

Réalisée en partenariat avec l'INERIS, cette fiche présente:

- le contexte réglementaire de REACH,
- l'intégration de la prédiction de la toxicité dans le développement de nouvelles substances,
- et les méthodes de prédiction et le soutien qui peuvent être apportés aux industriels.

INERIS

maîtriser le risque
pour un développement durable

+ Contexte réglementaire de REACH

Le règlement européen REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals) est entré en vigueur en 2007 au sein de l'Union Européenne.

Refonte du système réglementaire

Il a été mis en place afin de palier aux insuffisances de la réglementation en vigueur, telles que:

- le manque d'information sur les substances chimiques (seuls 15 % des substances sur le marché sont connues...),
- l'établissement de la preuve de la dangerosité et des risques à la charge des pouvoirs publics,
- et la prise en compte partielle des utilisateurs finaux et des conditions d'utilisation des substances lors de l'évaluation des risques.



30 000 substances chimiques,
produites ou importées
à plus d'une tonne par an en Europe

REACH constitue une véritable refonte du système réglementaire européen en remplaçant près d'une quarantaine de directives existantes et en s'appliquant à la fois aux fabricants, importateurs, distributeurs et utilisateurs en aval de substances chimiques en l'état ou contenues dans des articles ou des préparations.

Le règlement transfère ainsi la responsabilité de déterminer les risques potentiels des substances des autorités publiques vers le producteur ou l'importateur : c'est le renversement de la charge de la preuve.

Désormais, ce sont aux fabricants, importateurs, distributeurs de prouver que les risques pour la santé et l'environnement sont valablement maîtrisés et ce pour les quelques 30 000 substances chimiques, produites ou importées à plus d'une tonne par an.

Il implique par ailleurs les utilisateurs aval en les obligeant à communiquer sur les usages qu'ils ont des substances chimiques.

De fait, il constitue un outil commun indispensable pour l'Union Européenne, qui joue un rôle prépondérant sur le marché des produits chimiques.

Par rapport à la réglementation existante, le règlement REACH a introduit trois grandes nouveautés :

- une nouvelle procédure: l'enregistrement, qui oblige les fabricants ou les importateurs à s'engager sur une gestion responsable et documentée des substances chimiques sur l'ensemble de leurs cycles de vie. Seules les substances chimiques enregistrées (déclarées) et évaluées peuvent être fabriquées, importées et/ou mises sur le marché ;

- un nouvel outil de gestion des risques: l'autorisation (annexe XIV), qui était jusque là un outil préalable à la mise sur le marché dans d'autres domaines que celui des substances chimiques (médicament, phytosanitaire...).

Ce système s'ajoute à celui déjà existant de la restriction (annexe XVII) ;

- et une Agence européenne des produits chimiques (ECHA), basée à Helsinki, en charge des aspects techniques et administratifs liés au fonctionnement du dispositif.



<http://echa.europa.eu/>

Fiche de données de sécurité

Le règlement REACH remplace aussi la directive 67/548 concernant les fiches de données de sécurité ou FDS. Pour autant, il maintient les obligations et responsabilités actuelles en la matière tout en les étendant.

L'extension concerne par exemple, l'obligation d'annexer aux FDS les informations nécessaires à toute l'évaluation du risque chimique et notamment les scénarios d'exposition et les mesures de gestion des risques associés.

Règlement CLP

Le règlement CLP (« classification, labelling and packaging ») entré en vigueur début 2010 introduit des nouveautés en termes de classification et étiquetage tels que de nouveaux pictogrammes (au nombre de 9), critères de danger, de nouvelles mentions de danger, etc.



SGH08 - Danger pour la santé



SGH01 - Explosif



SGH09 - Dangereux pour l'environnement

Ces deux règlements sont fortement imbriqués et ont un impact significatif sur la transmission de l'information relative aux propriétés dangereuses des substances.

Procédure d'enregistrement

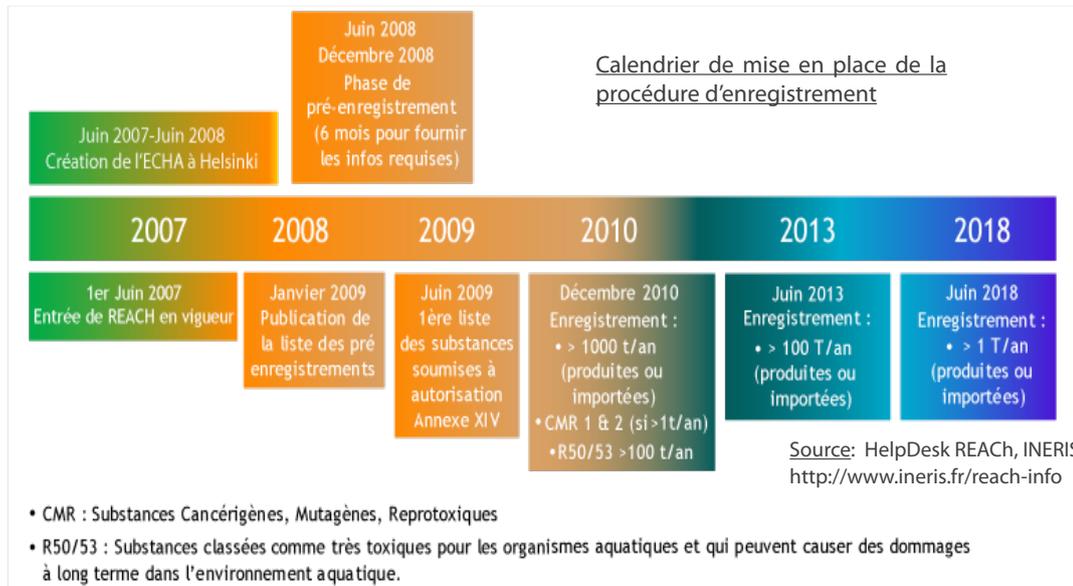
La procédure d'enregistrement oblige de facto les fabricants et importateurs de substances chimiques, à plus d'une tonne par an sur le territoire de la Communauté Européenne, à acquérir des connaissances sur les substances qu'ils fabriquent ou importent, et à exploiter ces connaissances pour assurer une gestion responsable et documentée des risques que ces substances peuvent présenter pour la santé humaine et/ou pour l'environnement.

Tests requis

Le principe de proportionnalité est respecté entre tonnages et exigences. Les tests requis sont décrits dans les annexes VII à X du règlement. Selon les tonnages considérés, le nombre total de tests est différent:

- les tests physico-chimiques sont requis et au nombre de 14, quelle que soit le tonnage,
- le nombre de tests toxicologiques varie entre 4 et 19, concernant les effets sur la santé,
- le nombre de tests écotoxicologiques varie entre 4 et 29, pour les effets sur l'environnement.

Pour les tonnages supérieurs à 100 t/an (annexes IX et X) la réalisation de certains tests est soumise à une demande auprès de l'agence européenne.



Pour les substances dont le tonnage est supérieur à plus de dix tonnes par an, des documents détaillés sont requis lors de l'enregistrement (Evaluation et Rapport sur la Sécurité Chimique ou CSA/CSR). Ces informations couvrent l'ensemble des utilisations identifiées par le déclarant, en incluant celles portées à sa connaissance par les utilisateurs aval dans la chaîne d'approvisionnement.

Substances concernées par l'enregistrement

Concernant la phase d'enregistrement, celle-ci concerne donc toutes les substances couvertes par le champ d'application de REACH. Toutefois, certaines substances en sont exemptées, telles qu'indiquées ci-dessous:

- + Substances de l'annexe IV* présentant un risque minimal et dont on dispose d'informations suffisantes (huiles, acides gras, ...)
 - + Substances de l'annexe V* (présentes dans la nature, non modifiées chimiquement, substances élémentaires de base dont les dangers et risques sont bien connus)
 - + Substances considérées comme déjà enregistrées: ELINCS (certaines dispositions liées à l'enregistrement pourront être applicables), substances utilisées dans les produits phytopharmaceutiques, biocides
 - + Polymères : ce sont les monomères qui sont enregistrés. Cette exemption d'enregistrement est provisoire.
 - + Activités de R&D axées sur les produits et les processus (RDAPP) - exemption provisoire de 5 ans après notification à l'Agence
 - + Substances fabriquées en UE, (et enregistrées) exportées et réimportées sans modification
 - + Substances valorisées (= recyclées) s'il s'agit bien des mêmes substances que celles enregistrées
 - + Substances contenues dans les médicaments et denrées alimentaires
- * Annexes soumises à modification

Ainsi, les substances d'origine naturelle mises sur le marché en Europe pour des usages couverts par le règlement REACH doivent ainsi faire l'objet d'un enregistrement. Dans ce contexte, les substances végétales sont également concernées.

Une liste identifiant les substances enregistrées pour l'échéancier 2010 (ainsi que celles qui ne le sont pas) est téléchargeable sur le site de l'ECHA.

--> http://www.echa.europa.eu/chem_data/list_registration_2010_en.asp#download

+ Prédiction de la toxicité d'une nouvelle substance développée

Qu'est-ce que la toxicité?

La toxicité d'une substance est la capacité de cette dernière à induire un ou des effets néfastes sur un organisme vivant tel qu'un être humain, un poisson ou une plante. Les sciences qui étudient les substances toxiques sont la toxicologie (pour les effets sur la santé humaine) et l'écotoxicologie (pour les effets sur les organismes de l'environnement).

Que ce soit pour la toxicologie ou pour l'écotoxicologie, le concept général est que la toxicité dépend de la dose reçue par l'organisme (concentration de la substance * durée d'exposition). On parle alors d'effets toxiques à seuil. Ainsi, sont déterminées les concentrations auxquelles apparaissent ou non un effet toxique telles les concentrations létales 50% (CL50) pour calculer la concentration induisant 50% de mortalité dans une population. Il est aussi déterminé des NOAEL (no observed adverse effect level) qui correspond à la concentration à laquelle aucun effet toxique n'est observé.

Pour certains effets toxiques et pour certaines substances, il n'est pas possible de déterminer une dose à partir de laquelle l'effet toxique apparaît : il s'agit alors d'effets toxiques sans seuil. La probabilité d'apparition de l'effet toxique doit alors être estimée.

L'identification des propriétés dangereuses des substances est historiquement liée à la réalisation de tests standardisés (en général) in vitro ou in vivo selon les lignes directrices de l'OCDE ou les méthodes EU.

Le règlement REACH a introduit, à des fins de limitation du recours à l'expérimentation animale, l'utilisation de données issues de méthodes alternatives, complémentaires.

Outils de prédiction

Il existe des outils capables d'identifier rapidement le potentiel toxique de nouvelles molécules et de prioriser le développement des molécules les moins toxiques ou les plus à même d'être modifiées structurellement pour réduire leur toxicité.

Le processus d'évaluation du risque en vue d'une mise sur le marché peut en effet s'avérer fastidieux et coûteux et il est préférable de maximiser, dès la conception, les probabilités de succès tout en minimisant le nombre de molécules synthétisées et testées.

Les approches de modélisation, bien maîtrisées à l'INERIS, cherchent à relier les activités toxicologiques avec les caractéristiques physico-chimiques des substances. Elles fournissent ainsi des prédictions de toxicité sans réaliser le moindre test.

Trois approches peuvent être distinguées.

L'approche QSAR

Les approches QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships), apparues dans les années 1960, fournissent une relation mathématique entre des valeurs de descripteurs physico-chimiques (qui représentent la formalisation mathématique des structures moléculaires et qui vont des considérations de forme et de topologie aux propriétés quantiques) et les résultats de tests de toxicité.

Pour être mis au point, ces modèles semi-empiriques nécessitent de disposer d'au moins une cinquantaine de résultats de tests déjà réalisés. Le modèle est implémenté à partir de ce jeu de calibration, et le même modèle est appliqué pour toute nouvelle molécule.

Pour créer un modèle robuste à partir de la mise en relation entre ces données limitées et le nombre important de descripteurs disponibles, il est nécessaire de recourir à des méthodes statistiques adaptées.

Un modèle QSAR est un modèle local et il peut prédire de façon fiable seulement pour des molécules dont la structure est similaire à celles utilisées lors de sa paramétrisation.

Les modèles QSARs se caractérisent donc par un domaine d'application qui regroupe tous les profils physico-chimiques suffisamment proches de ceux pour lesquels l'information toxicologique est disponible afin que la prédiction générée ait un sens.

Une utilisation réfléchie d'un modèle QSAR prend de l'ordre d'une demi-journée. Le coût pour un endpoint donné est celui d'une demi-journée de travail ingénieur et une participation aux achats de logiciels (pour l'Ineris, de 500 à 1000 euros par molécule suivant le logiciel utilisé).

L'approche SAR

Les approches SAR (Structure Activity Relationships) cherchent à fournir des alertes structurelles, c'est-à-dire des fragments moléculaires souvent reliés à des propriétés toxicologiques données (ex. présence d'un groupement amine sur un cycle aromatique et effets mutagéniques). La limitation majeure de telles approches est que l'effet modulateur des parties restantes de la structure moléculaire est rarement pris en compte.

Prédiction par lecture croisée

Les approches de prédiction par lecture croisée (ou « read across ») peuvent être utilisées si la molécule investiguée présente des éléments « de proximité » suffisants avec des substances connues.

Le règlement REACH cite ainsi, comme critère préalable à l'utilisation de cette méthode, « un groupe fonctionnel commun ; les précurseurs communs et/ou la probabilité de produits de dégradation communs résultant des processus physiques et biologiques, donnant naissance à des substances structurellement similaires ; un profil constant de la variation de la puissance des propriétés dans l'ensemble de la catégorie ».

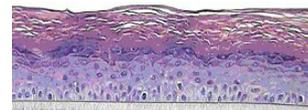
Ces approches permettent de palier pragmatiquement à l'impossibilité, faute de données, de mettre au point un modèle QSAR mais leur validité doit être établie au cas par cas et se baser de préférence sur des critères mécanistes (ex. liaison covalente à l'ADN et effets de mutagénèse). En particulier, la prédiction est jugée valide seulement si elle a été obtenue par interpolation en fonction des propriétés physico-chimiques choisies pour décrire les molécules.

Les approches in vitro

A un stade ultérieur du développement et de l'évaluation de la toxicité des molécules, les approches in vitro peuvent permettre de détecter une toxicité avant d'avoir recours à des tests sur animaux.

Ces méthodes regroupent:

- les systèmes reconstitués, utilisant des récepteurs ou enzymes purifiés
- les tests sur bactéries, levures ou modèles cellulaires
- les tissus reconstitués
- les méthodes basées sur la réponse immune sur systèmes cellulaires ou sur les propriétés antigéniques d'un médicament.



Epiderme reconstruit(source INERIS)

Les méthodes alternatives basées sur des cultures cellulaires sont les plus utilisées. Pour ces méthodes, il est possible d'utiliser des cellules humaines, ce qui augmente la pertinence de la transposition des résultats chez l'Homme par rapport à des essais sur animaux ou cellules animales.

Les méthodes in vitro sont limitées par la difficulté à maintenir in vitro leur différenciation et par l'isolement des cellules du contexte physiologique (le tissu) et systémique (régulation hormonale, échanges entre organes).

Des recherches sont actuellement en cours, notamment au sein du pôle applicatif picard de toxicologie et d'écotoxicologie, pour à la fois mettre au point des systèmes in vitro multi-organes et intégrer les résultats produits in vitro dans des modèles mathématiques rendant compte de la cinétique et des effets des substances globalement au niveau d'un organisme.

En attendant, les outils in vitro sont particulièrement utiles comme tests quand un mécanisme général de toxicité a été bien relié à une cible cellulaire, ou lorsqu'ils sont associés à d'autres méthodes complémentaires, utilisés comme tests de crible (ou screening). Ils sont aussi très utilisés en amont pour étudier le mécanisme d'action des substances.

+ Soutien aux industriels - Règlements « substances chimiques »

L'INERIS dans le cadre des réglementations sur les substances chimiques et en particulier les règlements RECh et CLP propose un soutien aux industriels à différents niveaux.

En amont, avec des activités de recherche et développement telles que les approches QSAR, SAR et « read across », la réalisation de tests in vitro de screening de propriétés comme par exemple la perturbation endocrinienne (impact environnemental) ou de modification de marqueurs cellulaires, et le développement de stratégies intégrées de tests.

En parallèle, l'INERIS propose un soutien plus conventionnel pour l'identification des dangers et l'évaluation des risques sur les substances et produits avec la réalisation de tests réglementaires in vivo et in vitro, la détermination de valeurs repère de toxicité chez l'homme et d'atteintes des écosystèmes, l'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement, la détermination de la classification et de l'étiquetage des substances et/ou mélanges, et la rédaction de la FDS.

Ainsi, l'INERIS assure une assistance sur tout ou partie des requis des dossiers sur la sécurité chimique ou d'autorisation de mise sur le marché de substances chimiques.

Exemple de stratégie par étape de tests pour le screening de l'écotoxicité d'une substance (aspects environnementaux)

ETAPE 1 (essais à: 1, 10 et 100 mg/L)

- Inhibition de la mobilité de *Daphnia magna*
- Inhibition de la croissance de l'algue verte unicellulaire *Pseudokirchneriella subcapitata*

950 euros H.T. (pour une molécule) *

ETAPE 2 (essais à: 1, 10 et 100 mg/L)

- Mortalité poissons (*Danio rerio*)
- Inhibition de la reproduction de *Ceriodaphnia dubia*

2 200 euros H.T. (une molécule) *

ETAPE 3 (Biodégradabilité facile)

- Essai de respirométrie manométrique

2 700 euros H.T. (2 molécules en parallèle) *

* prix indicatifs (2010)

Le déroulement de l'ensemble de cette démarche est conditionné par les résultats obtenus à chaque étape.

Ainsi, si une toxicité importante est observée à la concentration de 1 mg/L lors de l'étape 1, il n'apparaît pas nécessaire de poursuivre, la molécule serait classée toxique en aigu (catégorie 1). L'ensemble des trois étapes ne sera mis en œuvre que si la molécule n'entraîne pas d'effets toxiques vis-à-vis des organismes considérés. La décision d'initiation des étapes 2 et 3 pourra faire l'objet d'une évolution en fonction de besoins spécifiques.

Ces coûts sont applicables pour des molécules solubles ou facilement dispersables dans l'eau. Ils n'intègrent pas de suivi des concentrations des molécules dans les milieux aux cours des essais. Chacun de ces tests est réalisée sur une période de 15 à 30 jours, la durée totale de la phase de screening dépend ainsi de la réalisation ou non de l'étape suivante et de la possibilité de conduire certains essais en parallèle.

Contact INERIS : M. Eric Thybaud: eric.thybaud@ineris.fr, 03.44.55.67.10



avec le soutien de
l'Union Européenne (FEDER)



REGION
CHAMPAGNE ARDENNE



LES PÔLES DE
COMPÉTITIVITÉ
MOTEURS DE CROISSANCE ET D'EMPLOI