L'évaluation des risques toxicologiques vue sous son angle réglementaire

Un aperçu du monde mystérieux du règlement REACH

Jean-Charles Boutonnet

Résumé Les réglementations nationales, européennes et internationales prennent en considération depuis

longtemps les dangers et les risques liés à la production, au transport et aux usages des produits chimiques. La mondialisation des échanges et la montée en puissance des préoccupations relatives à la santé et l'environnement ont conduit à l'adoption de textes harmonisés (SGH, Nations unies) et plus structurés (REACH, Union européenne). REACH notamment permet d'accroître les connaissances sur les propriétés des substances. Cet article décrit brièvement le processus de préparation des dossiers d'enregistrement où

les données de toxicologie ont une place importante.

Mots-clés Toxicité, toxicologie, dangers, risques, REACH, dossier d'enregistrement, produit chimique,

substance chimique.

Abstract Assessment of toxicological risks under a regulatory point of view: an outline of the mysterious world of the

RFACH regulation

National, European and international regulations deal for many years with hazards and risks of chemicals, during their production, transport and uses. Globalization of international trade together with rise in concerns about health and environmental issues have driven promulgation of harmonised rules (GHS, United Nations) and more structured regulations (REACH, European Union). REACH, in particular, allows an increase of knowledge about chemicals substances. This article describes, in a nutshell, the process of setting up

registration dossiers in which toxicological data have a significant place.

Keywords Toxicity, toxicology, hazards, risks, REACH, registration dossier, chemical, substance.

Quelques définitions

Au terme « produit chimique » correspond une définition juridique qui permet de trouver une porte d'entrée dans le domaine complexe des réglementations ayant pour objectif de contrôler les conditions de gestion de cette activité humaine. Le Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE) donne cette définition : « L'expression « produit chimique » désigne une substance chimique, soit présente isolément, ou dans un mélange ou une préparation, soit fabriquée ou tirée de la nature, ainsi que les substances utilisées comme produits chimiques industriels ou pesticides. »

Cette définition introduit la distinction entre substances et préparations et remarque que les substances chimiques peuvent provenir directement de la nature, d'origine minérale ou organique, et sont dans ce cas souvent issues de processus biochimiques de synthèse et transformation. Les substances chimiques peuvent d'autre part provenir de réactions chimiques opérées par l'homme, qu'il s'agisse aussi de synthèse ou d'extraction ou divers processus industriels de séparation ou purification. On parle alors de substances xénobiotiques.

Que sont, réglementairement parlant, les substances et préparations chimiques ? Là aussi nous disposons de défini-



tions précises. Au sens du Code du travail, « on entend par substances, les éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont obtenus par tout procédé de production contenant éventuellement tout additif nécessaire pour préserver la stabilité du produit et toute impureté résultant du procédé, à l'exclusion de tout solvant pouvant être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition » (article R4411-3) et « on entend par **préparations**, les mélanges ou solutions composés de deux substances ou plus » (article R4411-4).

Historique des réglementations

D'un point de vue historique, la réglementation des produits chimiques en France remonte à un texte publié sous le Premier Empire, en 1810, concernant les établissements insalubres incommodes ou dangereux⁽¹⁾. Au XIX^e siècle, l'exposition des travailleurs aux produits chimiques dangereux suscita l'introduction de mesures de prévention dans le droit du travail⁽²⁾. Au niveau européen, il faut retenir l'adoption en 1967 de la Directive 67/548/CEE « concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses »⁽³⁾. Cette directi-

ve visait donc à harmoniser les règles de contrôle des substances dangereuses dans la communauté économique européenne. Au fil des années, elle a subi de nombreuses modifications appelées adaptations au progrès technique, jusqu'à son remplacement par le règlement REACH⁽⁴⁾.

Au passage, mentionnons qu'il existe également des réglementations européennes ou nationales sur des produits chimiques considérés par familles d'usages. Sans être exhaustif, citons les plus importantes catégories: les médicaments (à usage humain ou vétérinaire), les phytosanitaires (pesticides agricoles), les biocides (pesticides à usages non agricoles), les cosmétiques, etc. Notons qu'en dehors de la dernière catégorie citée ici, ces réglementations concernent des produits visant à présenter un effet biologique, alors que la Directive de 1967 vise toute substance, quels que soient ses usages, les propriétés dangereuses éventuelles n'étant pas intentionnelles. Parallèlement, le droit s'est intéressé à certains aspects particuliers du cycle de vie des produits chimiques ; citons : les

installations classées et la prévention des accidents majeurs, les déchets, le commerce transfrontalier, les substances appauvrissant la couche d'ozone, les précurseurs d'armes chimiques ou de stupéfiants, le transport de marchandises dangereuses. Ce dernier domaine représente bien un type de sujet où une harmonisation mondiale permettrait de prendre en compte le caractère mondialisé de l'économie de ce XXI^e siècle. C'est l'objet du SGH, système global harmonisé, promu par l'Organisation des Nations unies et que certains pays ou ensembles de pays ont introduit dans leur réglementation. C'est ainsi que dans l'Union européenne existe désormais le règlement « CLP » pour la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges (5).

Comment définir le danger, le risque ?

Revenons à la Directive de 1967 : elle s'intéresse donc aux substances qualifiées de dangereuses. Comment définir celles-ci ? Les dangers dont il s'agit sont relatifs à des propriétés physico-chimiques, toxicologiques ou environnementales. Ces propriétés sont listées par la réglementation et pour chacune d'entre elles, la substance doit faire l'objet d'investigations pour déterminer si elle doit être classée, et si oui, à quel niveau sur une échelle de gravité.

On cherche à déterminer si la substance est : explosive, comburante, inflammable, toxique, irritante, sensibilisante, cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction, dangereuse pour l'environnement. En fonction des résultats et du classement de danger défini, des dispositions appropriées sont adoptées en termes d'emballage et d'étiquetage de la substance (ou du mélange de substances, comme précisé dans la Directive 1999/45/CE dédiée aux « préparations dangereuses »).

Cependant, une approche basée uniquement sur le danger intrinsèque des substances n'est pas suffisante pour gérer convenablement les produits chimiques. En effet, si dans une situation accidentelle les propriétés dangereuses sont susceptibles de s'exprimer totalement, sur une échelle de temps réduite, ceci n'est pas représentatif des situations

normales au cours desquelles la production, le transport et les usages de la substance s'effectuent dans des conditions où l'exposition des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement est réduite et en principe maîtrisée. La réglementation européenne a donc évolué vers la fin des années 1980 vers une approche basée sur le risque, qui est la conjonction entre les dangers intrinsèques et les conditions d'exposition (niveau, fréquence, durée).

L'évaluation du risque a d'abord concerné les substances « nouvelles », puis les substances « existantes », à savoir celles qui avaient été répertoriées sur l'inventaire⁽⁶⁾ constitué en 1981 pour recenser les substances ayant pu avoir été mises sur le marché jusqu'à cette date. Cet inventaire dénombrant environ cent mille substances, un programme de travail focalisé sur des listes prioritaires fut alors entamé en 1993.



L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) à Helsinki est l'interlocuteur de l'industrie pour l'enregistrement des dossiers.

REACH: l'aboutissement

Une dizaine d'années plus tard, un bilan (Livre blanc⁽⁷⁾) mit en évidence le manque

d'efficacité du système, nécessitant un consensus des autorités compétentes des États membres de l'Union européenne, ce qui fut l'une des incitations à la révision de la réglementation européenne des produits chimiques, associée à la volonté de passer d'un régime de directives, nécessitant une transposition dans les droits nationaux, à un régime de règlements assurant une harmonisation sur tout le territoire européen du contenu et de la date d'entrée en vigueur des mesures adoptées. La directive de 1967 et ses nombreux textes modificatifs ont donc été remplacés par le règlement REACH⁽⁴⁾, adopté en décembre 2006, accompagné de la création de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) à Helsinki, chargée d'en assurer un fonctionnement efficace. REACH est à ce jour la plus volumineuse pièce législative de l'Union européenne.

Le contenu des dossiers d'enregistrement reste dans le même esprit que celui des textes précédents :

 évaluation des dangers physico-chimiques, des dangers vis-à-vis de la santé humaine et de l'environnement;

- évaluation des différents scénarios d'exposition de l'homme et de l'environnement à chaque étape du cycle de vie de la substance;
- et évaluation du risque. Il faut noter des différences importantes toutefois :
- les usages pour lesquels la maîtrise du risque ne peut être démontrée ne sauraient être enregistrés ;
- l'identification de substances de forte préoccupation (notamment les CMR et PBT/vPvB(8)) appelées à se voir substituées;
- la prise en compte de la nécessité de réduire le recours aux essais sur animaux vertébrés;
- l'« inversion de la charge de la preuve » : c'est désormais à l'industrie de démontrer que la substance chimique peut être produite et utilisée dans des conditions assurant la maîtrise des risques pour l'homme et l'environnement, alors qu'auparavant c'était un État membre de l'Union européenne qui était responsable de la conduite de l'évaluation des risques d'une substance.

Au niveau du fonctionnement, l'interlocuteur de l'industrie pour l'enregistrement des dossiers est, en premier ressort. l'ECHA.

Le dossier d'enregistrement

Concrètement, quelles sont les données qui doivent être rassemblées par les toxicologues dans un dossier d'enregistrement pour l'évaluation des propriétés de dangers des

La liste à fournir est d'autant plus importante que le tonnage produit ou importé par la société qui doit déposer le dossier est élevé. Ces propriétés sont listées dans quatre annexes du règlement (VII à X, voir tableau). Par exemple, pour les substances de plus de 1 000 tonnes par an, qui devaient être enregistrées à la date du 30 novembre 2010, toutes les données des annexes VII et VIII devaient être rassemblées (à l'exception des intermédiaires de synthèse utilisés dans des conditions strictement contrôlées bénéficiant d'enregistrements allégés), auxquelles s'ajoutaient les données éventuellement déjà disponibles parmi celles des annexes IX et X. La prochaine étape concerne les substances à plus de 100 t/an, à enregistrer d'ici fin mai 2013, pour lesquelles l'annexe X ne sera pas exigée. Enfin, la dernière vague d'enregistrements pour les tonnages compris entre 1 et 100 t/an, d'ici 2018, concernera les annexes VII et VIII.

Les sociétés préparant les dossiers d'enregistrement doivent recenser pour chaque propriété les données disponibles en interne ou publiées dans la littérature, en évaluer la pertinence et la qualité. Lorsque des données manquent, des études expérimentales doivent en principe être effectuées. Il est important de souligner que ces études, pour être acceptables, doivent suivre les méthodes décrites dans les lignes directrices de l'OCDE, et être réalisées par des laboratoires conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Le règlement REACH, dans le souci de limiter le recours à l'expérimentation animale, a prévu de pouvoir, dans des conditions fixées dans l'annexe XI, utiliser des approches non expérimentales: méthodes in vitro, méthodes in silico (relations

Le règlement REACH liste dans ses annexes VII à X les propriétés relatives aux substances qui doivent être examinées pour constituer un dossier d'enregistrement. Les données de l'annexe VII s'appliquent dès une quantité produite et/ou importée dans l'Union européenne de 1 t/an. Quand le tonnage atteint est de 10 t/an, les données listées dans l'annexe VIII s'ajoutent, celles de l'annexe IX à 100 t/an et enfin celles de l'annexe X pour 1 000 t/an et plus. À noter que pour les études sur vertébrés des annexes IX et X, une autorisation de les réaliser doit être obtenue auprès de l'ECHA qui en examine la nécessité (limitation des essais sur animaux de laboratoire).

Annexe	Physico-chimie	Toxicologie	Environnement
VII	Point de fusion/congélation Point d'ébullition Densité relative Pression de vapeur Tension superficielle Hydrosolubilité Coefficient de partage octanol/eau Point éclair Inflammabilité Propriétés explosives Température d'auto-inflammation Propriétés comburantes Granulométrie	Irritation/corrosion cutanée in vitro Irritation oculaire in vitro Sensibilisation cutanée Mutation bactéries in vitro Toxicité aiguë voie orale	Toxicité aiguë sur invertébrés aquatiques Inhibition de croissance des algues Biodégradabilité facile
VIII		Irritation oculaire <i>in vitro</i> Génotoxicité: micronoyaux <i>in vitro</i> cellules de mammifères Génotoxicité: mutations <i>in vitro</i> cellules de mammifères Toxicité aiguë 2 ^e voie Toxicité répétée 28/90 jours Toxicité sur la reproduction Toxicocinétique	Toxicité aiguë sur poissons Inhibition de respiration de boues activées Hydrolyse en fonction du pH Adsorption/désorption
IX	Constante de dissociation Viscosité	Tératogénicité Reprotoxicité deux générations	Toxicité à long terme sur invertébrés aquatiques Toxicité à long terme sur poissons Biodégradation en eau de surface Biodégradation dans les sols Biodégradation dans les sédiments Identification des produits de dégradation Bioaccumulation dans le poisson Toxicité aiguë pour invertébrés du sol Toxicité sur micro-organismes du sol Toxicité aiguë sur les plantes
х		Tératogénicité 2 ^e espèce Reprotoxicité deux générations Mutagénicité <i>in vivo</i> Toxicité long terme (> 12 mois), cancérogénicité	Toxicité à long terme pour invertébrés du sol Toxicité à long terme sur les plantes Toxicité à long terme sur les organismes des sédiments Toxicité à long terme/reproduction pour les oiseaux

(quantitatives) structure-activité (Q)SAR), références croisées (analogies entre substances, regroupements), jugement d'expert (poids de l'évidence). Enfin, des dérogations à l'obtention de certaines propriétés peuvent être proposées lorsque la réalisation en est techniquement impossible ou qu'aucun scénario d'exposition ne permet d'anticiper la survenue du type d'effet concerné.

La priorité absolue donnée aux données obtenues selon les BPL et au moyen des méthodes standardisées décrites dans les lignes directrices de l'OCDE manifeste le souci du législateur de privilégier la reproductibilité des résultats qui doivent être interprétés au travers de grilles de classement et d'échelles de gravité des dangers, au prix sans doute d'une bonne représentativité de la réalité. La réglementation relative au contrôle des produits chimiques doit en effet assurer des règles communes, nécessaires afin que les utilisateurs et les gestionnaires privés et publics puissent fonder sur des critères robustes leurs décisions en matière de protection de la santé humaine et de l'environnement.

Ce système doit toutefois demeurer évolutif pour prendre en considération les préoccupations ou risques émergents (nanotechnologies, perturbateurs endocriniens, cocktails de substances...) et faire progresser les méthodes et critères selon des principes scientifiques robustes.

Notes

(1) Décret du 15 octobre 1810 sur les manufactures et ateliers insalubres, incommodes ou dangereux, suivi de la Loi du 19 décembre 1917 (Source: Dictionnaire permanent Environnement et Nuisances, Éditions Législatives).

- (2) Source : Dictionnaire permanent Environnement et Nuisances, Éditions Législatives.
- (3) La 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 est disponible dans sa version consolidée sur le site EUR-Lex (http://eurlex.europa.eu/fr/index.htm).
- (4) Règlement REACH: règlement 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 et instituant une agence européenne des produits chimiques (ECHA). Acronyme de « registration, evaluation, authorization and restriction of chemicals ».
- (5) Règlement CLP: règlement 1272/2008 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 REACH 1907/2006. Acronyme de « classification, labelling, packaging ».
- (6) Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes (EINECS).
- (7) Livre blanc: recueil d'informations destiné à un public déterminé pour l'amener à prendre une décision sur un sujet particulier (Wikipédia).
- (8) Substances CMR: substances cancérigénes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, en application de la Directive 67/548/CEE; Substances PBT: substances persistantes, bio-accumulatives et toxiques, au sens de l'annexe XIII du règlement; Substances vPvB: substances très (very) persistantes et très (very) bio-accumulatives au sens de l'annexe XIII du règlement.



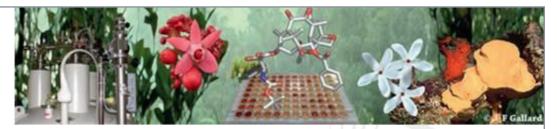
Jean-Charles Boutonnet

est responsable du Département Toxicologie et Environnement chez Arkema*.

* Arkema France, Département Toxicologie et Environnement, 420 rue d'Estienne d'Orves, F-92705 Colombes Cedex.

Courriel: jean-charles.boutonnet@arkema.com





Institut de Chimie des Substances Naturelles

Créé en 1959, l'ICSN est un laboratoire propre du Centre National de la Recherche Scientifique, où 51 chercheurs, 67 ingénieurs et techniciens, 80 étudiants et post-doctorants assurent le développement des recherches portant sur la chimie des composés originaires des substances naturelles.

Situé au sein du CNRS à Gif-sur-Yvette, l'Institut dispose d'un des meilleurs parcs RMN et Spectrométrie de Masse d'Europe, d'un équipement de pointe pour le développement de méthodologies de synthèses et d'une unité pilote de purification et de fermentation.

Deux médicaments antitumoraux actuellement sur le marché international : la Navelbine® et le Taxotère® sont issus des recherches de l'Institut et développés respectivement par les Laboratoires Pierre Fabre et les Laboratoires Sanofi-Aventis.

Pour tout renseignement, dons, legs... contacter : Professeur Max MALACRIA, Directeur Institut de Chimie des Substances Naturelles

CNRS

91198 Gif-sur-Yvette Cedex Tél. : (33)1 69 82 30 89 - Fax : (33)1 69 07 77 52

E-mail: max.malacria@icsn.cnrs-gif.fr

