, based on the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' for screening of endocrine-disrupting chemicals. *Arch Toxicol*. 81(2):77-88.

Yoshida M, Katsuda S, Takenaka A, Watanabe G, Taya K, Maekawa A. Effects of neonatal exposure to a high-dose p-tert-octylphenol on the male reproductive tract in rats. *Toxicol Lett*. (2001) 121, 21-33.

Zhang HY, Xue WY, Li YY, Ma Y, Zhu YS, Huo WQ, Xu B, Xia W, Xu SQ. (2014). Perinatal exposure to 4-nonylphenol affects adipogenesis in first and second generation rats offspring. *Toxicol Lett*. 3 ; 225(2):325-32.

ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse des doses et des effets critiques issues de données expérimentales.

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
4-chloro-3-méthylphénol (<i>p</i> -chlorocrésol) (n° CAS 59-50-7)	Rats, voie cutanée, 13 semaines	Toxicité générale	NOAEL = 500 mg/kg de pc/j	Aucun effet	Bayer, 1991a
	Rats, in-utéro GD6-GD15	Développement in-utero	NOAEL maternel = 30 mg/kg de pc/j NOAEL développement intra-utérin = 100 mg/kg de pc/j	- A 100 mg/kg de pc/j : Respiration difficile, baisse de consommation alimentaire et d'eau, du gain de poids, et polyurie. - A 300 mg/kg/j : Baisse du poids moyen fœtal par portée, et légère augmentation significative du nombre de cas de microphtalmies et d'anophtalmies.	Bayer, 1991b
4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7)	Voie orale, gavage, souris CD-1 gravides, traitées de GD1 à GD14, dose unique.	Développement in-utero	LOAEL 400mg/Kg/j	Survie des souris traitées abaissée de 19 % versus témoins. Pas de diminution du nombre moyen de petits vivants par portée, du poids à PND1 et PND3, et de l'indice de reproduction (nombre de femelles ayant eu des petits / nombre de	Plasterer <i>et al.</i> , 1985

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
				femelles gravides survivantes).	
	Voie orale, gavage, rates gravides, une seule administration, à GD 11. Doses : 0, 100, 333, 667, 1000 mg/kg	Développement in-utero	NOAEL : 333 mg/kg	- Pas de modification de la viabilité, du poids corporel à PND1 – PND 6 postnataux à 333 mg/kg. -Pas de malformations manifestes ni de malformation de la queue, et du système urogénital.	Kavlock <i>et al</i> , 1990
	Voie orale, gavage, rats nouveaux nés, PND 4 à PND 21 Doses : 0, 80, 110, 160 mg/kg	Période périnatale	NOAEL : 110 mg/kg/j	-Pas de modification de la séparation préputiale ou de l'ouverture vaginale. - Pas de modification du poids des organes (cerveau, glande pituitaire, foie, reins, testicules, épидидyme, ovaires, et utérus) - pas de modification biologique ou biochimique du sang.	Koizumi <i>et al</i> . 2001
	Voie orale, gavage pendant 28j, rats de 5-6 semaines, exposés pendant 28 j Doses : 60, 160, 400,	Période post-natale tardive	NOAEL : 400 mg/kg/j	A 1000 mg/kg/j : 5/6ème des animaux morts (bradypnée, position prostrée ± convulsions) -Pas de modification du	Koizumi <i>et al</i> . 2001

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
	1000 mg/kg/j			<p>poids corporel des organes ou de la consommation alimentaire</p> <p>-Pas de modification des paramètres hématologiques, biochimiques, et urinaires</p> <p>Seule modification pathologique significative = forte incidence de corps éosinophiles dans les cellules tubulaires proximales des reins. (Effet spécifique aux rats selon les auteurs)</p>	
	<p>Rats pré-pubères de 21j exposés pendant 14j par inj. s/c</p> <p>Doses : 0.01, 0.1, 1, et 10 mg/kg/j</p>	Période pré-pubère		Concentration de LH diminuée, et celle de prolactine augmentée dans tous les groupes de doses	Li <i>et al.</i> , 2009
		Période pré-pubère	LOAEL= 0.01 mg/kg/j	Baisse significative de la concentration de FSH, et augmentation significative de la corticostérone	Li <i>et al.</i> , 2009
		Période pré-pubère	LOAEL = 0.1 mg/kg/j	Baisse significative de la concentration de FSH, et augmentation significative de l'inhibine	Li <i>et al.</i> , 2009
		Période pré-pubère	LOAEL = 10 mg/kg/j	Augmentation significative	Li <i>et al.</i> , 2009

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
				de la concentration plasmatique de testostérone, et de prolactine.	
4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9)	Voie orale (gavage), pendant 30 jours aux doses de 0, 50, 150, 450 mg/kg/j. rat SD mâles adultes.	Effets sur la fertilité et la reproduction	NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 150 mg/mg/kg pc/j,	Diminution du poids brut des organes reproducteurs et des paramètres spermatiques (numération et production spermatique) à 450mg/kg pc/j.	Bian <i>et al.</i> (2006)
	Voie orale (gavage), pendant 60 jours aux doses de 0, 25, 50, 125 mg/kg/j. Rats SD adultes.	Effets sur la fertilité et la reproduction	NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 125 mg/kg/j. NOAEL (toxicité systémique) = 50 mg/kg/j,	Aucun effet observé sur les organes reproducteurs, aucun anomalie histologique testiculaire ou épidydimaire. Diminution du poids corporel statistiquement significative à la dose de 125 mg/kg/j.	Gregory <i>et al.</i> (2009)
	Voie orale (gavage) pendant 25 jours aux doses de 0, 20, 100, 200 mg/kg/j. Rats femelles adultes Long Evans.	Effets sur la fertilité et la reproduction	NOEL (effets sur la reproduction) = 100 mg/kg/j,	Diminution du nombre de cycles de 4 à 5 jours et augmentation de la durée du dioestrus à 200 mg/kg/j. Effets systémiques non étudiés.	Laws <i>et al.</i> (2000)
	Voie orale (via l'alimentation) sur deux générations aux doses	Effets sur la fertilité et la reproduction	NOAEL (pour les effets systémiques et postnataux) = 200	Baisse du poids corporel et du gain de poids corporel des parents (F0 et F1) et	Tyl <i>et al.</i> (1999)

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
	<p>de 0, 0.2, 20, 200, 2000 ppm.</p> <p>Rats femelles SD.</p>		<p>ppm (soit de 1,05 à 3,2 mg/kg/j).</p> <p>NOAEL (effet sur la reproduction) = 2000 ppm (soit de 111 à 369 mg/kg/j).</p>	<p>des adultes de la génération F2 à 2000 ppm. Diminution du poids corporel des femelles des générations F0 et F1 à 2000 ppm pendant la période de lactation. Baisse statistiquement significative du poids (relatif et absolu) de l'utérus chez les femelles F0 exposées à 2000 ppm.</p> <p>Retard de l'ouverture vaginale et de la séparation du prépuce chez les petits F1 et F2 (attribué selon les auteurs à la diminution du poids corporel) à 2000 ppm.</p> <p>Etude sur deux générations de type OCDE 416 et ligne directrice de l'US EPA (870.3800 OPPTS).</p>	
	<p>Voie orale (gavage) pendant 2 semaines avant l'accouplement, 2 semaines pendant la période d'accouplement, et 4</p>	<p>Effet sur le développement</p>	<p>NOAEL (effet sur la reproduction/ développement) = 250 mg/kg/j.</p>	<p>A la dose de 500 mg/kg/j : Diminution des performances sexuelles, baisse de la fertilité chez les mâles, diminution du taux d'implantation et</p>	<p>Rapport SIDS, OCDE (1995)</p>

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
	jours en post-partum aux doses de 0-125-250-500 mg/kg pc/j.			augmentation de la mortalité pré et postnatale, diminution de la taille des portées. En présence d'une forte toxicité maternelle. Conduit selon la ligne directrice OCDE 421.	
	Voie orale (intubation gastrique) pendant la gestation GD0-GD8 aux doses de 0-15,6-31,3-62,5-125-250-500 mg/kg pc/j. Rats femelles wistar.	Effet sur le développement	NOAEL (effet sur le développement) = 15,6 mg/kg/j,	Augmentation statistiquement significative de l'incidence de pertes post-implantatoires par portée à la dose de 31,3 mg/kg/j.	Harazono <i>et al.</i> (2001)
	Voie orale (gavage) de PND1 à PND5 à des concentrations de 0-12,5-25-50-100 mg/kg/j (huile de maïs). Rats adultes wistar.	Effet sur le développement	NOAEL (effets de toxicité systémique) = 12,5 mg/kg/j NOAEL (effet sur le développement)=100 mg/kg/j.	Diminution statistiquement significative du poids corporel observé à partir de 25 mg/kg/j. Aucun effet observé sur le développement de l'appareil reproducteur mâle et femelle. Aucun effet postnatal précoce sur la fonction de reproduction (accouplement et fertilité).	Nagao <i>et al.</i> (2001)

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
DEGME (ou 2-(méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3)	Voie cutanée du 6ème jour au 18ème jour de gestation. Lapins NZ	Effet lié à une exposition prénatale	50 mg/kg/j	Retards d'ossification, Apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossification de l'os hyoïde. NOAEL _{tm} : 250 mg/kg/j.	Scortichini <i>et coll</i> , 1996
4-tert-butylphénol (n° cas 98-54-4)	Voie orale (gavage). Rat Sprague Dawley	Développement pré et postnatal	NOAEL (toxicité systémique) = 60 mg/kg pc/j NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 200 mg/kg pc/j parental	Toxicité systémique observée chez les femelles (dyspnée) à 200 mg/kg pc/j et chez les mâles F0, (modifications biologiques) à partir de 60 mg/kg pc/j. Absence d'effet reprotoxique jusqu'à la dose maximale testée de 200 mg/kg pc/j. Étude de screening de type OCDE 422 avec une exposition de 4 semaines approximativement chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4ème jour de lactation	MHW, 1996 cité dans ECHA, 2011 et CE, 2008.
	Voie orale (nourriture) traitement sur 2-génération. Rat Sprague Dawley	Développement pré et postnatal	NOAEL (reprotoxicité)= 70 mg/kg pc/j NOAEL (toxicité systémique)= 70	Diminution du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la	Clubb and Jardine 2006 cité dans CE, 2008.

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
			mg/kg pc/j	<p>portée ainsi que du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1.</p> <p>Diminution Poids des petits et du poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F1 et à partir de 200 mg/kg pc/j chez les F0.</p> <p>Chez les F2, Diminution du poids des petits et du gain de poids des portées à partir de 200 mg/kg pc/j à PND 14 ainsi que de la taille des portées et du poids des portées à 600 mg/kg pc/j.</p> <p>Diminution pendant la lactation de PND1-4, du nombre de petits viables observée à 600 mg/kg pc/j (6 portées atteintes) chez les F0.</p> <p>Effets ovariens, atrophie vaginale observée à partir de 200 mg/kg pc/j.</p>	

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
				<p>Retard de l'âge à l'ouverture vaginale (retard de 3j) et de la séparation préputiale (retard de 4j) à 600 mg/kg pc/j chez les F1.</p> <p>Modification du cycle oestral chez les F0 avec une prépondérance de femelles en pré-oestrus.</p> <p>Diminution du poids des surrénales et des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles</p> <p>Etude OCDE de type 416</p>	
4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)	Nonylphénols ramifiés (n°CAS 90481-04-2 et 84852-15-3), Voie orale (gavage dans l'huile de maïs), du 15ème au 19ème jour de gestation, rat	Effet lié à une exposition prénatale.	LOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1	Développement précoce de la glande mammaire chez les F1.	Moon <i>et al.</i> , 2007
	Nonylphénols linéaires (n°CAS 104-40-5 et 25154-52-3), Voie orale (gavage dans l'huile de maïs), exposition sur 2	Effet lié à une exposition périnatale	NOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1	Diminution LH sérique, ouverture vaginale précoce, diminution du poids absolu et relatif des ovaires sans atteintes histologiques chez les femelles F1	Nagao <i>et al.</i> , 2001

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
	générations de manière continue de la première dose administrée aux F0 jusqu'à l'autopsie des F2 (PND21), rat			Diminution du nombre de petits par portée et du nombre de sites d'implantation dans la génération F2	
	Nonylphénols ramifiés (n°CAS 84852-15-3), voie orale (gavage dans l'huile d'olive), 28 jours, rat	Marqueurs de perturbation endocrinienne	NOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1	Augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde chez les mâles, faible Augmentation de la LH sérique chez les femelles	Woo <i>et al.</i> , 2007

Profil toxicologique
Chlorocrésol (4-chloro-3-methyl phénol)
(N°CAS 59-50-7)

Saisine n°2009-SA-0331

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'Experts Spécialisés «Caractérisation des dangers des substances et
valeurs toxicologiques de référence »**

Groupe de Travail «Perturbateurs endocriniens»

Janvier 2015

Mots clés

4-chloro-3-methyl phénol, chlorocrésol, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence.

Avis et limitations de ce profil toxicologique

L'organisation de ce profil toxicologique et sa structure ont été élaborées et discutées dans le groupe de travail des perturbateurs endocriniens. L'objectif poursuivi est d'établir des profils toxicologiques sur la base des derniers rapports publiés par des organismes nationaux et de la littérature récente afin d'identifier des études clés pouvant servir à l'évaluation du risque sanitaire. Ce profil n'a pas été rédigé dans l'intention d'être intégré dans un profil toxicologique plus général. Au final, l'usage de ce document est destiné prioritairement à évaluer les effets reprotoxiques et/ou PE du chlorocrésol. C'est pourquoi l'organisation des sections de profil est propre aux documents issus de ces travaux.

Présentation des intervenants

GROUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

Mme Martine APPLANAT-Directeur de Recherche – INSERM.

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Rémy BEAUDOUIN-Chargé de Recherche - INERIS.

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER-Chargé de Recherche -INRA.

M. Nicolas CHEVALIER-Médecin endocrinologue-Praticien hospitalier- CHU de Nice.

Mme Cécile CHEVRIER –Chargé de Recherche -INSERM.

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche – INSERM

Mme Sakina MHAOUTY- KODJA - Directeur de Recherche – CNRS.

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste – INSERM

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340.

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

RAPPORTEURS

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Ce rapport a été soumis pour commentaires au(x) CES :

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » – 8 janvier 2015.

■ Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail à l'INRS – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

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

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « *in vitro* », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de santé des armées

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail le 8 janvier 2015.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

M. Mohammed LOUNIS – Chef de projet scientifique - Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante - Anses

SOMMAIRE

Abréviations	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures	8
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	9
2 Identification de la substance	10
2.1 Généralités	10
2.2 Propriété physico-chimiques	11
2.3 Réglementation et classification	11
2.4 Principaux usages	14
3 Valeurs toxicologiques de références existantes.....	15
4 Évaluations européennes ou internationales	16
5 Toxicocinétique et métabolisme	17
6 Effets sur la reproduction, le développement, et perturbation endocrinienne	20
7 Cancérogénicité.....	30
8 Autres données	31
9 Résumé des données de toxicocinétique et des effets observés.....	32
10 Conclusion	35
11 Bibliographie.....	36

Abréviations

BMD:	Benchmark dose
IARC:	International Agency for Research on Cancer
GT:	Groupe de travail
LOAEL:	Lowest observed adverse effect level
NOAEL:	No observed adverse effect level
OMS :	Organisation mondiale de la santé
RfD :	Dose de référence
UF :	Uncertainty factor (facteur d'incertitude)
U.S EPA:	United States Environmental Protection Agency
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1: Généralités (HSDB)	10
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques (HSDB)	11
Tableau 3 Valeurs des NOAEL / LOAEL des études de reprotoxicité.	33

Liste des figures

Figure 1 Voies métaboliques du chlorocrésol	19
---------------------------------------------	----

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

Afin d'évaluer la toxicité de cette substance, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique (cf. Annexe II, liste des sites consultés).

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires, organotypiques...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine : « étude *in vitro* »

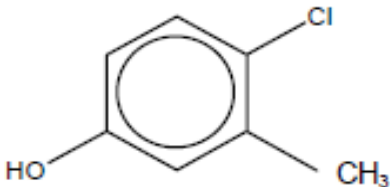
Les rapports d'« études *in vivo* » ont été analysés selon une grille de lecture commune préalablement établie et validée par le groupe de travail.

2 Identification de la substance

2.1 Généralités

Le chlorocrésol entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que potentiel perturbateur endocrinien. En effet il est classé perturbateur endocrinien de catégorie 2 (PE 2) selon les données européennes du BKH et du DHI (BKH, 2002 ; DHI, 2007).

Tableau 1: Généralités (HSDB)

Paramètre	Valeur
N° CAS	59-50-7
Étiquetage CE	200-431-6
Noms français Autres noms	4-chloro-3-méthyle phénol ; Chlorocrésol 3-méthyle-4-chlorophenol, Para-chlorometacresol, 4-chloro-3-cresol, 4-chloro-m-cresol, p-chloro-m-crésol, 2-chloro-5-hydroxytoluene, 4-chloro-1-hydroxy-3-methyl benzene, 6-chloro-3-hydroxytoluene
Nom chimique mentionné à l'annexe I	chlorocresol
Nom commercial	Chlorocrésol
Formule chimique	C ₇ H ₇ ClO
Structure	

2.2 Propriété physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques (HSDB)

Paramètre	Valeur
Forme physique (à T° ambiante)	Cristaux dimorphes blancs à rosés
Masse molaire (g/mol)	142.58
Densité (g/cm ³)	1,4
Point d'ébullition (°C)	235
Point de fusion (°C)	67
Point d'ignition (°C)	118
Solubilité (mg/l)	3600-3900 à 20 °C dans l'eau Soluble dans les solvants organiques
Pression de vapeur	0.05 mm Hg à 20 °C
logKow	3,1
Koc (L/kg)	102,18 - 102,42
Constante de dissociation (pKa)	9,55 à 20 °C
pH	5,6 à 20 °C en solution aqueuse saturée
Odeur	Inodore (état pur) ou odeur phénolique fréquente (non pur)

2.3 Réglementation et classification

Le chlorocrésol est concerné par :






- La directive 67/548/CEE et le règlement (CE) n°1272/2008 (CLP),
- Le règlement n°1907/2006 (REACH),
- Le règlement (UE) n°528/2012 (biocides),
- Le règlement (CE) n°648/2004 (détergents),
- Le règlement (CE) n°1107/2009 (produits phytosanitaires),
- Le règlement (CE) n°1223/2009 (cosmétiques).

- **La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le Règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.**

Le chlorocrésol figure dans l'annexe I de la directive 67/548/CEE qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats membres.

Dans le cadre de la mise en place du Système global harmonisé (SGH), le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du chlorocrésol (n°CAS : 59-50-7) selon la directive 67/548/CEE et le règlement 1272/2008

	Classification	Limites de concentrations spécifiques	Symboles de danger
Règlement (CE) n° 1272/2008	Acute tox.4, Skin Sens1, Eye Dam.A, Aquatic Acute 1. H302 H312 H317 H318 H400	-	 GHS09  GHS09  GHS05
Directive 67/548/CEE	Xn ; R21/22 Xi ; R41 R43 N ; R50	Xn ; R21/22 : C ≥ 10 %	 

Dans le cadre du règlement CLP, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement CLP). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, tenu par l'ECHA¹. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'UE :

- si elles sont classées dangereuses, quelles que soient les quantités
- si elles ne sont pas classées « dangereuses » mais soumises à l'obligation d'enregistrement conformément au règlement REACH.

Bien qu'il ne s'agisse pas de la classification harmonisée, cet inventaire constitue une source centrale d'informations sur la classification et l'étiquetage des substances pour tous les utilisateurs de produits chimiques.

Attention, tous les notifiants n'ont pas forcément classé cette substance avec toutes ces classes de danger. Il s'agit d'une compilation des différentes classifications proposées par un ou plusieurs déclarants.

Inventaire des notifications des autoclassifications pour le chlorocrésol :

- H302 : Nocif en cas d'ingestion.
- H312 : Nocif par contact cutané.
- H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.

¹ <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

- H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.
 - H318 : Provoque des lésions oculaires graves.
 - H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques.
- **Le Règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.**

Le chlorocrésol fait partie des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le chlorocrésol sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

- **Le règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.**

Le règlement (UE) n°528/2012 a abrogé la directive 98/8/CE à compter du 1^{er} septembre 2013. Dans le cadre de l'évaluation des substances biocides définie par le règlement (UE) n°528/2012, le chlorocrésol doit faire l'objet d'une évaluation pour certains usages des types de produits suivants :

Tableau 4 : Types de produits pour lesquels le chlorocrésol doit être évalué dans le cadre du règlement biocides

Groupe	Types de produits	
Groupe 1 Désinfectants	TP1	Produits biocides destinés à l' hygiène humaine
	TP2	Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux
	TP3	Produits biocides destinés à l' hygiène vétérinaire
Groupe 2 Produits de protection	TP6	Protection des produits pendant le stockage
	TP9	Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés
	TP13	Produits de protection des fluides de travail ou de coupe

L'état membre rapporteur pour cette substance est la France. Les discussions entre Etats membres auront lieu en septembre 2015 permettant de statuer sur cette substance.

Le chlorocrésol est interdit dans les TP 4 (Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux) et 10 (Produits de protection des matériaux de construction).

- **Règlement (CE) n° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents**

En tant qu'agent conservateur utilisés dans les détergents, le chlorocrésol entre dans le champ du règlement (CE) n° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents.

Le règlement impose, à titre d'information, l'étiquetage des conservateurs quelle que soit leur concentration, ainsi que celui des substances allergisantes lorsque leur concentration dépasse 0,01 % massique.

- **Le règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 (abrogeant la directive 91/414/CEE du 15 juillet 1991) concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.**

Par décision de la Commission du 30 janvier 2004, le chlorocrésol n'a pas été inclus en tant que substance active dans la liste positive des substances phytopharmaceutiques de la

directive 91/414/CEE. Ce qui signifie que les produits phytopharmaceutiques qui contenaient cette substance ont été retirés du marché au plus tard le 31 mars 2004.

- **Le règlement CE n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.**

Le chlorocrésol figure dans l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009 qui liste les agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques ainsi que leurs limites maximales de concentration.

Tableau 5 : Concentration maximale de chlorocrésol autorisée dans les cosmétiques

Substance	Concentration Maximale autorisée dans les préparations prêtes à l'emploi	Limitations et exigences	Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
Chlorocrésol	0,2 %	Ne pas utiliser dans les produits destinés aux muqueuses	–

2.4 Principaux usages

Le chlorocrésol est principalement utilisé comme conservateur pour les produits pharmaceutiques et cosmétiques.

Il est très utilisé comme additif biocide pour prévenir la prolifération de micro-organismes dans les fluides de coupe qui servent à lubrifier les machines dans l'industrie métallurgique.

3 Valeurs toxicologiques de références existantes

- **VLEP 8h et VLCT 15 mn** : 3 et 6 mg/m³ (Suède).

- **Une « VTR » identifiée : (NSF, 2002)**

RfD= 0.1 mg/kg/j (NSF International), basée sur une étude non publiée de Bayer (1992).

4 Évaluations européennes ou internationales

Il y a très peu de données relatives à la toxicité du chlorocrésol. Le plus souvent, les données disponibles se rapportent à la famille des crésols, et non au chlorocrésol seul. Les données de ce rapport proviennent essentiellement des données industrielles confidentielles recueillies par l'Agence.

- Rapport de la commission européenne WRc-NSF ; Référence : UC 6052. Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions. 2002. Basé essentiellement sur les données industrielles.
- NSF International (Fondation privée américaine, accrédité par l'ANSI, l'IAS, l'OSHA, et le Conseil canadien des normes). p-Chloro-m-cresol oral risk assessment document. 2002
- Cosmetic Ingredient review (CIR) Expert panel. Final report on the safety assessment of sodium-p-Chloro-m-Cresol, p-Chloro-m-Cresol, Chlorothymol, Mixed Cresols, m-Cresol, o-Cresol, p-Cresol, Isopropyl Cresols, Thymol, o-Cymen-5-ol, and Carvacrol. International Journal of Toxicology. 2006.

5 Toxicocinétique et métabolisme

Il n'y a pas de données disponibles sur l'absorption et le métabolisme de la substance chez l'homme.

En expérimentation animale, les données disponibles sont insuffisantes et partielles. Elles sont relatives, le plus souvent, à l'absorption et au métabolisme après contact cutané. Les études recensées sont résumées ci dessous :

- Selon les résultats d'une étude de Bayer (1980), conduite sur 5 rats mâles Wistar exposés au chlorocrésol par gavage à 300 mg/kg de pc, 54 à 95% de la substance sont excrétés dans les urines et 0,4 % dans les fèces dans les 24h suivant l'exposition. Il n'y a pas d'indications sur le solvant utilisé.
- Une autre étude (Bayer, 1981), conduite sur des rats mâles Wistar mâles et femelles, montre qu'il n'y a pas d'accumulation de la substance dans le foie et dans les tissus adipeux, après exposition par voie orale à 11, à 37, et à 110 mg/kg de pc/j pendant 13 semaines.
- Dans une étude *in vivo* de biodisponibilité (Andersen et al. 1985), 4 groupes (n=3) de cochons d'inde femelles, sont utilisés. Des applications cutanées de patches occlusifs de 0,2 ml de chlorocrésol en solution dans différents solvants sont réalisées pendant 24 heures.

Les auteurs indiquent que le taux d'absorption cutanée mesuré varie selon le type de solvant utilisé. Il est de :

- 75% dans une suspension aqueuse à 5% contenant le stabilisateur Carbomer 941² ;
- 54% dans dans une solution aqueuse saturée à 0,38% de chlorocrésol ;
- 34% dans une solution à 5% d'huile d'olive/acétone (1 : 4) ;
- 35% dans une solution à 5% de propylène glycol.

Les auteurs concluent que le chlorocrésol a une meilleure biodisponibilité, dans les préparations aqueuses.

- Une étude *ex vivo* a été réalisée pour évaluer la perméabilité cutanée du chlorocrésol sur la peau abdominale provenant de souris SKH-hr-1 (il s'agit de souris sans poil). La perméabilité est évaluée avec des échantillons de peau intacte et de peau dénudée de façon répétée (20 fois) à l'aide de ruban adhésif pour éliminer la couche cornée. Les échantillons de peau excisée sont montés dans une cellule de diffusion à 2 compartiments. Les résultats montrent que le coefficient de perméabilité apparente de la substance est de 0,119 cm/heure sur la peau totale, et de 0,241 cm/heure sur la peau (Huq *et al.* 1986).
- Une étude récente (Frasch *et al.*, 2010) a été conduite dans le cadre de l'exploration des effets des composants de fluide de coupe (FDC) utilisés dans les activités industrielles, et en particulier le TRIM VX, qui est un FDC commercial contenant du chlorocrésol. Des mesures de la perméabilité cutanée ont été faites sur des explants de peau humaine (explants) provenant de femmes caucasiennes qui avaient subi des réductions mammaires. Le chlorocrésol est dissous à 3,6 mg/ml (concentration recommandée pour

² Le Carbomer 941 est un polymère synthétique de haut poids moléculaire, utilisé pour stabiliser les émulsions, et maintenir en suspension les ingrédients peu solubles.

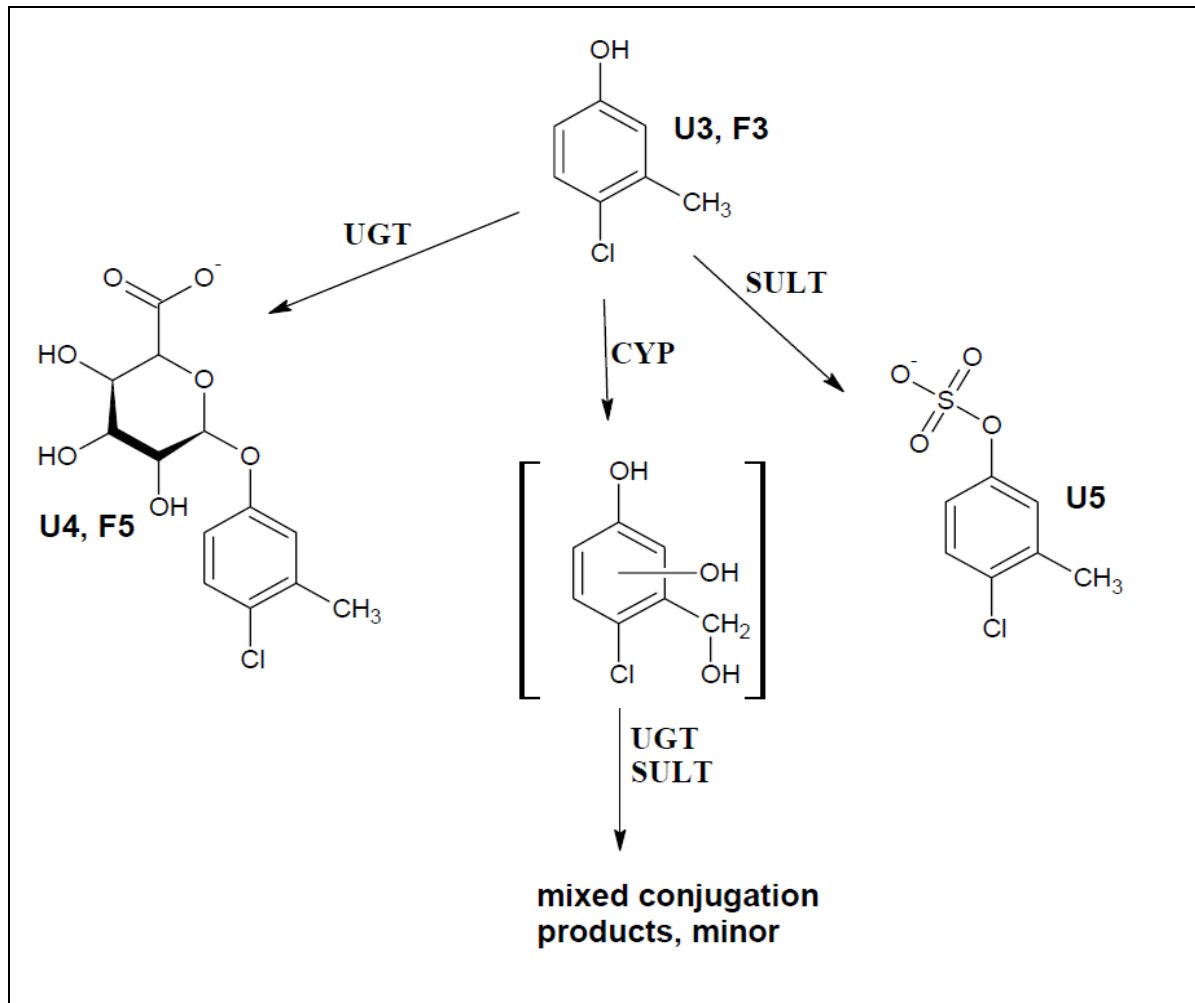
son utilisation dans l'industrie) dans une solution aqueuse de TRIM VX à 20%. Le coefficient de perméabilité (K_p)³ mesuré est de $4,1 \times 10^{-3} \pm 0,8 \times 10^{-3}$ cm/h. (moyenne \pm écart type, avec $n=5$ échantillons). Les auteurs indiquent que pour des expositions transitoires réalisées sur 4 échantillons, pendant respectivement 20 et 40 minutes, la pénétration cutanée totale de la substance est respectivement, de $4,2 \pm 1,2$ et $7,3 \pm 0,8$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

- Enfin, dans un récent rapport non publié pour le compte de la société Bayer AG, Mostert et Knoell (2011) proposent un schéma prédictif des voies métaboliques du chlorocrésol chez le rat (figure 1). Ils indiquent qu'ils se basent sur les données du métabolisme du phénol et sur les résultats d'une étude toxicocinétique non publiée de Rudolph (2009). Dans celle-ci, les métabolites du [¹⁴C]-chlorocrésol sont identifiés dans les urines de rats mâles et femelles, 24 heures après une exposition par voie orale à une dose unique. La dose n'est pas mentionnée dans le rapport de Mostert et Knoell (2011).

Pour ces auteurs, les deux métabolites majeurs retrouvés dans les urines de la substance, dans les 24 heures qui suivent l'exposition, sont deux conjugués : le glucuronide de chlorocrésol, qui représente 52% de la radioactivité urinaire, et le sulfate de chlorocrésol, qui en représente 42%, alors que la substance mère représente 4,2%. Le chlorocrésol inchangé représente 93,3% des résidus collectés dans les 24 heures qui suivent l'exposition. Les métabolites conjugués sont détectés entre 24 et 48 heures.

³ Les auteurs définissent le coefficient de perméabilité cutanée (k_p) comme la mesure de la conductance de la peau pour une substance chimique donnée. Ils indiquent que cette conductance est proportionnelle au flux de la substance à travers la peau lorsque la différence de concentration entre la surface externe et la surface interne est maintenue constante.

Figure 1 Voies métaboliques du chlorocrésol



D'après Bayer (2011)

6 Effets sur la reproduction, le développement, et perturbation endocrinienne

5.1 Études *in vitro*

1- Blair et al. (2000) ont évalué l'affinité de la liaison relative de 188 substances (dont le chlorocrésol) à des récepteurs œstrogéniques préparés à partir de cytosol utérin de rates Sprague-Dawley adultes. Les préparations cytosoliques sont incubées avec différentes concentrations de la substance. Ils montrent qu'à 10^{-9} M, l'activité relative de fixation est de 0,00042% lorsque le 17β -œstradiol est pris comme référence.

2- Nishihara et al. (2000) ont utilisé des cellules recombinantes de levure transfectées par les récepteurs aux œstrogènes humains ($ER\alpha$) pour tester la réponse de type œstrogénique du chlorocrésol. La valeur de REC_{10} (concentration de la substance donnant 10% de l'activité du 17β -œstradiol à 1×10^{-4} mM) fut estimée à 5×10^{-2} mM.

3- Miller et al. (2001) ont utilisé des cellules de levure transfectées par des récepteurs œstrogéniques humains ($ER\alpha$) pour évaluer la puissance œstrogénique du chlorocrésol. La valeur du potentiel est calculée en divisant la concentration de la substance requise pour produire une réponse équivalente à la moitié de la réponse maximale obtenue par le 17β -œstradiol. La puissance œstrogénique du chlorocrésol est de 3×10^6 fois inférieure à celle du 17β -œstradiol.

4- Körner et al. (1996) ont évalué l'effet du chlorocrésol sur la croissance de cellules de mammifères par un test modifié et simplifié de type E-Screen. Ils ont utilisé des concentrations variant de 1×10^{-1} à 1×10^{-3} mM. Le RPE (Relative Prolifération Effect) et l'EEF (Estradiol Equivalent Factor) ont été mesurés et calculés. Le 17β -œstradiol, à des concentrations allant de 1×10^{-5} à 1×10^{-10} mM, est utilisé comme contrôle positif.

Le RPE indique l'efficacité relative de prolifération. Il est égal au pourcentage du rapport de prolifération obtenu par la substance sur celui obtenu par le 17β -œstradiol. Le potentiel relatif EEF, est égal au pourcentage du rapport de la concentration minimale du 17β -œstradiol sur la concentration de la substance requise pour obtenir une prolifération maximale. Le RPE du chlorocrésol est de 56%, alors que son EEF est de 3×10^6 . Les auteurs classent le chlorocrésol comme un agoniste partiel, produisant une réponse positive faible.

La courbe dose-réponse de la prolifération relative est en forme de relation non monotone (forme de U), avec des valeurs croissantes de 1×10^{-3} mM jusqu'à un maximum de 8×10^{-2} mM. Aux plus fortes concentrations, les valeurs de prolifération relative diminuent jusqu'à 5×10^{-1} mM. Les auteurs suggèrent que les effets observés à ces fortes concentrations peuvent être dus à la cytotoxicité du chlorocrésol, qui est en adéquation avec l'activité biocide de la substance.

Un co-traitement du chlorocrésol avec du tamoxifène (anti-œstrogène) à 5×10^{-3} mM, supprime complètement l'effet prolifératif du chlorocrésol. Un essai similaire fait par les auteurs (Körner et al, 1998) montre une efficacité relative (RPE) du chlorocrésol de 44%, et un potentiel relatif (EEF) de 3×10^6 . Ces observations suggèrent que les effets observés à ces fortes valeurs de concentration soient dus à des effets cytotoxiques, ce qui est en adéquation avec l'activité biocide du chlorocrésol.

2. Études *in vivo*

1- Dans une étude de toxicité subchronique, non publiée, (Bayer 1988), des rats Wistar (20 mâles et 20 femelles), âgés de 5 semaines, ont été exposés au chlorocrésol par la nourriture pendant 3 mois à 0, 10, 40, et 120 mg/kg de pc/j pour les mâles, et à 0, 20, 50, et 170 mg/kg de pc/j pour les femelles. Les résultats montrent que le comportement et la survie des individus, ainsi la consommation de nourriture, ne sont pas modifiés dans aucun des groupes traités en comparaison des groupes contrôles. Les gains de poids sont diminués de 5,9% et 5,4% par rapport aux groupes contrôles, chez les groupes de mâles exposés, respectivement à 40 et 120 mg/kg de pc/j. Par contre, il n'y a pas de modification de poids chez les femelles traitées de tous les groupes.

Les auteurs indiquent que l'ensemble des paramètres suivants ne sont pas modifiés chez aucun des groupes traités, en comparaison des groupes contrôles :

- paramètres hématologiques, biochimiques, et cliniques étudiés.
- paramètres histologiques des reins, du foie, des glandes surrénales, des glandes mammaires, de la glande pituitaire, des ovaires, des épидидymes, de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, de la thyroïde et de l'utérus.

L'examen histopathologique montre cependant des cas d'hyperplasie tubulaire rénale chez les femelles traitées à la plus forte dose (170 mg/kg de pc/j).

Résumé de l'étude

Référence	Bayer, 1988 (étude non publiée)
Type d'étude	Étude de toxicité subchronique
Espèce	Rats Wistar (mâles, femelles), âgés de 5 semaines
Exposition	Dans la nourriture pendant 3 mois
Doses	0, 10, 40, et 120 mg/kg de pc/j (mâles), 0, 20, 50, et 170 mg/kg de pc/j (femelles)
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Baisse pondérale de 5,9% et 5,4% chez les mâles exposés par rapport aux témoins (respectivement à 40 et 120 mg/kg de pc/j). - Pas de baisse de poids chez les femelles. - Pas de modifications biologiques, cliniques, et histopathologiques, qui soient liées au traitement chez les deux sexes. - NOAEL : 40 mg/kg de pc/j pour la perte de poids chez les mâles. - NOAEL : 50 mg/kg de pc/j pour l'hyperplasie tubulaire chez les femelles.

2- Dans une autre étude non publiée, de toxicité subchronique (Bayer, 1991a), conduite suivant les lignes directrices de l'OCDE 411, des rats Wistar (10 mâles et 10 femelles) ont été exposés au chlorocrésol par contact cutané, sous pansements fermés, pendant 13 semaines, à raison de 6h/j et 5j/semaine à des doses de 0, 20, 100, et 500 mg/kg de pc/j.

La substance est dissoute dans du polyéthylène glycol 400 aux différentes concentrations. La solution est appliquée sur une zone rasée de la peau du dos des animaux. Un ml de solution est appliqué sur une zone d'environ 5 cm x 5 cm. Elle est recouverte de suite par 4 couches de compresses, qui sont elle aussi recouvertes par une feuille d'aluminium. Les pansements sont maintenus attachés pendant 6 heures par jour, et renouvelés tous les jours. Les animaux témoins reçoivent une application de solvant seul.

Les auteurs indiquent qu'ils n'ont relevé aucun signe de changement du comportement, du gain de poids corporel, de la consommation de nourriture et d'eau, ou encore de mortalité, à toutes les doses d'exposition. Ils n'ont pas noté de modifications hématologiques, cliniques, et histopathologiques des tissus, dans les glandes et organes suivants : surrénales, glandes mammaires, ovaires, épидидymes, glande pituitaire, prostate, vésicules séminales, testicules, thyroïde, et utérus. Les auteurs ont établi le NOAEL à 500 mg/kg de pc/j pour l'exposition cutanée, correspondant à la plus forte dose testée.

Résumé de l'étude

Référence	Bayer, 1991a (étude non publiée)
Type d'étude	Étude de toxicité subchronique
Espèce	Rats Wistar (mâles, femelles)
Exposition	Cutanée (conditions occlusives), 6h/j, 5j/semaine, 13 semaines
Doses	0, 20, 100, et 500 mg/kg de pc/j
Résultats	<ul style="list-style-type: none">- Aucun effet observé- NOAEL = 500 mg/kg de pc/j

3- Dans une étude non publiée, de toxicité sur le développement, menée selon les lignes directrices OCDE 414 (Bayer 1991b), des rates gravides Wistar (25 animaux par dose) sont exposées par gavage à 0, 30, 100, et 300 mg/kg de pc /j aux jours de gestation GD6 à GD15.

- A 300 mg/kg de pc/j, les auteurs constatent :
 - le décès de 6 animaux. Ils présentaient des signes de toxicité suivants : horripilation, respiration difficile et haletante, motricité réduite, décubitus latéral et sternal, convulsions spasmodiques, pelage rugueux, flancs creux et museau ensanglanté ;
 - une résorption complète chez deux rates.
 - une augmentation légère du nombre de malformations, mais elle se situe dans la fourchette observée pour les animaux témoins.
 - les animaux morts ou sacrifiés présentaient des intestins remplis de gaz, des hémorragies vaginales, des thorax remplis de sérosité, des foyers suppuratifs dans les poumons, ainsi qu'une coloration rouge et une réduction de taille de l'œsophage, de l'estomac et de la rate.
 - le poids et l'apparence extérieurs des placentas, le sex-ratio, et le développement du système osseux, ne sont pas affectés chez les fœtus.
 - une baisse significative du poids moyen des fœtus des rates traitées par rapport aux fœtus des témoins,

- une légère augmentation du nombre de cas de microphthalmies et d'anophtalmies⁴, en comparaison des témoins.
- Jusqu'à 100 mg/kg de pc/j, les auteurs constatent :
 - que le taux de résorption, le nombre et le poids des fœtus, ainsi que le nombre et la nature de malformations fœtales ne sont pas modifiés en comparaison de celles des fœtus des témoins.
 - une respiration difficile chez certains animaux, ainsi qu'une baisse de consommation alimentaire et d'eau, une baisse du poids, et une augmentation de la quantité d'urine.
- A 30 mg /kg de pc/j, les auteurs indiquent qu'aucun effet n'est observé sur la consommation alimentaire et d'eau, sur le comportement, ainsi que sur le poids corporel des femelles adultes.

Les auteurs déterminent un NOAEL maternel de 30 mg /kg de pc/j, et un NOAEL pour le développement intra-utérin de 100 mg/kg de pc/j.

Résumé de l'étude

Référence	Bayer, 1991b (étude non publié)
Type d'étude	Étude de toxicité du développement
Espèce	Rats Wistar femelles gravides
Exposition	In utero de GD6 à GD15
Doses	0, 30, 100, et 300 mg/kg de pc/j
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité maternelle modérée à 100 mg/kg de pc/j, et très forte avec mortalité à 300 mg/kg de pc/j. - Faible toxicité sur le développement intra-utérin, avec une baisse significative du poids moyen fœtal par portée, comparé au contrôle, et une légère augmentation du nombre de cas de microphthalmies et d'anophtalmies. - NOAEL maternel = 30 mg/kg de pc/j - NOAEL du développement intra-utérin = 100 mg/kg de pc/j

4- Dans une 4^{ème} étude chronique non publiée, conduite selon les lignes directrices 453 de l'OCDE (Bayer 1993), des groupes de rats Wistar (60 mâles et 60 femelles par dose) ont été exposés par l'alimentation à 0, 400, 2000 et 10000 ppm. Les doses équivalentes sont

⁴ La microphthalmie est une réduction des dimensions du globe oculaire, et l'anophtalmie est l'absence d'un ou des deux yeux à la naissance.

estimées à 0, 21, 103 et 559 mg /kg de pc/j pour les mâles, et à 0, 28, 134 et 744 mg/kg pc/j pour les femelles. Dix rats de chaque groupe sont exposés pendant 12 mois, et 50 rats par groupe sont exposés pendant 24 mois.

- Quelle que soit la concentration testée, aucun effet histopathologique n'est retrouvé dans les glandes surrénales, les épидидymes, les glandes mammaires, les ovaires, l'hypophyse, la prostate, les vésicules séminales, les testicules, la thyroïde et l'utérus. Pour l'absence d'effets sur ces organes ou tissus,
- La mortalité et la consommation alimentaire ne sont affectées à aucun niveau d'exposition.
- Le poids corporel, la consommation d'eau, et aucun autre signe clinique, ne sont modifiés jusqu'à la dose de 103 et 134 mg/kg de pc/j (respectivement pour les mâles et les femelles).
- On observe une baisse du poids corporel de 8% chez les mâles et de 20% chez les femelles, en comparaison des témoins, chez les animaux exposés à 559 et 744 mg/kg de pc/j (respectivement pour les mâles et les femelles)
- Il n'y a aucun effet clinique, histopathologique, ou ophtalmologique, constaté chez les femelles exposées jusqu'à 744 mg/kg de pc/j et chez les mâles exposés jusqu'à 103 mg/kg de pc/j.
- Une atteinte rénale est observée chez les mâles du groupe fortement exposé (559 mg/kg de pc/j), caractérisée par des nécroses papillaires, des dilatations corticales et des fibroses.
- La survenue de tumeurs n'est pas dose-dépendante.

Les auteurs déterminent un NOAEL de toxicité systémique à 103 et 134 mg/kg de pc/j (respectivement pour les mâles et les femelles) pour la baisse de poids corporel constatée à 559 et 744 mg/kg de pc/j (respectivement pour les mâles et les femelles)

Résumé de l'étude

Référence	Bayer, 1993 (étude non publiée)
Type d'étude	Étude de toxicité chronique et de cancérogénicité
Espèce	Rats Wistar males et femelles
Exposition	Alimentation pendant 2 ans,
Doses	0, 21, 103 et 559 mg/kg de pc/j (mâles), et 0, 28, 134 et 744 mg/kg de pc/j (femelles)
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - À 559 mg/kg de pc/j (mâles), et à 744 mg/kg de pc/j (femelles) : réduction du poids corporel, et atteinte rénale chez les mâles. - NOAEL de 103 mg/kg de pc/j (mâles) et 134 mg/kg de pc/j (femelles) pour la toxicité systémique.

5- Une étude non publiée, de toxicité de la reproduction sur une génération, conforme aux bonnes pratiques de laboratoire, et aux lignes directrices de l'OCDE a été réalisée plus récemment par Bayer (2006a).

Des groupes, de 10 rats Wistar des deux sexes, âgés de 12 à 13 semaines, sont exposés par l'alimentation à 0, 750, 3000, et 12000 ppm (équivalant à 0, 48, 191, et 752 mg/kg de pc/j (mâles) et à 0, 58, 235, et 909 mg/kg de pc/j (femelles). La génération F0 est exposée pendant 4 semaines, puis mise en accouplement. Les petits sont élevés jusqu'à l'âge de 4 semaines. La mortalité, les signes cliniques, la consommation alimentaire, les paramètres d'accouplement et de la reproduction sont notés chez la génération F0. Les paramètres suivants sont notés pour F1 : portée, poids à la naissance, gain de poids, viabilité, et signes cliniques. Les autopsies sont réalisées sur tous les rats. Les poids des organes suivants sont notés : cerveau, foie, reins, rate, glandes surrénales et pituitaires, épидидymes, prostate, vésicules séminales, ovaires, et utérus (pour F0) et cerveau, rate, thymus, et utérus (pour F1). Un examen histopathologique est réalisé sur les reins de F0.

Les résultats observés chez la génération F0 sont :

- Aucun effet apparent sur la santé et le comportement des animaux des deux sexes dans tous les groupes exposés, et ce à toutes les périodes (avant, pendant, et après accouplement, ainsi que pendant la gestation et la lactation).
- Réduction significative de la consommation alimentaire pendant la première semaine chez les mâles exposés à la plus forte dose.
- Pas de réduction de gain de poids corporel chez les deux sexes jusqu'à la dose de 191 mg/kg de pc/j (mâles) et 235 mg/kg de pc/j (femelles).
- À 752 mg/kg de pc/j (mâles) et 909 mg/kg de pc/j, les auteurs observent :
 - une réduction très significative par rapport aux animaux témoins ($p < 0.01$) du gain de poids corporel chez les deux sexes à toutes les périodes (avant, pendant, et après accouplement, ainsi que pendant la gestation et la lactation chez les femelles), une baisse du poids absolu de la prostate chez les mâles et des reins chez les femelles.
 - une baisse de poids de la rate et des ovaires, en même temps qu'une augmentation du poids du foie, en comparaison des témoins. chez les femelles,
- Il n'y a aucun autre effet toxique ou histopathologique observé pour tous les groupes de dose.

Les paramètres suivants de la reproduction ne sont pas modifiés, y compris à la plus forte dose :

- Rapport de femelles fécondées / femelles accouplées.
- Rapport de femelles gravides / femelles fécondées.
- Rapport de femelles ayant des petits vivants / femelles gravides.
- Rapport de petits vivants à la naissance / petits survivants.
- Rapport de petits vivants 4 jours avant sacrifice pour autopsie / petits survivants.
- Rapport de petits vivants après 3 semaines / petits survivants à 4 jours.

Chez la génération F1 :

- A la plus forte dose, comparé au contrôle il y a une baisse du poids corporel, ainsi qu'une baisse de poids absolu du cerveau (chez les 2 sexes), et du thymus chez les femelles. Aucun autre effet n'est à signaler.

Les auteurs déterminent un NOAEL maternel et foetal est de 235 mg/kg de pc/j (pour les femelles) et de 191 mg/kg de pc/j (pour les mâles).

Résumé de l'étude

Référence	Bayer, 2006a
Type d'étude	Étude de reprotoxicité (F0 et F1)
Espèce	Rats Wistar males et femelles âgés de 4 semaines
Exposition	Alimentation pendant 4 semaines avant accouplement.
Doses	0, 48, 191, et 752 mg/kg de pc/j (mâles) et 0, 58, 235, et 909 mg/kg de pc/j (femelles)
Résultats	<p>F0 :</p> <ul style="list-style-type: none">• Jusqu'à 191 et 235 mg/kg de pc/j (respectivement mâles et femelles) : Aucun effet apparent sur la santé et le comportement des animaux des deux sexes dans tous les groupes d'exposition.• À 752 (mâles) et 909 mg/kg de pc/j (femelles) : réduction significative de la consommation alimentaire pendant la première semaine chez les mâles, réduction significative du gain de poids corporel chez les deux sexes, et baisse du poids absolu de la prostate et des reins (femelles). Baisse de poids absolu de la rate et des ovaires, et augmentation du poids absolu du foie (chez les femelles). <p>F1 :</p> <ul style="list-style-type: none">• A la plus forte dose : baisse du poids corporel, et baisse de poids absolu du cerveau (les 2 sexes), et du thymus (femelles) <p>Les auteurs déterminent un NOAEL maternel et foetal de 235 mg/kg de pc/j (femelles) et de 191 mg/kg de pc/j (mâles).</p>

6- Une étude non publiée, de toxicité de la reproduction sur deux générations, a été réalisée par Bayer (2006b). Les auteurs indiquent que l'étude est conforme aux principes des bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE, tels que révisés en 1997 (ENV/MC/CHEM(98)17).

Des groupes, formés de 25 rats Wistar des deux sexes, sont exposés par l'alimentation à 0, 750, 3000, et 12000 ppm. Pendant les périodes qui ont précédé l'accouplement, les doses correspondantes sont :

F0 : 0, 64, 248, et 1043 mg/kg de pc/j (mâles) et 0, 80, 298, et 1190 mg/kg de pc/j (femelles)
F1 : 0, 75, 288, et 1205 mg/kg de pc /j (mâles) et 0, 90, 365, et 1263 mg/kg de pc/j (femelles)

La génération F0 est exposée pendant 10 semaines, puis mise en accouplement jusqu'à 3 semaines. Les petits sont élevés jusqu'à l'âge de 4 semaines.

Certains d'entre eux sont sélectionnés et sont soumis à un traitement supplémentaire de 12 semaines, puis ils sont mis en accouplement pour produire une génération F2.

Les auteurs indiquent que, du fait que certains indices de viabilité, observés durant la première partie d'accouplement des F1, étaient relativement bas (valeurs plus basses dans les groupes témoins), il a été décidé de produire 2 lots de génération F2, notées F2a et F2b.

Ainsi, un premier lot F2a est obtenu à partir de l'accouplement des animaux F1.

Une semaine après le sevrage des dernières portées F2a, les expérimentations d'accouplement, de gestation, et de lactation, ont été répétées avec les F1, à l'exception des mesures de la distance anogénitale, pour produire le lot F2b. Au sevrage, les F2b furent sacrifiés, mais ils ne sont pas soumis à autopsie comme les F2a

Les auteurs indiquent qu'en général, les animaux sont traités jusqu'au moment de l'autopsie. Les doses administrées aux femelles lors des périodes de gestation et de lactation sont les suivantes :

Du 14^{ème} au 20^{ème} jour après la fécondation :

F1 à F2a : 0, 59, 235, et 982 mg/kg de pc/j, (pour 0, 750, 3000, et 1200 ppm)
F1 à F2b : 0, 47, 195, et 773 mg/kg de pc /j, (pour 0, 750, 3000, et 1200 ppm)

De la naissance au 4^{ème} jour :

F1 à F2a : 0, 83, 345, et 1583 mg/kg de pc /j, (pour 0, 750, 3000, et 1200 ppm)
F1 à F2b : 0, 87, 280, et 1495 mg/kg de pc /j, (pour 0, 750, 3000, et 1200 ppm)

La mortalité, les signes cliniques, les poids corporels, la consommation alimentaire, les paramètres d'accouplement et de la reproduction, ainsi que le cycle œstral et les paramètres spermatiques, sont notés chez les générations F0 et F1.

Les paramètres suivants sont notés chez les générations F1, F2a et F2b : tailles des portées, poids à la naissance, gain de poids, viabilité, indices de lactation, et signes cliniques. Les sites implantatoires chez F0 et F1 sont examinés.

Les organes sélectionnés sont pesés chez les animaux adultes, et des examens histopathologiques sont notés pour un certain nombre d'organes des parents F0 et F1, ainsi que les états des follicules ovariens pour les femelles F1.

Les principaux résultats observés sont :

- Pas d'augmentation de la mortalité en F0 et F1, y compris à la plus forte dose.

- Pas d'effet clinique apparent et de comportement en F0. A la plus forte dose, il est noté une augmentation de la consommation d'eau chez 2 femelles F1 pendant la lactation.
- Pas d'effet adverse évident sur les poids corporels en F0 jusqu'à la dose de 248 et 298 mg/kg de pc/j (respectivement mâles et femelles), et jusqu'à 64 et 75 mg/kg de pc/j (respectivement mâles et femelles) en F1. A 1043 et 1205 mg/kg de pc/j (respectivement mâles et femelles), il y a une baisse significative du poids corporel en F0 et F1. A l'autopsie, ils ont noté des cas de femelles F1 présentant l'estomac et/ou le cecum dilatés.
- Baisse significative du gain de poids corporel chez les femelles F1, exposées à 345 mg/kg de pc/j lors des 4 premiers jours de la période de lactation.
- Pas de baisse de consommation alimentaire en F0 à toutes les doses, et en F1, jusqu'à 288 et 365 mg/kg de pc/j (respectivement chez les mâles et femelles).
- Pas d'effet sur les paramètres spermatiques et le cycle œstral, ainsi que sur les indexes de reproduction, de fertilité, de lactation⁵, et de viabilité⁶ des petits, à toutes les doses. A la plus forte dose, les petits F2a montrent des difficultés respiratoires. Il est noté aussi à ce niveau d'exposition, une baisse des poids des petits et des tailles des portées, pour les 3 générations.
- A 195 mg/kg de pc/j, baisse des poids corporels des petits F2b.
- A la plus forte dose, augmentation du poids relatif des reins des femelles F1, ainsi que des vésicules séminales des mâles F1.

L'examen histopathologique montre des effets sur les ovaires, le vagin, le foie, et les reins, à partir de 248 et 298 mg/kg de pc/j (respectivement mâles et femelles). A la plus forte dose, il y a une atrophie ovarienne, une augmentation du metestrus, une diminution du diestrus, et une atrophie de l'épithélium vaginal chez les femelles F0 et F1. On observe aussi une diminution significative du nombre de follicules en croissance et du nombre de corps jaunes chez les F1. On note aussi des nécroses papillaires dans les reins chez les 2 sexes de F1. Une dilatation des tubules papillaires est observée à la plus forte dose pour les 2 générations de mâles, et à partir de 365 mg/kg de pc/j pour les femelles de F1.

A la plus forte dose, la séparation préputiale et l'ouverture vaginale, sont retardées chez les F1, alors qu'il n'y a pas d'effet à ce niveau de dose sur la distance anogénitale chez les nouveaux nés F2a.

A la plus forte dose, le poids de la rate et du thymus est diminué chez presque tous les nouveaux nés de toutes les générations. Il y a aussi plus de fœtus morts chez les F2a par rapport à tous les fœtus de toutes les autres générations.

Les auteurs déterminent les NOELs suivants :

- NOEL de 47 mg/kg de pc/j pour la reproduction (exposition des femelles F1 du 14^{ème} au 20^{ème} jour après fécondation), basé sur la baisse du poids des petits F2b.
- NOEL parental de 64 mg/kg de pc/j (exposition des F0), basé sur la diminution du poids corporel des F1 pendant la lactation.

⁵ Les auteurs définissent l'indice de lactation comme le rapport du nombre de petits vivants à 3 semaines sur celui de petits vivants à 4 jours.

⁶ Les auteurs définissent l'indice de viabilité comme le rapport du nombre de petits vivants à 4 jours sur celui de petits nés vivants.

Résumé de l'étude

Référence	Bayer, 2006b (étude non publié)
Type d'étude	Étude de reprotoxicité 2G
Espèce	Rats Wistar males et femelles âgés de 10 semaines
Exposition	Alimentation pendant 10 semaines avant accouplement, et jusqu'à la lactation.
Doses	<p>Avant accouplement F0 : 0, 64, 248, et 1043 mg/kg de pc/j (mâles) et 0, 80, 298, et 1190 mg/kg de pc/j (femelles) F1 : 0, 75, 288, et 1205 mg/kg de pc /j (mâles) et 0, 90, 365, et 1263 mg/kg de pc /j (femelles)</p> <p>Exposition des femelles : Du 14^{ème} au 20^{ème} jour après la fécondation : F1 à F2a : 0, 59, 235, et 982 mg/kg de pc /j, F1 à F2b : 0, 47, 195, et 773 mg/kg de pc /j,</p> <p>De la naissance au 4^{ème} jour : F1 à F2a : 0, 83, 345, et 1583 mg/kg de pc /j, F1 à F2b : 0, 87, 280, et 1495 mg/kg de pc /j,</p>
Résultats	<ul style="list-style-type: none">- NOEL de 47 mg/kg de pc /j pour la reproduction, basé sur la baisse des poids des petits F2b- NOEL parental de 64 mg/kg de pc /j, basé sur la diminution du poids corporel des F1 pendant la lactation.

7 Cancérogénicité

Dans l'étude de Bayer (1993) citée ci-dessus, 60 mâles et 60 femelles de rats Wistar ont été exposés par voie orale à des doses de 0, 400, 2000 et 10000ppm (soit 0, 21, 103 et 559 mg/kg de pc/j pour les mâles et 0, 28, 134 et 774 mg/kg de pc/j pour les femelles). Dix rats de chaque groupe ont été exposés pendant 12 mois (soit n=40 rats mâles et femelles), et 5 rats de chaque groupe pendant 24 mois (soit n=20 rats mâles et femelles).

Les auteurs mentionnent la survenue de tumeurs hypophysaires chez les femelles et de tumeurs de Leydig chez les mâles. Toutefois l'incidence retrouvée pour ces tumeurs est comprise dans les valeurs historiques retrouvées dans la littérature chez des animaux non traités, et ne met pas ainsi en évidence de risque cancérigène spécifique du Chlorocrésol.

A noter que ces résultats retrouvés pour le Chlorocrésol chez les rats Wistar sont à mettre en parallèle avec les données d'experts de l'US EPA (2011) qui avaient conclu, chez l'homme, à l'absence de risque cancérigène pour cette même substance.

8 Autres données

Données humaines

Des cas d'atteintes cutanées (principalement sur les mains et la face) ont été signalés chez des personnes ayant utilisé des crèmes et des pommades contenant du chlorocrésol (NSF, 2002)

Une vingtaine d'études portant sur environ 31 000 personnes atteintes de dermatites de contact, montrent que seulement 0,5% des réactions cutanées sont dues au contact de la substance (à des concentrations variant de 1 à 5 %) (Bomhard, 1997)

Marzulli et Maibach (1974) ont réalisé une étude de sensibilisation cutanée⁷ sur 252 hommes (âgés de 21 à 50 ans), avec des applications répétées de patches contenant 5 % de la substance. Les applications sont espacées de 2 à 3 jours, et répétées 10 fois. Les auteurs ont conclu à l'absence de signes de sensibilisation.

Des lentilles de contact conservées pendant quelques jours dans une solution de 0,01% de chlorocrésol produisent une irritation sévère (NSF, 2002)

Données animales

La substance est un irritant oculaire chez le lapin, à une concentration de 0,05% (NSF, 2002)

Plusieurs études montrent de fortes réactions positives de sensibilisation cutanée sur des cochons d'inde traités par des solutions de chlorocrésol variant de 0,01 à 5%. (CIRC, 2006)

Plusieurs tests d'Ames effectués sur *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique, sont négatifs (NSF, 2002)

⁷ Les auteurs indiquent que l'étude est conduite selon un protocole de Draize modifié.

9 Résumé des données de toxicocinétique et des effets observés

Il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme.

Chez l'animal, les données toxicocinétiques sont insuffisantes et partielles, et sont relatives, le plus souvent, à l'absorption et au métabolisme après contact cutané. Ces données suggèrent que le chlorocrésol est presque entièrement absorbé, rapidement métabolisé, et les métabolites sont excrétés dans les urines en moins de 24 heures.

Les études *in vitro* se rapportent principalement à l'évaluation des mécanismes œstrogéniques sur les cellules de mammifères. Les résultats suggèrent une faible affinité pour les récepteurs œstrogéniques. Les données *in vivo* sont essentiellement basées sur des travaux non publiés de Bayer AG. Les principaux effets, et les valeurs de toxicité rapportées dans ces études, sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 6 Valeurs des NOAEL / LOAEL des études de toxicité.

Type d'effet	Conditions d'exposition	NOAEL/LOAEL	Nature des effets, type d'étude	Période Humaine correspondante	Référence
Toxicité générale	Rats, voie orale, 3 mois	LOAEL = 170 mg/kg de pc/j	Hyperplasie tubulaire dans les reins des femelles	Adultes	Bayer, 1988
Toxicité générale	Rats, voie cutanée, 13 semaines	NOAEL = 500 mg/kg de pc/j	Aucun effet	Adultes	Bayer, 1991a
Développement <i>in-utero</i>	Rats, <i>in-utéro</i> GD6-GD15	NOAEL maternel = 30 mg/kg de pc/j NOAEL développement intra-utérin = 100 mg/kg de pc/j	- A 100 mg/kg de pc/j : Respiration difficile, baisse de consommation alimentaire et d'eau, du gain de poids, et polyurie. - A 300 mg/kg/j : Baisse du poids moyen fœtal par portée, et légère augmentation significative du nombre de cas de microphthalmies et d'anophthalmies.	Femmes enceintes	Bayer, 1991b
Reprotoxicité, 1Génération	Rats, voie orale, 4 semaines	NOAEL maternel et fœtal = 235 mg/kg de pc/j (femelles) NOAEL = 191 mg/kg de pc/j (mâles).	F0 : Réduction de la consommation alimentaire pendant la première semaine chez les mâles à 752 mg/kg de pc/j. pas de modification chez les femelles. F1 : Baisse du poids corporel, et baisse de poids absolu du cerveau (les 2 sexes), et du thymus (femelles) à 909 mg/kg de pc/j	Adultes sur 1G	Bayer, 2006a

Type d'effet	Conditions d'exposition	NOAEL/LOAEL	Nature des effets, type d'étude	Période Humaine correspondante	Référence
Reprotoxicité, 2Génération	Rats, voie orale, pendant 10 semaines avant accouplement et durant la gestation et la lactation.	NOEL <i>dvpt</i> = 47 mg/kg de pc/j (exposition PND14 à PND20 des F1) NOEL maternel = 64 mg/kg de pc/j (exposition des F1 pendant la lactation)	- Baisse des poids des petits F2b à 195 mg/kg de pc/j. - Baisse des poids des F2a à 982 mg/kg de pc/j, et des F1 à 1043 mg/kg de pc/j Diminution du poids corporel pendant la lactation des F1 à 345 mg/kg de pc/j, et des F0 à 1190 mg/kg de pc/j	Adultes sur 2G	Bayer, 2006b

10 Conclusion

Il n'y a pas de données disponibles en ce qui concerne la toxicité générale du chlorocrésol chez l'homme. Les quelques données disponibles sont relatives à des observations sur des éventuels effets de sensibilisation et d'irritation de la substance après contact cutané, du fait de l'utilisation de la substance comme conservateur dans les préparations cosmétiques. Elles concluent à l'absence d'effets pour les concentrations utilisées (1 à 5%).

Les données toxicocinétiques disponibles indiquent que le chlorocrésol, absorbé par voie orale, est métabolisé presque entièrement dans les 24 heures en deux métabolites conjugués majeurs, qui se retrouvent dans les urines : le glucuronide de chlorocrésol, et le sulfate de chlorocrésol.

Les effets de toxicité générale et de reprotoxicité disponibles proviennent de rapports d'étude non publiés fournis par le fabricant de la substance (Bayer AG).

Sur la base de ces données, le GT retient les valeurs de NOAEL suivants :

- NOAEL maternel de 30 mg/kg de pc/j, basé sur l'absence d'effets chez des rates femelles gravides Wistar, exposées par gavage à 0, 30, 100, et 300 mg/kg de pc /j GD6 à GD15 jour de gestation (Bayer 1991b). Les effets observés aux doses supérieures à ce NOAEL ne semblent pas liés à l'état gravide des femelles, et cette valeur est proche de celles de l'étude de toxicité subchronique de 3 mois (Bayer, 1988).
- NOAEL par contact cutané de 500 mg/kg/j, basé sur l'absence d'effets chez des rats Wistar, exposés par contact cutané, sous pansements fermés, pendant 13 semaines, à raison de 6h/j et 5j/semaine à 0, 20, 100, et 500 mg/kg de pc/j (Bayer 1991a).

Le taux d'absorption par voie orale, retenu par défaut, est de 100 %. Il est basé sur les données de l'étude de Bayer (1980).

Le taux d'absorption retenu pour la voie cutanée est de 0.011 mg/cm²/h. Il est dérivé de la valeur de 7,3 µg/cm²/40 minutes, mesurée sur des échantillons de peau humaine provenant de femmes caucasiennes qui ont subi des réductions mammaires.

Date de validation du rapport d'expertise collective par :

- le groupe de travail : **Perturbateurs endocriniens**
- le comité d'experts spécialisé : 8 janvier 2015

Signatures :

Maisons-Alfort, le,

Au nom des experts du GT
« Perturbateurs endocriniens »,

C. EMOND
Le président du GT

Maisons-Alfort, le,

Au nom des experts du CES
« Caractérisation des dangers des substances et
valeurs toxicologiques de référence »,

M Guerbet
Le président du CES

11 Bibliographie

Andersen, K.E. and B. Staberg (1985) Quantification of contact allergy in guinea pigs by measuring changes in skin blood flow and skin fold thickness. *Acta. Dermatol. Venerol.* 65:37-42 (Cité dans CIR (2006))

Bayer (1980) Rapport non publié de Bayer AG N° 9605 (Cité dans WRc-NSF, 2002, et dans Mostert et Knoel, 2011)

Bayer (1981) Rapport non publié de Bayer AG N° 9807

Bayer (1988) Rapport non publié de Bayer AG N° 17414

Bayer (1991a) Rapport non publié de Bayer AG N° 20869

Bayer (1991b) Rapport non publié de Bayer AG N° 20869

Bayer (1993) Rapport non publié de Bayer AG N° 22168

Bayer (2006a) Rapport non publié de Bayer AG N° T7073322

Bayer (2006b) Rapport non publié de Bayer AG N° T4073329

Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R. and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicological Sciences*, 54, 138-153

Bomhard, E. 1997. Investigation on the sensitizing potential of p-chloro-m-cresol in guinea pigs and their human relevance. *Dermatosen in Beruf und Umwelt (Occupation and the Environment)* 45(2):70-74. (Cité dans WRc-NSF, 2002)

CIR (Cosmetic Ingredient review) Expert panel, 2006. Final report on the safety assessment of sodium-p-Chloro-m-Cresol, p-Chloro-m-Cresol, Chlorothymol, Mixed Cresols, m-Cresol, o-Cresol, p-Cresol, Isopropyl Cresols, Thymol, o-Cymen-5-ol, and Carvacrol. *International Journal of Toxicology*.

EPA (2011). Summary of human health effects data for the p-chloro-m-cresol and sodium p-chloro-m-cresol registration review decision document. Réf. 20460

Frasch H. F., L.Y. Zang, A. M. Barbero, and S. E. Anderson (2010) In Vitro dermal penetration of 4-Chloro-3-Methylphenol from Commercial Metal Working Fluid and Aqueous Vehicles, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 73:20, 1394-1405

Huq, A.S., N.F.H. Ho. N. Husari, et al. (1986) Permeation of water contaminative phenols through hairless mouse skin. *Arch. Environ. Toxicol.* 15:557-566 (Cité dans CIR, 2006)

Körner, W., Hanf, V., Schuller, W., Bartsch, H., Kreienberg, R. and Hagenmaier, H. (1996) Validation and application of a rapid *in vitro* assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Organohalogen Compounds*, 27, 297-302. (Cité dans WRc-NSF, 2002)

Körner, W., Hanf, V., Schuller, W., Bartsch, H., Zwirner, M. and Hagenmaier, H. (1998) Validation and application of a rapid *in vitro* assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Chemosphere*, **37**, 2395-2407. (Citée dans WRc-NSF, 2002)

Marzulli, F.N., and H.I. Maibach (1974) The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: experimental contact sensitization in man. *Fd Cosmet Toxicol* 12:219-227 (Citée dans WRc-NSF, 2002).

Miller, D.; Wheals, B.B., Beresford, N. and Sumpter, J.P. (2001) Estrogenic activity of phenolic additives determined by an *in vitro* yeast bioassay. *Environmental Health Perspectives*, 109(2), 133-138.

Mostert, V., and Knoel (2011) Metabolic pathway of 4-chloro-3-methylphenol. Rapport non publié de Bayer AG N° 180511-VM

Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S. and Utsumi, H. (2000) estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *Journal of Health Science*, 46(4), 282-298.

NSF (2002), *p*-Chloro-*m*-Cresol oral risk assessment document. NSF International. Ann Arbor, MI. December 2002

Rudolph D. (2009) [¹⁴C]-4-chloro-3-methylphenol-Mass balance and metabolism of [¹⁴C]-4-chloro-3-methylphenol in male and female rats single oral administration. Harlan Study No C7812. Non publiée (Citée dans Moster et Knoel, 2011)

WRc-NSF. Rapport de la commission européenne ; Référence : UC 6052. Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions. 2002. Basé essentiellement sur les données industrielles.



**Filières, usages et expositions liées à la présence de
substances PE et/ou R2 dans les produits de
consommation**

4-chloro-3-methylphénol

(chlorocrésol)

(n° CAS : 59-50-7)

Saisine « n° 2009-SA-0331 »

**RAPPORT
d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisés
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »**

Groupe de travail

« Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »

Novembre 2015

Mots clés

Chlorocrésol, substances reprotoxiques, perturbateur endocrinien, produits de consommation, exposition.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, 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.

GROUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATEGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Luc Belzunces – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

Mme Emmanuelle DURAND – Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Carole LEROUX– Chargée de projet scientifique - Anses

Mme Céline DUBOIS - Chef de projet scientifique - Anses

M Stéphane LECOMTE- Chargé de projet scientifique – Anses

Mme Audrey MALRAT DOMENGE Chef de projet scientifique – Anses

Mme Valérie PERNELET-JOLY – Chef d'unité - Anses

M. Guillaume PÉROUEL – Chargé de projet scientifique – Anses

Mme Fatoumata SISSOKO– Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Lauranne VERINES-JOIN– Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Anita VIGOUROUX-VILARD– Chargée de projet scientifique – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

Mme Véronique QUESNEL– Assistante – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux.....	9
1 Présentation de la substance.....	10
1.1 Identité de la substance	11
1.2 Propriétés physico-chimiques du chlorocrésol	12
1.3 Synthèse du chlorocrésol	13
2 Réglementation.....	14
3 Résultats de l'enquête de filières.....	18
3.1 Production, distribution et importation du chlorocrésol	18
3.1.1 Informations issues de la bibliographie	18
3.1.2 Tonnages de la substance : résultats issus de l'enquête de filières	18
3.2 Identification des usages et des secteurs d'activités	18
3.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie	21
3.2.1.1 Industrie textile et de la tannerie	21
3.2.1.2 Industrie cosmétique	21
3.2.1.3 Industrie chimique	21
3.2.1.4 Industrie du médicament	22
3.2.1.5 Autres	22
3.2.2 Usages identifiés via les industriels.....	22
3.3 Contact auprès des fédérations	23
4 Résultats de l'extraction des bases de données	24
4.1 Extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC).....	24
4.2 Extraction de la base de données Sepia.....	27
4.3 Extraction de la base de données biocides - Simmbad	28
5 Synthèse des mélanges et articles identifiés	29
6 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs.....	30
6.1 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur.....	30
6.2 Données sur les poussières sédimentées	30
7 Discussion et conclusion.....	32
8 Références bibliographiques	34

ANNEXES..... 36

Sigles et abréviations

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

BNPC : Base nationale des produits et compositions

CAS : Chemical abstract service

CE : Commission européenne

CLP : Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures (Classification, étiquetage et emballage des substances dangereuses)

CTTN : Centre technique de la teinture et du nettoyage

ECHA : European CHemical Agency - Agence européenne des produits chimiques

EINECS : European Inventory of Existing Commercial chemical Substances

ERS : Evaluation des risques sanitaires

FDS : Fiche de données de sécurité

FT : Fiche technique

GT : Groupe de travail

HPV : High Production Volume

Ineris : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail, et des maladies professionnelles

Koc : Coefficient d'adsorption du sol

Kow : Coefficient de partage octanol-eau

LD : Limite de détection

LQ : Limite de quantification

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

PE : Perturbateur endocrinien

REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of CHemicals

SGH : Système global harmonisé

TP: Type de produit

UE : Union européenne

US EPA : U.S Environmental Protection Agency

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance	11
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du chlorocrésol.....	12
Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du chlorocrésol (n°CAS : 59-50-7) selon la directive 67/548/CEE et le règlement 1272/2008	14
Tableau 4 : Types de produits pour lesquels le chlorocrésol doit être évalué dans le cadre du règlement biocides.....	16
Tableau 5 : Concentration maximale de chlorocrésol autorisée dans les cosmétiques	17
Tableau 6 : Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et lors de l'enquête de filières.....	19
Tableau 7 : Synthèse des produits contenant du chlorocrésol à destination du grand public et/ou de la population professionnelle	24
Tableau 8 : Résultats de l'extraction de la BNPC (Août 2010) –mélanges contenant du chlorocrésol utilisés par la population générale	24
Tableau 9 : Résultats de l'extraction de la BNPC (Août 2010) – mélanges contenant du chlorocrésol utilisés par la population générale professionnelle.....	25
Tableau 10 : Synthèse des produits contenant du chlorocrésol à destination de la population générale et/ou professionnelle.....	27
Tableau 11 : Pourcentages et nombre de mélanges de la base Sepia contenant du chlorocrésol par intervalles de concentration	27
Tableau 12 : Produits contenant du chlorocrésol et répartition des produits par intervalles de concentration	27
Tableau 13 : Synthèse des usages répertoriés.....	29
Tableau 14 : Concentration de chlorocrésol dans les poussières d'habitations allemandes (n = 286) - 1998/1999 - Schmidt et al.2002.....	31

1 Présentation de la substance

Le chlorocrésol entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que potentiel perturbateur endocrinien. En effet il est classé perturbateur endocrinien de catégorie 2 (PE 2) selon les données européennes du BKH et du DHI (BKH, 2002 ; DHI, 2007).

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la Santé en date du 9 juin 2009 afin de réaliser une évaluation des risques pour la santé du consommateur en contact avec une liste de substances dites perturbatrices endocriniennes ou reprotoxiques de catégorie 3. A cette date, la réglementation applicable en termes de classification et étiquetage des substances dangereuses était la directive européenne 67/548/CEE¹.

En 2008, le règlement CLP ²(règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) a introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des substances, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI dudit règlement CLP et coexistent jusqu'en 2015. Le règlement CLP remplace la classification préexistante des substances CMR par une nouvelle classification. Ainsi les anciennes catégories 1,2 ou 3 pour les CMR de la directive 67/548/CEE sont remplacées par les catégories 1A, 1B ou 2.

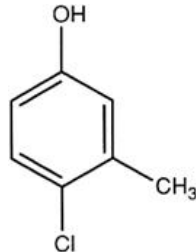
De même, le terme « préparation » utilisé dans la directive 67/548/CEE est remplacé par le terme « mélange » dans le règlement CLP. Par conséquent la classification et les termes utilisés dans les différents documents, rapports, notes d'expertise collective et avis, sont ceux en vigueur dans le cadre du règlement CLP n° 1272/2008.

¹ Directive Européenne 67/548/CEE du 27 juin 1967 du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

² Classification, Labelling and Packaging

1.1 Identité de la substance

Tableau 1 : Identité de la substance

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE	
n° CAS	59-50-7
n° CE (EINECS)	200-431-6
Nom	chlorocrésol
Synonymes	Chlorocrésol 4-chloro-3-méthylphénol p-chlorocrésol
Formule brute	C_7H_7ClO
Formule semi-développée	

1.2 Propriétés physico-chimiques du chlorocrésol

A température ambiante, cette substance se présente sous la forme d'un solide cristallin blanc ou rose clair (HSDB*, 2010)³.

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du chlorocrésol

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Sources ⁴
Forme physique (à T° ambiante)	solide cristallin, blanc ou rose claire	Non précisé	[1] [2]
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	142,59	Non précisé	[3]
Point d'ébullition (°C)	235	Non précisé	[1] [4]
Point de fusion (°C)	entre 55,5 et 67	Non précisé	[3] [2]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non précisé		
Point éclair coupelle fermée (°C)	118	Non précisé	[1] [4]
Limite inférieure d'explosivité (LIE)	Non précisé		
Limite supérieure d'explosivité (LSE)	Non précisé		
Pression de vapeur saturante (Pa)	6,67 à 25°C	Non précisé	[3]
	8 à 20°C	Non précisé	

³ Les références annotées du symbole « * » sont extraites d'une étude réalisée pour le compte de l'Anses et dans le cadre strict de la saisine par le prestataire extérieur Néodyme

⁴ [1] National Library of Medicine Hazardous Substances Data Bank – 3-methyl-4-chlorophenol. Date de mise à jour 29/05/2005 - <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~UhaJA3 :1>

[2] CCST - Service du répertoire toxicologique - p-chlorocrésol. Date de consultation 09/2010 - http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=76133&nom=p%2DChlorocr%E9sol

[3] Portail Substances Chimiques INERIS : Chlorocrésol. Date de mise à jour le 26/03/2010 - <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/281>

[4] Chemical book - 4-chloro-3-methylphenol. Date de consultation 09/2010 - http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB5703115.htm

[5] The International Pharmacopoeia : Monographs : Pharmaceutical substances : chlorocresol. Date de consultation 10/2010 - <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Sources ⁴
Concentration à saturation (mg.m ⁻³)	4,7.10 ² à 20°C	Calculée	Calculée à partir de [3]
Densité vapeur (air =1)	4,92	Non précisé	[2]
Densité liquide	1,37	Non précisé	[1] [4]
Facteur de conversion	5,832	Non précisé	[2]
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	Entre 3,6 et 3,9 à 20°C	Non précisé	[2] [3]
Log Kow	3,1	Donnée expérimentale	[3]
Koc (L.kg ⁻¹)	490	Non précisé	[1] [3]

1.3 Synthèse du chlorocrésol

Le chlorocrésol est une substance synthétique fabriquée par chloration de m-crésol (HSDB*, 2010 ; Merck*, 2006).

2 Réglementation

Le chlorocrésol est concerné par :






- La directive 67/548/CEE et le règlement (CE) n°1272/2008 (CLP),
- Le règlement n°1907/2006 (REACH),
- Le règlement (UE) n°528/2012 (biocides),
- Le règlement (CE) n°648/2004 (détergents),
- Le règlement (CE) n°1107/2009 (produits phytosanitaires),
- Le règlement (CE) n°1223/2009 (cosmétiques).

- **La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le Règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.**

Le chlorocrésol figure dans l'annexe I de la directive 67/548/CEE qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats membres.

Dans le cadre de la mise en place du Système global harmonisé (SGH), le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du chlorocrésol (n°CAS : 59-50-7) selon la directive 67/548/CEE et le règlement 1272/2008

	Classification	Limites de concentrations spécifiques	Symboles de danger
Règlement (CE) n° 1272/2008	Acute tox.4, Skin Sens1, Eye Dam.A, Aquatic Acute 1. H302 H312 H317 H318 H400	-	 GHS09  GHS09  GHS05
Directive 67/548/CEE	Xn ; R21/22 Xi ; R41 R43 N ; R50	Xn ; R21/22 : C ≥ 10 %	 

Dans le cadre du règlement CLP, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement CLP). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, tenu par l'ECHA⁵. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'UE :

- si elles sont classées dangereuses, quelles que soient les quantités
- si elles ne sont pas classées « dangereuses » mais soumises à l'obligation d'enregistrement conformément au règlement REACH.

Bien qu'il ne s'agisse pas de la classification harmonisée, cet inventaire constitue une source centrale d'informations sur la classification et l'étiquetage des substances pour tous les utilisateurs de produits chimiques.

Attention, tous les notifiants n'ont pas forcément classé cette substance avec toutes ces classes de danger. Il s'agit d'une compilation des différentes classifications proposées par un ou plusieurs déclarants.

Inventaire des notifications des autotaxonomies pour le chlorocrésol :

- H302 : Nocif en cas d'ingestion.
 - H312 : Nocif par contact cutané.
 - H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
 - H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.
 - H318 : Provoque des lésions oculaires graves.
 - H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques.
- **Le Règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.**

Le chlorocrésol fait partie des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le chlorocrésol sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

- **Le règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.**

Le règlement (UE) n°528/2012 a abrogé la directive 98/8/CE à compter du 1^{er} septembre 2013. Dans le cadre de l'évaluation des substances biocides définie par le règlement (UE) n°528/2012, le chlorocrésol doit faire l'objet d'une évaluation pour certains usages des types de produits suivants :

⁵ <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

Tableau 4 : Types de produits pour lesquels le chlorocrésol doit être évalué dans le cadre du règlement biocides

Groupe		Types de produits
Groupe 1 Désinfectants	TP1	Produits biocides destinés à l' hygiène humaine
	TP2	Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux
	TP3	Produits biocides destinés à l' hygiène vétérinaire
Groupe 2 Produits de protection	TP6	Protection des produits pendant le stockage
	TP9	Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés
	TP13	Produits de protection des fluides de travail ou de coupe

L'état membre rapporteur pour cette substance est la France. Les discussions entre Etats membres auront lieu en septembre 2015 permettant de statuer sur cette substance.

Le chlorocrésol est interdit dans les TP 4 (Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux) et 10 (Produits de protection des matériaux de construction).

- **Règlement (CE) n° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents**

En tant qu'agent conservateur utilisés dans les détergents, le chlorocrésol entre dans le champ du règlement (CE) n° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents.

Le règlement impose, à titre d'information, l'étiquetage des conservateurs quelle que soit leur concentration, ainsi que celui des substances allergisantes lorsque leur concentration dépasse 0,01 % massique.

- **Le règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 (abrogeant la directive 91/414/CEE du 15 juillet 1991) concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.**

Par décision de la Commission du 30 janvier 2004, le chlorocrésol n'a pas été inclus en tant que substance active dans la liste positive des substances phytopharmaceutiques de la directive 91/414/CEE. Ce qui signifie que les produits phytopharmaceutiques qui contenaient cette substance ont été retirés du marché au plus tard le 31 mars 2004.

- **Le règlement CE n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.**

Le chlorocrésol figure dans l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009 qui liste les agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques ainsi que leurs limites maximales de concentration.

Tableau 5 : Concentration maximale de chlorocrésol autorisée dans les cosmétiques

Substance	Concentration Maximale autorisée dans les préparations prêtes à l'emploi	Limitations et exigences	Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
Chlorocrésol	0,2 %	Ne pas utiliser dans les produits destinés aux muqueuses	–

3 Résultats de l'enquête de filières

Cette partie synthétise l'ensemble des informations recueillies à la fois par les recherches bibliographiques (identification des secteurs d'activité potentiellement concernés par le chlorocrésol et les usages) et par l'enquête de filières réalisée à l'aide d'un questionnaire électronique adressé aux industriels présents sur le territoire français.

3.1 Production, distribution et importation du chlorocrésol

3.1.1 Informations issues de la bibliographie

Le chlorocrésol est classé HPV (High Production Level) par l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) : il est donc fabriqué ou importé à raison d'au moins 1000 tonnes par an dans l'Union européenne, et ce par au moins un Etat membre (OCDE, 2009).

La consommation de chlorocrésol en Allemagne en 1993 était de 300 t/an (Ineris*, 2008). En Europe, approximativement 1 000 à 2 000 tonnes de chlorocrésol ont été produites en 1998 (CE*, 2002).

Lors des recherches bibliographiques, aucune autre information plus récente n'a été trouvée permettant d'évaluer les quantités de cette substance utilisées en France.

Concernant les fabricants, distributeurs et importateurs, la recherche bibliographique a permis d'identifier deux producteurs/importateurs en Europe, mais la substance ne semble pas être produite en France. Il n'a par ailleurs pas été identifié de fabricant en France lors des recherches bibliographiques. Cependant deux entreprises françaises seraient susceptibles de fournir du chlorocrésol. Celles-ci ont été contactées par téléphone et n'ont pas confirmé la distribution de chlorocrésol.

3.1.2 Tonnages de la substance : résultats issus de l'enquête de filières

Un seul industriel⁶ a répondu à l'enquête en ligne. Les données fournies sur les tonnages sont confidentielles.

3.2 Identification des usages et des secteurs d'activités

Neuf secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le chlorocrésol en France. Le tableau 6 liste ces secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et dans l'enquête réalisée auprès des industriels.

⁶ Les entreprises ayant répondu au questionnaire ne sont pas forcément celles ayant été contactées pour vérifier les informations issues de la bibliographie.

Tableau 6 : Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et lors de l'enquête de filières

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre total d'entreprises s'étant déclarées concernées par le chlorocrésol	Fabricant	Fournisseur	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autre »
13.30Z : Ennoblement textile	x								
15.11Z : Apprêt et tannage des cuirs ; préparation et teinture des fourrures	x								
20.20Z : Fabrication de pesticides et d'autres produits agrochimiques	x								
20.30Z : Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	x								
20.42Z : Fabrication de parfums et de produits pour la toilette	x								
20.52Z : Fabrication de colles	x								
23.63Z : Fabrication de béton prêt à l'emploi	x								
46.12B : Autres intermédiaires du commerce en combustibles, métaux, minéraux et produits chimiques	x								
46.75Z : Commerce de gros (commerce	x	x	1	1					

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre total d'entreprises s'étant déclarées concernées par le chlorocrésol	Fabricant	Fournisseur	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autre »
interentreprises) de produits chimiques									

3.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie

Les différents usages du chlorocrésol identifiés dans la bibliographie sont synthétisés dans les paragraphes ci-dessous.

3.2.1.1 Industrie textile et de la tannerie

De nombreuses sources indiquent que le chlorocrésol est utilisé comme agent de conservation dans la tannerie et les textiles (HSDB*, 2010 ; Ineris*, 2008 ; Ashford*, 2001). Il est notamment utilisé en substitut du pentachlorophénol (Ineris*, 2008). Cette méthode est considérée comme une MTD (Meilleure Technique Disponible) dans les rapports internationaux, afin d'éviter la contamination des textiles et articles en cuir par les dioxines comme les PCDD et les PCDF (Polychloro-dibenzo-dioxines et furannes)⁷.

3.2.1.2 Industrie cosmétique

Le chlorocrésol est utilisé dans l'industrie cosmétique comme agent conservateur (HSDB*, 2010 ; Ineris*, 2008). Sa fonction est de retarder la détérioration des produits cosmétiques en ralentissant la croissance des bactéries ou des champignons (germicides et fongicides). On le retrouverait notamment dans les shampoings et produits pour bébé (Cleenewerck et Frimat*, 2004). Cependant, aucun produit commercial mentionnant la présence de cette substance n'a été identifié.

Il est à noter que d'après le règlement CE n°1223/2009 du parlement européen du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, le chlorocrésol ne peut être utilisé dans les produits destinés à entrer en contact avec les muqueuses.

3.2.1.3 Industrie chimique

3.2.1.3.1 Désinfectant

De nombreuses sources bibliographiques font référence à l'utilisation du chlorocrésol comme agent désinfectant. Cette substance est un fongicide/bactéricide utilisé en milieu hospitalier (Ineris*, 2008 ; Ashford*, 2001). Il est notamment présent dans des produits de désinfection des instruments et du matériel en milieu chirurgical, dans les cabinets médicaux ou dentaires. A titre d'exemple, d'après la fiche de données de sécurité (FDS) d'un de ces produits, le chlorocrésol serait présent à hauteur de 5 à 10 % dans le produit final (FDS*, 2007a). Il peut aussi être présent dans des produits désinfectants pouvant être utilisés par un plus large public, notamment pour l'extérieur comme dans les caves, garages, terrasses, poubelles ménagères ou autres. Il est précisé dans la fiche technique d'un de ces produits que celui-ci contient 2,3 % de chlorocrésol (FT*, 2009). Son utilisation dans ce type de produits permet d'éliminer les micro-organismes et les bactéries. En effet, à concentration élevée, les dérivés phénoliques qui sont bactéricides et fongicides vont avoir un effet létal en pénétrant dans les cellules et précipitant les protéines. A faible concentration, ils vont permettre l'inhibition de la multiplication cellulaire (C.CLIN Paris-Nord*, 2000).

⁷ Revised draft guidelines on best available techniques and provisional guidance on best environmental practices relevant to article 5 and annex C of the Stockholm convention on persistent organic pollutants

Bien que cette application ne fasse pas partie du cadre de la présente étude, il est à noter que le chlorocrésol est aussi utilisé comme antiseptique dans plusieurs produits pharmaceutiques.

3.2.1.3.2 *Produits biocides*

Le chlorocrésol est utilisé comme substance active dans la composition de certains produits biocides. Les types de produits biocides dans lesquels le chlorocrésol est interdit ou a fait l'objet d'une évaluation sont détaillés dans le chapitre « Règlementation ».

3.2.1.3.3 *Conservateur de matériaux*

Le chlorocrésol est utilisé comme conservateur, notamment dans la fabrication de béton, de colles, encres ou vernis (Ashford*, 2001 ; Cleenewerck et Frimat*, 2004 ; HSDB*, 2010 ; Ineris*, 2008). Toutefois, aucun article ou mélange commercial n'a pu être identifié lors des recherches, et aucune source précise n'a permis de détailler le principe d'emploi de cette substance dans cette application.

3.2.1.3.4 *Désinfection des bâtiments et véhicules de transport d'animaux d'élevage*

Le chlorocrésol est autorisé en France pour la désinfection des bâtiments d'élevage et véhicules de transport d'animaux d'élevage (Ineris*, 2008). Plusieurs produits commerciaux contenant cette substance ont en effet pu être identifiés, tels qu'un produit d'hygiène pour l'accoupage contenant 4,5 % de chlorocrésol (FDS*, 2009), ou un désinfectant pour les bâtiments d'élevage, dont la concentration en chlorocrésol est de 100 g.L⁻¹ (FDS*, 2007b). Ces produits sont plutôt destinés aux professionnels, toutefois, ceux-ci pouvant être achetés sur internet, le grand public peut potentiellement être en contact avec ce type de produits.

3.2.1.4 *Industrie du médicament*

Le chlorocrésol entre dans la composition de certains médicaments topiques. Il y est incorporé soit comme excipient en tant qu'agent conservateur ou soit en tant que principe actif à visée antiseptique (Vidal, 2013).

3.2.1.5 *Autres*

Aux États-Unis, le chlorocrésol est homologué par l'agence de protection environnementale comme ingrédient dans la fabrication de pesticides (US-EPA*, 1997)

L'annexe 2 présente un récapitulatif des articles et mélanges susceptibles de contenir du chlorocrésol selon l'étude bibliographique.

3.2.2 Usages identifiés via les industriels

Suite à l'enquête de filières, les secteurs d'activité identifiés ci-dessus ont été interrogés selon la méthodologie décrite dans le chapitre 3.4 du rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014). Une seule entreprise de ces secteurs d'activité a répondu à l'enquête en ligne. Elle n'a toutefois pas déclaré d'articles ou de mélanges à destination du grand public

3.3 Contact auprès des fédérations

Par ailleurs, des fédérations professionnelles ont également été contactées, la liste complète est disponible en annexe 3.

Le Centre Technique de la Teinture et du Nettoyage (CTTN) indique que le chlorocrésol peut être utilisé comme conservateur dans la formulation des lessives grand public.

4 Résultats de l'extraction des bases de données

L'identification des produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données.

4.1 Extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC)

La base nationale des produits et compositions a été consultée en août 2010. Elle liste les mélanges chimiques pour lesquels une déclaration a été faite auprès des centres antipoison entre 2000 et 2010 : sur cette période les mélanges contenant du chlorocrésol ont été recensés. Ils sont synthétisés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Synthèse des produits contenant du chlorocrésol à destination du grand public et/ou de la population professionnelle

Désodorisant/odorisant ménager	1
Entretien professionnel	1
Gouache/peinture à l'eau	2
Jouet/gadget	1
Matériaux (dont construction)	1
Nettoyant ménager	1
Photographie	1
Nettoyant/désinfectant professionnel	6

Le tableau 8 et le tableau 9 détaillent les caractéristiques des produits recensés en fonction des populations (professionnelles, grand public) auxquelles ils sont destinés à l'exception des produits qui n'entrent pas dans le champ de la saisine.

Tableau 8 : Résultats de l'extraction de la BNPC (Août 2010) –mélanges contenant du chlorocrésol utilisés par la population générale

Date composition	Concentration (% massique)	Type de produit	Nombre de produits	Forme
Matériel scolaire et de bureau- gouache / peinture a l'eau				
17/03/2000	1	Gouache – peinture à l'eau	1	Liquide
26/06/2006	0,5	Gouache – peinture à l'eau	1	Pâte
Produit sports / loisirs- jouet / gadget- pate à modeler				
26/04/2006	0,15	Pâte à modeler	1	Pâte
Désodorisant / odorisant ménager -désodorisant d'atmosphère sans combustion- désodorisant via l'aspirateur				
22/12/2006	0,5	Désodorisant via l'aspirateur	1	Granules
Nettoyant ménager - nettoyant de surface ménager				

20/07/2007	2,5	nettoyant, désinfectant, désodorisant ménager pour l'environnement de la maison.	1	Liquide à diluer
------------	-----	----------------------------------------------------------------------------------	---	------------------

La recherche d'informations complémentaires⁸ sur les 5 produits grand public mentionnés dans le tableau ci-dessus a permis de collecter uniquement 2 fiches de données de sécurité (Gouache liquide et nettoyant de surface ménager) émises postérieurement à la date d'enregistrement des produits concernés dans la BNPC. La FDS relative à la gouache liquide ne mentionne pas les différentes substances présentes dans le mélange et précise que tous les ingrédients dangereux y sont au-dessous de la limite de classification. Conformément à la directive n° 2001/58/CE, le chlorocrésol classé « dangereux pour l'environnement, symbole N » doit être obligatoirement mentionné dans la FDS si sa concentration est supérieure ou égale à 0,1 % en masse. En ce qui concerne le nettoyant ménager, la FDS indique que le chlorocrésol y est présent à une concentration comprise entre 0 et 2,5 %. La borne supérieure de l'intervalle correspond à la concentration relevée dans la BNPC.

Tableau 9 : Résultats de l'extraction de la BNPC (Août 2010) – mélanges contenant du chlorocrésol utilisés par la population générale professionnelle

Date composition	Concentration (% massique)	Type de produit	Nombre de produits	Forme
Désinfectant / produit de stérilisation professionnel (sauf matériel médical)				
01/10/2002 & 23/02/2006	5	Nettoyant / désinfectant matériel animalier (dont traite et élevage)	4	Liquide concentré émulsionnable
01/06/2007	10	Nettoyant / désinfectant matériel animalier (dont traite et élevage)	1	Liquide
12/02/2008	0,1	Désinfectant fumigant pour locaux	1	?
Entretien professionnel				
11/09/2002	0,8	Antifuite, colmatage des fêlures et micro-fuites inaccessibles sur les installations de chauffage central à eau chaude	1	Liquide visqueux
Matériaux (dont construction) - adjuvant pour béton				
05/06/2008	0,3	Plastifiant, réducteur d'eau pour bétons	1	Liquide
Photographie - produit industriel pour arts graphiques				
11/04/2003	1	Bain d'arrêt photographique	1	Liquide

⁸ A partir des informations issues de la BNPC, de nouvelles FDS, ne faisant pas parties de l'extraction de cette base de données, ont pu être identifiées.

Les produits professionnels recensés dans la BNPC et contenant du chlorocrésol sont majoritairement des produits de nettoyage ou de désinfection. Pour ces derniers, 4 FDS postérieures à la date d'enregistrement dans la BNPC ont pu être collectées. Les concentrations qui y sont mentionnées concordent avec celles de la BNPC pour les 3 produits. A noter par ailleurs que ces 3 mélanges ont été déclarés dans la base SIMMBAD.

Les FDS des 3 autres produits (Antifuite pour chauffage central à eau chaude, plastifiant, réducteur d'eau pour bétons, bain d'arrêt photographique) ont également été collectées. Le chlorocrésol n'est pas mentionné dans les FDS de l'antifuite pour chauffage central à eau chaude et du plastifiant réducteur d'eau pour bétons. A noter que l'utilisation du chlorocrésol dans la protection des ouvrages de maçonnerie (TP10) est interdite depuis le 11/02/2011 en vertu de la décision de non inclusion de la substance à l'annexe I de la directive 98/8/CE. En ce qui concerne le bain d'arrêt photographique, la FDS indique que le chlorocrésol y est présent à une concentration comprise entre 0,1-1 %. La borne supérieure de l'intervalle correspond à la concentration relevée dans la BNPC.

4.2 Extraction de la base de données Sepia

La base de données Sepia de l'INRS concerne les mélanges chimiques mis sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des mélanges classés très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de l'INRS, et dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

L'extraction de la base de données Sepia (INRS) a été réalisée en août 2010. Elle intègre les données disponibles entre le 01/01/2000 et le 28/02/2010.

Tableau 10 : Synthèse des produits contenant du chlorocrésol à destination de la population générale et/ou professionnelle

Catégorie de mélanges ou articles	Nombres de références
Colles et produits connexes	1
Produits à usage métallurgique et mécanique	1
Produits phytosanitaires	1
Produits d'entretien ménager et industriel	3
Produits biocides	21

Les intervalles de concentration sont précisés dans le tableau 11 et le tableau 12.

Tableau 11 : Pourcentages et nombre de mélanges de la base Sepia contenant du chlorocrésol par intervalles de concentration

Nombre total de mélanges contenant du chlorocrésol du 01/01/00 au 28/02/10	<1%	[1-5%]]5-20%]]20-50%]]50-100%]	% non précisé
100 % ⁹ (20)	25 % (5)	25 % (5)	35 % (7)	10 % (2)	5 % (1)	-

Tableau 12 : Produits contenant du chlorocrésol et répartition des produits par intervalles de concentration

Catégorie de mélanges ou articles	Nombre de références	Population cible	Intervalle de concentration
Colles et produits connexes : - Colle	1	Grand Public et Professionnel	Entre 1 et 100 % massique
Produits à usage métallurgique et mécanique : - Agent de protection	1		
Produits phytosanitaires :			

⁹ Le nombre de mélanges diffère du nombre de références indiquées dans le tableau du fait de la possibilité d'usages multiples pour un même mélange (ex : dans le cas des produits biocides un même produit peut-être utilisé dans plusieurs TP)

Catégorie de mélanges ou articles	Nombre de références	Population cible	Intervalle de concentration
- Bactéricides, biocides	1		
Produits d'entretien ménager et industriel :			
- Produit de lavage sols-murs-surfaces	2		
- Désinfectant	1		
Produits biocides :			
- Produit hygiène humaine	1		
- Désinfectant domaine privé/santé publique	9		
- Produits pour hygiène vétérinaire	4		
- Désinfectants surfaces pour denrées alimentaires	1		
	2		
- Produits de protection pour conteneur	2		
- Produits de protection des fibres/cuir/caoutchouc/polymères	2		
- Produit de protection en transformation des métaux			

4.3 Extraction de la base de données biocides - Simmbad

La base de données Simmbad (Système Informatique pour la Mise sur le Marché des Biocides : Autorisations et Déclarations) répertorie l'ensemble des produits biocides qui ont été déclarés et dont la déclaration a été acceptée ainsi que les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché.

La base de données Simmbad, consultée en octobre 2010, a permis d'identifier 54 produits¹⁰ déclarés par les industriels contenant du chlorocrésol. Les informations relatives à ces produits (concentration massique en chlorocrésol, populations cibles) sont présentées dans l'annexe 4. Ces informations ont été recueillies via la consultation de la FDS de chaque produit et les données issues de la base nationale de données des produits biocides déclarés.

¹⁰ Lors de la mise à jour du rapport en octobre 2014, 62 produits contenant du chlorocrésol étaient enregistrés dans la base de données Simmbad

5 Synthèse des mélanges et articles identifiés

Les articles et mélanges recensés et leurs sources ont été regroupés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Synthèse des usages répertoriés

Catégorie de mélanges ou articles	Présence dans la BNPC	Présence dans Sepia	Présence dans la base d'inventaire biocides - Simmbad	Informations extraites de l'enquête de filières	Informations issues de la bibliographie
Peinture/vernis/émail/lasure et associés	X		X		X
Pâte à modeler	X				
Désodorisant / odorisant ménager	X				
Lessive					X
Désinfectant/Nettoyant des locaux et surfaces à usage domestique ou professionnel	X	X	X		X
Matériaux (dont construction) - adjuvant pour béton	X		X		X
Produit industriel pour arts graphiques	X				
Colle/adhésif/scellant/produits connexes		X			X
Produits à usage métallurgique et mécanique - Agent de protection		X	X		
Protection des fibres ; du cuir ; du caoutchouc et des matériaux polymérisés		X	X		X
Produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs		X	X		X
Autres produits biocides : Produits d'hygiène vétérinaire		X	X		X

6 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

La méthode employée pour la recherche bibliographique est explicitée dans le chapitre 3.7 du rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014).

Une mise à jour de la bibliographie sur la période 2010-2014 n'a pas permis d'identifier de nouvelles études relatives à l'exposition de la population générale au chlorocrésol via l'air et les poussières.

6.1 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur

Aucune publication relative au chlorocrésol dans l'air (intérieur ou extérieur) n'a été identifiée.

6.2 Données sur les poussières sédimentées

Schmidt *et al.* ont mesuré les concentrations de chlorocrésol dans la poussière de 286 habitations en Allemagne entre 1998 et 1999 (Schmidt *et al.*, 2002).

La population d'étude était constituée d'un sous-échantillon de population d'une étude cas témoin réalisée au nord de l'Allemagne sur la leucémie et les lymphomes (NLL)¹¹ dont l'objectif était d'investiguer les facteurs de risques professionnels et environnementaux potentiellement en relation avec ces pathologies.

La population d'étude est représentative de la population générale du point de vue des critères fixés par la NLL (critères non détaillés dans la publication). Les foyers ayant fait l'objet de l'échantillonnage sont répartis sur le territoire de l'étude de la NLL, c'est à dire dans des localités sélectionnées en Basse-Saxe et au Schleswig-Holstein (Kreise Harburg, Lüneburg, Duché de Lauenburg, Pinneberg, et sur les territoires du sud des circonscriptions de Steinburg et de Stormarn).

Les poussières ont été collectées à l'aide d'aspirateurs disponibles dans les foyers investigués (récupération du sac domestique). L'échantillonnage a été effectué par les participants après avoir reçu des consignes sur la technique d'échantillonnage et un questionnaire sur les caractéristiques du foyer et la forme d'habitat lors de la visite d'un employé de l'Institut de Brême pour la Recherche en matière de Prévention, Médecine sociale et Épidémiologie au domicile des participants.

¹¹ Tous les cas incidents de leucémie et de lymphomes pour lesquels le diagnostic a été posé entre le 1/1/1986 et le 31/12/1998 dans 6 régions du nord de l'Allemagne ont activement identifiés (n = 1430). Les témoins ont été sélectionnés à partir des registres de population (n = 3041). L'utilisation de pesticides, les sources d'apport nutritif, le temps passé à la maison et au travail, les antécédents médicaux et familiaux ont été évalués à partir d'un entretien en face à face. Ces informations auto rapportées ont été utilisées conjointement avec des mesures environnementales directes de pesticides dans les poussières de maison et de champs électromagnétiques (CEM). Les données d'un système d'information géographique (GIS) ont également été utilisées pour obtenir des estimations de l'exposition environnementale aux pesticides, aux CEM associés aux lignes de transport et aux radiations ionisantes des opérations de maintenance sur les réacteurs nucléaires.

L'intégralité du contenu d'un sac d'aspirateur a été filtrée au travers d'un tamis à mailles de 2 mm. Un aliquot de la fraction ≤ 2 mm de poussières a ensuite été filtré au travers d'un tamis à mailles de 63 μm . Cette fraction ≤ 63 μm de poussières a été utilisée pour l'analyse du chlorocrésol par chromatographie en phase gazeuse avec colonne capillaire et détecteur à capture d'électrons.

Les résultats des mesures sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : Concentration de chlorocrésol dans les poussières d'habitations allemandes (n = 286) - 1998/1999 - Schmidt et al.2002

LQ (mg/kg)	Nombre d'échantillons>LQ (%)	Concentration dans les poussières ≤ 63 μm (mg.kg ⁻¹)		
		Médiane	95 ^{ème} percentile	[min – max]
0,1	93	0,98	6,1	< 0,1 - 16

Selon les auteurs, les concentrations dans les poussières de maison sont similaires à celles du pentachlorophénol¹² dans ce même média.

Schmit *et al.* ont ensuite étudié la corrélation entre les concentrations en chlorocrésol et les caractéristiques des foyers ou les formes d'habitats à partir des réponses obtenues via les questionnaires. Ils ont notamment étudié les liens avec les variables suivantes :

- Appartement vs maison individuelle (n = 99 vs n = 183¹³) ;
- Le rattachement aux habitations de bâtiments annexes tels qu'un abri de jardin et/ou une grange et/ou un bâtiment pour les bêtes (n = 66)¹⁴ ;
- La présence dans les pièces d'habitation des moquettes ou autres tapis à base de laine (n = 224)¹⁵.

L'étude de Schmidt *et al* ne met pas en évidence de relation entre les concentrations de chlorocrésol mesurées et ces 3 variables. Au vu de ces résultats, les auteurs concluent que l'on ne peut déterminer de sources évidentes de résidus de chlorocrésol dans les espaces intérieurs.

¹² L'utilisation du pentachlorophenol (PCP) pour la préservation du cuir a été interdite en 1989. Le chlorocrésol a été substitué au PCP pour cet usage

¹³ D'autres formes d'habitats pouvaient être indiquées de sorte que la totalité des réponses n'est pas égale à 286.

¹⁴ Plus 2 non réponses

¹⁵ Plus 8 non réponses

7 Discussion et conclusion

Du fait de ses propriétés biocides, le chlorocrésol est utilisé en tant qu'agent conservateur et agent désinfectant dans des produits grand public et dans des produits et matériaux professionnels.

Dans le cadre de l'évaluation des substances et produits biocides, l'utilisation du chlorocrésol en tant que substance active dans la protection des ouvrages de maçonnerie (TP10) et en tant que désinfectant pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (TP4) est interdite en Europe depuis le 25/10/2009 et le 11/02/2011 respectivement.

Cependant le chlorocrésol est toujours en cours d'évaluation pour 6 types de produits biocides :

- Produits biocides destinés à l'hygiène humaine (TP1)
- Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique et autres produits biocides (TP2)
- Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire (TP3)
- Produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs (TP6)
- Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés (TP9)
- Produits de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux (TP13)

L'état membre rapporteur pour cette substance est la France. Les discussions entre Etats membres auront lieu en septembre 2015 permettant de statuer sur cette substance. Les expositions liées à l'utilisation de ces produits ne seront pas évaluées dans le cadre de ces travaux, en attente de la prise de décision réglementaire d'autorisation ou de retrait du chlorocrésol pour ces 6 usages. De plus :

- Les produits TP3, TP6, TP9 et TP13 sont des produits à usage professionnel qui n'exposent pas directement le grand public lors de leur application.
- Les produits destinés à l'hygiène humaine (TP1) déclarés dans la base d'inventaire biocides (désinfection des mains saines) sont également destinés aux usages professionnels dans les secteurs hospitaliers et agroalimentaires. A noter que l'évaluation de l'efficacité et du risque des produits biocides TP 1 pour 3 usages (désinfection de la peau saine ; désinfection des mains saines ; désinfection des mains dans un cadre opératoire) est du ressort de l'Ansm. Les produits relevant de ces usages ne sont donc pas considérés ici.
- Les produits biocides contenant du chlorocrésol et susceptibles d'être utilisés par le grand public sont donc essentiellement les produits de TP2 (Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique). Dans la base de déclaration 18 produits de ce type (à usage professionnel ou non) ont été déclarés par les industriels. La plupart des produits désinfectants identifiés dans Simmbad sont « des produits désinfectants pour les surfaces, matériaux, équipements et mobilier sans contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux » ou pour la « désinfection des locaux, matériels de transport et de stockage des ordures et déchets ». Bien que leur usage soit autorisé au grand public, leur utilisation sera très restreinte par rapport aux produits nettoyants toutes surfaces.

Concernant les **TP6**, bien que l'utilisation primaire du chlorocrésol dans ces produits soit réservée aux professionnels, les produits dans lesquels il a été ajouté comme conservateur

de pot peuvent être mis sur le marché à disposition du grand public. De façon générale, les TP6 peuvent être utilisés dans la formulation de tous les produits chimiques. Des données de concentration résiduelle en chlorocrésol ont été identifiées pour 3 produits uniquement : des gouache/peinture à l'eau, pâte à modeler et de désodorisant ménager en granules pour aspirateur. Ces produits n'ont pas été jugés représentatifs de l'utilisation du chlorocrésol dans les produits de consommation.

Au vu de ces éléments, et en attente de la prise de décision réglementaire d'autorisation ou de retrait du chlorocrésol pour ces usages, il ne sera pas réalisé d'évaluation quantitative de l'exposition du grand public, selon l'approche décrite dans le rapport « méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014).

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé: 27 mars 2012.

8 Références bibliographiques

Anses (2014) Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, Maisons-Alfort.

Ashford R.D* (2001) 'Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals.' (Robert D. Ashford. Wavelength Publications Ltd. 1275 p.

BKH (2002). Endocrine Disruptors : study on gathering information on 435 substances with insufficient data ». (BKH,DHI,Kiwa, Delft, The Netherlands). 279 p. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/bkh_report.pdf

C. CLIN Paris-Nord* (2000) Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'interrégion Paris-Nord. Antiseptiques et désinfectants. 87 p.

CE* (2002) Commission européenne. Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disruptor priority list of actions. 613 p.

Cleenewerck*, M. B., Frimat, P. (2004) Progrès en dermato-allergologie. Editions John Libbey. Lille . 410 p.

DHI (2007) « Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals ». (DHI, Hørsholm, Danmark, 2007). 252 p. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf

Directive 67/548/CEE du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (JOCE L196 du 16 août 1967).

FDS* (2007a) Fiche de donnée de sécurité - Produit Bomix - Société BODE.

FDS* (2007b) Fiche de données de sécurité - Produit Prophyl 75 - laboratoire Meriel.

FDS* (2009) Fiche de données de sécurité - Produit Ovarome NF - Société Synthèse Élevage.

FT* (2009) Fiche technique - Produit Cresol - Société peinture-Oxl.

HSDB* (2010) Hazardous substances database. US National Library of Medicine - TOXNET Database.

Ineris* (2008) Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Rapport d'étude n°DRC-09-95308-03165A. Convention Onema 2008-12-18. Action 15 substances chimiques rejetées dans l'eau : fiches technico-économiques-93 pages.

Merck* (2006) The Merck Index. Ed. Maryadele J.O'Neil. Fourteenth, -2520.

OCDE (2009) The 2007 OECD list of High Production Volume chemicals [rapport en ligne].
En ligne : <http://www.oecd.org> . 2009.

Règlement (CE) n° 1107/2009 du parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

Règlement (UE) n° 528/2012 du parlement européen et du conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides (JOUE L 167/1 du 27 juin 2012).

Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

Règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (JOUE L353 du 31 décembre 2008).

Règlement REACH (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JOUE L396 du 30 décembre 2006).

Règlement (CE) N° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents (JOUE n° L 354 du 31 décembre 2008).

Schmidt, A., Walker, G., Hoffmann, W., Hostrup, O., et Butte, W. Chlorkresol (4-Chlor-3-methylphenol) im Hausstaub: Ergebnisse eines repräsentativen Monitorings Chlorocresol (4-chloro-3-methylphenol) in house dust: results of a representative monitoring. Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft A. 62[n° 3], 95-98. 2002.

US EPA* (1997)US Environmental protection Agency. Registration eligibility decision p-chloro-m-cresol.

Vidal (2013) Base de données en ligne des prescripteurs libéraux. <http://www.vidal.fr/>

ANNEXES

Annexe 1 : Types de produits pour lesquels l'usage du chlorocrésol doit être évalué dans le cadre du règlement biocides

Type de produits (TP)	Usages
TP1 Produits biocides destinés à l'hygiène humaine	Les produits de cette catégorie sont des produits biocides utilisés pour l'hygiène humaine, appliqués sur la peau humaine ou le cuir chevelu ou en contact avec celle-ci ou celui-ci, dans le but principal de désinfecter la peau ou le cuir chevelu.
TP2 Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux	Utilisés pour désinfecter les surfaces, les matériaux, les équipements et le mobilier qui ne sont pas utilisés en contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux. Les lieux d'utilisation incluent notamment les piscines, les aquariums, les eaux de bassin et les autres eaux, les systèmes de climatisation, ainsi que les murs et sols dans les lieux privés, publics et industriels et dans d'autres lieux d'activités professionnelles. Utilisés pour désinfecter l'air, les eaux non utilisées pour la consommation humaine ou animale, les toilettes chimiques, les eaux usées, les déchets d'hôpitaux et le sol. Utilisés comme produits algicides pour le traitement des piscines, des aquariums et des autres eaux, ainsi que pour le traitement curatif des matériaux de construction. Utilisés pour être incorporés dans les textiles, les tissus, les masques, les peintures et d'autres articles ou matériaux, afin de produire des articles traités possédant des propriétés désinfectantes
TP3 Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire	Utilisés pour l'hygiène vétérinaire, tels que désinfectants, savons désinfectants, produits d'hygiène buccale ou corporelle ou ayant une fonction antimicrobienne. Utilisés pour désinfecter les matériaux et surfaces associés à l'hébergement ou au transport des animaux.
TP6 Produits de protection des produits pendant le stockage	Utilisés pour protéger les produits manufacturés, autres que les denrées alimentaires, les aliments pour animaux, les produits cosmétiques, les médicaments ou les dispositifs médicaux, par la maîtrise des altérations microbiennes afin de garantir leur durée de conservation. Utilisés comme produits de protection pour le stockage ou l'utilisation d'appâts rodenticides, insecticides ou autres.
TP9 Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés	Utilisés pour protéger les matières fibreuses ou polymérisées telles que le cuir, le caoutchouc, le papier ou les produits textiles par la maîtrise des altérations microbiologiques. Ce type de produits comprend les produits biocides qui empêchent l'accumulation de microorganismes sur la surface des matériaux et qui préviennent ou empêchent la formation d'odeurs et/ou qui présentent d'autres types d'avantages.
TP 13 Produits de protection des fluides de travail ou de coupe	Produits pour lutter contre les altérations microbiennes des fluides utilisés pour le travail ou la coupe du métal, du verre ou d'autres matériaux.

Annexe 2 : Récapitulatif des usages et des articles et mélanges susceptibles de contenir du chlorocrésol

Les catégories d'article et de mélange, citées ci-dessous, sont établies selon des nomenclatures existantes. Elles peuvent couvrir une liste de produits plus large que ceux concernés par le chlorocrésol.

Utilisation	Catégorie d'article ou de mélange susceptible de contenir du chlorocrésol
Conservateur dans les cosmétiques	Produit cosmétique/hygiène corporelle
Conservateur dans les lessives	Lessive
Conservateur dans les colles	Colle/adhésif/scellant/produits connexes
Conservateur dans les vernis	Peinture/vernis/émail/lasure et associés
Fabrication de béton	Ciments, mortiers, bétons et compositions similaires réfractaires d.c.a. Éléments en béton pour la construction Autres ouvrages en béton, en ciment ou en plâtre
Protection des fibres ; du cuir ; du caoutchouc et des matériaux polymérisés	Conservation des fibres ; du cuir ; du caoutchouc et des matériaux polymérisés
Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique et autres produits biocides	Détergent. Nettoyant de contact parfumé avec agents bactéricides, virucides, insecticides.
	Désinfectants pour les surfaces, matériaux, équipements et mobilier sans contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux
	Désinfection des locaux, matériels de transport et de stockage des ordures et déchets
	Désinfectant/ Stérilisation matériel médical
	Nettoyant pour la peau, bactéricide, antiseptique (milieu hospitalier et industrie agro-alimentaire)
Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire	Désinfection des trayons hors usage médicament vétérinaire
	Désinfectant pour le transport, la réception, le matériel et le logement d'animaux domestiques
	Désinfectant d'élevage
Produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs	Biocide pour circuits de chauffage central
	Antigel biocide et anti corrosion pour circuits d'incendie
	Biocide et anti corrosion pour circuits de chauffage central
	Fluide caloporteur antigel biocide et anti corrosion pour circuits d'eau de chauffage
Produits de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux	/
Produits pharmaceutiques topiques	Dermatite atopique de l'adulte
	Dermatite atopique de l'enfant
	Dermite séborrhéique
	Psoriasis en plaques de l'adulte
Produits pharmaceutiques topiques	Dermatite atopique de l'adulte
	Psoriasis en plaques de l'adulte
	traitement des brûlures et des plaies superficielles peu étendues
Produits pharmaceutiques topiques	Nettoyage des lésions de la peau et des muqueuses, infectées ou exposées à un risque d'infection

Annexe 3 : Liste des fédérations contactées pour l'enquête sur les perturbateurs endocriniens

AIMCC : Association des industries de produits de construction
ALUTEC : Association lunetière technologique
APST-BTP-RP Santé au travail
Association syndicale professionnelle minéraux industriels
ATILH : Association technique de l'industrie les liants hydrauliques
Centre technique du cuir
Chambre syndicale des fabricants de sacs en papier
CICF : Confédération des industries céramiques et France
Cimbéton
COMIDENT : Comité de coordination des activités dentaires
COPACEL : Confédération française de fabricants de papiers, cartons
CTICM : Centre technique industriel de la construction
CTIF : Centre technique des industries de la fonderie
CTP : Centre technique du papier
CTTN-IREN : Centre technique de la teinture et du nettoyage – Institut de recherche sur l'entretien et le nettoyage
Elipso : Les entreprises de l'emballage plastique et souple
FCBA : Institut technologique Forêt Cellulose Bois-construction Ameublement
Fédération de l'horlogerie
Fédération de la plasturgie
Fédération des chambres syndicales de l'industrie du verre
Fédération française des industries du jouet et de la puériculture
Fédération française du bâtiment
Fédération française du cartonnage
FFC : Fédération française de la chaussure
FICG : Fédération de l'imprimerie et de la communication graphique
FIEEC : Fédération des industries électriques, électroniques et communication
FIEV : Fédération des industries des équipements pour véhicules
FIF : Fédération des industries ferroviaires
FIPEC : Fédération des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs
GESIM : Groupement des entreprises sidérurgiques et métallurgiques
GIFAS : Groupement des industries françaises aéronautiques et spatiales
GIFO : Groupement des industriels et fabricants de l'optique
IFTH : Institut français du textile et de l'habillement
Institut du verre
ONDEF : Organisation professionnelle des fabricants d'emballage en carton ondulé de France
PlasticsEurope
PROCELPAC - Association club MCAS « Matériaux pour contact alimentaire et santé » :
Filière papier- carton
SCMF : Syndicat de la construction métallique de France
SFIC : Syndicat français de l'industrie cimentière
SFP : Société française des parfumeurs
SFTAS : Syndicat français des textiles artificiels et synthétiques

SNFBM : Syndicat national des fabricants de boîtes, emballages et bouchages métalliques
SNFORES : Syndicat national des formulateurs de résines synthétiques
SNITEM : Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
Syndicat national du caoutchouc et des polymères
UCAPLAST : Union des syndicats des PME du caoutchouc et de la plasturgie
UFIP : Union française des industries pétrolières
UIB : Union des industries du bois
UIC : Union des industries chimiques
UIMM : Union des industries et métiers de la métallurgie
UIPP : Union des industries des panneaux de process
UIT : Union des industries textiles
UNFEA : Union nationale des fabricants d'étiquettes adhésives
UNIFA : Union nationale des industries françaises de l'ameublement
UNIPAS : Union des industries papetières pour les affaires sociales

Annexe 4 : Concentration en chlorocrésol, forme et population concernée par chaque produit déclaré dans la base nationale de données des produits biocides Simmbad**Produits biocides destinés à l'hygiène humaine (TP1) contenant du chlorocrésol recensés dans la base nationale de données des produits biocides déclarés (n = 2)**

Usages	Forme	Concentration (% massique)	Population cible
Désinfection de la peau et des mains saines	Liquide faiblement visqueux	0,01	Professionnelle (secteur hospitalier et agroalimentaire)
Désinfection des mains saines	Gel fluide	0,02	Professionnelle (secteur hospitalier et agroalimentaire)

Produits biocides désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine des santés publiques et autres produits biocides (TP2) contenant du chlorocrésol recensés dans la base nationale de données des produits biocides déclarés (n = 18)

Usages	Forme	Concentration (% massique)	Population cible
Algicide, fongicide et désinfectant pour les surfaces, matériaux, équipements et mobilier sans contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux - Désinfectant pour les sanitaires et toilettes chimiques - désinfection du sol ou d'autres substrats (terrains de jeux...)	Liquide	0,16	?
Fongicides et désinfectant pour les surfaces, matériaux, équipements et mobilier sans contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux - désinfection du sol ou d'autres substrats (terrains de jeux...)	Liquide	2,3	?
Algicide, fongicide et désinfectant pour les surfaces, matériaux, équipements et mobilier sans contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux - Algicide préventif ou curatif pour les bassins, les aquariums, les piscines privées - désinfectant pour le linge, les aquariums, les bassins, les piscines privées - Désinfectant pour les sanitaires et toilettes chimiques - Désinfection de l'air, des systèmes de climatisation et des conduits d'aération, des filtres pour conduits d'aérations - Nettoyage du linge - désinfection du sol ou d'autres substrats (terrains de jeux...)	Liquide	4,5	Professionnelle
Désinfectant pour les surfaces, matériaux, équipements et mobilier sans contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux - Désinfection des locaux, matériels de transport et de stockage des ordures et déchets	Liquide	10	Professionnelle
Désinfectant pour les surfaces, matériaux, équipements et mobilier sans contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux	Liquide concentré (n = 1)	2,3	Professionnelle/Grand public
	Liquide (n = 3)	2,3	Professionnelle/Grand public
	Liquide (n = 3)	(2,3 - 6,9)	Professionnelle
	Liquide (n = 3)	2,3	?
	? (n = 3)	(2,3 - 6,9)	?

Désinfection des locaux, matériels de transport et de stockage des ordures et déchets	Liquide à diluer dans l'eau	7	Professionnelle
---------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	---	-----------------

Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire (TP3) contenant du chlorocrésol recensés dans la base nationale de données des produits biocides déclarés. (n = 27)

Usages	Forme	Concentration (% massique)	Population cible
Désinfection des locaux ayant reçu ou hébergé des animaux malades et ceux où sont donnés des soins vétérinaires Désinfection des véhicules de transport sanitaire d'animaux ou de transport de cadavres d'animaux traitement bactéricide et fongicide des logements d'animaux domestiques, du matériel d'élevage d'animaux domestiques et de transport d'animaux domestiques - désinfection en pédiluve	Liquide (n = 2)	10	Professionnelle
Désinfection des locaux ayant reçu ou hébergé des animaux malades et ceux où sont donnés des soins vétérinaires Désinfection des véhicules de transport sanitaire d'animaux ou de transport de cadavres d'animaux Traitement bactéricide, fongicide et virucide des logements d'animaux domestiques, du matériel d'élevage d'animaux domestiques et de transport d'animaux domestiques - désinfection en pédiluve	Liquide concentré émulsionnable	5	
Traitement bactéricide et fongicide des logements d'animaux domestiques, du matériel d'élevage d'animaux domestiques et de transport d'animaux domestiques - désinfection en pédiluve	Liquide légèrement visqueux	2,2	
	Liquide concentré	10	
	Liquide	10	
Désinfection des locaux ayant reçu ou hébergé des animaux malades et ceux où sont donnés des soins vétérinaires Désinfection des véhicules de transport sanitaire d'animaux ou de transport de cadavres d'animaux Traitement bactéricide, fongicide, virucide et levuricide des logements d'animaux domestiques, du matériel d'élevage d'animaux domestiques et de transport d'animaux domestiques - désinfection en pédiluve	Liquide	2,5	
Désinfection des locaux ayant reçu ou hébergé des animaux malades et ceux où sont donnés des soins vétérinaires Désinfection des véhicules de transport sanitaire d'animaux ou de transport de cadavres d'animaux Traitement bactéricide, fongicide, virucide et levuricide des logements d'animaux domestiques, du matériel d'élevage d'animaux domestiques et de transport d'animaux domestiques - désinfection en pédiluve	Liquide	5	
	Liquide	10	
Traitement bactéricide, fongicide et virucide des logements d'animaux domestiques, du matériel d'élevage d'animaux domestiques et de transport d'animaux domestiques - désinfection en pédiluve	Liquide	10	
Désinfection des trayons hors usage médicament vétérinaire	Liquide fluide	0,2	
	Liquide Visqueux (n = 4)	0,2	
	Liquide	0,8	
	Liquide visqueux (n = 12)	0,8	

Produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs (TP 6) contenant du chlorocrésol recensés dans la base nationale de données des produits biocides déclarés (n = 5)

Usages	Forme	Concentration (% massique)	Population cible
Protection des autres solutions aqueuses : Biocide et anti corrosion pour circuits de chauffage central	Liquide légèrement visqueux	0,1	Professionnelle
	Liquide légèrement visqueux	0,5	Professionnelle
	Liquide	10	Professionnelle
Autre	Liquide légèrement visqueux	0,0422	Professionnelle
	?	0,1	?

Produit de protection utilisé à l'intérieur des conteneurs (TP 6) de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés (TP 9) & de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux (TP 13) contenant du chlorocrésol recensé dans la base nationale de données des produits biocides déclarés (n = 1)

Usages	Forme	Concentration (% massique)	Population cible
<p>TP6- protection des encres, peintures et adhésifs, des polymères et plastiques, des détergents, des autres solutions aqueuses, des carburants, autres solvants, émulsions, des produits biocides (ex : appâts rodenticides, gels insecticides, produits de protection du bois)</p> <p>TP9-conservation du cuir, du papier, du caoutchouc, des textiles, d'autres matériaux polymérisés et de fibres.</p> <p>TP13- protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux concentrés, des fluides une fois dilués (utilisation sur le site de traitement des métaux) dans le traitement choc des fluides utilisés dans la transformation des métaux, dans le rinçage et nettoyage des fluides et des installations de traitement des métaux</p>	Solide (Pastilles)	>99,9	Professionnelle (Produit pour applications industrielles)

Produit de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux (TP 13) contenant du chlorocrésol recensé dans la base nationale de données des produits biocides déclarés (n = 1)

Usages	Forme	Concentration (% massique)	Population cible
Protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux concentrés	Liquide visqueux	10	Professionnelle



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)