

Note « Évolution des stratégies d'essais REACH »

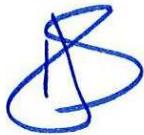
Contribution au programme	Macrothème VIVA: Évaluer la toxicité et l'écotoxicité des substances et agents physiques. Évaluer et surveiller leur impact sur le vivant.
	Titre du programme : Outils méthodologiques d'évaluation des dangers des substances chimiques
DRC-49	Dossier suivi par : Adrien TROISE Responsable du programme : Adrien TROISE (DRC/VIVA/ETES ; adrien.troise@ineris.fr)

L'Union Européenne a publié le 31 mai 2016, le règlement (UE) 2016/863 qui est une adaptation du règlement REACH modifiant les annexes VII et VIII concernant les stratégies d'essais pour la corrosion ou l'irritation cutanée, les lésions oculaires graves ou l'irritation oculaire et la toxicité aiguë. Ce texte introduit 2 modifications majeures :

- le recours exclusif à des méthodes *in vitro* / *in silico* pour conclure sur des effets pour la santé humaine, sans recourir à des essais *in vivo*, et,
- l'introduction dans un texte réglementaire d'une référence aux approches intégrées en matière d'essai et d'évaluation (IATA).

La présente a donc pour objectif de mettre en évidence les principaux changements dans les stratégies d'essais pour l'élaboration de dossier d'enregistrement REACH pour des substances fabriquées ou importées en quantités égales ou supérieures à 1 et 100 tonnes.

NB : La note « méthodes et outils émergents d'évaluation des dangers » (DRC-16-156196-06372A) clarifie les approches et les rôles des concepts et stratégies suivantes : le mode d'action (MoA), les parcours de l'effet adverse (ou Adverse Outcome Pathway (AOP)), les stratégies de test intégrées (ITS) et les approches intégrées en matière d'essai et d'évaluation (ou Integrated Approaches on Testing and Assessment (IATA)).

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Adrien TROISE	Sandrine ANDRES	Éric THYBAUD
Qualité	Ingénieur à l'Unité d'Expertise en Toxicologie/Ecotoxicologie des Substances chimiques	Responsable de l'Unité d'Expertise en Toxicologie/Ecotoxicologie des Substances chimiques	Responsable du Pôle Dangers et Impact sur le Vivant
Visa			

Destinataires : Pierre DE FRANCLIEU

Copies : SAn, ETh, PHu, ETES

1. CORROSION/IRRITATION OCULAIRE ET CUTANÉE

Initialement, tel que décrit dans les annexes VII et VIII du règlement n°1907/2006 (REACH), la stratégie d'essais pour l'évaluation du potentiel corrosif ou irritant pour la peau et les yeux intégrait la réalisation d'essais *in vitro* ainsi que des essais *in vivo* sur le lapin.

En effet, la stratégie consistait à réaliser pour la corrosion/irritation cutanée, la série d'essais suivante en fonction des résultats tel que décrit dans la figure 1 ci-après :

- un essai *in vitro* de corrosion cutanée (tel que l'essai sur modèle de peau humaine, méthode d'essai B.40bis, LD OCDE 431),
- un essai *in vitro* d'irritation cutanée (tel que l'essai sur épiderme humain reconstitué, méthode d'essai B.46, LD OCDE 439), et,
- un essai *in vivo* d'irritation/corrosion cutanée (tel que la méthode d'essai B.4, LD OCDE 404).

Pour la corrosion/irritation oculaire, la série d'essais suivante devait être réalisée en fonction des résultats tel que décrit dans la figure 1 ci-après :

- un essai *in vitro* de corrosion oculaire (tel que la méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine, méthode d'essai B.47, LD OCDE 437), et,
- un essai *in vivo* d'irritation/corrosion oculaire (tel que la méthode d'essai B.5, LD OCDE 405).

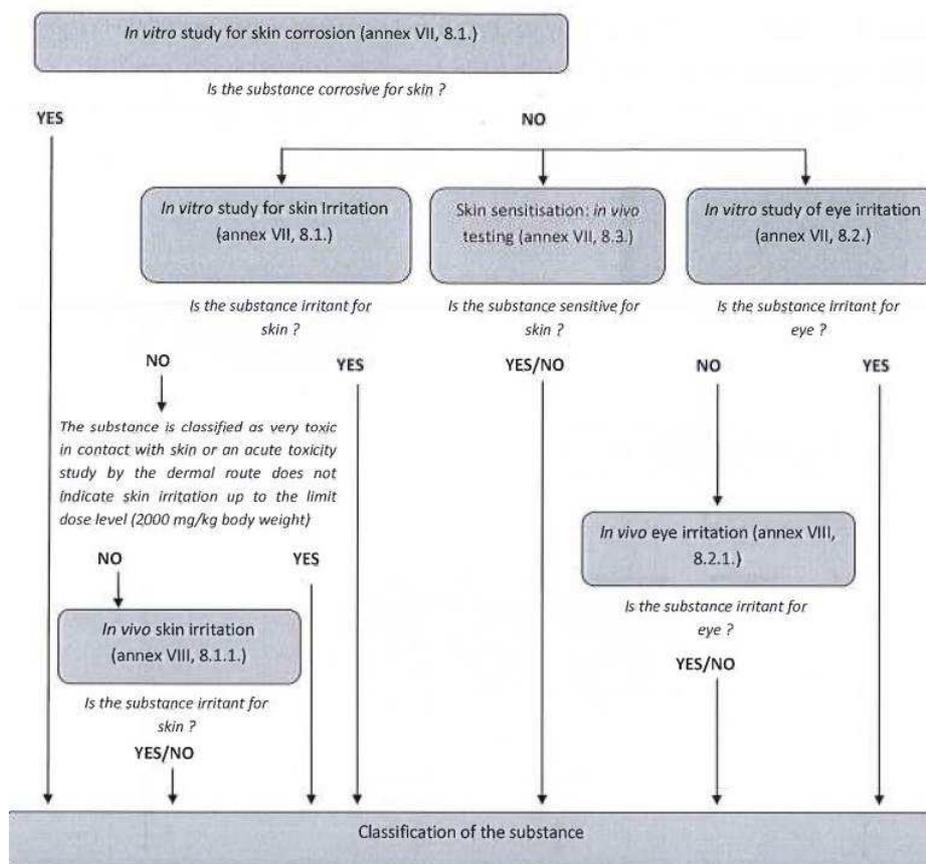
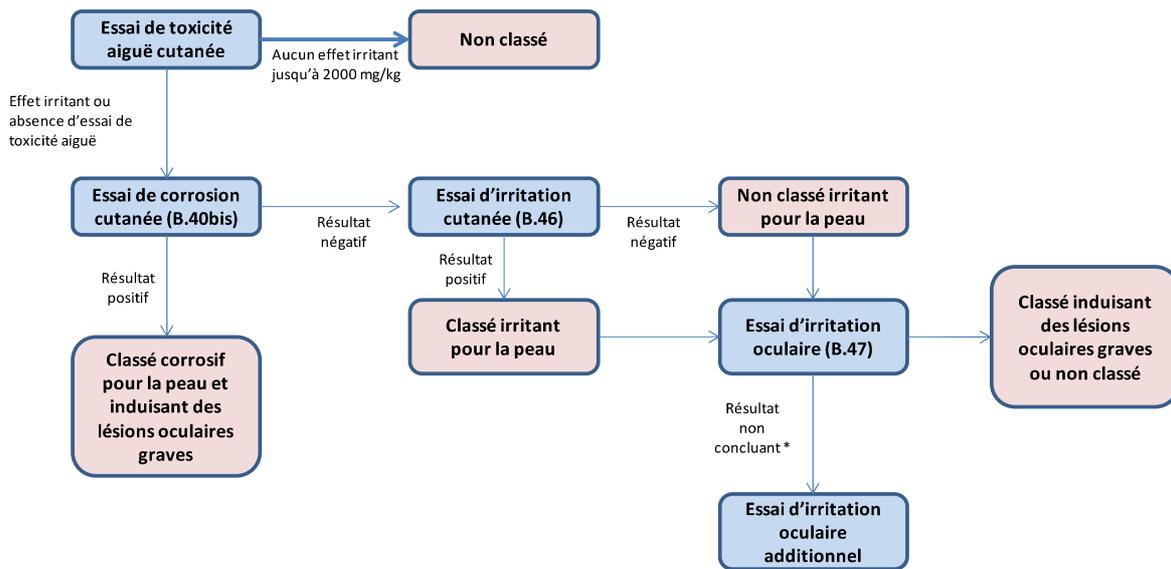


Figure 1 : Stratégie d'essais pour la corrosion/irritation oculaire et cutanée ainsi que la sensibilisation cutanée (tel que définie dans les annexes VII et VIII du règlement n°1907/2006 (REACH))

Désormais, grâce aux récents développements sur les approches intégrées en matière d'essai et d'évaluation (IATA) ainsi que la validation de nouveaux essais *in vitro*, la stratégie d'évaluation a été simplifiée et présente également l'avantage de réduire l'expérimentation animale et donc de suivre un des objectifs principaux de REACH qui consiste à promouvoir le développement de méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances.

Le règlement (UE) 2016/863 n'impose plus désormais de réaliser des essais *in vivo* sur lapins, les dangers corrosif/irritant sont directement évalués sur la base des résultats d'essais *in vitro*. La nouvelle stratégie d'essai est schématisée dans la figure 2 ci-après.



* L'essai d'irritation oculaire B.47 permet uniquement de classer les substances induisant des lésions oculaires graves (catégorie 1) ou non classées. Dans le cas de résultats non concluants, un essai *in vitro* additionnel est nécessaire afin d'évaluer si la classe de danger intermédiaire « irritant pour les yeux » s'applique.

Figure 2 : Stratégie d'essais pour la corrosion/irritation oculaire et cutanée selon le règlement (UE) 2016/863

2 TOXICITE AIGUE

Le règlement (UE) 2016/863 donne désormais la possibilité de ne pas réaliser l'essai de toxicité aiguë par voie cutanée :

- si la substance ne répond pas aux critères entraînant un classement dans la catégorie de toxicité aiguë ou la classe de toxicité spécifique pour certains organes cibles après exposition unique (STOT SE) par voie orale, et
- si aucun effet systémique n'a été observé dans les études *in vivo* par exposition cutanée (par exemple, irritation cutanée, sensibilisation de la peau) ou si, en l'absence d'étude *in vivo* par voie orale, aucun effet systémique après exposition cutanée n'est prévu sur la base de méthodes n'ayant pas recours à l'expérimentation (par exemple, lectures croisées, études QSAR).

3. SENSIBILISATION CUTANÉE

L'ECHA a récemment publié une version projet des annexes VII de REACH relatives aux exigences en matière d'information standard pour les substances fabriquées ou importées en quantités égales ou supérieures à 1 et 10 tonnes pour l'évaluation du potentiel sensibilisant pour la peau. Cette version intègre les approches intégrées en matière d'essai et d'évaluation (IATA) et les parcours de l'effet adverse (AOP) pour la sensibilisation cutanée. Ainsi, tels que les effets corrosif/irritant, la sensibilisation cutanée sera dans l'avenir uniquement évaluée sur la base d'essais *in vitro*. Cette modification devrait être effective en fin d'année 2016.

4. CONCLUSION

Les travaux engagés, en particulier au niveau de l'OCDE, sur les différents outils et méthodes (MoA, AOP, ITS, IATA) détaillés dans la note « méthodes et outils émergents d'évaluation des dangers » (DRC-16-156196-06372A) ont permis de faire évoluer les stratégies d'essais dans le cadre de l'élaboration de dossier d'enregistrement REACH.

Ces méthodes permettent d'une part de renforcer l'évaluation en se basant sur l'ensemble des données disponibles et d'autre part de promouvoir le développement et l'utilisation de méthodes alternatives afin de réduire l'expérimentation animale. La réalisation d'essais *in vivo* n'est donc plus requise pour l'évaluation du potentiel corrosif/irritant pour la peau et yeux et prochainement pour la sensibilisation cutanée.