

# Société Française de Toxicologie

*Toxicologie liée à l'environnement*  
*25 & 26 novembre 2010*

## Contexte et application de REACH

**25 novembre 2010**

Dr P.LEVY  
Médecin conseil de l'UIC



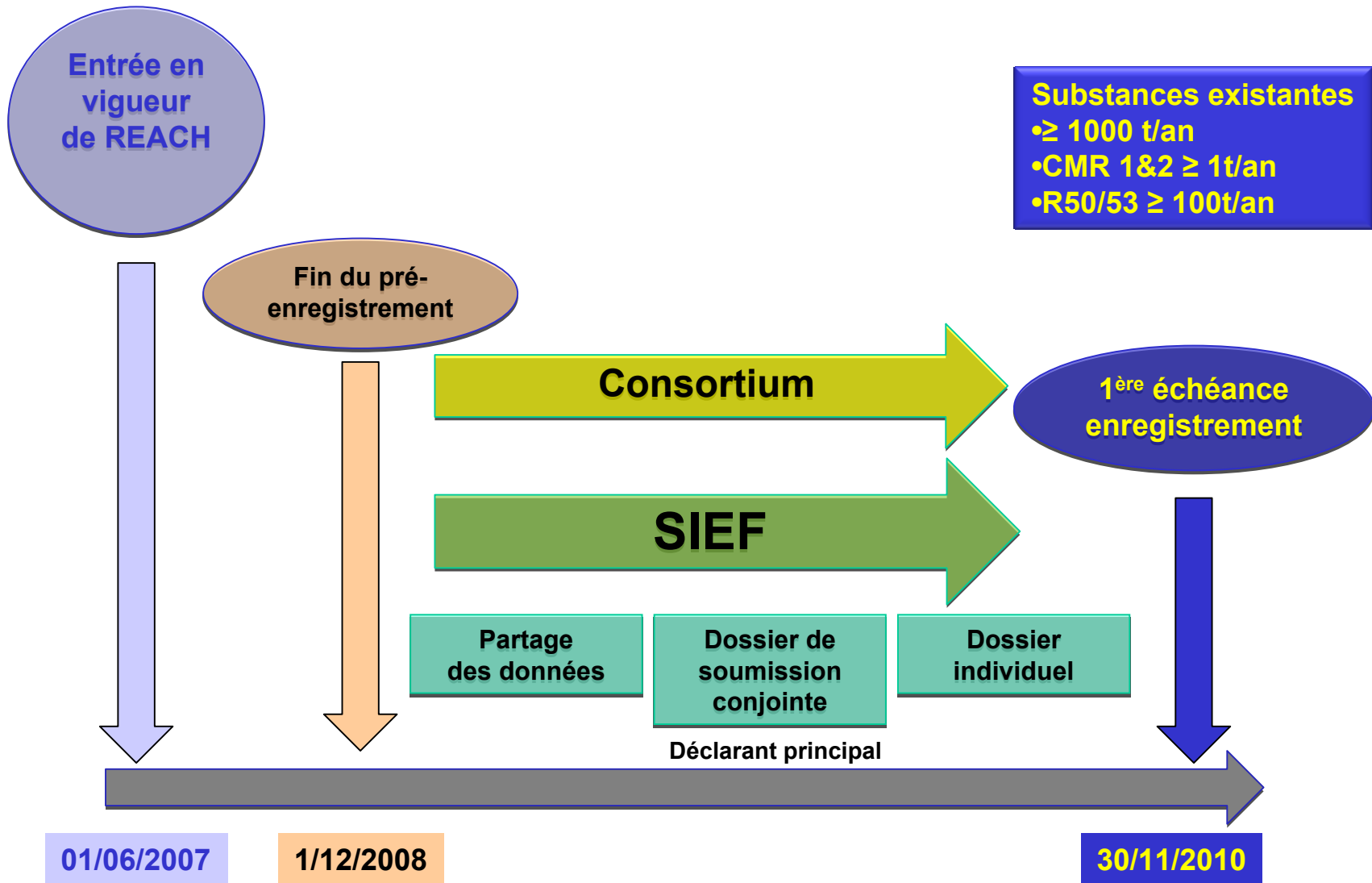
# REACH : situation et retour d'expérience à J-5

- **Situation à J-5 REACH** : données brutes et premier décryptage
  
- **Retour d'expérience à J-5**
  - ✓ Complexité organisationnelle
  - ✓ UVCB – Sameness
  - ✓ Intermédiaires
  - ✓ Revue de la bibliographie et de la qualité
  - ✓ Essais
  - ✓ Valeurs seuil sanitaires
  - ✓ Évaluations des expositions
  - ✓ Notion de minimum data set
  
- **Conclusion provisoire**

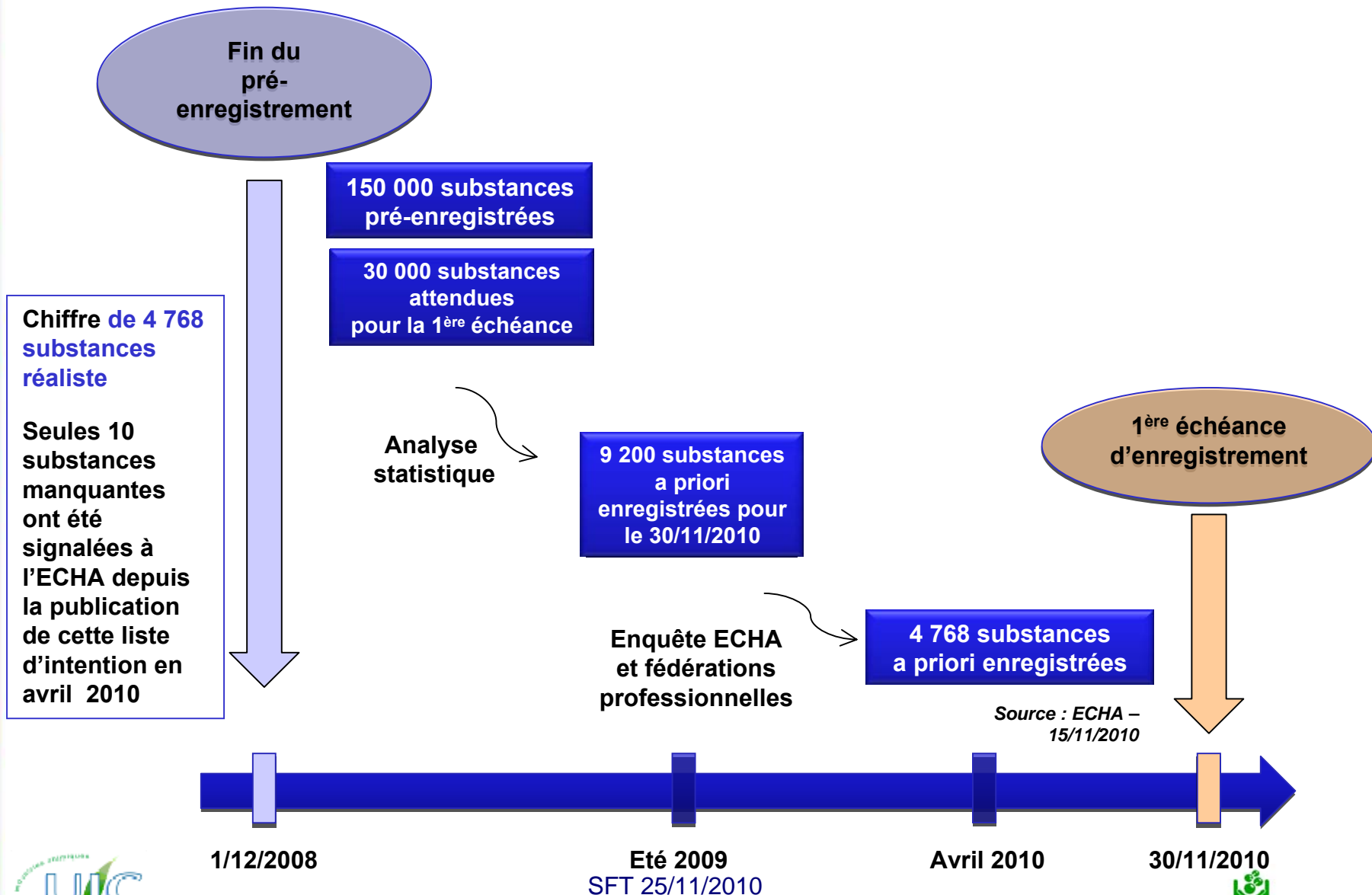
# Rappel des principes de REACH : no data, no market

- Obligation d'enregistrement des substances fabriquées ou importées en **quantité  $\geq$  1 t/an**
- Pour les substances « existantes », calendrier progressif d'enregistrement (2010 – 2013 – 2018) :
  - ✓ **Fonction du tonnage / danger**
  - ✓ **Pré-enregistrement** nécessaire pour pouvoir bénéficier de ce calendrier progressif
  - ✓ **Le respect de l'échéance est obligatoire** pour pouvoir continuer à fabriquer, importer et mettre sur le marché des substances
- Des sanctions administratives et pénales sont prévues dans le Code de l'Environnement en cas d'infraction au règlement :
  - ✓ **L'absence d'enregistrement** relève de sanctions administratives (15 000 € d'amende maximale et astreinte journalière de 1 500 €) et de sanctions pénales (jusqu'à 2 ans d'emprisonnement et 75 000 € d'amende)

# REACH - timing

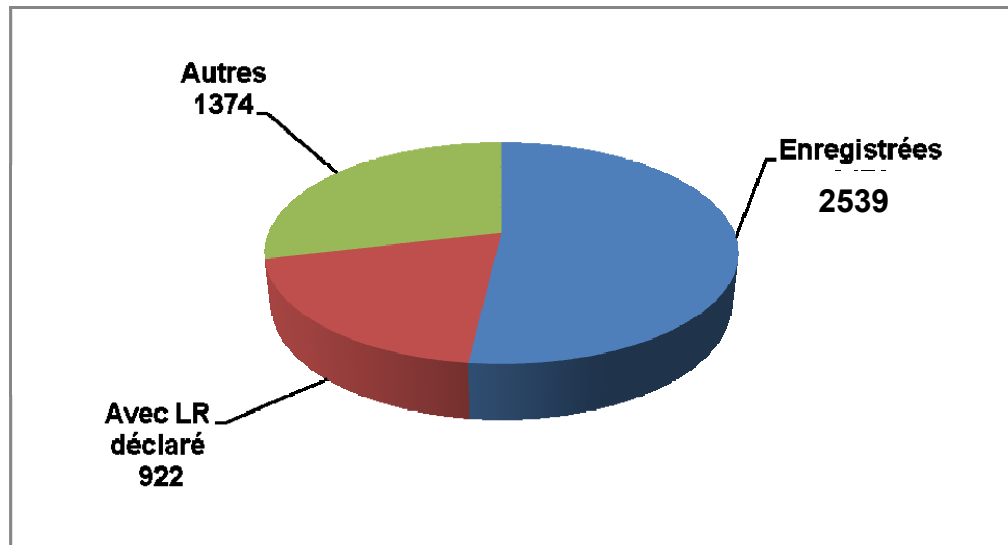


# Estimation du nombre de substance à enregistrer avant le 01/12/2010



# Analyse de la situation

**4 768**  
**substances a**  
**priori**  
**concernées**  
**par la**  
**première**  
**échéance**



Source : ECHA – 15/11/2010  
et 24/11/2010

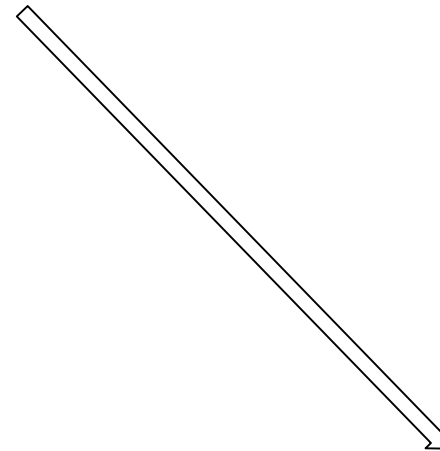
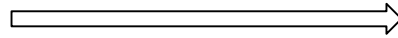
- ✓ 30/11/2010 : concerne essentiellement des **sociétés de taille importante**
- ✓ **Pas d'alerte sur des ruptures possibles au 1<sup>er</sup> décembre** dans les chaînes d'approvisionnement
- ✓ L'ECHA offre depuis le 27 septembre **la possibilité à certains déclarants de se signaler dans certaines situations exceptionnelles** (travaux du DCG) :
  - ❖ Depuis fin septembre, seules 30 remontées

# One substance – One registration

2539 JRD soumis (21 % d'intermédiaire)



1 substance

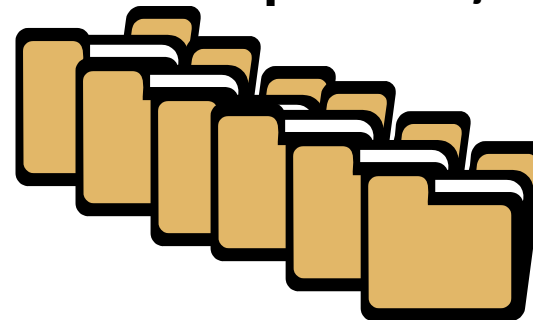


1 dossier  
conjoint

Déposé par le  
Déclarant  
Principal (LR)



Les dossiers  
individuels font  
référence au dossier  
conjoint



Autant de dossiers  
individuels que de  
fabricants /  
importateurs

14 951 dossiers individuels  
soumis (y.c JRD)

A une substance correspond un dossier conjoint et plusieurs dossiers individuels en fonction du nombre de fabricants / importateurs

# REACH : situation et retour d'expérience à J-5

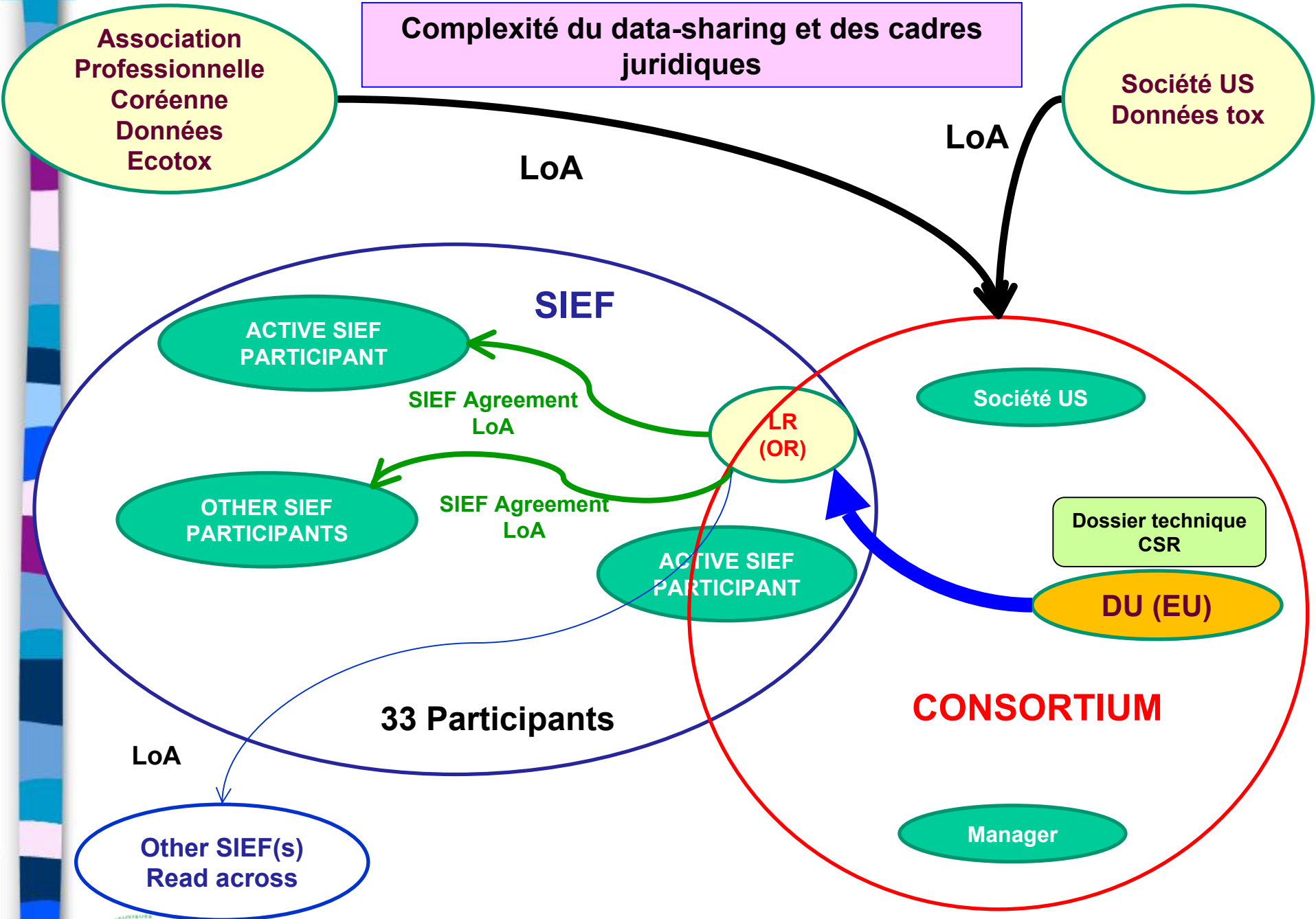
## Situation à J-5 REACH : données bruts

### Retour d'expérience à J-5

- **Complexité organisationnelle**
- **UVCB – Sameness**
- **Intermédiaires**
- **Revue de la bibliographie et de la qualité**
- **Essais**
- **Valeurs seuil sanitaires**
- **Évaluations des expositions**
- **Notion de minimum data set**

Conclusion provisoire





# Dimension juridique une autre réalité de REACH

## ➤ Dans le consortium

- ✓ Accords de confidentialité bilatéraux
- ✓ Consortium agreement => 5 mois de négociation (4 cabinets d'avocats)
- ✓ Contrat avec le Manager
- ✓ Contrats de sous-traitance
- ✓ Data et Cost-sharing Policy
- ✓ Deux LoA sur les études Tox et Ecotox
- ✓ Expertise juridique sur le respect du droit de la concurrence et de l'anti-trust, validation des flux de messages à l'attention du SIEF

## ➤ Vis-à-vis du SIEF

- ✓ SIEF Agreement
- ✓ Deux LoA

## ➤ Vis-à-vis d'un autre SIEF

- ✓ LoA pour read-across

**Un alourdissement considérable du management et des coûts additionnels très significatifs**

# Accord sur la sameness (SIP) : le parcours du combattant pour les UVCB

- Autant les SIP ont pu être rapidement bouclés pour les **substances mono-constituant** (à l'exception de quelques difficultés liées aux impuretés)
- Autant elles furent plus complexes pour les **substances multi-constituants voire insurmontables pour les UVCB**, notamment d'origine biologique
- Pour ces dernières, **l'approche forcée** « one substance, one registration » **conduit à tenter d'agglomérer des substances finalement assez différentes**

# UVCB d'origine biologique : exemple

- Au démarrage, **volonté partagée dans le SIEF/Consortium de définir le plus grand comment dénominateur** :
  - ✓ La source
  - ✓ Le procédé
  - ✓ La macro-composition (protéines, lipides, glucides, résidus, sels minéraux...)
- **Lorsque les sources et/ou les procédés divergent**, la construction d'un seul dossier s'est révélée plus problématique
  - ✓ Nécessité de **rechercher des éléments analytiques et physico-chimiques de concordance** pour confirmer la stratégie « dossier unique »
  - ✓ A défaut : schéma de rupture pouvant aller à la **formation d'une multitude de sous-SIEF/consortium voire à l'éclatement du SIEF/consortium**
- A ceci, s'ajoute l'approche restrictive de l'ECHA et ses réponses tardives qui ont bousculé la stratégie d'enregistrement (alors qu'il existe un EINECS générique, **le refus des approches par famille pour les levures**) avec l'obligation de segmenter les SIEF ou d'opérer des migrations d'un SIEF à un autre.

# L'incertitude liée au statut d'intermédiaire et au caractère SCC

- Double changement portant sur la définition et sur le caractère Strictly Control Condition (SCC)
  - ✓ « Definition of intermediates as agreed by Commission, Member States and ECHA on **4 May 2010** »
    - Perte du statut d'intermédiaire : certaines opérations de tolling, transformation dans un article, catalyseur...
  - ✓ Guidance on Intermediates (en cours de révision)
    - **SCC = high level of technical containment: l'approche risk-based n'est plus envisageable**, tout au plus il pourrait être tenu compte des pts physico-chimiques des substances...
- Comment gérer l'incertitude pendant la phase de construction des dossiers et **envisager des mises à jour substantielles** après le dépôt (with undue delay)

L'impasse réglementaire pour les **intermédiaires SCC** mis sur le marché en tant que tel, alors que certaines utilisations se font en tant que **substance normale**

- Situation fréquente de **substances produites à très haut tonnage pour des utilisations en tant qu'intermédiaire** de synthèse dont une **fraction marginale est utilisée dans la chimie fine** pour une utilisation en tant que solvants d'extraction
- Situation « d'impasse réglementaire », si le dossier d'enregistrement ne porte que sur un statut d'intermédiaire => les utilisateurs en aval n'ont pas d'autre solution que de **déposer un dossier en tant qu'importateur** (aucune possibilité à ce jour de construire un CSR DU pour une substance intermédiaire...)
- Opportunité de **lever cette difficulté lors de la révision programmée de REACH en 2012.**

# Revue de la bibliographie et analyse de la qualité des données

- Une évolution plutôt favorable vis-à-vis des études **publiées dans les journaux scientifiques : l'abonnement ou la commande des articles suffit pour permettre l'utilisation dans le dossier technique**, sauf cas particulier
- Méthode de Klimisch : méthode de référence, même si elle présente des **limites**, notamment pour **l'évaluation des études épidémiologiques**
- Décalage fréquent entre **l'évaluation initiale de la qualité** et l'évaluation « finale » qui peut conduire à des remises en cause du cost-sharing et du coût des LoA
- Exemple

# Cotation Klimisch et évaluation de la valeur des études

	Owner	Study	Tested substance	Klimisch	OECD guideline	Average price in Euros (REF FLEISCHER PUBLICATION)		Experimental value without reduction (based on "All Labs costs")	Reduction of the experimental value		Experimental value after reduction	Administrative costs (*)	Risk premium (not taken into account for read across studies ; 10 % for short term studies and 20 % for long term studies)	Final value of the study in Euros or in USD if mentioned
						All labs	Large labs		Justification	Percentage of reduction				
1	Z	Chronic toxicity to daphnids ( <i>Daphnia magna</i> ) under flow through conditions	X	3	202	3742	4900	3742	Klimisch 3 (-20 %) Right to refer only and restriction to registration purpose (-20 %)	40%	2245	0,25	0,10	3031
2	S	Acute toxicity to sheepshead minnow ( <i>cyprinodon vertegatus</i> ) under static conditions	X	2		4 193	6 203	4193	Right to refer only and restriction to registration purpose	20%	3354	0,25	0,10	4528
3	T	(Arsenic acid) - Acute toxicity to mysid shrimp ( <i>Mysidopsis bahia</i> ) under static conditions	X	2		4 193	6 203	4193	Right to refer only and restriction to registration purpose	20%	3354	0,25	0,10	4528
4	R	(Arsenic acid) Machado, W. (1991) - Toxicity test with fathead Minnow ( <i>Pimephales promelas</i> ) Embryos and larvae.	X	2	210	26254	30823	26254	Right to refer only and restriction to registration purpose	20%	21003	0,20	0,10	27304
<b>TOTAL</b>														<b>39392</b>



# Relativement peu d'essais réalisés

- Les substances enregistrées en 2010 sont majoritaires **des substances connues** ayant déjà fait l'objet de programmes antérieures (HPV, reg 793/93...)
- L'obligation de **proposer des essais** pour les annexes IX et X... et d'attendre l'accord de l'ECHA avant de les réaliser
- L'utilisation de **toutes les possibilités de waiving** (technique, scientifique et très peu « risk based », compte tenu des nouveaux critères de l'annexe XI)
- Cependant (sur la base de ma propre expérience) :
  - ✓ Beaucoup de phys-chem, et un peu de tox et écotox aigue et ce même pour des substances très connues
  - ✓ Muta : plusieurs essais du fait des exigences de l'annexe VIII conduisant à la réalisation de deux tests in vitro
  - ✓ LLNA

# LLNA

- **Nombreux essais positifs** avec des résultats incohérents entre eux et avec la clinique.
- Cas des **UVCB d'origine biologique** pour lesquels la validité du LLNA est posée.
- **Capacité à distinguer l'irritation de la sensibilisation** sans distinction des populations de lymphocytes (B et T) au niveau des ganglions en dépit de la mesure de l'inflammation sur les oreilles des animaux.
- **De nombreux LLNA refaits pour la même substance**
- **Stratégie d'essai sur ce end-point en devenir...**

# DMEL/DNEL et leur coexistence avec les OEL/VLEP

- **DNEL et DMEL** (dont le statut juridique n'est pas réglementaire) cohabitent sur une même FDS avec les VLEP/OEL
- **DNEL** : ne peut pas être considérée comme une valeur seuil opérationnelle, mais comme un niveau permettant de définir les RMM
- **Les OEL réglementaires indicatives européennes peuvent être assimilées à des DNEL**
- **DMEL** : difficulté à décliner des DMEL à partir des études épidémiologiques
- **DMEL** : seuils d'acceptabilité impraticables ( $10^{-5}$ ) pouvant conduire pour certains CM à **considérer la valeur réglementaire contraignante comme la DMEL** et/ou de proposer des études épidémiologiques ou encore des études « mécanistiques » complémentaires

# Evaluation des expositions

- **Le règne de la modélisation...** : Tier 1 rarement conclusif d'où le recours aux outils de Tier 2 dont la validation a été rapide...
- **Approche générique** dans la plupart des cas avec cependant des analyses « tache specific » avec les « contributives scenarii »
- **Les données d'exposition difficilement valorisées du fait de leur qualité insuffisante** => En ce sens REACH peut être un véritable catalyseur pour le développement de l'hygiène industrielle
- Le segment « **population riveraine des installations** » relativement peu exploré

# Conclusions

- Trop prématuré (et trop présomptueux) de tirer un bilan à J-5
- **L'industrie a répondu dans les délais et la qualité des dossiers est globalement au rendez-vous**
- **Un certain nombre de classifications « sévèrisées »** du fait des conclusions portant sur les end-points
- **Un resserrement des mesures de gestion des risques** imposant un **important effort d'évaluation et de mise à niveau** des protections collectives et individuelles chez les DU

# REACH – un booster pour la toxicologie ?

- Pour les industriels => Obligation d'immersion et d'appropriation => **découverte du monde de l'(éco)toxicologie** de ses règles et de la complexité des sujets... **Le sujet n'est plus seulement du domaine des experts**
- Volonté de mieux connaître la réalité de leur substance et de sécuriser leur business
  - ✓ Approfondissements scientifiques envisagés pour certains dossiers
  - ✓ Minimum data set (intermédiaires, classification...)

# GPS - Global Product Strategy

## Stratégie Mondiale des Produits (ICCA)

INFORMATIONS DE BASE		
Exigences pour les données toxicologiques	Paramètres standards	Exigences pour les données écotoxicologiques
<p><b>NIVEAU 1</b> (exposition minimale, pas de toxicité)</p> <p>Irritation (yeux, peau) en cas d'exposition</p>	<p>1. Identité</p> <p>2. Propriétés physico-chimiques</p> <p>3. Toxicité, écotoxicité</p> <p>4. Biodégradabilité</p>	<p><b>NIVEAU 1</b> (exposition minimale, pas de toxicité)</p> <p>Données écotoxicologiques pertinentes en cas d'exposition</p>
<p><b>NIVEAU 2</b> (faible exposition, faible toxicité)</p> <p>Irritation (yeux, peau), mutagénicité, sensibilisation.</p>		<p><b>NIVEAU 2</b> (faible exposition, faible toxicité)</p> <p>Toxicité aiguë (espèces sensibles)</p>
<p><b>NIVEAU 3</b> (exposition moyenne, toxicité moyenne)</p> <p>Irritation (yeux, peau), mutagénicité, sensibilisation, effets sub aigus à 28 j</p>		<p><b>NIVEAU 3</b> (exposition moyenne, toxicité moyenne)</p> <p>Toxicité aiguë (daphnies, poissons, algues)</p>
<p><b>NIVEAU 4</b> (exposition forte, toxicité élevée)</p> <p>Irritation (yeux, peau), mutagénicité, sensibilisation, effets sub aigus à 28 j, effets reprotoxiques</p>		<p><b>NIVEAU 4</b> (exposition forte, toxicité élevée)</p> <p>Toxicité aiguë (daphnies, poisson, algues), toxicité chronique</p>

# GPS

<b>DONNÉES STANDARDS À RECUEILLIR POUR TOUTES LES</b>		
<b>Identité de la substance</b>	<b>Propriétés physico-chimiques</b>	<b>Propriétés toxicologiques et écotoxicologiques</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Numéro(s) CAS</li><li>✓ Nom(s)</li><li>✓ Formule chimique</li><li>✓ Composition estimée</li><li>✓ Principaux usages (catégories &amp; types)</li><li>✓ Sources d'exposition</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ État physique</li><li>✓ Point de fusion</li><li>✓ Point d'ébullition</li><li>✓ Densité relative</li><li>✓ Pression de vapeur</li><li>✓ Coefficient de partage</li><li>✓ Solubilité dans l'eau</li><li>✓ Température d'inflammation</li><li>✓ Explosivité</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Données de toxicité aigüe (selon les voies d'exposition pertinentes, par ex. orale, cutanée, inhalation)</li><li>✓ Ecotoxicité aigüe (espèces les plus sensibles : poisson, daphnies ou algues)</li><li>✓ Biodégradabilité</li></ul>



# Quelles conclusions provisoires vis-à-vis des objectifs de REACH

## ➤ Vis-à-vis des objectifs de REACH

- ✓ niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement (y compris la promotion de méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances)
  - Renforcement des mesures de gestion des risques => effet potentiel sur la réduction des impacts sanitaires et environnementaux
  - Pas d'avancées réellement significatives en ce qui concerne la validation des méthodes alternatives (échelle de temps trop courte)
- ✓ libre circulation des substances dans le marché intérieur tout en améliorant la compétitivité et l'innovation...
  - Beaucoup de réserves sur ce point...

# Quelles conclusions provisoires vis-à-vis de la ressources en (eco)toxicologie

- Malgré les alertes, **les ressources disponibles en (éco)toxicologie se sont montrées globalement suffisantes** dans la phase de préparation des dossiers dans les entreprises et au niveau de la consultance
  - ✓ Par ailleurs, il n'y a pas eu de véritable situation de rupture au niveau des CRO en Europe
- Le démarrage des évaluation des dossiers (5 % des dossiers par bande de tonnage) et des substances pourrait mettre sous tension les ressources expertes de l'ECHA et les Agences nationales
- 2011 est annoncé comme un année « calme », **la sollicitation des ressources et les besoins pourraient reprendre fin 2011** dans la perspective du 31/05/2013

MERCI DE VOTRE ATTENTION

# Back-up slides

# Perspectives 2011 - 2012

- **L'échéance du 30 novembre n'est qu'une étape ... mais aucunement une fin de parcours ...**
- **De nouvelles exigences et de nouveaux défis attendent dorénavant les industriels :**
  - ✓ **La démonstration de la conformité au règlement par :**
    - ❖ La mise à jour des fiches de données de sécurité
    - ❖ La prise en compte des préconisations définies dans les scénarios d'exposition et des mesures de gestion des risques
  - ✓ **La mise à jour potentielle des dossiers consécutive à :**
    - ❖ L'évaluation des dossiers par l'ECHA
    - ❖ De nouvelles informations / utilisations à disposition des déclarants
    - ❖ La mise à jour attendue de certains guides
    - ❖ La mise à jour de certains dossier d'intermédiaire
    - ❖ La réalisation des essais annexes IX et X et la mise à jour consécutive des dossiers

# Substances : Fiches de données de sécurité (FDS) / Classification et étiquetage

## 2007 : REACH

➤ Pour les substances enregistrées, insertion dans les FDS :

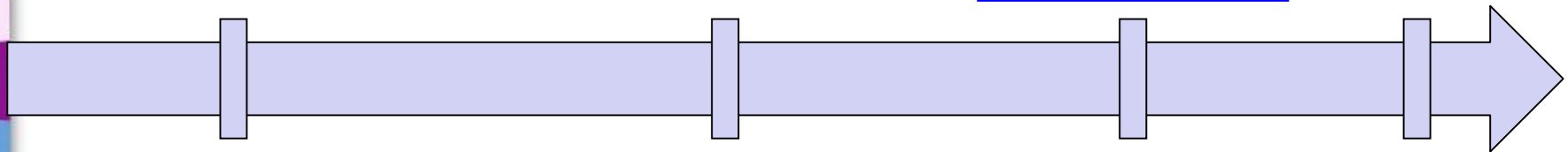
- ✓ Mention du numéro d'enregistrement
- ✓ Scénarios d'exposition annexés (pour substances dangereuses)

## 2008 : CLP

➤ Classifications et étiquetages à modifier au plus tard le 1/12/2010 pour les substances

## 2010 : Modification annexe II de REACH

➤ Nouveau format de la FDS (60 sous-rubriques)  
➤ Précisions à apporter dans la rédaction



**1/12/2010 :**  
Révision de nombreuses fiches de données de sécurité pour les industriels

**PRODUITS CHIMIQUES**

**Les 9 nouveaux pictogrammes de danger**

- J'EXPLOSE** (Explosion symbol)
- JE FLAMBE** (Flame symbol)
- JE FAIS FLAMBER** (Flame over a circle symbol)
- JE SUIS SOUS PRESSION** (Gas cylinder symbol)
- JE RONGE** (Corrosion symbol)
- JE TUE** (Skull and crossbones symbol)
- J'ALTÈRE LA SANTÉ** (Exclamation mark symbol)
- JE NUIS GRAVEMENT À LA SANTÉ** (Health symbol)
- JE POLLUE** (Environment symbol)

**UIC**

**INRS**