



**Sommaire** | P. 9-13 Garantir la protection de la santé humaine et environnementale contre les risques posés par les produits chimiques, tel est l'enjeu du règlement européen REACH auquel collabore l'INERIS. L'Institut s'attache à développer et diffuser les travaux menés dans ce domaine (p. 10). Il accompagne par ailleurs le développement des méthodes alternatives en expérimentation animale (p. 11).

## Les contributeurs



**Philippe Hubert,**  
directeur des Risques chroniques.



**Éric Thybaud,**  
responsable du pôle Dangers et impacts sur le vivant.



**Anne Braun,**  
responsable de l'unité Toxicologie expérimentale.

# Au service de REACH et de la sécurité des produits chimiques

La sécurité des produits chimiques est un domaine d'activité de l'INERIS qui mobilise des compétences pluridisciplinaires. Par son savoir-faire et ses travaux de R&D, l'Institut contribue à la mise en œuvre du règlement européen REACH, participe à l'élaboration de nouveaux protocoles expérimentaux et assiste les entreprises et laboratoires dans leurs projets.

**E**n 2006, l'Union européenne promulguait le règlement européen REACH<sup>1</sup> relatif à l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des substances chimiques. Cette nouvelle réglementation, dont la mise en œuvre aura été un véritable défi, répond à de nombreux objectifs, le principal étant de garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement contre les risques que peuvent poser les produits chimiques. Au-delà de cet aspect crucial de sécurité, REACH contribue à une meilleure circulation des substances au sein du marché européen, renforce la compétitivité et l'innovation dans ce domaine, et participe à la promotion de méthodes d'essai alternatives en expérimentation animale.

### REACH, une référence mondiale

Un aspect essentiel de ce règlement est de faire porter aux industriels la responsabilité d'évaluer, de gérer et de notifier aux utilisateurs les risques posés par les produits chimiques. C'est l'Agence européenne des produits chimiques (European Chemical Agency-ECHA), basée à Helsinki (Finlande), qui assure la mise en œuvre de REACH ainsi que sa gestion technique, scientifique et administrative. En France, l'autorité compétente est le ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie (MEDDE), appuyé par l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire) pour l'appui sur les dossiers et par l'INERIS pour le développement méthodologique et l'assistance aux laboratoires et entreprises.

À noter aussi le rôle primordial joué par l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) dans la validation et l'harmonisation internationale des protocoles expérimentaux et des méthodes d'évaluation des dangers.

REACH est sans nul doute un beau succès européen avec, aujourd'hui, près de 9000 substances chimiques enregistrées; il est prévu environ 30000 substances enregistrées et évaluées à l'horizon 2018. De par son approche globale, REACH a en outre stimulé l'évolution des réglementations sur le contrôle des produits chimiques dans de nombreux autres pays et tend à devenir une véritable référence.

REACH et, plus largement, la sécurité des produits chimiques correspond pour l'INERIS à plusieurs domaines de compétences et de savoir-faire méthodologiques. Par ses travaux de R&D, le plus souvent menés dans un cadre international, l'Institut contribue au développement des connaissances, à la mise au point de stratégies de tests et de méthodes d'évaluation des risques, au développement de méthodes en expérimentation animale avec l'OCDE et, en particulier, au développement de méthodes alternatives. L'INERIS se tient également aux côtés des industriels, pour effectuer des essais de toxicité et d'écotoxicité, réaliser des dossiers de sécurité, accompagner la procédure REACH des produits...

\* Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances.

## Zoom sur

### Un bio-essai sur embryon de poisson pour détecter les perturbateurs endocriniens

**Le test EASZY<sup>(1)</sup>, développé à l'INERIS en collaboration avec l'Inserm, a été admis au programme de validation de l'OCDE<sup>(2)</sup> dans le cadre de l'évaluation du potentiel œstrogénique des substances chimiques. Simple, rapide et sensible, EASZY est un bio-essai *in vivo* basé sur le fait qu'un gène (le *cyp19a1b*) s'exprime dans le cerveau de l'embryon du poisson zèbre réagit fortement à certains perturbateurs endocriniens. L'expression de ce gène se mesure grâce à un "rapporteur fluorescent" qui rend le cerveau des embryons fluorescent lorsqu'ils sont exposés à des polluants perturbateurs; l'embryon de poisson zèbre étant transparent, les effets sont facilement observables et quantifiables.**

1- Endocrine Active Substance, acting through estrogen receptors, using transgenic *cyp19a1b*-GFP Zebrafish embryos.

2- Organisation de coopération et de développement économiques.

## Évolution des législations dans le monde

**1967**  
**CEE**: directive 67/548/CEE relative à la classification, emballage, étiquetage des substances dangereuses.

**1974**  
**Japon**: loi sur le contrôle des substances chimiques.

**1976**  
**USA**: TSCA (*Toxic Substances Control Act*), loi sur les substances toxiques existantes et nouvelles.

**1979**  
**UE**: directive sur les substances nouvelles.

**1991**  
**Corée du Sud**: TCCA (*Toxic Chemical Control Act*).

**1993**  
**Union européenne (UE)**: directive sur les substances existantes.

**2002-2003**  
**Chine**: deux décrets.

### Sécurité et travaux menés à l'INERIS

## Produire des connaissances et les diffuser



### La règle des 3R

Élaborée en 1959, la règle des 3R constitue le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord. Les principes:

- **réduire** le nombre d'animaux en expérimentation;
- **raffiner** la méthodologie utilisée, pour diminuer la souffrance des animaux;
- **remplacer** les modèles animaux.

### REACH

• Avril 2013:

**8469**

substances enregistrées.

• Prévission 2018:

**30 000**

substances évaluées et enregistrées.

L'INERIS développe des compétences pluridisciplinaires en matière de sécurité des produits chimiques et s'attache à faire partager les connaissances acquises.

L'INERIS mène de nombreux travaux pluridisciplinaires dans le domaine de la sécurité des produits chimiques, mais on peut, en résumé, les classer en trois étapes d'expertise étroitement associés: le développement de briques de connaissances fondamentales sur la toxicité et les propriétés physico-chimiques des substances, la mise au point d'outils pratiques (essais *in vivo*, méthodes de dosage d'indicateurs biologiques) et la participation à l'élaboration des guides techniques et normes. En termes de R&D, les équipes de l'INERIS travaillent sur les organismes vivants (essais *in vivo* sur des rongeurs, poissons, invertébrés et végétaux aquatiques ou terrestres), sur les cultures cellulaires (essais *in vitro*) et développent des outils informatiques (études *in silico*) pour la modélisation de la toxicité et de la toxicocinétique. Beaucoup de ces essais de toxicologie prédictive visent à remplacer l'expérimentation animale comme le préconise le règlement REACH. Les méthodes alternatives concernent aussi la recherche sur les dangers physico-chimiques. Depuis plusieurs années, l'Institut s'est lancé dans une recherche

innovante pour prédire par modélisation les propriétés d'explosibilité des substances. Ces modèles QSPR (*Quantitative Structure-Property Relationship*) sont conçus pour être utilisables dans un cadre réglementaire. Un premier modèle concernant l'explosibilité de composés nitrés a été proposé et accepté pour être intégré dans la *toolbox* de l'OCDE.

#### Mise en place de helpdesks

L'INERIS a mis en place plusieurs outils d'information. Toute entreprise confrontée à la complexité des obligations réglementaires peut questionner l'INERIS; l'équipe pluridisciplinaire des helpdesks, appuyée sur ces outils en ligne, est en mesure de préciser les réglementations européennes REACH (sécurité chimique) et CLP (classification, emballage et étiquetage des produits chimiques en fonction de leur dangerosité). L'INERIS anime aussi, pour le compte du ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie, le Service national d'assistance substitution du bisphénol A (SNA-BPA), dédié aux acteurs industriels engagés dans cette démarche.

## Quand un industriel confie son dossier d'enregistrement à l'Institut



**Anne Braun,**  
responsable de l'unité Toxicologie expérimentale de l'INERIS

### Dans quel contexte l'INERIS accompagne-t-il les industriels ?

**A. B. :** Le règlement REACH impose aux industriels de déclarer et d'enregistrer l'ensemble des substances chimiques qu'ils importent, produisent et utilisent au sein de l'Union européenne, l'objectif étant de mieux maîtriser les risques liés à ces substances. Pour cela, les industriels doivent consigner les propriétés de chaque substance (au-delà d'une tonne) dans un dossier de demande d'autorisation à l'ECHA (European Chemical Agency). C'est dans ce contexte qu'un industriel sollicite l'aide de l'INERIS pour réaliser le dossier de l'une de ses substances.

### En quoi consiste cette aide ?

**A. B. :** Plusieurs unités de l'Institut, de façon transversale, définissent, coordonnent, réalisent et/ou valident les essais de caractérisation des propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques de la substance en question. L'INERIS apporte ensuite son aide pour synthétiser les données obtenues et constituer le dossier selon le format et le logiciel requis. En vue de l'augmentation du tonnage d'utilisation de cette substance, ce même industriel a demandé à l'INERIS de l'assister dans un second dossier, qui inclut de caractériser de façon plus poussée les dangers et les risques liés à son utilisation, en constituant notamment un rapport de sécurité chimique (*Chemical Safety Report*). Ce dossier, actuellement en cours, a donné lieu à des essais de toxicologie (pour déterminer les effets sur la reproduction, entre autres) et d'écotoxicologie ; la synthèse des données et l'analyse des risques ont débuté au deuxième trimestre 2013.

**2006**  
UE : adoption de REACH (entrée en vigueur en 2007).

**Corée du Sud :** première révision du TCCA.

**2008**  
Turquie : adoption de *Inventory and Control of chemicals*, proche de REACH.

**2010**  
États-Unis : projet de réforme du TSCA.

**2010-2011**  
Chine : deux nouveaux décrets (management des substances dangereuses, notification de substances nouvelles).

**2011**  
Japon : modification de la loi (substances existantes, prioritaires et nouvelles).

**2012**  
Chine : *GHS-SDS and Labelling*.

## Méthodes alternatives et projets

# Expérimentation : protéger l'animal, voire le remplacer

L'INERIS est un laboratoire reconnu au niveau européen pour la validation des méthodes alternatives en expérimentation animale.

Après des années de débats et de controverses, l'Europe a adopté en 2010 une nouvelle réglementation, la directive 2010/63/UE, qui vise à remplacer l'utilisation des animaux à des fins scientifiques dès que cela sera possible sur le plan scientifique. Les nouvelles dispositions s'inscrivent dans les principes de la règle des 3R (Réduire, Raffiner, Remplacer) et visent à favoriser le développement et le recours à des méthodes dites "alternatives" en expérimentation animale.

### De l'in vivo à l'in silico

L'INERIS porte ses recherches dans ce domaine sur trois axes principaux, utilisés de façon de plus en plus complémentaire. Le premier est le développement et la validation de systèmes *in vitro* qui permettent d'évaluer la toxicité, le passage transmembranaire ou le caractère perturbateur endocrinien\* (PE) des substances chimiques. Deuxième axe, le développement de tests *in vivo* "améliorés" sur embryons et larves de poisson

pour évaluer le potentiel PE des molécules organiques. Troisième axe enfin, la mise au point et l'emploi de modèles mathématiques pour évaluer de façon prédictive la dangerosité des substances : il s'agit notamment de modèles de toxicocinétique à fondement physiologique (PBPK) et de modèles de relations quantitatives structure-activité (QSAR) qui mettent en relation la structure d'une molécule et son activité biologique. Ces recherches s'inscrivent également dans des stratégies de tests intégrés, qui permettent de réduire le nombre d'essais sur animaux par la sélection de séries de tests optimisant le gain d'information toxicologique au moindre coût expérimental. Parallèlement, l'INERIS participe aussi au raffinement des méthodes *in vivo* avec la recherche sur les biomarqueurs.

*\* "Un perturbateur endocrinien est une substance exogène qui provoque des effets néfastes sur la santé d'un organisme ou sa descendance, secondairement des changements de la fonction endocrine." (OCDE, 1997)*



Analyse *in vivo* de la fluorescence chez des poissons zèbre transgéniques exposés à une substance.

## Zoom sur

### Le projet PICASO Alternatives

Financé dans le cadre du programme REPERE<sup>(1)</sup> et coordonné par l'INERIS, le projet PICASO<sup>(2)</sup> vise à renouveler les relations entre recherche et société sur les enjeux du développement durable. Il réunit, aux côtés de l'Institut, trois partenaires associatifs: CLCV (Consommation, logement, cadre de vie), CNMSE (Coordination nationale médicale santé environnement) et ESF (Écologie sans frontière). L'objectif est d'identifier et de prendre en compte les attentes sociétales en matière de sécurité des produits chimiques et de développement de méthodes d'expérimentation alternatives. Le dialogue se veut le plus large possible, au travers de focus groupes, d'un profil Facebook, d'un questionnaire grand public... Mené de 2011 à 2013, le projet doit aboutir à la publication d'un dossier, avec des recommandations qui serviront à orienter les travaux de l'Institut dans ce domaine et à contribuer à enrichir la réflexion nationale sur les relations sciences-société.

### Commentaire d'un partenaire: Francis Glémet (CNMSE)

« Le travail réalisé dans le cadre du projet PICASO a montré que société civile et communauté scientifique n'ont pas la même logique d'approche des problèmes de société. Cet élément peut expliquer les incompréhensions qui existent entre ces deux populations. Développer ce type de travaux pourrait faciliter le dialogue entre les représentants de la société et les scientifiques sur des dossiers sensibles, importants pour le développement économique et où l'incertitude des connaissances fait naître peurs et rejets. » Aujourd'hui, les ONG en santé environnement ont des experts indépendants capables de dialoguer avec les scientifiques des agences publiques. Le droit d'inventaire existe pour eux. Il faut multiplier ces rencontres pour rapprocher les préoccupations.

1- Réseau d'échanges et de projets sur le pilotage de la recherche et de l'expertise.

2- Place des méthodes alternatives en expérimentation animale dans le domaine santé environnement.



## Les perspectives Se mobiliser autour d'approches ouvertes

La tendance à long terme est de favoriser des méthodes de R&D moins empiriques, plus quantifiables.

L'ouverture est aujourd'hui devenue l'un des mots clés à l'INERIS, et notamment l'ouverture à la société civile... La prise en compte des préoccupations sociétales, engagée il y a déjà plusieurs années, s'est ainsi concrétisée par l'organisation de réunions régulières avec des associations de consommateurs et des ONG autour de thématiques scientifiques, et par la création de la Commission d'orientation de la recherche et de l'expertise (Core), regroupant toutes les composantes de la société. En matière de R&D, l'un des grands chantiers actuels est celui des nanoparticules, de plus en plus utilisées dans l'industrie pour leurs propriétés innovantes et très prometteuses, mais qui, de par leur taille infime, suscitent des interrogations en matière de toxicité pour l'homme et l'environnement.

### Montée en puissance de l'analyse socio-économique

D'autres chantiers d'importance concernent l'étude des perturbateurs endocriniens, encore peu pris en compte par REACH, ou encore les éventuels conflits

d'intérêt issus de l'interprétation de ce règlement par les différentes parties prenantes. C'est aussi la problématique de la montée en puissance de l'analyse socio-économique, dont le but est d'évaluer les coûts et les bénéfices d'une mesure pour la société – en comparant ce qui se passera si la mesure est mise en œuvre dans REACH et si elle ne l'est pas; cette nouvelle approche intègre et complète la traditionnelle analyse de risques, un outil sophistiqué.

« De façon plus générale, indique Philippe Hubert, directeur des Risques chroniques à l'INERIS, la tendance à moyen et long terme sera de favoriser des approches de recherche moins empiriques et permettant de quantifier les risques. » Face à une substance chimique, il s'agit alors de « rassembler les éléments de preuve, observer les modes d'action et, à partir de cet ensemble, apporter un jugement. »

### Des approches innovantes

Par ailleurs, l'INERIS développe aussi son expertise dans le cadre de l'appui au MEDDE. L'Institut a été chargé de développer une méthode de hiérarchisation