

# L'évolution des besoins des industriels en matière de toxicologie

Jacques de Gerlache et Pascal Isnard

- Résumé** Avec le développement industriel et la multiplication de l'usage de substances actives, naturelles ou synthétiques, thérapeutiques ou non, est apparue la nécessité d'en évaluer les dangers et les risques et d'en définir la sécurité d'usage, non seulement pour l'homme, mais aussi pour l'environnement. La toxicologie puis l'écotoxicologie se sont développées pour répondre à ces attentes. Aujourd'hui, l'approche est devenue très structurée et tente d'anticiper tous les effets potentiellement indésirables des agents chimiques. Après avoir évoqué brièvement les différents volets de cette approche et leur évolution avec les spécificités liées à chaque type de substances chimiques, l'article aborde les principaux domaines pour lesquels les méthodes actuelles présentent encore des limites ou des incertitudes : effets à très faible dose, effets des mélanges, nanomatériaux... Les pistes explorées pour y répondre et les besoins en la matière complètent ce panorama inévitablement un peu réducteur face à la complexité des enjeux.
- Mots-clés** **Toxicologie, industrie, réglementation, essais, tests, méthodes alternatives, perturbateurs endocriniens, nanomatériaux.**
- Abstract** **The new expectations of industries in the field of toxicology**  
With the industrial development and proliferation of the use of active substances, natural or synthetic, therapeutic or not, an increased need appeared to assess the hazards and risks and to determine the safety of their use, not only for humans but also for the environment. Toxicology and ecotoxicology have been developed to meet these expectations. Today, the approach has become very structured and tries to anticipate all potentially adverse effects. After briefly describing the various aspects of this approach and their evolution with respect to the specificities of each type of chemicals, key areas are addressed where current methods still have limitations or uncertainties: effects at very low doses, effects of mixtures, nanomaterials... The avenues explored to respond to needs in this area complete this review which is inevitably somewhat simplified given the complexity of the challenges.
- Keywords** **Toxicology, industry, regulation, assays, alternative methods, endocrine disruptors, nanomaterials.**

## Des poisons et des remèdes : historique

### Les substances d'origine naturelle

Très tôt et dans toutes les cultures, les hommes ont pris conscience que certains produits, fabriqués par eux ou d'origine naturelle, pouvaient avoir des effets néfastes mais aussi bénéfiques sur l'organisme humain.

Plusieurs millénaires avant notre ère, les tribus primitives ont commencé à s'en servir pour enduire leurs outils de chasse afin d'accélérer et assurer la mort de leurs proies ou de leurs ennemis. L'histoire des poisons nous montre que dès l'Antiquité, des produits ont en effet été utilisés à des fins criminelles. Plusieurs exemples sont particulièrement célèbres, comme la mort de Socrate condamné à boire de la ciguë, l'empoisonnement de l'empereur romain Claude par des champignons vénéneux, ou encore ceux commis par son successeur Néron. Pline le Jeune a décrit plus de 7 000 poisons différents. Rome et la Grèce n'ont pas eu le monopole et de nombreux autres exemples sont connus dans d'autres pays comme en Inde ou en Égypte, sans parler de Catherine de Médicis ou des Borgia.

Parallèlement, les hommes ont cherché à se prémunir de ces empoisonnements au moyen d'antidotes. Un exemple fameux est celui de Mithridate VI, roi du Pont en Asie

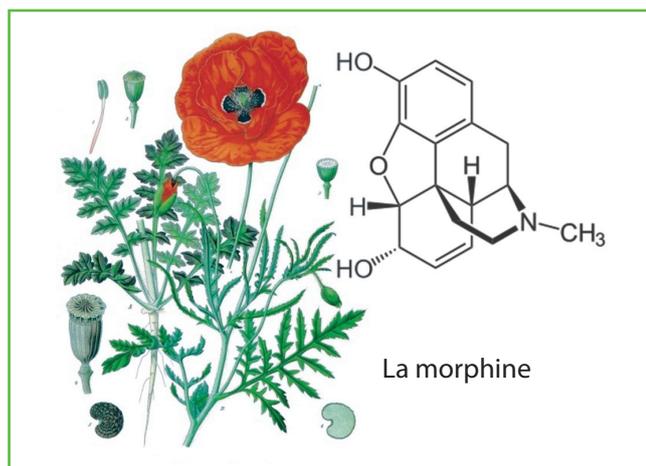
mineure, qui a cherché toute sa vie à atteindre une connaissance parfaite des poisons et antidotes de son époque. La légende rapporte qu'il absorbait régulièrement de petites doses de poison dans le but de s'immuniser, avec succès semble-t-il.

Au-delà des antidotes et depuis également très longtemps, les hommes ont utilisé des produits pour soulager leurs maux. Le plus ancien texte traitant de substances à des fins médicales serait un traité écrit par le médecin indien Sushruta au VII<sup>e</sup> siècle av. J.-C., mais de nombreux autres textes ont été rédigés dès l'Antiquité en Égypte, en Grèce ou encore en Chine.

Ces produits ont d'abord été d'origine naturelle, extraits de plantes, de minéraux, voire d'animaux, et ce n'est finalement que relativement récemment que des premières molécules ont été identifiées puis synthétisées à des fins thérapeutiques.

### Les substances issues de synthèse

La morphine est isolée à partir de végétaux en 1803 par Friedrich Adam Sattürmer. Un peu plus tard, la salicine l'est à partir de l'écorce de saule, tandis que l'actuel principe actif correspondant, l'acide acétylsalicylique, sera synthétisé en 1853 par Charles Frédéric Gerhardt. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, une douzaine de produits de synthèse et une centaine de produits naturels sont considérés comme des médicaments. De nos jours, il en existe plusieurs centaines, essentiellement



synthétiques, même si de nombreux, tels les antibiotiques ou des anticancéreux, sont souvent dérivés de produits naturels.

Bien entendu, on ne parlait pas alors de produits chimiques puisque cette notion n'était pas connue. Pourtant, ce sont bien des molécules chimiques présentes dans des organismes naturels qui sont à l'origine de ces effets néfastes ou bénéfiques.

D'empirique au début, l'étude de ces effets désirables ou indésirables s'est peu à peu rationalisée pour se transformer en véritable science, avec d'un côté **la pharmacologie** qui s'intéresse plutôt aux effets bénéfiques des substances, et de l'autre **la toxicologie** qui se préoccupe d'identifier leurs effets néfastes ou indésirables sur la santé humaine (la toxicologie, *via* l'écotoxicologie, s'est élargie aux effets sur les autres organismes vivants).

Avec l'accroissement démographique et le développement industriel, une recherche systématique de plus en plus large de produits chimiques potentiellement thérapeutiques s'est développée en vue de contribuer à la fabrication de médicaments facilitant ou améliorant les conditions de vie. Cependant, parallèlement au fait que les industriels et, plus largement, l'ensemble des utilisateurs de produits chimiques se sont de plus en plus préoccupés des effets néfastes potentiels des produits chimiques qu'ils fabriquaient ou utilisaient, les autorités ont pris conscience de la nécessité d'évaluer plus rigoureusement les dangers liés à l'usage de ces produits et de maîtriser les risques correspondants. Des réglementations ont donc été progressivement édictées pour encadrer la vérification des effets désirables et secondaires et limiter l'utilisation de ces substances (l'absinthe ou la digitaline par exemple), suivies de règlements relatifs à leur production, leur mise sur le marché et leur usage.

## L'émergence de la toxicologie : une réponse aux attentes croissantes en matière de sécurité sanitaire

L'émergence de la toxicologie a été progressive avec le développement de la connaissance des poisons, et plus généralement de l'alchimie puis de la chimie. On peut en particulier retenir le nom de Paracelse qui, dès le XVI<sup>e</sup> siècle avec sa célèbre formule « *C'est la dose qui fait le poison* » est considéré comme le père de la toxicologie (bien que cette formule soit maintenant parfois remise en cause – voir par exemple plus loin la question des perturbateurs endocriniens).

Le fait est que toutes les molécules, qu'elles soient d'origine synthétique ou naturelle, sont susceptibles d'avoir des

effets néfastes sur la santé à certaines doses. Et c'est précisément à ce niveau que les attentes en matière de sécurité se sont faites plus explicites : plus d'efficacité, mais moins de risques !

Comme toutes les sciences, la toxicologie a donc évolué. C'est un champ pluridisciplinaire qui touche notamment à la chimie, la physiopathologie, la biochimie et l'épidémiologie, mais aussi aux sciences vétérinaires étant donné l'importance de l'expérimentation animale. Au début, les connaissances se concentraient sur des effets aigus facilement observables, notamment la mortalité (le cyanure ou la belladone par exemple), ou encore des effets d'irritation ou de corrosion. Des effets plus subtils ont aussi été mis en évidence, comme ceux provoqués par le mercure (la fameuse « maladie des chapeliers »), le plomb ou l'arsenic (notamment ceux observés sur le système nerveux central : maux de tête, nausées, vomissements, ébriété, somnolence, etc.), ou encore des phénomènes allergiques.

L'impact d'une exposition à plus long terme a ensuite été progressivement pris en compte avec le développement des essais sur animaux de laboratoire (rongeurs, lapins, chiens, singes, principalement) évaluant la toxicité (sub)chronique des substances. Des essais plus spécifiques ont alors été développés pour évaluer des propriétés plus particulières comme la cancérogénicité ou la génotoxicité des substances, les effets sur l'immunité et, en particulier après la catastrophe du « Sof-tenon » (thalidomide) au début des années 1960, les effets toxiques potentiels sur la reproduction et le développement.

En parallèle, et avec l'évolution des méthodes d'analyse, les simples observations macroscopiques sur l'organisme entier (poids, mortalité, consommation alimentaire...) ont été complétées par des analyses plus fines et plus détaillées. Elles portent sur les fluides biologiques (sang, urine), la microscopie des organes puis des cellules, et vont jusqu'à l'identification des mécanismes biochimiques, voire génétiques, à l'origine des effets observés.

Ont également été prises en compte dans ces études les différentes voies d'exposition possibles : ingestion, contact cutané, inhalation, voies d'exposition qui peuvent être volontaires ou passives, mais aussi des voies moins « naturelles » et plus « thérapeutiques » telles que les voies d'administration intraveineuses, sous-cutanées, intra-péritonéales, sans oublier d'autres voies plus spécifiques (rectales, vaginales par exemple).

Pour tous ces effets, ces durées et voies d'exposition, des méthodes d'essai ont été développées et souvent normalisées afin d'obtenir des résultats comparables et trouver leur place dans l'arsenal réglementaire.

Enfin, dans les années 1970, on a aussi commencé à analyser en détail les mécanismes par lesquels l'organisme transforme et élimine les substances chimiques et les médicaments. On s'est rendu compte en effet que ces processus dits de « métabolisme » étaient très importants (notamment au niveau du foie), variables d'espèce à espèce, de sujet à sujet, mais aussi que certaines molécules, inoffensives par elles-mêmes, comme le benzène par exemple, pouvaient être transformées en substance toxique, voire cancérogène, au sein même de l'organisme.

Parallèlement aux efforts entrepris pour mieux comprendre les effets néfastes des produits chimiques sur les êtres humains, suite notamment à la publication en 1962 du livre de Rachel Carson, *Le Printemps silencieux*, toute une discipline nouvelle a émergé à partir des années 60, destinée à évaluer les effets indésirables des produits chimiques sur les bactéries, les plantes et les animaux.

## La constitution des dossiers réglementaires

Une préoccupation majeure des industriels est de mettre sur le marché des substances qui offrent toutes les garanties raisonnables de sécurité quant à leur utilisation. Et celles-ci peuvent être très variables selon qu'il s'agit d'un produit de confort ou de consommation courante, ou alors d'un médicament ou d'un pesticide, substances qui, par nature, doivent exercer une certaine activité et présentent donc potentiellement des effets indésirables dans certaines conditions d'exposition ou d'utilisation. À cet effet, un dossier très complet et très rigoureux doit être constitué et présenté aux autorités compétentes. Il reprend l'ensemble des résultats des tests qui ont été menés selon des protocoles standardisés rigoureux. Ce dossier doit également comprendre un volet concernant les effets potentiels des substances sur l'environnement.

À partir d'un certain tonnage, et sauf exemptions (les polymères par exemple), les produits chimiques doivent maintenant avoir fait l'objet d'un dossier d'enregistrement auprès des autorités européennes avant de pouvoir être produits, importés et/ou mis sur le marché. Certains, s'ils sont classés comme « substances hautement préoccupantes » (SVHC, « substances of very high concern »), seront soumis à une autorisation spécifique qui sera réévaluée périodiquement.

L'obtention d'une telle autorisation de mise sur le marché est par ailleurs systématique pour les médicaments et les produits phytosanitaires (« pesticides »). Pour ce qui est des produits naturels, notamment des constituants de produits cosmétiques ou alimentaires, les exigences réglementaires sont différentes et restent actuellement moins élevées en ce qui concerne la réalisation systématique de tests (éco)toxicologiques.

Les réglementations visent donc d'abord à une meilleure connaissance des effets néfastes potentiels des produits (propriétés dangereuses intrinsèques). Les risques liés à ces propriétés dépendent du niveau d'exposition à ces produits, et donc des quantités produites et du type d'usage prévu avec, comme principe général, que plus la probabilité d'exposition pour l'homme est élevée, plus la complexité des dossiers sera grande. Il est évidemment encore plus important de bien connaître les effets potentiels et les risques des produits délibérément administrés à l'homme (médicaments, additifs alimentaires par exemple) ou disséminés en larges quantités dans l'environnement (produits phytosanitaires) que ceux des réactifs de laboratoire utilisés en faibles quantités ou des intermédiaires de fabrication ne quittant pas les usines et manipulés par du personnel bien formé et bien protégé.

En Europe, ces réglementations sont essentiellement définies au niveau de l'Union et concernent quasiment tous les produits de synthèse : produits chimiques en général, médicaments, produits cosmétiques, produits phytosanitaires et biocides...

### Les produits chimiques

Le premier texte réglementaire de l'Union européenne dans le domaine des produits chimiques a maintenant 45 ans avec la Directive 67/548/CEE du Conseil 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. » Elle a été maintes fois mise à jour et étendue aux préparations (mélanges de substances) et suivie de beaucoup d'autres.



Les points fondamentaux de ces textes sont :

- la mise en place d'un système de classification et d'étiquetage des produits chimiques, avec notamment les pictogrammes de danger présentant des symboles noirs sur un fond carré orange (ceux-ci étant en cours de remplacement par de nouveaux pictogrammes – losanges – uniformisés au niveau mondial) ;
- l'obligation d'accompagner le produit d'une fiche de données de sécurité (« FDS ») normalisée, rédigée à l'usage des professionnels et décrivant notamment les différentes propriétés du produit et des recommandations d'usage ou en cas d'accident ;
- l'obligation de réaliser pour la mise sur le marché de nouvelles substances et en fonction du tonnage produit un dossier dit « de notification », comprenant de nombreuses études de caractérisation physico-chimique, de toxicité, mais aussi écotoxicologiques.

Cet ensemble de textes réglementaires a maintenant été remplacé, d'une part par le règlement REACH, et d'autre part par le règlement CLP.

**Le règlement REACH<sup>(1)</sup>** a repris les principes de la Directive 67/548 et d'autres documents réglementaires (une quarantaine en tout) en élargissant leurs domaines d'application à l'ensemble des produits chimiques fabriqués (même non mis sur le marché européen) ou importés en Europe et donc utilisés. Il conserve le principe de l'établissement d'un dossier dit d'enregistrement qui est à présent plus complet. Il impose aussi l'obligation de présenter une étude des risques pour l'homme et pour l'environnement en fonction des principaux usages prévus pour la substance. Toutes les substances, neuves ou existantes, doivent être (ré)enregistrées selon les critères du règlement REACH en fonction d'un calendrier s'étalant sur sept ans. C'est une réglementation extrêmement complexe et largement traitée dans l'article de Jean-Charles Boutonnet (voir p. 68). Le coût d'établissement de tels dossiers est important, et pour des substances produites ou utilisées en faible volume, cela peut mener à leur retrait du marché alors même que leur utilité peut être grande, voire même indispensable à certaines applications et qu'elles ne présentent pas nécessairement de risque particulier.

**Le règlement CLP<sup>(2)</sup>**, lui, a consisté à refondre le système de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances chimiques, en transcrivant en droit européen le système de prescription SGH<sup>(3)</sup> développé au niveau mondial par les Nations unies. Les principes sont cependant restés les mêmes, les différences résidant plutôt dans les critères d'interprétation des études (par exemple les seuils de toxicité aiguë imposant une classification d'une substance) et leur communication, avec notamment le remplacement des anciens pictogrammes carrés sur fond orange bien connus par des losanges blancs à liseré rouge.

Le règlement CLP régit donc l'utilisation des résultats des études de toxicité (mais aussi des paramètres physico-chimiques et écotoxicologiques) et la communication aux usagers de cette interprétation selon la classification adoptée, mais elle n'impose pas la réalisation de ces études, ce qui est du ressort du règlement REACH (et d'autres réglementations spécifiques décrites ci-après).

### Les médicaments

En France, la première réglementation sur les médicaments et les produits pharmaceutiques date de la fin de la Seconde Guerre mondiale. La Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a quant à elle été instituée en 1959 ; elle est maintenant essentiellement régie par les exigences de la Directive européenne 2001/83 et du Règlement européen 726/2004.

Le développement d'un médicament est un processus très long (environ une dizaine d'années à l'heure actuelle) qui se déroule en trois grandes étapes. La première consiste à identifier des molécules susceptibles d'avoir un intérêt thérapeutique en utilisant des méthodes complémentaires : *in silico* (i.e. sur ordinateur) tout d'abord, par comparaison avec des substances existantes, *in vitro* ensuite (réactions biochimiques, cultures de cellules), puis enfin *in vivo*, c'est-à-dire en vérifiant la réalité des effets pharmacologiques sur des animaux de laboratoire. Une fois identifiée, une molécule intéressante fait l'objet d'études précliniques qui constituent la deuxième grande étape du développement d'un médicament. Ces études visent à identifier des effets secondaires et toxiques potentiels de la substance et à vérifier qu'ils sont observés à des doses supérieures à celles conduisant à un ou des effets pharmacologiques positifs, ou tout du moins qu'à ces doses, les effets indésirables sont acceptables par rapport à l'effet thérapeutique recherché. La troisième étape du développement consiste à réaliser des études cliniques en vérifiant chez l'homme l'intérêt thérapeutique par rapport à des substances existantes ainsi que la tolérance du médicament.

C'est au stade préclinique que la toxicologie intervient par le biais d'études des effets des substances testées, à court terme mais aussi et surtout à long terme, et selon leur domaine thérapeutique. Compte tenu du fait qu'elles sont destinées à être administrées directement au patient (du moins pour les médicaments à usage humain), les dossiers sont plus détaillés que pour les produits chimiques. Ainsi à titre d'exemple, et hormis quelques exceptions, des études de toxicité sur la reproduction et des études de cancérogénicité sont obligatoires pour les médicaments, alors que pour les produits chimiques, elles ne sont imposées que pour celles produites ou utilisées à de larges tonnages.

### Les cosmétiques

Les produits cosmétiques font également l'objet d'une réglementation spécifique visant à s'assurer qu'ils sont sans danger pour la santé humaine dans des conditions normales ou prévisibles d'utilisation. Elle précise des substances interdites dans la composition des produits commerciaux, ainsi qu'une liste de colorants, agents conservateurs et filtres UV autorisés.

Un point particulier important est l'accent mis sur l'interdiction de l'expérimentation animale : les produits cosmétiques finis et leurs ingrédients ne peuvent plus être testés sur les animaux vertébrés (interdiction de l'expérimentation). Il est

également interdit de commercialiser des produits ayant été testés sur des animaux vertébrés ou qui contiennent des ingrédients testés sur animaux vertébrés (interdiction de mise sur le marché).

### Les produits phytosanitaires

De façon analogue, les substances destinées à la protection des plantes (produits phytopharmaceutiques) ne peuvent être mises sur le marché et utilisées que si elles disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour cela, la substance active entrant dans la composition d'un produit doit à présent être approuvée au niveau de l'Union européenne ; les exigences à remplir sont définies par la Directive 91/414/CEE remplacée depuis le 14 juin 2011 par le Règlement 1107/2009/CE. En France, c'est l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui est en charge de l'évaluation des risques et des bénéfices (intérêt agronomique) des produits phytopharmaceutiques. Sur la base de l'avis de l'ANSES, la décision finale de délivrer l'AMM revient au Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. L'AMM est délivrée pour des usages précis, avec des conditions strictes d'emploi.

### Les biocides

Un peu plus récemment, une réglementation similaire a été mise en place pour les produits biocides (Directive 98/8/CE et Règlements suivants). Un biocide est défini comme une substance active destinée à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles dans les secteurs non agricoles. Cela regroupe un ensemble de plus d'une vingtaine de familles, allant de produits pour l'hygiène humaine ou animale à des produits d'embaumement ou de désinfection, en passant par des produits de conservation du bois. Leur mise sur le marché est, là encore, soumise à l'acceptation d'un dossier qui comprend, entre autres, une série de données toxicologiques (toxicité aiguë et chronique, irritation, sensibilisation, propriétés CMR<sup>(4)</sup>, etc.) sur les matières actives, mais aussi sur les préparations (mélanges de produits) elles-mêmes. Suite à la mise en place de cette réglementation européenne, tous les biocides ont dû progressivement être réenregistrés (avec parfois les mêmes obstacles financiers que pour les produits chimiques quand il s'agissait de produits à faible marché).

## Les autres enjeux en matière (éco)toxicologique

### Les enjeux analytiques

Aujourd'hui, même si des effets adverses, néfastes pour la santé humaine, sont mis en évidence au laboratoire pour de nombreux produits chimiques, ceux-ci sont généralement observés à des doses/concentrations bien supérieures à celles observées dans notre environnement.

Le développement des méthodes analytiques montrent actuellement la présence dans l'environnement de nombreux produits chimiques d'origine naturelle ou anthropique, mais à des teneurs le plus souvent extrêmement faibles. À titre d'exemple, lorsque les premiers textes sur la qualité des eaux ont été publiés, les valeurs limites étaient de l'ordre du

ppm (mg/L), c'est-à-dire du même ordre de grandeur de ce que permettaient d'atteindre les méthodes analytiques. Aujourd'hui, selon les produits, on peut descendre en dessous du ng/L, soit une limite au moins un million de fois inférieure. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que l'on détecte de plus en plus de molécules chimiques. On ne peut d'ailleurs pas affirmer que ces molécules n'étaient pas déjà présentes avant, même s'il est vraisemblable que la croissance économique ait également contribué à accroître la présence de molécules d'origine anthropique dans notre environnement.

Faudrait-il pour autant que les limites admissibles soient basées sur le niveau de détection plutôt que sur le seuil de la concentration démontré sans effet ? C'est le sujet d'un débat permanent entre les partisans d'une gestion raisonnée et proportionnée des risques sanitaires ou environnementaux et ceux qui vont au-delà même de l'application du principe de précaution. L'application de ce principe suppose en effet, d'une part l'existence d'un risque potentiel significatif, même si formellement il n'est pas totalement démontré, et d'autre part un équilibre dans son application, avec un principe de proportionnalité, tout aussi important.

### L'identification exhaustive des propriétés indésirables

Les batteries de tests destinés à évaluer les propriétés potentiellement dangereuses des produits chimiques et/ou pharmaceutiques se sont multipliées ces dernières décennies. Il suffit pour cela de consulter les listes de tests normalisés et adoptés par différentes instances internationales, telles les lignes de conduite des épreuves (tests) toxicologiques de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) ou de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)<sup>(5)</sup>, ou encore celles de l'Union européenne.

L'identification de nouvelles techniques et la compréhension récente de certains effets biologiques permettent cependant de développer des tests plus prédictifs et, si possible, qui réduisent au maximum le recours à l'expérimentation animale en respectant la règle des « 3 R » : remplacer, réduire et raffiner. Le développement de nouveaux types de molécules impose aussi de se poser la question de l'identification d'effets qui échapperaient aux tests de toxicologie classiques. L'industrie chimique et pharmaceutique est donc en permanence à la recherche de tests permettant d'appliquer au mieux la règle des 3 R, mais en réalisant aussi que la complexité même des phénomènes biologiques rend aléatoire la possibilité de pouvoir un jour substituer complètement le recours à l'animal d'expérience. Pour prendre une comparaison triviale, imaginerait-on proposer une recette culinaire recourant à de nouveaux ingrédients sans jamais l'avoir goûtée ?

Par ailleurs, depuis de nombreuses décennies, certaines questions restent sans réponse totalement satisfaisante. Malgré le fait que des études menées sur des animaux de laboratoire, parfois sur plusieurs générations, ne montrent aucun effet indésirable, il reste possible que certains effets subtils ne soient pas facilement détectés. Ainsi les modulations hormonales ou autres, même à très faible dose, pourraient perturber le développement fœtal et avoir des conséquences à long terme difficilement objectivables sur un petit nombre d'animaux. Ces risques de perturbation hormonale font partie de ces effets potentiels qui retiennent l'attention. Face à la difficulté jusqu'à présent d'objectiver leur réalité dans des conditions réalistes d'exposition, le

développement de nouveaux tests spécifiques reste souhaitable.

### La question des effets « cocktails »

Un autre cas est celui des effets potentiels résultant de l'exposition à des mélanges (« cocktails ») de substances différentes parmi les milliers de substances, naturelles ou synthétiques, présentes dans notre environnement. Ces effets ne semblent cependant pas aussi importants que certains le craignent. Malgré les nombreuses études réalisées depuis une vingtaine d'années sur ce sujet, les preuves de tels effets à faible dose restent limitées à des associations en général déjà bien identifiées (amiante et tabac par exemple). Plusieurs études approfondies de la littérature mondiale réalisées ces dernières années par des organismes internationaux en témoignent<sup>(6)</sup>. Il n'en reste pas moins que, là aussi, les industriels et les toxicologues souhaiteraient avoir à leur disposition des tests plus spécifiques leur permettant d'obtenir plus d'assurance à ce sujet.

### Le screening toxicologique des produits

En amont des dossiers réglementaires, les industriels souhaitent encore compléter la batterie de moyens toxicologiques leur permettant de mieux anticiper d'éventuels effets indésirables qui amèneraient de toute façon à une interdiction ou une restriction d'usage des produits concernés.

Dans la mesure où, dans la plupart des cas, de très nombreuses substances doivent être testées avant d'en identifier une dont les propriétés soient suffisamment intéressantes pour être mise sur le marché, il est nécessaire que ces essais soient les plus simples et les moins coûteux possibles, tout en restant représentatifs des réalités biologiques et des tests réglementaires.

Plusieurs voies sont possibles :

- Une première voie est de partir d'un test existant en tentant de simplifier son protocole, par exemple en réduisant le nombre d'animaux testés ou celui des doses, et en ne l'effectuant pas nécessairement en respectant toutes les prescriptions imposées par les « Bonnes pratiques de laboratoire » (BPL). Dans ce cas, le test « complet » n'est effectué que si le test simplifié décèle des effets potentiels.

Un exemple simple est celui de la toxicité aiguë où les anciens protocoles exigeaient une large gamme de doses pour pouvoir tracer une courbe dose-effet en « log-probit » et déterminer la dose létale pour 50 % des animaux traités (DL50) de façon relativement précise. Aujourd'hui, on ne teste plus qu'aux doses seuils élevées de la réglementation selon une approche successive, ce qui permet de réduire considérablement le nombre d'animaux utilisés.

- Une deuxième voie est de tenter de passer d'un essai *in vivo* à un essai *in vitro*, ce qui permet là encore de rencontrer l'attente éthique de réduction du nombre d'animaux de laboratoire.

L'exemple le plus notable est celui des tests d'irritation/corrosion qui utilisaient précédemment des animaux, notamment des lapins, alors qu'ils sont maintenant pratiquement complètement remplacés par des essais alternatifs soit sur des tissus issus d'animaux récemment décédés (par exemple des yeux d'animaux fraîchement récupérés en abattoirs), soit sur des tissus reconstitués en culture en laboratoire (par exemple des cultures de peau humaine reconstituée).

- Une troisième voie consiste à rechercher des (bio)indicateurs simples capables de prédire un effet ne pouvant être

mis en évidence que par des essais expérimentaux complexes et de longue durée. Ainsi des tests de génotoxicité *in vitro*, dont le plus connu est celui d'Ames, sont utilisés pour prédire les risques de cancérogénicité, effet qui ne peut être identifié que par des études très longues (deux ans chez le rat et 18 mois chez la souris) et donc très coûteuses. A *contrario*, les résultats de ces essais doivent être interprétés avec précaution. Ainsi, certaines substances qui apparaissent comme positives dans certains des tests pourraient ne pas présenter de risque de cancer en conditions réelles. De ce fait, certaines substances, par ailleurs très intéressantes, pourraient ainsi ne jamais voir le jour parce qu'un test simplifié a rendu le développement du produit trop aléatoire et risqué sur le plan toxicologique et financier.

### La protection des opérateurs

L'une des responsabilités des industriels est d'assurer la protection de leurs opérateurs. Aussi, même indépendamment des obligations réglementaires, de nombreuses sociétés réalisent des essais pour avoir un minimum de connaissance des effets toxiques potentiels des produits qu'ils manipulent afin de prendre les mesures de protection les plus adaptées.

Les méthodologies choisies peuvent varier d'une société à l'autre, mais l'idée générale est de définir un niveau de danger pouvant aller jusqu'à la détermination de valeurs limites d'exposition professionnelle internes. Les moyens de protection seront alors définis en fonction de ce danger et du niveau de risque d'exposition et des opérations effectuées.

Cela peut amener à des choix car il n'est pas forcément nécessaire de connaître parfaitement les dangers du produit. On peut décider de ne pas tester le produit et de le considérer *a priori* comme très dangereux si le coût des moyens de protection est inférieur au coût des tests à réaliser.

Ainsi au laboratoire, où de faibles quantités sont manipulées, il est assez aisé de prendre beaucoup de précautions, et donc pas forcément indispensable de réaliser de nombreux tests sur le produit. D'autant que l'on ne dispose souvent pas des quantités de produit nécessaires pour réaliser ces tests. À l'inverse, au niveau industriel, où la mise en place d'un niveau de protection élevé est généralement coûteux, il sera souvent utile de connaître au mieux les propriétés de danger des produits afin d'optimiser ces moyens de protection.

Comme dans le cas du screening de produits, l'usage de méthodes aussi simples que possible est recherché et leur développement est un enjeu majeur pour l'industriel.

## Les sujets émergents/sociétaux

### Les méthodes *in silico* (QSAR)

Une méthode *in silico* est une méthode d'analyse informatisée d'évaluation de la toxicité des produits chimiques. Elle implique l'utilisation de bases de données expérimentales existantes sur la toxicité des produits chimiques. Elles sont alors utilisées, à l'aide d'un logiciel approprié, pour prédire la toxicité de produits chimiques similaires à ceux déjà testés. L'avantage de cette approche est de permettre d'évaluer la toxicité d'un grand nombre de produits chimiques rapidement, sans recourir à des essais toxicologiques longs et



coûteux. La principale limite est la quantité de données existantes disponibles, car certaines sont peu accessibles et, dans certains domaines (tels que la toxicité à long terme chez les mammifères), la quantité de données existantes de haute qualité est limitée (la masse de données toxicologiques imposées par le règlement REACH devrait toutefois contribuer à atténuer cette difficulté). Une autre limite est liée au fait que l'on passe par des modèles et donc, inévitablement, par des approximations par rapport à la réalité.

Le règlement REACH prévoit l'utilisation de méthodes alternatives *in silico* telles que les « relations qualitatives ou quantitatives structure-activité » (RQSA, en anglais QSAR : « quantitative structure-activity relationship ») et les références croisées. L'annexe XI du règlement précise que les résultats obtenus à partir de modèles validés de relations qualitatives ou quantitatives structure-activité peuvent être utilisés comme alternative aux essais toxicologiques lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- les résultats sont issus d'un modèle RQSA dont la validité scientifique a été établie ;
- la substance relève du domaine d'applicabilité du modèle RQSA ;
- les résultats conviennent pour la classification et l'étiquetage (CLP) et/ou pour l'évaluation des risques ;
- une description suffisante et fiable de la méthode appliquée est fournie.

L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), en collaboration avec la Commission, les États membres et les parties intéressées, doit développer et fournir des orientations permettant d'évaluer quels modèles RQSA satisfont à ces conditions et fournir des exemples.

Ces principes sont également énoncés par l'OCDE qui impose aussi de spécifier certaines caractéristiques du modèle RQSA afin d'évaluer sa fiabilité, notamment les caractéristiques statistiques du modèle lui-même et ses propriétés prédictives.

Pour aider à répondre à ces besoins, le Joint Research Centre (JRC) de l'Union européenne développe une base de données de modèles RQSA librement accessible sur leur site Internet<sup>(7)</sup>. Une brochure en français introductive aux RQSA et une formation sont également disponibles en ligne<sup>(8)</sup>.

Compte tenu des gains potentiels en termes de coût et de nombre d'animaux utilisés, il faut espérer que la fiabilité de ces méthodes s'améliorera et permettra un usage de plus en plus sûr, notamment dans les applications de screening évoquées précédemment.

## Les méthodes alternatives à l'expérimentation animale (in vitro/ex vitro)

Jusqu'à ce jour, les agences réglementaires ont généralement pris en compte la plupart des avancées scientifiques en modifiant les tests de toxicité d'origine animale ou par l'adjonction de nouveaux essais tels que des études sur animaux plus jeunes ou plus petits ou l'exposition des portées des mères exposées à une substance toxique. Cette approche a conduit à des méthodes longues et onéreuses utilisant un grand nombre d'animaux. Cela a contribué au fait que de nombreuses substances potentiellement toxiques n'ont pas été testées du tout, alors même que d'autres substances ont fait l'objet de recherches importantes et minutieuses durant des décennies.

Un rapport publié par le National Research Council aux États-Unis<sup>(9)</sup> envisage un nouveau système de tests de toxicité reposant essentiellement sur la compréhension des voies de toxicité et des réponses cellulaires qui pourraient entraîner des effets néfastes pour la santé au-delà d'un certain seuil. Un tel système permettrait d'évaluer les altérations biologiques importantes sans devoir s'appuyer sur des études sur animaux vivants.

Une modélisation dose-réponse et son extrapolation devrait permettre de traduire les observations cellulaires au niveau de l'organisme humain tout entier. Plus précisément, on devrait pouvoir estimer le niveau d'exposition conduisant à des perturbations importantes telles que celles observées dans les tests cellulaires.

Des données d'exposition basées sur la population humaine sont également des éléments clés qui doivent être intégrés dans cette approche, notamment des données de « bio-surveillance », telles que des mesures de concentration de produits chimiques présents dans le sang, les cheveux ou d'autres tissus. Avec le développement de ces nouveaux tests et des connaissances, d'autres marqueurs d'exposition humaine ou d'autres effets sur la santé et la susceptibilité (sensibilité) individuelle pourraient être identifiés. Ils pourraient contribuer à mieux répondre à la préoccupation liée à la présence de substances chimiques dans l'environnement.

Le rapport met l'accent sur l'importance du contexte des évaluations des risques, c'est-à-dire le choix des scénarios d'exposition, pour les substances sur lesquelles les essais de toxicité sont menés.

Pour faire progresser la science dans ce domaine, il est souhaitable de favoriser les recherches interdisciplinaires qui seront nécessaires pour réaliser ce projet. Il y aurait beaucoup moins de chances de succès dans un délai raisonnable si ces recherches restaient dispersées dans différents laboratoires et organisations sans une institution centrale.

Faire progresser la science est d'autant plus important que malheureusement, il n'y a aujourd'hui que peu de méthodes alternatives validées, et on voit mal comment on pourrait se passer à court terme des tests sur animaux, en particulier concernant la toxicité chronique.

Quoiqu'il en soit, comme pour les méthodes *in silico*, le développement de ces méthodes est à encourager afin qu'elles puissent peu à peu se substituer aux classiques méthodes *in vivo*. C'est évidemment particulièrement important lorsque le recours à l'expérimentation animale est interdit, comme dans le cas des produits cosmétiques.

## Les perturbateurs endocriniens

La présence de substances pouvant être considérées comme des perturbateurs endocriniens<sup>(10)</sup> dans notre environnement suscite des inquiétudes pour les raisons suivantes :

- des effets indésirables ont été observés sur la reproduction, la croissance et le développement de certaines espèces sauvages, aussi bien aquatiques que terrestres ;
- certaines études ont rapporté une augmentation de la fréquence de certains troubles du système reproducteur et de la prévalence de certains cancers chez l'homme, ce qui, parmi les hypothèses envisagées, pourrait être lié à la perturbation du système endocrinien ;
- certaines substances présentes dans l'environnement produisant des effets sur le système endocrinien provoquent des effets indésirables sur des animaux de laboratoire.

Pour aborder et évaluer les problèmes liés aux perturbateurs endocriniens, de nombreuses organisations nationales et internationales, ainsi que des scientifiques et des groupes d'intérêt public, ont lancé des programmes de recherche, organisé des conférences et constitué des groupes de travail et des panels d'experts.

Les rapports sur les effets à faible dose sur les animaux de laboratoire sont très controversés et font l'objet de recherches intensives. Les résultats sont difficilement reproductibles malgré l'utilisation des mêmes doses. Toute la question est de savoir si les méthodes d'essai traditionnelles sont suffisamment robustes pour révéler des effets endocriniens à faible dose. De nombreux travaux ont tenté de progresser dans ce domaine et de proposer des schémas expérimentaux plus spécifiques.

L'Agence de protection de l'environnement américaine (EPA) a ainsi proposé en 2009 une première batterie de tests pour évaluer le potentiel de perturbation endocrinienne des pesticides et envisage des décisions et éventuellement des tests additionnels si cela était nécessaire. De son côté, l'OCDE a donné une grande priorité au développement de lignes de conduite pour la détection des substances chimiques ayant un potentiel de perturbation endocrinienne à la fois pour l'homme et pour l'environnement<sup>(11)</sup>.

Les questions essentielles sont de savoir si les tests classiques existants sont suffisants pour détecter les effets liés aux perturbateurs endocriniens et s'il existe un seuil pour ces effets car :

- des études ont montré que certains processus hormonaux pouvaient s'exercer à des concentrations particulièrement faibles ;
- les perturbateurs endocriniens d'origine exogène sont généralement beaucoup moins actifs que les hormones naturelles ;
- les effets de perturbateurs endocriniens venant se combiner à celui des hormones naturelles, une exposition à de faibles doses de tels perturbateurs endocriniens pourrait entraîner des effets mesurables.

À défaut de preuve contraire à ce jour, il est souvent admis qu'il n'y aurait pas de valeur seuil pour l'action des perturbateurs endocriniens, toute exposition, même faible, pouvant produire des effets, indésirables ou non. Cela reste une question ouverte.

La période d'exposition est aussi un facteur important et il semble que l'organisme des animaux et des humains soit plus sensible aux perturbateurs endocriniens lors de certains stades de la vie :

- au cours des stades précoces du développement du système endocrinien, comme dans l'utérus ou pendant les premiers stades de la vie néonatale, l'exposition à des perturbateurs endocriniens peut altérer de façon permanente le fonctionnement de celui-ci ou sa sensibilité vis-à-vis de stimuli ou d'inhibition ;
- *a contrario*, l'exposition à l'âge adulte peut ne provoquer aucun changement significatif ou détectable, la faculté d'adaptation physiologique de l'organisme étant *a priori* plus grande (ce qui est le cas des travailleurs adultes et en bonne santé).

De ce fait, les mêmes niveaux d'exposition à un signal endocrine, naturel, voire perturbateur, peuvent provoquer des effets différents selon les stades de la vie, voire les saisons.

Les protocoles d'essai réglementaires classiques ne permettent pas dans la plupart des cas de détecter un effet spécifiquement perturbateur endocrinien. Ils permettent néanmoins, et en particulier les tests d'exposition chronique ou de détection des effets sur la reproduction, de détecter les principaux effets sur la santé ou l'environnement des substances chimiques que de telles molécules pourraient provoquer.

Ces problématiques rendent difficiles l'évaluation et la gestion des risques liés aux perturbateurs endocriniens. L'industrie se base généralement sur une approche similaire à celle préconisée par les dispositions réglementaires sur les substances CMR :

- la prévention repose d'abord sur la suppression du risque et la substitution ;
- à défaut, les activités potentiellement exposantes sont l'objet d'une évaluation approfondie des risques qui conduit à adapter les moyens de protection collectifs et, le cas échéant, individuels ;
- la formation et l'information des opérateurs sont fondamentales, ainsi que l'organisation de la traçabilité des expositions.

Au-delà, de nombreux travaux (EPA, Union européenne, OCDE) sont par ailleurs toujours en cours, destinés à mettre au point et à valider une série de tests complémentaires plus spécifiques qui complèteraient la gamme des tests standards : études dites « apicales » identifiant les effets potentiels indésirables et préoccupant du point de vue toxicité endocrine, ainsi que des études complémentaires, plus mécanistiques et de screening ciblé, donnant aussi des indications sur le mode d'action.

Les initiatives visant à améliorer la compréhension des mécanismes d'action de perturbateurs endocriniens sont à encourager. Dans ce cadre, l'industrie finance un nombre important de projets au travers du programme LRI<sup>(12)</sup>, en particulier en matière de développement de méthodes de tests destinés à identifier les effets de perturbation endocrinienne<sup>(13)</sup>.

## Les nanomatériaux

Les nanomatériaux sont un autre sujet d'actualité, Il en existe une grande variété et plusieurs études ont suggéré que les propriétés d'un produit à l'état nanoparticulaire peuvent être très spécifiques et très différentes de celles observées classiquement avec le même produit sous forme

classique. Chaque type de nanomatériau ou nanoparticule doit donc être considéré individuellement.

En ce qui concerne la toxicologie<sup>(14)</sup>, les méthodes d'évaluation de leurs propriétés dangereuses potentielles et les réglementations en vigueur sont applicables de façon variable. Une difficulté majeure réside dans la mesure de l'exposition car la plupart des méthodes de caractérisation physico-chimique sont à adapter, voire à réinventer.

Les effets dangereux potentiels de nanoparticules généralement identifiés concernent des pathologies par ailleurs largement répandues dans la population (cardiovasculaires, pulmonaires, inflammations) et il existe de multiples cofacteurs non professionnels.

L'exposition aux nanomatériaux peut exister par contact avec le milieu ambiant, ceux-ci pouvant alors être aussi des nanovecteurs de contaminants divers. Leur potentiel toxique est donc lié à leurs caractéristiques intrinsèques, mais les risques réels dépendent des facteurs d'environnement et des conditions de mise en œuvre.

Dans le cadre du règlement REACH, un volet spécifiquement « nano » est-il donc nécessaire ? La discussion tourne déjà autour de leur identification : sur quelle base ? (quelle définition ?). Faut-il envisager un étiquetage spécial « nano » et à quels seuils de quantités produites ? Etc.

La maîtrise des risques liés aux nanomatériaux doit être basée sur une évaluation au cas par cas et dans laquelle les principes de précaution et de proportion sont appliqués sur la base d'un ensemble de facteurs et d'avis d'experts :

- suivi des réglementations et standardisations existantes et nouvelles au niveau européen et américain ;
- participation à diverses initiatives, associations et réseaux internationaux consacrés aux enjeux des nanotechnologies ;
- suivi des études (éco)toxicologiques et implication dans divers projets de recherche ;
- identification des paramètres qui différencient le mieux les nanomatériaux présentant des effets « nouveaux » (surface, réactivité...);
- inventaire des méthodes appropriées pour évaluer l'exposition aux nanoparticules ;
- inventaire des fiches de données de sécurité (FDS) de produits achetés spécifiques aux nanoproducts et développement de nos propres « nano-FDS » ;
- production de documents d'information à destination des travailleurs et des commerciaux impliqués dans les produits « nano » ;
- animation d'une communauté multidisciplinaire interne de pratiques « nano » qui évalue la sécurité des travailleurs exposés et les mesures à adopter en cas de suspicion de risques sanitaires.

La collecte de l'information sur une nanosubstance particulière doit prendre en compte, outre ses dangers potentiels, l'évaluation de l'exposition potentielle et des risques liés à cette exposition. Parmi les éléments de la maîtrise de ces risques, les options suivantes seront alors envisagées :

- communication de l'information aux utilisateurs (fiches de sécurité) ;
- définition de limites d'exposition internes ;
- confinement des nanomatériaux : travail en boîtes à gants, enrobage... ;
- mesures de protection d'ambiance et individuelle et évaluation de leur efficacité ;
- surveillance médicale et sanitaire ;
- traitement des déchets ;
- documentation et information des données collectées.

## Conclusion

La connaissance des effets indésirables des produits chimiques qu'ils produisent ou utilisent est une responsabilité majeure des industriels. Ils ont besoin d'un cadre réglementaire clair qui leur permette d'anticiper au mieux les actions qu'ils ont ou auront à mener dans le cadre de leurs activités. En même temps, ils sont conscients des interrogations de la société civile quant aux éventuels effets néfastes des produits chimiques.

La toxicologie a bien entendu un rôle majeur dans ce domaine et son développement doit être encouragé. Idéalement, les méthodes expérimentales doivent répondre à une série de critères quelque peu contradictoires. Elles doivent en effet être aussi représentatives que possible de la réalité biologique dans des conditions réalistes, notamment en termes de niveaux d'exposition. *A contrario*, elles doivent être aussi simples que possibles afin que leur coût ne soit pas un obstacle majeur à leur utilisation. La solution consiste sans doute en un mix entre des méthodes simples permettant une première orientation et des méthodes plus complexes permettant d'affiner les connaissances. Il faut souhaiter que l'avancée des connaissances permette la poursuite du développement de ces méthodes afin de pouvoir réaliser des analyses de danger et des évaluations de risque les plus pertinentes possibles.

## Notes et références

- (1) *Règlement REACH* : règlement (CE) n° 1907/2006 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 (ECHA).
- (2) *Règlement CLP* : règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et mélanges.
- (3) *SGH* : Système Général Harmonisé de classification et d'étiquetage (GHS en anglais).
- (4) *CMR* : cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction.
- (5) [www.oecd.org/fr/securitechimique/essaisdesproduitschimique](http://www.oecd.org/fr/securitechimique/essaisdesproduitschimique)
- (6) *State of the art report on mixture toxicity*, European Commission, 2009 ([http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/report\\_Mixture%20toxicity.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/report_Mixture%20toxicity.pdf)) ; *Toxicity and assessment of chemical mixtures*, European Commission, 2012 ([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/environmental\\_risks/docs/scher\\_o\\_155.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf)) ;

*Effects of chemical co-exposures at doses relevant for human safety assessments*, ECETOC, 2012 ([http://www.ecetoc.org/index.php?mact=MCSoap,cntnt01,details,0&cntnt01by\\_category=5&cntnt01template=display\\_list\\_v2&cntnt01order\\_by=Reference%20Desc&cntnt01display\\_template=display\\_details\\_v2&cntnt01document\\_id=6370&cntnt01returnid=89](http://www.ecetoc.org/index.php?mact=MCSoap,cntnt01,details,0&cntnt01by_category=5&cntnt01template=display_list_v2&cntnt01order_by=Reference%20Desc&cntnt01display_template=display_details_v2&cntnt01document_id=6370&cntnt01returnid=89)).

- (7) [http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_labs/computational\\_toxicology/qsar\\_tools/QRF](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/qsar_tools/QRF).
- (8) *Les méthodes in silico pour tester la toxicité des substances chimiques - Une introduction* ([http://in-silico-methods.eu/sites/default/files/Introductory\\_leaflet\\_on\\_in-silico\\_methods\\_fr.pdf](http://in-silico-methods.eu/sites/default/files/Introductory_leaflet_on_in-silico_methods_fr.pdf)) ; *Online course: QSAR methods for REACH* (<http://in-silico-methods.eu/presentations/online-course-qsar-methods-for-reach/intro>).
- (9) *Toxicity testing in the 21st century: A vision and a strategy*, National Academy of Science, 2007 ([http://dels.nas.edu/resources/static-assets/materials-based-on-reports/reports-in-brief/Toxicity\\_Testing\\_final.pdf](http://dels.nas.edu/resources/static-assets/materials-based-on-reports/reports-in-brief/Toxicity_Testing_final.pdf)).
- (10) On appelle *perturbateurs endocriniens* soit une substance ou un mélange de substances d'origine exogène possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation indésirable d'un équilibre hormonal dans un organisme intact, sur ses descendants ou sur des (sous-)populations, soit des agents exogènes qui interfèrent avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme.
- (11) [www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/endocrinedisruptertestingandassessment.htm](http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/endocrinedisruptertestingandassessment.htm)
- (12) *LRI* : programme « Long-range Research Initiative » mis en place par le Cefic (syndicat professionnel de l'industrie chimique au niveau européen), [www.cefic-lri.org](http://www.cefic-lri.org).
- (13) [www.cefic.be/en/Endocrine-Disruption.html](http://www.cefic.be/en/Endocrine-Disruption.html).
- (14) C'est beaucoup moins le cas pour les aspects physico-chimiques et écotoxicologiques. Les résultats des tests classiques sont généralement inexploitable en écotoxicologie aquatique. Les appendices concernant les nanomatériaux qui ont été ajoutés en 2012 aux guides techniques d'application du règlement REACH sont considérés par beaucoup comme à tout le moins insatisfaisants.



J. de Gerlache

### Jacques de Gerlache

est toxicologue, responsable communication de crise et développement durable, Solvay\*.

### Pascal Isnard

(auteur correspondant)

est directeur HSE produits, « product stewardship » chez Sanofi\*\*.



P. Isnard

- \* Solvay, Rue de Ransbeek 310, B-1120 Bruxelles.  
Courriel : [jacques.degerlache@solvay.com](mailto:jacques.degerlache@solvay.com)
- \*\* Sanofi, 9 rue Salvador Allende, F-94250 Gentilly.  
Courriel : [pascal.isnard@sanofi.com](mailto:pascal.isnard@sanofi.com)

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>

Le site CultureSciences-Chimie est conçu pour assurer une formation scientifique de haut niveau, accessible à tout utilisateur, en particulier aux enseignants.

Ce site constitue un centre de ressources pour enseigner la chimie, en lien direct avec l'avancement des connaissances au sein des laboratoires de recherche.

Alors vite à vos souris !

