

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 août 2021

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

relatif à l'évaluation du disulfure de carbone (n° CAS 75-15-0)  
dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH

---

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

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

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

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

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

### 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de la procédure d'évaluation des substances prévue par le Règlement REACH n°1907/2006 (articles 44 à 48), les Etats Membres de l'Union européenne et des pays de l'Espace économique européen (à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein) évaluent chaque année des substances jugées prioritaires, dans le but de clarifier une ou des préoccupation(s) émanant de la fabrication et/ou de l'utilisation de ces substances et qui pourrai(en)t entraîner un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement. Ces substances sont inscrites sur le plan d'action continu communautaire (CoRAP<sup>1</sup>), publié<sup>2</sup> sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initialement identifiées pour chacune des substances. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales sont liées aux propriétés de danger, en combinaison avec une utilisation susceptible de conduire à une dispersion environnementale ou des usages générant une exposition pour les consommateurs.

---

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

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

Le CoRAP en 2013 incluait six substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses. La liste de ces substances figure sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initiales pour chacune des substances.

Les Etats membres peuvent cibler leur évaluation sur la préoccupation initiale, mais peuvent aussi l'élargir à tout ou partie des autres propriétés de la substance. A l'issue des 12 mois d'évaluation par l'Etat membre évaluateur deux situations peuvent se présenter : a) des informations supplémentaires peuvent être demandées aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour lever un doute sur un danger suspecté. Dans ce cas, un projet de décision est discuté au sein du Comité des Etats-membres (CEM) de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ; b) il peut être conclu qu'aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Il peut alors être accompagné ou suivi d'une analyse des options de gestion réglementaires à mettre en œuvre si des dangers ou des risques ont été identifiés lors de l'évaluation ou si une préoccupation particulière est confirmée.

Le disulfure de carbone (n° EC 200-843-6, n° CAS 75-15-0) a été initialement inscrit au CoRAP en vue de son évaluation par la France sur la base d'une préoccupation pour ses possibles propriétés reprotoxiques et de perturbation endocrinienne. Enfin, la substance est mise sur le marché à un tonnage agrégé élevé. Le disulfure de carbone pourrait être une source d'émission dans l'environnement importante. De plus, les travailleurs pourraient être fortement exposés.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

### **■ Organisation générale**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié l'instruction de cette expertise au Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP). La première phase d'évaluation s'est déroulée du 20 mars 2013 au 20 mars 2014 et a conclu à la nécessité d'acquérir des données supplémentaires pour clarifier les préoccupations identifiées. Après approbation par le CEM en novembre 2015, des données ont été demandées dans une décision adressée au déclarant le 30 novembre 2015. Les données reçues en décembre 2019 ont été évaluées lors d'une seconde phase à l'issue de laquelle un document de conclusion a été rédigé.

Une équipe projet composée d'agents de l'Anses et un expert rapporteur issus du CES REACH a pris en charge l'évaluation de cette substance. Leurs travaux ont fait l'objet de multiples présentations devant le CES REACH-CLP en 2013, puis en janvier et octobre 2020 après réception des données complémentaires. Le groupe de travail « perturbateur endocrinien » a par ailleurs été sollicité en septembre 2020 et en février 2021. L'ensemble des conclusions a été adopté par le CES REACH-CLP du 3 mai 2021.

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

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

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

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

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

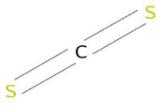
## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « SUBSTANCES CHIMIQUES VISEES PAR LES REGLEMENTS REACH ET CLP » (CES REACH-CLP)

### • Identité et usages de la substance

Le disulfure de carbone est une substance mono-constituant avec une pureté supérieure à 99.5%.

La substance est liquide, soluble dans l'eau et extrêmement volatile (41 kPa à 31 °C) à température ambiante. Elle est très inflammable.

**Tableau 1 : Identité et caractéristiques**

<b>Nom</b>	Disulfure de carbone
<b>N° EC</b>	200-843-6
<b>N° CAS</b>	75-15-0
<b>Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP</b>	006-003-00-3
<b>Formule brute</b>	CS <sub>2</sub>
<b>Formule structurale</b>	
<b>Masse molaire</b>	76.141 g/mol
<b>Synonymes</b>	Bisulfure de carbone Anhydride sulfocarbonique

Le disulfure de carbone est produit et/ou importé dans l'espace économique européen à hauteur de 100 000 à 1 000 000 tonnes par an.

Le disulfure de carbone est principalement utilisé comme solvant dans la fabrication de cellulose régénérée (fibres de viscose, films cellophane). Il est également utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication de pesticides, et en tant que solvant pour la fabrication de polymères ou d'autres substances chimiques.

- **Classification du disulfure de carbone selon le règlement (CE) n°1272/2008**

Le disulfure de carbone fait actuellement l'objet d'une classification harmonisée européenne dans le cadre du règlement (CE) n°1272/2008 dit règlement CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges :

- Flam. Liq. 2 ; H225 « Liquide et vapeurs très inflammables » ;
- Skin Irrit. 2 ; H315 « Provoque une irritation cutanée » ;
- Eye Irrit. 2 ; H319 « Provoque une sévère irritation des yeux » ;
- Repr. 2 ; H361fd « Susceptible de nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité » avec une limite spécifique de concentration à  $\geq 1\%$ .
- STOT RE 1 ; H372 « Risque avéré d'effets graves pour les organes (système nerveux) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée avec une limite spécifique de concentration à  $\geq 1\%$  et classement STOT RE 2 ; H373 entre 0.2% et 1%.

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

- Acute Tox. 4 ; H332 « Nocif par inhalation » ;
- Le système cardiovasculaire et les yeux comme organes cibles pour le classement STOT RE 1 ;

- **Dangers pour la santé humaine**

Des données chez l'Homme et chez l'animal sont disponibles concernant les effets sur la santé induits par le disulfure de carbone. L'évaluation a été réalisée sur la base des données disponibles dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) du déclarant principal. Par ailleurs une mise à jour de la littérature scientifique a été menée sur la période 2013-2020 afin d'identifier les données récentes sur la toxicité du disulfure de carbone.

Les éléments disponibles et les conclusions concernant les préoccupations ayant justifié l'évaluation de la substance (toxicité sur la reproduction, propriétés de perturbation endocrinienne) et les préoccupations supplémentaires identifiées au cours de l'évaluation (toxicité neuro-développementale) sont présentés ci-dessous.

L'ANSES a par ailleurs évalué la globalité du profil toxicologique de la substance.

Toxicité aiguë, irritation et sensibilisation cutanée

Chez l'Homme et l'animal, le disulfure de carbone est toxique par inhalation après une exposition unique et peut induire une irritation cutanée et oculaire. La substance pourrait également avoir un faible potentiel sensibilisant cutané sur la base d'une étude récente chez l'animal.

Toxicité chronique

Les études épidémiologiques mettent en évidence des effets neurotoxiques au niveau du système nerveux central et périphérique caractérisés par des polyneuropathies, des troubles neurocomportementaux, des troubles de la vision et parfois de l'audition. Des effets infra-cliniques comme la diminution de la vitesse de conduction des fibres motrices et sensorielles sont également décrits dans la littérature.

Chez l'animal, l'exposition sub-chronique au disulfure de carbone induit des neuropathies des axones myélinisés caractérisées par un gonflement axonal avec accumulation de protéines neurofilamentaires dans les voies nerveuses distales motrices et sensorielles. Une des hypothèses sous-jacente est la capacité du disulfure de carbone à se métaboliser en dithiocarbamates, qui sont des chélateurs. Les données de la littérature rapportent également chez l'animal une modification de la vitesse de conduction nerveuse sensorielle et motrice, des troubles du comportement moteur, ainsi qu'une altération de la fonction visuelle et auditive.

Le système cardiovasculaire est également une cible majeure de la substance. Les effets graves décrits chez les travailleurs consistent en une surmortalité due à une maladie coronarienne. Avant l'apparition de ces troubles, des signes ischémiques, comme des anomalies mineures à l'électrocardiogramme, sont rapportés chez les travailleurs. Le disulfure de carbone est athérogène chez l'homme et l'animal et perturbe notamment la synthèse du cholestérol.

Des effets hépatiques et rénaux ont également été observés chez l'homme.

Génotoxicité et Cancérogénicité

Concernant les effets génotoxiques, les résultats des études de génotoxicité in vitro et in vivo suggèrent que le disulfure de carbone n'est pas génotoxique. Bien qu'une augmentation des dommages causés à l'ADN ait été rapportée dans des tests des comètes sur des cellules germinales (études non publiées en anglais), ces données ne sont pas insuffisantes pour conclure à une génotoxicité directe de la substance. En effet, il est également possible que les dommages à l'ADN soient consécutifs au stress oxydatif induit par la substance.

Concernant les effets cancérogènes, en l'absence de données chez l'animal et chez l'Homme, la substance n'est pas classable quant à sa cancérogénicité.

Toxicité pour la reproduction et perturbation endocrinienne

La préoccupation avait été identifiée sur la base des effets suivants :

- Effets sur le cycle œstral chez les femmes exposées au disulfure de carbone en milieu professionnel;
- Effets sur la spermatogénèse et la libido chez les hommes exposés au disulfure de carbone en milieu professionnel;

- Effets sur la spermatogénèse et l'éjaculation chez le rat ;
- Embryotoxicité et effets neuro-développementaux chez les petits exposés in utero à très faible dose.

Chez l'Homme et l'animal, les effets ont été rapportés dans des études présentant des biais méthodologiques, à des niveaux élevés d'exposition ou à des niveaux d'exposition incertains qui en limitent l'interprétation. Néanmoins, la substance est classée au niveau européen en tant que substance toxique pour la reproduction en catégorie 2 pour la fertilité et le développement.

Ainsi, un projet de décision de l'Anses a été envoyé aux industriels en 2013 pour leur demander de conduire une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS) avec un essai de neurotoxicité sur le développement (ligne directrice de l'OCDE<sup>3</sup> n°443) chez le rat. De plus, en raison de limites techniques, l'étude devant être réalisée par voie orale, une étude de toxicocinétique comparant les doses internes par voie orale et par inhalation a été demandée. Les industriels ont fourni ces études en décembre 2019.

Dans l'EOGRTS, chez les femelles de la première génération, le nombre de follicules primaires et primordiaux était diminué à la forte dose. Chez les mâles de la première génération, une augmentation des cellules avec une tête détachée a été observée dans le sperme à la forte dose. Par ailleurs, une diminution du taux de thyroxine (T4) a été notée dans l'étude. Ces effets ont été observés en présence de neurotoxicité (effet sur le poids du cerveau, rétinopathies). Aucun effet significatif sur la fertilité ou les organes sexuels n'ont été rapportés. Cependant, dans la première génération une augmentation non-statistiquement significative des pertes pré-implantatoires a été observée. Dans la cohorte étudiant la neurotoxicité sur le développement, une réduction dose-reliée de l'étalement du pied posé sur le sol<sup>4</sup> a été notée à la plus forte dose. L'effet est considéré comme potentiellement néfaste. Les experts notent qu'une dose plus élevée que la dose la plus forte utilisée dans l'étude aurait pu être considérée par les auteurs. De plus, le grand intervalle entre la dose moyenne et la forte dose de l'étude rend l'analyse des relations dose-réponse difficile (entre 12 et 120 mg/kg).

La préoccupation initiale étant le potentiel perturbateur endocrinien de la substance, une analyse approfondie des propriétés de perturbation endocrinienne a été réalisée. La définition des perturbateurs endocriniens de l'organisation mondiale de la santé (OMS) inclut trois critères : la présence d'un effet adverse sur la santé, un mode d'action endocrinien et un lien de cause à effet entre le mécanisme perturbateur endocrinien et l'effet adverse.

#### - Effet adverse sur la santé

*In vitro*, les tests de criblages sur l'interaction du disulfure de carbone avec les récepteurs impliqués dans les modalités EATS<sup>5</sup> (synthèse d'oestrogène, d'androgène, d'hormone thyroïdiennes et stéroïdogénèse) ne sont pas concluants en raison de difficultés techniques. Cependant, le disulfure de carbone est métabolisé en métabolites réactifs. L'un de ces métabolites, le thio-urée, peut inhiber *in vitro* la peroxidase thyroïdienne. Il n'existe pas d'information sur les autres métabolites de la substance.

Concernant les données mécanistiques *in vivo*, une diminution du taux de thyroxine (T4) a été notée dans l'étude EOGRTS chez le rat. Cette diminution a également déjà observée dans

<sup>3</sup> OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

<sup>4</sup> Mesure et observations incluses dans la batterie d'observations fonctionnelles

<sup>5</sup> EATS en anglais: Estrogen, Androgen, Thyroid and Steroidogenesis

quelques études de cohorte chez l'Homme. Les données chez l'homme et l'animal sur les hormones sexuelles mâles et femelles (hormone lutéinisante, folliculo-stimulante, testostérone, prolactine, œstradiol) étaient soit incohérentes soit de très faible qualité, ne permettent pas de conclure.

Concernant les effets *in vivo* potentiellement médiés par un mécanisme EATS dans les études de toxicité répétées ou les études sur la toxicité sur la reproduction, des effets ont été observés sur le comportement d'accouplement des mâles et sur le sperme. Dans les études épidémiologiques, chez l'homme une diminution de la libido a également été rapportée. Cependant, les données humaines sont difficiles à interpréter en raison de la présence d'autres substances et la faible caractérisation des expositions.

Des effets qui pourraient potentiellement être sensibles aux modalités EATS ont également été identifiés. Dans les études animales ou humaines, le disulfure de carbone est neurotoxique et cardiotoxique (augmentation du cholestérol LDL, athérogénicité, mortalité cardiovasculaire). La substance est également embryotoxique et foetotoxique dans les études sur le développement prénatal. Comme vu dans l'étude EOGRTS, la substance peut également induire des effets sur le nombre de follicules ovariens. Par ailleurs, les niveaux de glucose ont également été affectés par le disulfure de carbone chez l'homme et l'animal.

*- Mode d'action et lien de cause à effet*

Un lien possible entre un mode d'action endocrinien et un effet indésirable sur les paramètres spermatiques ou les effets sur le comportement mâle n'a pas pu être formellement mis en évidence en raison du manque de données convaincantes.

Au contraire, une analyse approfondie des données disponibles démontre que ces effets pourraient être secondaires aux effets cytotoxiques non sélectifs des organes endocriniens connus du disulfure de carbone. En effet, la formation de dithiocarbamates après métabolisation de la substance peut perturber les paramètres biochimiques et l'activité de certaines enzymes, impactant la synthèse de certains neurotransmetteurs ou la viabilité neuronale. De plus la formation de soufre réactif après métabolisation peut entraîner une augmentation du stress oxydatif et des dommages à l'ADN, pouvant également perturber la viabilité cellulaire.

Un lien possible entre un mode d'action endocrinien et les autres effets indésirables identifiés (syndrome métabolique, effets sur les follicules primaires, toxicité développementale) n'a pas pu être formellement mis en évidence en raison du manque de données convaincantes.

Un lien possible entre un mode d'action endocrinien (diminution de la T4) et un effet indésirable sur le neurodéveloppement ou l'athérogénicité a pu être mis en évidence. Cependant, une évaluation détaillée de la base de données disponible montre que les activités endocriniennes observées pourraient être indirectes du fait d'autres toxicités systémiques non endocriniennes. Par ailleurs, l'activité endocrinienne observée n'apparaît pas à des doses inférieures à celles induisant une neurotoxicité, Les autres effets indésirables pouvant survenir *via* un mode d'action endocrinien ont été observés en présence de neurotoxicité. Enfin, le potentiel cytotoxique élevé de la substance n'est pas sélectif vis-à-vis des cellules productrices d'hormones,

Par conséquent, bien que des effets néfastes et une activité endocrinienne aient été observées, de nombreux liens biologiques plausibles différents ont été décrits. Il est probable que les effets soient secondaires à d'autres toxicités systémiques non endocriniennes.

Sur la base de toutes ces considérations, il est conclu qu'en ce qui concerne les propriétés de perturbation endocrinienne potentielles pour la santé humaine, le disulfure de carbone ne répond pas à la définition de l'OMS telle que mise en œuvre dans la réglementation de l'Union Européenne.

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

Concernant la proposition de valeur limite (DNEL) systémique long terme par inhalation, les déclarants de la substance ont repris la Valeur indicative limite d'Exposition Professionnelle dans l'air qui a été établie au niveau européen (troisième liste de la directive 2000/39/EC). Cette valeur se base sur l'avis du SCOEL de 2008<sup>6</sup> et considère les effets sur le système nerveux et sur le système cardiovasculaire. Sur cette même base, des valeurs limites contraignantes ont également été établies en France. Une valeur de 5 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>) pour la VLEP-8h et une valeur limite biologique de 1.5 mg/g de créatinine de 2-thiothiazolidine- 4-carboxylic acid (TTCA) ont été retenues pour le disulfure de carbone.

Une analyse des autres valeurs limites existantes a été réalisée en tenant compte des nouvelles données de la littérature concernant les effets sur la santé liée à l'exposition au disulfure de carbone. Les experts concluent que la DNEL systémique long terme par inhalation doit être revue à la baisse. La valeur actuelle pourrait ne pas être suffisamment protectrice des effets sur la reproduction et de la diminution de T4 chez l'homme. De plus, les effets subcliniques tel que des anomalies à l'électrocardiogramme ou des effets sur la vitesse de conduction des fibres nerveuses doivent être considérés comme potentiellement adverses pour les travailleurs. Notamment, Yoshioka et al. 2017<sup>7</sup> ont publié les résultats d'une étude prospective de 6 ans sur une cohorte japonaise. Ils montrent qu'à un niveau moyen de 6 ppm (TTCA urinaire mesuré: 1,74 mg / g de créatinine), une réduction de la vitesse de conduction des nerfs sensoriels était déjà significativement réduite.

En tenant compte des expositions modélisées par les industriels et d'un abaissement de la DNEL, le ratio de risque deviendrait supérieur à 1 pour un certain nombre d'usages, suggérant des risques non maîtrisés :

- Usage industriel du disulfure de carbone dans la fabrication de la cellulose régénérée :
  - Catégorie de processus 4 « production chimique où il y a possibilité d'exposition »,
  - Catégorie de processus 19 « activités manuelles avec contact physique de la main »,
  - Usage industriel du disulfure de carbone en tant qu'intermédiaire de synthèse dans la fabrication de pesticides : catégorie de processus 4 « production chimique où il y a possibilité d'exposition ».

Par ailleurs, les effets locaux (sensibilisation cutanée et irritation) et l'exposition cutanée n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation des industriels. Les expositions, notamment via

---

<sup>6</sup> SCOEL, 2008. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Carbon Disulphide (No. SCOEL/SUM/82).

<sup>7</sup> Yoshioka, N., Takebayashi, T., Nishiwaki, Y., Nomiyama, T., Iwasawa, S., Sakurai, H., Omae, K., 2017. Changes of median nerve conduction velocity in rayon manufacturing workers: A 6-year cohort study. *Jrnl of Occup Health* 59, 187–193.

l'absorption cutanée et l'absorption cutanée des vapeurs de disulfure de carbone ont probablement été sous-estimées par la modélisation.

Les experts notent également que les données récentes de la littérature sur l'exposition des travailleurs en Europe suggèrent que la valeur limite indicative d'exposition actuelle pourrait être dépassée dans le cadre de certaines tâches spécifiques, notamment lors du filage des fibres de viscose.

Ainsi, les experts recommandent de réaliser un RMOA afin d'établir des DNELs et d'évaluer les possibles options de gestion des risques pour les effets locaux et systémiques pour les usages identifiés comme étant à risque.

Plusieurs options pourront être évaluées comme l'identification de la substance en tant que SVHC sur la base de ses effets graves sur le système nerveux et le système cardio-vasculaire, une restriction ciblée sur les usages à risques ou une révision de la valeur limite d'exposition professionnelle.

- **Dangers pour l'environnement**

Le disulfure de carbone est une substance considérée comme stable à l'hydrolyse. Sa volatilisation est importante et cette substance s'accumule majoritairement dans l'atmosphère où elle se dégrade à la lumière en sulfure de carbone et dioxyde de soufre. Cependant, la contribution de la dégradation du disulfure de carbone dans la production de sulfure de carbone et dioxyde de soufre atmosphérique est considérée négligeable comparée aux autres sources naturelles et anthropogéniques de ces produits de dégradation. Le disulfure de carbone est une substance facilement biodégradable. Son potentiel d'adsorption indique une affinité relativement faible pour la phase solide et une mobilité forte dans le sol. Le disulfure de carbone présente un faible potentiel de bioaccumulation.

Concernant la toxicité du disulfure de carbone sur les organismes aquatiques, des données sont disponibles sur les trois niveaux trophiques et la valeur de toxicité de référence (PNEC aquatique) a été déterminée en se basant sur la donnée de toxicité chronique disponible pour le poisson. La PNEC sédimentaire a été calculée par la méthode des équilibres de partage à partir de la PNEC aquatique et du coefficient d'adsorption. La toxicité du disulfure de carbone étudiée sur les microorganismes du sol a permis la détermination d'une valeur de toxicité de référence terrestre (PNEC sol).

L'analyse des propriétés de perturbation endocrinienne réalisée à partir des données disponibles sur le disulfure de carbone, ne soulève pas de préoccupation chez les organismes non cibles autres que mammifères.

En se basant sur les données disponibles, le disulfure de carbone n'est pas considéré comme une substance PBT-vP/vB et n'est pas classée pour l'environnement.

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

De nouvelles données ont été fournies par le déclarant pour préciser certaines conditions d'usages et des éléments de preuves d'une réduction, voire d'une absence, d'émission vers l'environnement. Ces données ont été jugées acceptables pour justifier la maîtrise des risques. Les risques d'empoisonnement secondaire sont négligeables. Ainsi les experts ont conclu que les risques pour l'environnement sont maîtrisés de façon suffisante.

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

L'évaluation du disulfure de carbone a été menée en analysant toutes les données disponibles afin d'établir son profil toxicologique et écotoxicologique, tant concernant les différentes préoccupations initiales que les préoccupations additionnelles identifiées (propriétés de perturbation endocrinienne, toxicité sur la reproduction, neurotoxicité développementale). Cette évaluation approfondie a conduit l'Agence à rédiger un document de conclusion.

La caractérisation du danger au titre de la perturbation endocrinienne constituait l'une des préoccupations qui ont conduit à engager l'évaluation de cette substance enregistrée dans le cadre du règlement REACH, l'Anses note d'ailleurs qu'elle fait bien partie de la liste des substances d'intérêt associé à son avis récemment publié [Anses, 2021<sup>8</sup>]. Bien que cette évaluation n'ait pu bénéficier de la méthodologie récemment définie par l'Agence [Anses, 2021b] en raison de contraintes d'échéances réglementaires, l'expertise a conclu – en l'état des connaissances – que le disulfure de carbone ne remplissait pas les conditions de la définition de l'OMS et ne soulevait pas de préoccupation pour les organismes non cibles autres que les mammifères.

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

- L'Anses recommande de réaliser une analyse des meilleures options de gestion des risques pour gérer de manière adéquate les effets pour la santé humaine et pour réduire les expositions. En particulier, elle considère que les valeurs limites d'exposition long terme par inhalation (DNELs) devraient être revues à la baisse.
- L'Anses demande aux industriels de mettre à jour leur dossier d'enregistrement afin de prendre en compte les risques liés à la toxicité par voie cutanée.
- L'Anses recommande de maintenir une veille bibliographique sur les propriétés perturbatrices endocriniennes du disulfure de carbone et de son mécanisme d'action toxique.

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

**Dr Roger Genet**

#### MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, disulfure de carbone, neurotoxicité, reprotoxicité, perturbation endocrinienne

---

<sup>8</sup> <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra-1.pdf>

## ANNEXE 1

### Présentation des intervenants

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

### COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

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

#### Président

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

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

#### Vice-président-e

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

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

#### Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

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

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

Mme Laurence MUSSET – Retraitée depuis juin 2017 (auparavant Ingénieur de recherche, responsable valorisation au CNRS).

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

Mme Cécile QUANTIN – Professeur des universités – Université Paris Sud.

M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité – Université de Toulouse et INRA.

Mme Valérie SEROR – Chargée de recherche – INSERM.

M. Alain SIMONNARD – Docteur ès Sciences Pharmaceutiques – Expert toxicologue - Retraité de l'INRS (Directeur du département de toxicologie et de biométrie).

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraitée de l'université de Lorraine.

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

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*quatrième mandature, du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 31 décembre 2023*)

### **Président**

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

### **Vice-président**

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

### **Membres**

Mme Sylvie BALTORA-ROSSET – Professeur des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : Chimie analytique et Evaluation des risques.

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences (Université Paris Sud-Saclay) – Compétences : Chimie organique et analytique, propriétés physico-chimiques des substances.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférence (Université de Perpignan Via Domitia) – Compétences : chimie analytique, devenir environnemental, dégradation biotique et abiotique, microorganismes.

M. Gwenaël CORBEL – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : Synthèse et chimie, caractérisation de matériaux inorganiques, nano-matériaux.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités, vice-doyen UFR (Université d'Orléans) - Compétences : Biochimie, chimie organique, enzymes, cosmétiques.

M. Franck-Olivier DENAYER – Maître de conférences (Université de Lille Droit et Santé) - Compétences : Ecotoxicologie, toxicologie, perturbateur endocriniens, nanoparticules, métaux, végétaux.

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

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

M. Philippe Juvin – Retraité - Compétences : Règlementations françaises et européennes, toxicologie, prévention des risques professionnels.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) - Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme.

M. Nicolas LOISEAU – Chargé de recherche (INRAE) - Compétences : chimie, toxicologie, hépatotoxicologie, QSAR, pharmacologie.

M. Jean MARTINEZ – Professeur émérite (Université de Montpellier (Faculté de Pharmacie)) - Compétences : chimie, pharmacologie, endocrinologie.

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche (CNRS) - Compétences : Risque chimique, analyse socio-économique, incertitude, politique du risque chimique, chimie verte.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités (Université Le Havre – Normandie) - Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie, perturbateurs endocriniens.

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

M. Vincent RICHARD – Ingénieur de prévention (DIRECCTE Normandie) - Compétences : risque chimiques, réglementations, risques sanitaire, ICPE.

M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité (Université de Toulouse et INRA) - Compétences : Toxicologie générale, toxicologie et pharmacologie moléculaire, cancérogenèse, nanotoxicologie, modèles cellulaires.

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue (Retraîtée de l'Université de Lorraine) - Compétences : Toxicologie, Méthodes alternatives, santé publique, sécurité sanitaire, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire (INRA) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

---

## **GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS » (GT PE) (2021-2023)**

### **Président**

Mme Sakina MHAOUTY-KODJA – Directeur de recherche – CNRS – Compétences: Neuro-endocrinologie, comportement, système nerveux central, reproduction, perturbation endocrinienne.

### **Vice-président**

M. René HABERT – Retraité de l'université Paris-Diderot – Compétences: Endocrinologie, reproduction, développement, perturbateurs endocriniens, testicule, ovaire.

### **Membres**

Mme Sylvie BABAJKO – INSERM – Paris – Compétences: perturbateurs endocriniens, bisphénols, fluor, tissus minéralisés, pathologies dentaires – cancers.

Mme Isabelle BEAU – INSERM – Paris Saclay – Compétences: reproduction, endocrinologie, Ovaire, cellules germinales, autophagie.

M. Nicolas CABATON – INRAE – Toulouse – Compétences: toxicologie des contaminants chimiques alimentaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, xéno-métabolisme, métabolomique et lipidomique, systèmes in vitro.

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER – INRAE – Dijon – Compétences: phytoestrogènes, mélanges de perturbateurs endocriniens, exposition précoce et biais expérimentaux, santé buccale et PE, métabolisme oxydatif, physiologie animale.

Mme Anne CHAUCHEREAU – INSERM, Institut Gustave Roussy, Villejuif – Compétences: cancer de la prostate, résistance, signalisation cellulaire, récepteur des androgènes, modèles cellulaires, modèles murins.

M. Nicolas CHEVALIER – CHU de Nice – Compétences: endocrinologie, clinique, translationnelle, thyroïde, testicule, épidémiologie.

Mr Jean-Baptiste FINI – CNRS – Paris – Compétences: perturbateurs endocriniens, thyroïde, écotoxicologie, reproduction, tests.

M. Guillaume GRENET – Université de Lyon 1 – Endocrino-diabétologue – Compétences: méthodologie en recherche clinique, méta-recherche (revue systématique et méta-analyse), évaluation et modélisation de l'effet clinique des médicaments, toxicologie clinique.

M. Matthieu KELLER – CNRS – Tours – Compétences: Neuroendocrinologie, comportement animal, physiologie de la Reproduction, perturbateurs endocriniens, biodiversité.

Mme Brigitte LE MAGUERESSE BATTISTONI – INSERM – Lyon – Compétences: Métabolisme, obésité, endocrinologie, environnement, toxicologie, développement.

M. Christophe MINIER – Université du Havre – Compétences: Ecotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie.

Mme Hélène MOCHE – Institut Pasteur de Lille – Compétences: toxicologie, perturbation endocrinienne.

Mme Claire PHILIPPAT – INSERM – Grenoble – Compétences: Epidémiologie environnementale, santé publique, neurodéveloppement, fonction thyroïdienne, biosurveillance, biostatistiques.

M. Laurent SACHS – CNRS – Paris Santé et environnement – Compétences: Endocrinologie expérimentale, identification et caractérisation des effets sur la santé : endocrinologie, perturbations endocrines (thyroïde), identification et évaluation des dangers, méthodes alternatives.

M. Nicolas VENISSE – CHU de Poitiers – Compétences: Pharmacocinétique, toxicocinétique, perturbateurs endocriniens, santé environnementale, bioanalyse.

Mme Catherine VIGUIE – INRAE – Toulouse – Compétences: Endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

Mme Charline WAREMBOURG – l'UMR 1085 Inserm (Irset, Rennes) – Compétences: Epidémiologie, environnement, biostatistiques, santé publique, reproduction, métabolisme.

M. Ludovic WROBEL – en recherche d'emploi – Compétences: Oncologie, neurobiologie, neurotoxicité, immunotoxicité, statistiques.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique, contribution scientifique et validation**

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

### **Secrétariat administratif**

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