

**Guide des exigences
d'information et évaluation de la
sécurité chimique
Partie B: Évaluation du danger**

**Version 2.1
Décembre 2011**

AVIS JURIDIQUE

Le présent document contient des orientations relatives à REACH qui explique les obligations imposées par le règlement REACH ainsi que les mesures à mettre en œuvre afin d'en assurer le respect. Il est toutefois rappelé aux utilisateurs que le texte du règlement REACH constitue l'unique référence juridique authentique et que les informations contenues dans le présent document n'ont pas valeur d'avis juridique. L'Agence européenne des produits chimiques décline toute responsabilité quant à son contenu.

CLAUSE DE NON-RESPONSABILITÉ

Le présent document est une traduction à partir d'un original publié en langue anglaise. Il a été traduit et soumis à un contrôle d'exhaustivité par le Centre de traduction des organes de l'Union européenne. Les autorités compétentes de l'État membre, à savoir la France, procèdent actuellement à la vérification de son contenu scientifique/technique. Veuillez noter que seule la version anglaise, disponible également sur ce site web, constitue la version originale.

Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique Partie B: Évaluation du danger

Référence: ECHA-11-G-09-FR
Date de publication: Décembre 2011
Langue: FR

© Agence européenne des produits chimiques, 2011
Page de couverture © Agence européenne des produits chimiques.

Reproduction autorisée moyennant mention complète de la source sous la forme: «Source: Agence européenne des produits chimiques, <http://echa.europa.eu/>», et notification écrite à l'ECHA, unité «Communication» (publications@echa.europa.eu).

Si vous avez des questions ou des commentaires à propos de ce document, veuillez les communiquer (en citant la référence et la date de publication, le chapitre et/ou la page du document auxquels votre commentaire fait référence) au moyen du formulaire de retour d'information. Ce formulaire est accessible via le site internet «Guides techniques» de l'ECHA ou directement via le lien suivant:

<https://comments.echa.europa.eu/Comments/FeedbackGuidance.aspx>

Agence européenne des produits chimiques

Adresse postale: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlande
Adresse d'accueil: Annankatu 18, Helsinki, Finlande

PRÉFACE

Le présent document décrit les exigences d'information découlant du règlement REACH concernant les propriétés des substances, l'exposition, l'utilisation et les mesures de gestion des risques, ainsi que l'évaluation de la sécurité chimique. Il fait partie d'une série de documents d'orientation visant à aider toutes les parties intéressées dans leur préparation en vue de satisfaire aux obligations découlant de REACH. Ces documents apportent des informations détaillées relatives à toute une série de processus essentiels de REACH, ainsi qu'à certaines méthodes scientifiques et/ou techniques spécifiques que l'industrie ou les autorités doivent utiliser au titre du règlement REACH.

Les documents d'orientation ont été rédigés et examinés dans le cadre des projets de mise en œuvre de REACH (REACH Implementation Projects, RIP), menés par les services de la Commission européenne, avec la participation de parties intéressées des États membres, de l'industrie et d'organisations non gouvernementales. Après acceptation par les Autorités compétentes des États membres, ces documents ont été remis à l'ECHA pour publication et maintenance ultérieure. Toutes les mises à jour de ce guide sont proposées par l'ECHA puis suivent une procédure de consultation impliquant les parties intéressées des États membres, de l'industrie et d'organisations non gouvernementales. Pour plus d'informations sur la procédure de consultation, veuillez consulter le document PDF suivant:

http://echa.europa.eu/doc/about/organisation/mb/mb_14_2011_consultation_procedure_guidance.pdf

Les documents d'orientation peuvent être téléchargés sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques

http://echa.europa.eu/rchaque_fr.asp

D'autres documents d'orientation seront publiés sur ce site internet au fur et à mesure de leur finalisation ou de leur mise à jour.

Le présent document concerne le règlement REACH (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006¹.

¹ Rectificatif au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 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, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JO L 396, 30.12.2006); modifié par: le règlement (CE) n° 1354/2007 du Conseil du 15 novembre 2007 portant adaptation du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), du fait de l'adhésion de la Bulgarie et de la Roumanie; le règlement (CE) n° 987/2008 de la Commission du 8 octobre 2008 relatif aux annexes IV et V; le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges; le règlement n° 453/2010 de la Commission du 20 mai 2010 relatif à l'annexe II; le règlement n° 252/2011 de la Commission du 15 mars 2011 relatif à l'annexe I; le règlement n° 366/2011 de la Commission du 14 avril 2011 relatif à l'annexe XVII (acrylamide) et le règlement n° 494/2011 de la Commission du 20 mai 2011 relatif à l'annexe XVII (cadmium).

Historique du document

Version	Commentaire	Date
Version 1	Première édition	Mai 2008
Version 1.1	La référence à la section R.7.12 a été rectifiée et incluse dans le dernier paragraphe du B.6.2.1	Octobre 2008
Version 2	Le chapitre B.8 a été ajouté	Août 2011
Version 2.1	Rectificatif au règlement CLP et modifications rédactionnelles	Décembre 2011

Convention concernant les citations du règlement REACH

Les citations littérales du règlement REACH sont indiquées par du texte en caractères italiques et entre guillemets.

Tableau des termes et abréviations

Voir le chapitre R.20

Outil de navigation

La figure ci-dessous indique l'emplacement du chapitre B.8 dans le document d'orientation.

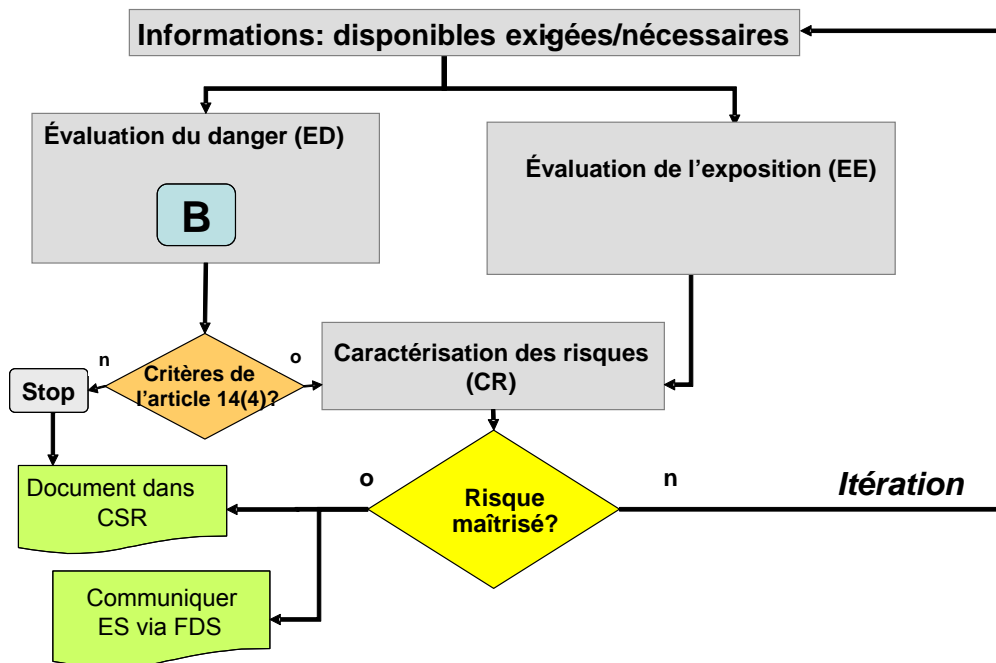


TABLE DES MATIERES

PRÉFACE	3
B.1 INTRODUCTION	9
B.1.1 Objet du présent module	9
B.1.2 Étapes de l'évaluation des dangers.....	9
B.2 PROCESSUS DE COLLECTE DES INFORMATIONS ET D'EVALUATION	10
B.2.1 Exigences d'information découlant du règlement REACH.....	10
B.2.2 Collecte des informations et évaluation	10
B.3 COLLECTE DES INFORMATIONS – ASPECTS PRATIQUES	13
B.3.1 Sources d'information	13
B.3.2 Enregistrement de la stratégie de recherche (section R.3.2).....	14
B.3.3 Partage de données	14
B.4 ÉVALUATION DES INFORMATIONS DISPONIBLES	15
B.4.1 Pertinence	15
B.4.2 Fiabilité	15
B.4.3 Adéquation.....	15
B.4.3.1 Données d'essais	15
B.4.3.2 Données non tirées d'essais.....	16
B.4.3.3 Données humaines	17
B.4.4 Évaluation et intégration de toutes les informations disponibles y compris les éléments de preuve	18
B.5 FACTEURS PARTICULIERS AFFECTANT LES EXIGENCES D'INFORMATION ET LES STRATEGIES D'ESSAI	19
B.5.1 Adaptations selon l'annexe XI.....	19
B.5.2 Autres facteurs ayant une influence sur les besoins en informations supplémentaires	20
B.6 INFORMATIONS SPECIFIQUES AUX POINTS CRITIQUES	21
B.6.1 Propriétés physicochimiques.....	21
B.6.1.1 Inflammabilité	22
B.6.1.2 Explosibilité	23
B.6.1.3 Propriétés oxydantes	24
B.6.1.4 Autres propriétés physicochimiques.....	24
B.6.2 Points critiques relatifs à la santé humaine	25
B.6.2.1 Orientations sur la toxicocinétique	26
B.6.2.2 Irritation et corrosion.....	27

B.6.2.3	Sensibilisation cutanée et sensibilisation respiratoire	28
B.6.2.4	Toxicité aiguë.....	28
B.6.2.5	Toxicité par administration répétée	29
B.6.2.6	Toxicité pour la reproduction et le développement.....	30
B.6.2.7	Mutagénicité	31
B.6.2.8	Cancérogénicité.....	32
B.6.3	Points critiques environnementaux	33
B.6.3.1	Toxicité pour le milieu aquatique.....	33
B.6.3.2	Toxicité pour les sédiments	34
B.6.3.3	Toxicité pour les micro-organismes présents dans les installations de traitement des eaux usées.....	35
B.6.3.4	Dégradation/biodégradation	35
B.6.3.5	Bioconcentration et bioaccumulation aquatique.....	36
B.6.3.6	Bioaccumulation terrestre	37
B.6.3.7	Toxicité à long terme pour les oiseaux	37
B.6.3.8	Toxicité terrestre.....	38
B.7	ÉTABLISSEMENT DES DOSES AVEC EFFET AVEC SEUIL ET SANS SEUIL	39
B.7.1	Caractérisation de la réponse à la dose/concentration pour la santé humaine.....	39
B.7.1.1	Objectif et points essentiels.....	39
B.7.1.2	Exigences de la législation pour définir les DNEL.....	41
B.7.1.2.1	Établissement des DNEL	41
B.7.1.2.2	Si aucune DNEL ne peut être établie.....	41
B.7.1.3	Aperçu des aspects à prendre en compte pour l'établissement des DNEL/DMEL	42
B.7.1.4	Comment établir les DNEL.....	43
B.7.1.4.1	Identifier les descripteurs de dose et décider du mode d'action.....	43
B.7.1.4.2	Modification du ou des descripteurs de dose pertinents par critère d'effet (endpoint) en un point de départ convenable	44
B.7.1.4.3	Application des facteurs d'évaluation au point de départ corrigé pour obtenir une ou des DNEL spécifiques aux points critiques pour le schéma d'exposition pertinent.....	44
B.7.1.5	Établissement des DMEL pour les points critiques sans seuil.....	45
B.7.1.5.1	L'approche «linéarisée»	45
B.7.1.5.2	Approche du «facteur d'évaluation élevé» (approche de l'AESA)	46
B.7.1.6	Approche qualitative lorsqu'aucun descripteur de dose n'est disponible pour un critère d'effet (endpoint).....	46
B.7.1.7	Choix du ou des effets principaux sur la santé pour des schémas d'exposition pertinents	47
B.7.2	Concentration prédite sans effet (PNEC) pour l'environnement.....	48
B.7.2.1	Principes généraux de l'établissement de la PNEC	48
B.7.2.2	Établissement de la PNEC pour les eaux douces.....	50
B.7.2.3	Établissement de la PNEC pour les eaux marines	51
B.7.2.4	Établissement de la PNEC pour les sédiments et le sol.....	51
B.7.2.5	Établissement de la PNEC pour une installation de traitement des eaux usées (ITEU)	52
B.7.2.6	Établissement de la PNEC pour l'air.....	53
B.7.2.7	Établissement de la PNEC pour les prédateurs et les prédateurs de fin de chaîne.....	53

B.8	PORTEE DE L'EVALUATION DE L'EXPOSITION	56
B.8.1	Contexte et finalité du chapitre	56
B.8.2	Principes généraux	57
B.8.3	Établir si une évaluation de l'exposition est requise	59
B.8.4	Portée de l'évaluation de l'exposition	61
B.8.4.1	Portée de l'évaluation de l'exposition à des dangers toxicologiques pour la santé humaine	62
B.8.4.1.1	Dangers aigus classés	64
B.8.4.1.2	Dangers à long terme classés	64
B.8.4.1.3	Dangers non classés	64
B.8.4.2	Portée de l'évaluation de l'exposition à des dangers pour l'environnement	65
B.8.4.2.1	Dangers classés	67
B.8.4.2.2	Dangers non classés	67
B.8.5	Types d'évaluation de l'exposition et de caractérisation des risques	68
B.8.5.1	Santé humaine	68
B.8.5.2	Environnement	70
Annexe 1	Classes de dangers définies dans l'annexe I du règlement(CE) n°1272/2008	71
Annexe 2	Classification concernant les effets sur la santé humaine après une exposition à court terme	72
Annexe 3	Classification concernant les effets sur la santé humaine après une exposition à long terme	73
Annexe 4	Classification concernant les effets sur l'environnement	74

TABLEAUX

Tableau B-7-1:	Facteurs d'extrapolation de risque des doses élevées aux faibles doses utilisés pour établir une DMEL	46
Tableau B-7-2:	Résumé de l'établissement d'une DNEL/DMEL spécifique au critère d'effet (endpoint)	48
Tableau B-8-1:	Évaluation de l'exposition – vue d'ensemble	61
Tableau B-8-2:	Types d'évaluation de l'exposition et de caractérisation des risques pour la santé humaine	69

FIGURES

Figure B-7-1:	Illustration des différentes étapes de l'évaluation quantitative des risques pour la santé humaine pour les points critiques avec seuil	40
Figure B-8-1:	Vue d'ensemble du processus décisionnel conduisant à la nécessité d'effectuer une évaluation de l'exposition pour la santé humaine et pour l'environnement	60
Figure B-8-2:	Vue d'ensemble du processus décisionnel pour identifier la portée requise de l'évaluation de l'exposition en qui concerne la santé humaine	63
Figure B-8-3:	Vue d'ensemble du processus décisionnel pour identifier la portée requise de l'évaluation de l'exposition en ce qui concerne l'environnement.	66

B.1 INTRODUCTION

B.1.1 Objet du présent module

La partie R, qui vise principalement les toxicologues, les écotoxicologues et les évaluateurs des risques expérimentés, fournit des informations détaillées et des orientations complètes sur la collecte et l'évaluation de toutes les informations pertinentes et disponibles relatives aux propriétés intrinsèques des substances à enregistrer au titre de REACH, sur les exigences d'information spécifiées par le règlement, sur l'identification des lacunes de données et sur la production des informations supplémentaires exigées pour répondre aux besoins du règlement. La partie R contient des orientations sur de nombreux aspects parmi les plus complexes concernant REACH, y compris les exigences en matière d'essais définies dans les annexes VII à X, les stratégies d'analyses intégrées (ITS) pour chaque critère d'effet (endpoint) et les adaptations du régime d'essais standard conformément à la colonne 2 des annexes VII à X et à l'annexe XI.

Le présent module fournit une vue d'ensemble plus concise des exigences d'information découlant du règlement REACH, des stratégies d'analyses intégrées pour chaque critère d'effet (endpoint) et des possibilités de les adapter. Il est destiné aux non-spécialistes qui peuvent avoir besoin de comprendre l'approche des essais afin de s'engager avec des experts pour constituer des dossiers d'enregistrement et il dirige l'utilisateur vers les sections pertinentes de la partie R plus détaillée, en fournissant des indications introductives concernant:

1. les exigences d'information requises par REACH
2. le processus de collecte et d'évaluation de toutes les données disponibles ainsi que leur adéquation, fiabilité et caractère complet
3. l'utilisation de toutes les données y compris celles provenant d'approches et de méthodes d'essai alternatives
4. des orientations sur les stratégies de production de données supplémentaires nécessaires pour l'évaluation des dangers et pour la classification et l'étiquetage

B.1.2 Étapes de l'évaluation des dangers

Dans le présent module, comme dans la partie R complémentaire, les orientations débutent par une description de la façon dont les exigences standard en matière d'information dans REACH varient en fonction des quantités d'une substance et du processus global à suivre pour répondre aux besoins du règlement ([chapitre B.2](#)). Les étapes du processus sont définies plus précisément, en commençant par la collecte des toutes les informations pertinentes et disponibles ([chapitre B.3](#)) puis l'évaluation des dangers d'après les informations disponibles, un processus comprenant trois éléments, qui conduit à plusieurs sections dans le rapport sur la sécurité chimique:

Étape 1. Évaluation et intégration des informations disponibles ([chapitres B.4 à B.6](#))

Étape 2. Classification et étiquetage

Étape 3. Établissement des seuils de danger pour la santé humaine et l'environnement ([chapitre B.7](#))

La classification et l'étiquetage (étape 2) ne sont pas couverts par la partie B, mais le chapitre R.7 comprend des indications sur les informations qui peuvent être considérées comme étant appropriées pour la classification et l'étiquetage des substances. Les critères pour la classification et l'étiquetage des substances et des mélanges sont fournis à l'annexe I du règlement (CE) n° 1272/2008 (règlement CLP).

B.2 PROCESSUS DE COLLECTE DES INFORMATIONS ET D'ÉVALUATION

B.2.1 Exigences d'information découlant du règlement REACH

Exigences standard en matière d'information

L'article 10 de REACH expose les informations minimum qui doivent être soumises dans le cadre d'un enregistrement. Généralement, les exigences en matière d'informations s'accroissent proportionnellement aux quantités fabriquées ou importées, comme mentionné dans l'article 12 de REACH; les annexes VI à XI du règlement REACH exposent les exigences détaillées en matière d'information pour chaque fourchette de quantité (voir également la section R.2.1).

L'article 12, paragraphe 1 et l'annexe VI requièrent expressément que toutes les informations physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques qui sont pertinentes et à disposition du déclarant soient incluses dans le dossier d'enregistrement. Ceci doit comprendre au minimum les informations spécifiées aux annexes VII à X en tenant compte des règles générales d'adaptation de ces régimes d'essais standard tels que définis à l'annexe XI.

Les exigences standard en matière d'information pour l'enregistrement et l'évaluation d'une substance sont mentionnées dans la colonne 1 de l'annexe VII pour les substances enregistrées en quantités ≥ 1 t/an, dans l'annexe VIII pour les substances enregistrées en quantités ≥ 10 t/an, dans l'annexe IX pour les substances enregistrées en quantités ≥ 100 t/an et dans l'annexe X pour les substances enregistrées en quantités ≥ 1000 t/an. Chaque fois qu'une nouvelle fourchette de quantité est atteinte, les exigences de l'annexe correspondante doivent être respectées. Cela signifie que les informations relatives à une substance qui est enregistrée, par exemple, dans la fourchette de 100 t/an devront répondre aux exigences des annexes VII et VIII mais aussi de l'annexe IX. Les informations précises exigées pour chaque substance seront différentes selon les quantités, l'utilisation et l'exposition. Les annexes doivent donc être considérées comme un tout et envisagées dans le contexte des obligations globales en matière d'enregistrement et d'évaluation, ainsi que du devoir de prudence.

Adaptations des exigences standard en matière d'information

La colonne 2 des annexes VII à X énumère les règles spécifiques selon lesquelles les informations standard exigées peuvent être omises, remplacées par d'autres informations, fournies à un stade ou à un niveau de quantité différent ou adaptées d'une autre manière. Outre ces règles spécifiques, l'ensemble des informations standard exigées peut être adapté conformément aux dispositions de l'annexe XI. Toutes les adaptations des exigences standard en matière d'information doivent être justifiées dans l'enregistrement et le CSR (lorsque celui-ci est exigé) et les raisons de chaque adaptation doivent être indiquées clairement.

Des informations plus détaillées sur les exigences d'information et les adaptations appropriées sont données dans la partie R, chapitres R.1 à R.6 qui traitent des aspects généraux et le chapitre R.7 fournit des orientations spécifiques aux paramètres physicochimiques individuels et aux effets sur la santé humaine et l'environnement.

B.2.2 Collecte des informations et évaluation

L'annexe VI décrit quatre étapes auxquelles le déclarant doit se conformer pour répondre aux exigences en matière d'informations pour une substance: (voir également la section R.2.2)

Étape 1: collecter et partager les informations existantes

Étape 2: déterminer les besoins en informations

Étape 3: identifier les lacunes dans les informations

Partie B: Évaluation du danger

Étape 4: produire de nouvelles données ou proposer une stratégie d'essai

Étape 1

À l'étape 1, le déclarant doit collecter toutes les informations physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques, qui lui paraissent pertinentes et dont il dispose, indépendamment du fait que des informations sur un critère d'effet (endpoint) donné soient exigées ou non pour le niveau spécifique de quantité concerné. Cela comprend les données d'essais existantes et disponibles telles qu'exigées conformément aux annexes VII à X, les données provenant d'autres essais in vivo ou in vitro, les données produites par des méthodes ne faisant pas appel à des essais (par exemple, provenant de (Q)SAR, d'un regroupement, de références croisées (read-across), d'éléments de preuve), les données épidémiologiques, et toute autre donnée qui peut aider à identifier la présence ou l'absence de propriétés dangereuses de la substance.

De telles informations peuvent être obtenues à partir d'une diversité de sources telles que les données internes des entreprises, d'autres fabricants et importateurs de la substance en participant à un FEIS (article 29 de REACH) ou de bases de données ou d'autres sources bibliographiques publiques ou accessibles sur l'internet. Cette étape de collecte des informations peut également comprendre l'établissement de l'appartenance de la substance à une catégorie chimique appropriée (cf. annexe XI, paragraphe 1.5) et les informations que cette catégorie fournit (y compris les références croisées (read-across) provenant d'autres substances), ainsi que les informations accessibles à partir d'outils de calcul, c'est-à-dire à partir de modèles (Q)SAR (sections R.4.3.2 et R.6).

À ce stade, le déclarant doit évaluer la fiabilité, la pertinence, l'adéquation et le caractère complet de toutes les informations pertinentes et disponibles sur les propriétés physicochimiques, le devenir dans l'environnement, la toxicité et l'écotoxicité de la substance. Bien que les critères de fiabilité soient de nature générale, la décision quant à savoir si la fiabilité d'un seul élément d'information (à savoir, la façon de l'attribuer à un niveau spécifique de fiabilité, par exemple, en utilisant la cotation de Klimisch) est spécifique d'un critère d'effet (endpoint) (section R.4.2).

De plus, le déclarant doit collecter des informations sur l'exposition, l'utilisation et les mesures de gestion des risques. Cela peut nécessiter des détails complémentaires sur, par exemple, la fabrication (si elle a lieu au sein de l'UE), l'utilisation, la manipulation et l'élimination de la substance ou d'articles contenant la substance (c'est-à-dire couvrant la totalité de son cycle de vie), ainsi que sur la nature des expositions, à savoir les voies, la fréquence et la durée des expositions. En examinant l'ensemble de ces informations, le déclarant est en mesure de déterminer s'il convient de produire des informations supplémentaires.

Toutes les activités de collecte des données doivent être bien étayées, pour permettre une évaluation appropriée du caractère complet du dossier d'enregistrement et pour éviter toute répétition à un stade ultérieur étant donné que chaque fabricant ou importateur (et utilisateur en aval et distributeur) est tenu de rassembler et d'assurer la disponibilité de toutes les informations dont il a besoin pour s'acquitter des obligations que lui impose REACH pendant dix ans après la dernière fabrication ou importation de la substance.

Étape 2

À l'étape 2, le déclarant doit identifier, à partir des annexes VII à X, les besoins en informations standard selon les quantités qu'il fabrique ou qu'il importe. Il se peut que ces besoins standard doivent être adaptés en fonction des critères spécifiques pour un critère d'effet (endpoint) en question tel que prévu à la colonne 2 des annexes, ou conformément aux critères généraux d'adaptation des exigences d'information donnés dans l'annexe XI (sections R.2.1 et R.5.1).

Pour les points critiques spécifiques, la colonne 2 indique les règles selon lesquelles les informations standard peuvent être omises ou sont exigées. Dans de nombreux cas, ces règles se réfèrent à des informations sur d'autres propriétés ou critère d'effet (endpoint) de la substance en question et de telles informations doivent également être fiables, c'est-à-dire avoir fait l'objet d'une évaluation à l'étape 1 (chapitre R.7).

Partie B: Évaluation du danger

Lorsque le déclarant utilise les critères de l'annexe XI (c'est-à-dire en ce qui concerne la nécessité scientifique des informations, la possibilité technique des essais, et la dérogation fondée sur l'exposition) pour adapter les exigences standard en matière d'information, il doit se baser sur des informations fiables et adéquates tel que spécifié à l'annexe XI et doit documenter ce fait conformément aux orientations fournies (section R.5.1).

Des règles spécifiques s'appliquent aux substances bénéficiant d'un régime transitoire fabriquées ou importées en quantités égales ou supérieures à 1 t/an, mais inférieures à 10 t/an, si elles ne répondent pas aux critères énoncés à l'annexe III. Dans ce cas, les exigences standard en matière d'information sont restreintes à toutes les informations physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques qui sont pertinentes et à disposition du déclarant et au minimum aux critères d'effet (endpoint) physicochimiques énoncés à l'annexe VII. Le déclarant doit démontrer clairement que les critères de l'annexe III ne sont pas respectés, c'est-à-dire en soumettant des informations disponibles et fiables sur les propriétés pertinentes pour les critères de classification et/ou sur les utilisations le cas échéant. Des informations plus détaillées sur l'adaptation des exigences d'information pour les substances définies à l'annexe VII sont données dans la partie R (sections R.2.1 et R.2.3).

Étape 3

À l'étape 3, le déclarant compare les besoins en informations pour la substance identifiée à l'étape 2 aux informations fiables et pertinentes déjà disponibles, telles qu'identifiées à l'étape 1. Dans les cas où les exigences du règlement REACH ne peuvent pas être remplies avec des informations pertinentes et disponibles, les données doivent être obtenues selon l'étape 4.

Étape 4

Lorsque des lacunes de données ont été identifiées à l'étape 3 pour les exigences d'information incluses dans les annexes VII ou VIII, le déclarant doit réaliser un essai conformément à l'article 13.

Lorsque des lacunes de données ont été identifiées à l'étape 3 pour les exigences d'information incluses dans les annexes IX ou X, le déclarant doit élaborer une proposition d'essai et l'inclure dans le dossier d'enregistrement conformément à l'article 10, paragraphe a, point ix). En attendant les résultats de cet essai, le déclarant doit mettre en œuvre et/ou recommander des mesures provisoires de gestion des risques et les inclure dans ses scénarios d'exposition et son rapport sur la sécurité chimique en tant que documentation de la maîtrise des risques (cf. annexe I, paragraphe 0.5 de REACH).

Pour chaque critère d'effet (endpoint) énoncé dans la colonne 1 des annexes VII à X, une stratégie d'analyses intégrées (ITS) a été élaborée pour fournir des indications spécifiques aux critères d'effet (endpoint) sur la façon de collecter et d'évaluer les informations disponibles, et considérer de nouveaux besoins en données et de nouvelles stratégies d'analyses. Une vue d'ensemble de ces stratégies d'analyses est présentée dans le [chapitre B.6](#) et des détails figurent dans les sections R.7.1 à R.7.11.

B.3 COLLECTE DES INFORMATIONS – ASPECTS PRATIQUES

Des informations détaillées sont données dans le chapitre R.3 sur des stratégies de recherche d'informations et des sources d'information qui peuvent être consultées dans la première étape critique de rassemblement de toutes les informations disponibles sur une substance, ou des informations qui peuvent être utiles pour apporter des renseignements sur les propriétés de cette substance. Les sections suivantes de ce document ne fournissent qu'un exposé sommaire des instructions et conseils donnés dans les chapitres indiqués de la partie R.

B.3.1 Sources d'information

Conformément au règlement REACH, les déclarants ont l'obligation de collecter et de soumettre toutes les informations pertinentes et disponibles sur les propriétés intrinsèques d'une substance, quelles que soient les quantités fabriquées ou importées, à savoir: (voir également la section R.3.1)

- l'identité de la substance
- ses propriétés physicochimiques
- l'exposition/les utilisations/l'occurrence et les applications de la substance
- la toxicité de la substance chez les mammifères
- la toxicocinétique de la substance (section R.7.12)
- les catégories chimiques de la substance (section R.6.2)
- l'écotoxicité de la substance
- son devenir dans l'environnement, y compris sa dégradation chimique et biotique

Une première étape critique consiste à rassembler toutes les informations disponibles sur une substance et toute information pertinente pouvant clarifier les propriétés de la substance. Ces informations nécessaires peuvent être obtenues à partir d'un grand nombre de sources qui comprennent, sans toutefois s'y limiter:

- les fichiers internes d'entreprises ou d'associations professionnelles (y compris les données d'essais)
- les banques de données et les bases de données compilées
- les ensembles de données reconnus, tels que le Programme sur les substances chimiques produites en grandes quantités (HPV Chemicals Program) de l'OCDE
- la littérature publiée
- les moteurs de recherche internet et les sites internet pertinents
- les modèles (Q)SAR (section R.6.1)
- le partage de données dans des forums d'échange d'informations sur les substances (FEIS)

Des informations supplémentaires et des orientations sur le type de données qui peuvent être utiles, accompagnées d'une liste d'articles pouvant aider à rechercher des informations sur les dangers pour la santé et une liste indicative des principales bases de données et banques de données disponibles, figurent dans les sections R.3.1 à R.3.4. Par ailleurs, une liste des modèles (Q)SAR est disponible sur le site internet de la BCE (<http://ecb.jrc.it/RQSA>)

Partie B: Évaluation du danger

B.3.2 Enregistrement de la stratégie de recherche (section R.3.2)

La stratégie de recherche exacte pour une substance particulière dépendra largement de cette substance. Quelle que soit la stratégie employée, il est important d'enregistrer les hypothèses faites, les actions réalisées et à quel moment, ainsi que leurs résultats.

B.3.3 Partage de données

Selon l'article 29 de REACH, un forum d'échange d'informations sur les substances (FEIS) sera établi pour toutes les substances bénéficiant d'un régime transitoire lorsqu'il y a plus d'un déclarant potentiel. Le but du FEIS sera de faciliter, aux fins de l'enregistrement, l'échange des informations et d'éviter la répétition des études. Pour y parvenir, un accord est nécessaire sur les droits d'accès aux études impliquant des essais sur les animaux en accord avec les conditions obligatoires de partage des données dans le FEIS. Généralement, le FEIS doit parvenir à un accord sur les informations résultant de l'application des annexes VII à XI, sur la classification et l'étiquetage de la substance et sur toute proposition d'essais supplémentaires et soumettre ces informations de façon conjointe. Des informations détaillées supplémentaires sur cet aspect sont données dans le *Guide technique: partage des données*.

B.4 ÉVALUATION DES INFORMATIONS DISPONIBLES

L'adéquation de toutes les informations disponibles qui ont été collectées sur une substance doit être évaluée aux fins de la classification et de l'étiquetage, de la détermination du statut de substance PBT ou vPvB et de l'établissement d'un descripteur de dose à utiliser dans l'évaluation de la sécurité chimique (CSA). Le caractère complet des informations doit être évalué (les informations disponibles répondent-elles aux exigences d'information découlant du règlement REACH?) ainsi que leur qualité (pertinence, fiabilité et adéquation).

B.4.1 Pertinence

La pertinence est le caractère approprié des données et des essais pour l'identification d'un danger particulier ou pour la caractérisation des risques.

B.4.2 Fiabilité

La fiabilité est la qualité inhérente d'un rapport d'essai ou d'une publication concernant une méthodologie de préférence normalisée et la façon dont la procédure expérimentale et les résultats sont décrits pour fournir la preuve de la clarté et de la vraisemblance des constatations. Il est important d'établir une distinction entre méthodes fiables et informations fiables.

La cotation de Klimisch (section R.4.2) est un système de cotation de la fiabilité des données. Le système consiste en quatre catégories de fiabilité:

1. fiable sans restrictions
2. fiable avec restrictions
3. non fiable
4. non attribuable

Ce système, et d'autres systèmes de cotation similaires, permettent de classer et d'organiser les informations en vue d'un nouvel examen.

De nouveaux essais toxicologiques et écotoxicologiques doivent être effectués conformément aux principes des BPL et en utilisant de préférence un protocole réglementaire acceptable (tel que les protocoles de l'UE et de l'OCDE). Les données existantes peuvent avoir été produites avant l'entrée en vigueur des exigences des BPL et la normalisation des méthodes et, dès lors, la fiabilité des études existantes doit être soigneusement évaluée.

B.4.3 Adéquation

L'adéquation définit l'utilité des données aux fins de l'évaluation des dangers et des risques.

B.4.3.1 Données d'essais

Utilisation de données d'essais provenant de méthodes normalisées de l'UE ou internationales

Conformément à l'article 13, paragraphe 3 de REACH, des essais sur des substances nécessaires pour produire des informations sur les propriétés intrinsèques desdites substances doivent être réalisés conformément aux méthodes d'essai figurant dans un règlement de la Commission, ou conformément à d'autres méthodes d'essai internationales reconnues par la Commission ou par l'Agence comme étant appropriées. Les essais et les analyses toxicologiques et écotoxicologiques doivent être effectués conformément aux principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Le nouveau règlement sur les méthodes d'essai (règlement (CE) n° 440/2008 du Conseil) contient

Partie B: Évaluation du danger

toutes les méthodes d'essai qui figuraient précédemment dans l'annexe V de la directive 67/548/CEE. Les données produites par l'une de ces méthodes sont *per se* considérées comme étant adéquates en vue d'une utilisation réglementaire. D'autres méthodes d'essai normalisées au niveau international pourront à l'avenir être reconnues par la Commission ou l'Agence comme étant adéquates pour produire des données en vue d'une utilisation réglementaire. La Commission est d'avis que le règlement sur les méthodes d'essai soit adapté au progrès technique chaque fois qu'un nouvel essai est élaboré, validé scientifiquement et accepté en vue d'une utilisation réglementaire par les coordinateurs nationaux des États membres.

Utilisation de données d'essais provenant d'autres méthodes

Les données d'essais provenant d'autres types d'expériences et/ou qui ne sont pas conformes aux principes de BPL peuvent également être considérées comme étant adéquates en vue d'une utilisation au titre de REACH pour autant qu'elles remplissent les conditions décrites dans l'annexe XI, paragraphe 1.1 de REACH.

Utilisation de données *in vitro* au sein de REACH

Il convient de tenir compte de considérations particulières lors de l'évaluation de l'adéquation de données *in vitro*. Une distinction doit être faite entre le caractère approprié de la méthodologie et l'adéquation des données produites par une méthode. Deux catégories appropriées de données *in vitro* sont actuellement mentionnées dans REACH:

- Les méthodes validées. Des exemples comprennent les essais *in vitro* de corrosion cutanée et les essais *in vitro* de génotoxicité tels que l'essai de mutagénicité d'Ames sur *Salmonella typhimurium*.
- Les essais *in vitro* qui répondent aux critères de prévalidation internationalement reconnus, par exemple, de l'ECVAM.

Les critères de validation complète et d'acceptation d'une méthode d'essai (y compris les essais *in vitro*) sont donnés dans le document guide de l'OCDE n°34 (section R.4.3.1, tableau R.4.-1).

Utilisation d'informations adéquates provenant de méthodes *in vitro*

Des informations adéquates provenant d'études *in vitro* peuvent être utilisées de la façon suivante:

- Les informations provenant d'essais *in vitro* scientifiquement validés acceptés à des fins réglementaires peuvent remplacer entièrement ou partiellement les essais sur les animaux selon la finalité pour laquelle la méthode d'essai a été validée. Un critère principal d'acceptation en vue d'une utilisation réglementaire est l'adéquation des informations produites dans un tel essai *in vitro* aux fins de la classification et de l'étiquetage et/ou de l'évaluation des risques.
- Les informations provenant de méthodes *in vitro* appropriées peuvent être utilisées pour adapter le régime d'essais standard tel que défini dans l'annexe XI. Pour des détails complémentaires, voir la section R.4.3.1.

B.4.3.2 Données non tirées d'essais

Les données non tirées d'essais consistent en des données produites par des modèles (Q)SAR et des systèmes experts et en des données obtenues par des approches de regroupement (approche des substances analogues et approche des catégories chimiques).

Données (Q)SAR

Les données (Q)SAR peuvent appuyer une dispense d'essais ou servir à déclencher des essais supplémentaires. Conformément à l'annexe XI de REACH, les résultats des (Q)SAR peuvent être utilisés au lieu des essais lorsque toutes les conditions suivantes sont remplies:

- les résultats sont issus d'un modèle (Q)SAR dont la validité scientifique a été établie,

Partie B: Évaluation du danger

- la substance relève du domaine d'applicabilité du modèle (Q)SAR,
- les résultats conviennent pour la classification et l'étiquetage, et/ou pour l'évaluation des risques,
- une description suffisante et fiable de la méthode appliquée est fournie.

Si l'une de ces conditions n'est pas remplie, les résultats des (Q)SAR ne peuvent pas être utilisés au lieu des essais mais peuvent être utilisés dans le cadre d'une approche des éléments de preuve.

Un guide sur les modèles (Q)SAR est accessible dans le guide de REACH au chapitre R.6: (Q)SAR et regroupement de substances chimiques (http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r6_en.pdf?version=20_08_08). Des informations sur la façon d'évaluer leur validité sont fournies sur le site internet de la BCE (www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar).

Les modèles (Q)SAR doivent être étayés en utilisant le format de communication d'un modèle (Q)SAR et les prévisions de modèle individuel doivent être étayées en utilisant le format de prévision d'un modèle (Q)SAR. L'évaluation de la validité des (Q)SAR et de la fiabilité des estimations des (Q)SAR doit être complétée par une évaluation de la pertinence de la prévision à des fins réglementaires, comprenant une évaluation du caractère complet. Des orientations complètes sur les modèles (Q)SAR et les systèmes experts sont fournies dans la section R.6.1, qui porte en particulier sur:

- la façon d'établir la validité d'un modèle (Q)SAR,
- la façon d'établir l'adéquation du résultat d'un modèle (Q)SAR à des fins réglementaires,
- la façon de documenter et de justifier l'utilisation réglementaire d'un modèle (Q)SAR, et
- où trouver des informations sur les modèles (Q)SAR.

Données obtenues par des approches de références croisées et de regroupement

Des approches de références croisées et de regroupement peuvent être utilisées pour répondre aux exigences d'information découlant du règlement REACH. Un déclarant utilisant de telles méthodes doit fournir une justification scientifique et démontrer que l'approche utilisée est adéquate à des fins réglementaires (classification et étiquetage et/ou évaluation des risques). L'adéquation de l'approche doit être évaluée pour les substances individuelles concernées. Des orientations complètes sur les approches de regroupement sont fournies dans la section R.6.2, qui porte en particulier sur:

- le concept de catégorie, sa base mécanistique et la relation entre les catégories et les (Q)SAR,
- les principales approches pour combler les lacunes de données telles que les références croisées, l'analyse des tendances et les (Q)SAR,
- les procédures séquentielles pour l'approche des substances analogues/références croisées et l'approche des catégories chimiques,
- les questions spécifiques à considérer pour certains types de catégories, et
- les aspects pratiques de l'élaboration et de la documentation de l'approche des catégories.

B.4.3.3 Données humaines

Quatre types principaux de données humaines peuvent être soumis et utilisés à des fins différentes:

1. Les études épidémiologiques analytiques sur les populations exposées (études de cas témoins, études de cohortes et études transversales) sont utiles pour identifier une relation entre l'exposition humaine et les effets et peuvent fournir les meilleures données pour l'évaluation des risques.

Partie B: Évaluation du danger

2. Les études épidémiologiques descriptives ou de corrélation sont utiles pour identifier de nouveaux domaines de recherche mais ne sont pas très utiles pour l'évaluation des risques étant donné qu'elles ne permettent souvent que d'identifier des schémas ou des tendances mais ne peuvent pas établir l'agent causal ou le degré d'exposition humaine.
3. Les études de cas peuvent démontrer des effets qui ne peuvent pas être observés chez des animaux d'expérience. Une évaluation complète de la fiabilité et de la pertinence des études de cas est nécessaire parce qu'elles manquent souvent d'informations critiques sur par exemple, la pureté de la substance, l'exposition humaine, et les effets.
4. Des études contrôlées chez des volontaires humains sont acceptables dans des cas très rares. Les essais sur des volontaires humains sont fortement déconseillés mais lorsque des données de bonne qualité sont déjà disponibles, elles doivent être utilisées le cas échéant dans des cas bien justifiés.

B.4.4 Évaluation et intégration de toutes les informations disponibles y compris les éléments de preuve

L'approche des éléments de preuve (WoE) n'est ni un terme scientifiquement bien défini ni un concept formalisé convenu. Elle consiste à évaluer la pertinence, la fiabilité et l'adéquation de chaque élément d'information disponible, à sopeser les différents éléments d'information les uns par rapport aux autres et à tirer une conclusion sur les dangers. Ce processus nécessite toujours un jugement d'experts. Il est important de documenter et de communiquer la façon dont l'approche fondée sur des preuves a été utilisée de manière fiable, consistante et transparente.

B.5 FACTEURS PARTICULIERS AFFECTANT LES EXIGENCES D'INFORMATION ET LES STRATEGIES D'ESSAI

B.5.1 Adaptations selon l'annexe XI

Tel que noté dans la [section B.2.2](#), des adaptations des exigences standard en matière d'information découlant de REACH sont possibles dans certaines conditions; outre les considérations spécifiques aux points critiques énoncées dans la colonne 2 des annexes VII à X, l'annexe XI définit trois domaines d'adaptation:

1. Les essais n'apparaissent pas comme nécessaires du point de vue scientifique

Les données existantes, les approches des éléments de preuve, les méthodes ne faisant pas appel à des essais et les méthodes *in vitro* peuvent fournir des informations qui peuvent être jugées valables, fiables, pertinentes et adéquates aux fins prévues (classification et étiquetage, évaluation des propriétés PBT, et/ou évaluation des risques). Des informations plus détaillées sont données dans la section R.5.2.1.

2. Les essais sont techniquement impossibles

L'annexe XI, section 2 de REACH indique que les essais relatifs à un effet spécifique peuvent être omis s'il est techniquement impossible de réaliser l'étude en raison des propriétés de la substance:

- Des essais peuvent être omis sur la base des propriétés physico-chimiques d'une substance, telles qu'une faible solubilité dans l'eau, une faible pression de vapeur, une faible réactivité etc., qui excluent l'application de certaines méthodes d'essai.
- L'administration de doses précises et régulières d'une substance peut être impossible à cause de ses propriétés physico-chimiques par exemple, des essais de toxicité pour les poissons et des essais de toxicité dans des cultures cellulaires immergées par des composés insolubles dans l'eau.

Des informations plus détaillées sur ces aspects sont données dans la section R.5.2.2.

3. Dispense ou essais tenant compte de l'exposition, spécifiquement adaptés à une substance

Dans certaines situations, le schéma d'exposition de la substance à enregistrer peut justifier l'adaptation de la stratégie d'essai conduisant à l'omission, le lancement, le remplacement ou la modification des études nécessaires au respect de REACH. Des informations et des orientations supplémentaires sur une dispense tenant compte de l'exposition et le lancement de besoins en informations figurent dans l'annexe VIII (sections 8.6 et 8.7), l'annexe IX, l'annexe X et l'annexe XI de REACH ainsi que dans les chapitres R.5.1 et R.7 du présent guide.

Toute adaptation doit être correctement justifiée et étayée sur la base d'une approche des éléments de preuve qualitative ou semi-quantitative (en vertu des options mentionnées dans la colonne 2), ou d'une évaluation quantitative de l'exposition conformément à l'annexe I, y compris l'élaboration de scénarios d'exposition (en vertu des options de l'annexe XI).

Partie B: Évaluation du danger

B.5.2 Autres facteurs ayant une influence sur les besoins en informations supplémentaires

Toxicocinétique

Les informations sur la toxicocinétique d'une substance peuvent identifier le type d'étude optimal et la conception, y compris l'établissement des doses, ou même rendre inutiles des essais supplémentaires. Des informations supplémentaires sur la toxicocinétique figurent dans la section R.7.12.

Substances exigeant des considérations spéciales pendant l'essai

Les informations et les méthodes appropriées utilisées pour les substances désignées comme *substances non standard*, *substances complexes* ou *substances de composition inconnue ou variable*, *produits de réaction complexes* ou *matières biologiques*, (substances UVCB) doivent être évaluées au cas par cas. Des informations supplémentaires sur ces considérations sont données dans la section R.7.13.

B.6 INFORMATIONS SPECIFIQUES AUX CRITERES D'EFFETS (ENDPOINT)

Le chapitre R.7 contient des orientations spécifiques détaillées sur la collecte, l'évaluation et, le cas échéant, la production d'informations sur les propriétés physicochimiques et les différents critères d'effets (endpoint) relatifs à la santé humaine et à l'environnement pour aider les déclarants à fournir des informations adéquates et pertinentes pour l'enregistrement au titre de REACH.

Un élément essentiel de ces sections spécifiques aux critères d'effets (endpoint) est la stratégie d'analyses intégrées (ITS) qui donne des indications sur la façon de définir et de produire des informations pertinentes sur les substances afin de satisfaire aux exigences de REACH.

Le présent document fournit les principes de base des orientations données pour chacun des critères d'effets (endpoint) dans la section R qui doit être consultée pour des conseils et des informations plus détaillés. Il convient de prendre en compte les considérations générales suivantes concernant les informations spécifiques aux critères d'effets (endpoint):

- Les critères d'effets (endpoint) de l'évaluation des dangers sont reliés entre eux:

Les informations collectées pour un critère d'effet (endpoint) peuvent influencer l'évaluation des dangers/risques d'un autre critère d'effet (endpoint) et peuvent être utilisables dans plusieurs critères d'effets (endpoint).

- Les méthodes pour produire des informations supplémentaires doivent être fiables:

De nouveaux essais doivent être réalisés conformément aux méthodes d'essai spécifiées dans un règlement de la Commission ou par des méthodes reconnues par la Commission ou par l'Agence comme étant appropriées. Les nouveaux essais (éco)toxicologiques doivent être conformes aux BPL ou à d'autres normes comparables.

- Il convient de tenir compte des produits de dégradation et des métabolites:

Des études supplémentaires peuvent être requises pour les produits de dégradation et les métabolites si celles-ci s'avèrent pertinentes pour l'évaluation de la sécurité chimique, l'évaluation des propriétés PBT ou la classification et l'étiquetage.

- La voie d'exposition appropriée pour les essais de toxicité doit être sélectionnée:

Le choix de la voie d'exposition doit prendre en compte toutes les informations disponibles telles que les propriétés physicochimiques de la substance et la ou les voies d'exposition humaine pertinentes. Une extrapolation de voie à voie peut être possible au cas par cas.

Pour chaque critère d'effet (endpoint) pour lequel des informations sont disponibles ou exigées, un résumé d'étude consistant doit être élaboré dans IUCLID 5. Si plusieurs études sur le même critère d'effet (endpoint) sont disponibles (par exemple, plusieurs essais ou à la fois des données tirées d'essais et des données non tirées d'essais), l'étude clé doit être identifiée. En règle générale, l'étude clé est l'étude suscitant la plus forte préoccupation, sauf si l'on peut justifier que cette étude n'est pas valable ou adéquate. Dans ce cas, un résumé d'étude consistant doit être élaboré également pour l'étude qui suscite une préoccupation plus forte que l'étude clé même si elle n'est pas utilisée pour l'évaluation des dangers.

B.6.1 Propriétés physicochimiques

Le dossier d'enregistrement de la substance comprend des données sur la plupart des propriétés physicochimiques générales déjà à un niveau de quantité inférieur (des liens vers les sections pertinentes du chapitre R.7 sont fournis dans la liste):

Fabrication/importation en quantités égales ou supérieures à 1 tonne par an

Partie B: Évaluation du danger

- État de la substance à 20 °C et 101,3 kPa
- Point de fusion/congélation (section R.7.1.2)
- Point d'ébullition (section R.7.1.3)
- Densité relative (section R.7.1.4)
- Pression de vapeur (section R.7.1.5)
- Tension superficielle (section R.7.1.6)
- Solubilité dans l'eau (section R.7.1.7)
- Coefficient de partage n-octanol/eau (section R.7.1.8)
- Point d'éclair (section R.7.1.9)
- Inflammabilité (section R.7.1.10)
- Propriétés explosives (section R.7.1.11)
- Température d'auto-inflammation (section R.7.1.12)
- Propriétés oxydantes (section R.7.1.13)
- Granulométrie (section R.7.1.14)

Fabrication/importation en quantités égales ou supérieures à 100 tonnes par an

- Stabilité dans les solvants organiques et identité des produits de dégradation à prendre en considération (exigées uniquement si la stabilité de la substance est considérée comme étant critique) (section R.7.1.16)
- Constante de dissociation (section R.7.1.17)
- Viscosité (section R.7.1.18)

Dans le rapport sur la sécurité chimique, les effets potentiels sur la santé humaine devront être évalués pour au moins trois propriétés physicochimiques: l'explosibilité, l'inflammabilité et le potentiel d'oxydation. L'évaluation des effets potentiels résultant de la capacité des produits chimiques à provoquer des accidents, en particulier des incendies, des explosions ou d'autres réactions chimiques dangereuses couvre:

- les dangers résultant de la nature physicochimique des agents chimiques,
- les facteurs de risque identifiés pour leur stockage, leur transport et leur utilisation, et
- la sévérité estimée s'il y a lieu.

L'évaluation des dangers découlant des propriétés physicochimiques a pour objet de déterminer la classification et l'étiquetage d'une substance conformément au règlement CLP. Si les données sont insuffisantes pour décider si une substance doit être classée pour un critère d'effet (endpoint) particulier, le déclarant indique et justifie la mesure ou la décision qu'il a prise à la suite de cette situation.

Des informations supplémentaires sur l'évaluation spécifique des dangers physicochimiques sont données dans le chapitre R.9.

B.6.1.1 Inflammabilité

L'inflammabilité d'une substance est une considération de sécurité importante. Des précautions particulières doivent être prises lors de la manipulation, l'utilisation et le stockage des substances inflammables pour éviter des incendies ou des explosions. L'inflammabilité est généralement considérée comme la facilité avec laquelle une substance peut brûler ou prendre feu. Une substance peut rarement être spontanément inflammable (pyrophorique) ou s'enflammer au contact de l'eau.

Partie B: Évaluation du danger

D'après les informations collectées, une distinction peut être faite entre la classification et l'étiquetage des substances inflammables et ses sources potentielles d'inflammation (par exemple, contact avec l'eau, étincelles électrostatiques, soudage/brasage) qui peuvent - par leur combinaison - engendrer des effets graves pour la santé humaine.

La classe de danger respective déterminera les moyens techniques à mettre en œuvre pour éviter des événements dangereux qui, en combinaison avec d'autres critères d'effets (endpoint) comme i) les limites d'explosivité, ii) les points d'éclair (applicables uniquement aux liquides) ou iii) la température d'auto-inflammation, peuvent conduire à des restrictions claires des conditions d'utilisation.

Gaz: Un gaz inflammable est un gaz ou un mélange de gaz ayant un domaine d'inflammabilité en mélange avec l'air à 20 °C et à une pression normale de 101,3 kPa. La limite d'explosivité inférieure (LEI) et la limite d'explosivité supérieure (LES) doivent être déterminées et étayées dans le CSR ou une indication que le gaz n'est pas inflammable doit être donnée. La LEI et la LES sont généralement exprimées en pourcentage en volume de gaz dans l'air.

Liquides: Le point d'éclair est une mesure clé de l'inflammabilité d'un liquide. Il permet de mesurer la température la plus faible à laquelle le mélange vapeur/air au-dessus du liquide peut être enflammé. Il donne des indications sur la facilité avec laquelle la combustion de cette substance peut être initiée.

Matières solides: Une matière solide inflammable est une substance ou un mélange solide qui est facilement inflammable. L'extinction d'un feu est particulièrement difficile dans une poudre métallique. Il est utile de connaître toutes les propriétés explosives avant de procéder aux essais. Le taux de combustion le plus élevé doit être enregistré, conjointement avec la pureté, l'état physique et la teneur en humidité de la substance d'essai.

B.6.1.2 Explosibilité

L'explosibilité est définie comme étant la tendance d'une substance à faire l'objet d'une décomposition violente et rapide, dans des conditions appropriées, pour produire de la chaleur et/ou un gaz. Le fait qu'une substance ayant des propriétés explosives peut exploser ou non dépend d'un certain nombre de facteurs. Pour supprimer ces variables, des essais standard avec des paramètres fixés ont été mis au point.

Pour la majorité des substances, l'explosibilité n'est pas une préoccupation et les essais peuvent être omis sur la base d'une considération de la structure. Il n'est pas nécessaire de réaliser un essai de sensibilité à la friction pour les gaz et les liquides.

Les procédures de dépistage décrites dans la section R.7.1.11 représentent une stratégie d'essai pour les propriétés explosives.

La Commission européenne a publié un guide des bonnes pratiques pour l'évaluation et la prévention de la formation d'atmosphères explosibles sur le lieu de travail, en évitant toute inflammation des atmosphères explosibles et en maîtrisant les effets d'une explosion². D'autres obligations relatives à l'évaluation et à l'utilisation en toute sécurité des substances explosibles sont exposées dans la directive 96/82/CE concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses (voir la section R.9.1).

² **Communication de la Commission relative au Guide de bonne pratique à caractère non contraignant pour la mise en œuvre de la Directive 1999/92/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les prescriptions minimales visant à améliorer la protection en matière de sécurité et de santé des travailleurs susceptibles d'être exposés au risque d'atmosphères explosibles, disponible à l'adresse suivante: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0515:FIN:FR:PDF>**

Des informations supplémentaires figurent dans http://ec.europa.eu/employment_social/emplweb/publications/publication_en.cfm?id=56

Partie B: Évaluation du danger

B.6.1.3 Propriétés oxydantes

Les substances ayant des propriétés oxydantes peuvent donner lieu à une réaction fortement exothermique au contact d'autres substances, en particulier avec des substances inflammables (voir ci-dessus et la section R.7.1.10). Elles peuvent avoir des effets irritants pour la peau, les yeux et les voies respiratoires car elles peuvent réagir avec les tissus humains aux températures élevées détruisant ainsi le matériel biologique.

Pour la majorité des substances, les propriétés oxydantes ne sont pas une préoccupation et les essais peuvent être omis sur la base d'une considération de la structure. Pour les matières solides, il n'y a pas lieu d'effectuer des essais sur les substances explosibles ou fortement inflammables. Les peroxydes organiques forment une classe distincte de substances qui sont toujours oxydantes.

Des orientations sur la collecte et l'évaluation des informations disponibles figurent dans la section R.7.1.13. Les procédures de dépistage décrites représentent une stratégie d'analyses intégrées pour les propriétés oxydantes. Si ces procédures sont correctement appliquées, seules les substances suspectées de donner un résultat positif à l'un des essais sur les propriétés oxydantes devront être soumises à des essais.

Les substances ayant des propriétés oxydantes ne sont pas toutes effectivement dangereuses; certaines ne sont que légèrement oxydantes et présentent très peu de danger. Pour distinguer celles qui sont dangereuses, les propriétés oxydantes d'une substance sont comparées à celles de substances de référence standard.

B.6.1.4 Autres propriétés physicochimiques

Un certain nombre d'autres propriétés physicochimiques sont également importantes lors de l'évaluation de la sécurité chimique.

Le point d'ébullition est l'une des propriétés les plus utiles pour la caractérisation des composés organiques. Outre l'indication de l'état physique (liquide ou gaz) d'une substance à température ambiante, le point d'ébullition sert d'indicateur de volatilité même pour les profanes, les points d'ébullition les plus élevés indiquant une volatilité plus faible. Le point d'ébullition est une contribution clé dans les équations qui fournissent des estimations de la pression de vapeur d'une substance chimique en fonction de la température.

La valeur du point d'ébullition est également utile pour l'identification des substances pures et avec le point de fusion et l'indice de réfraction, constitue un critère de pureté. Les résultats obtenus pour les mélanges ou les échantillons impurs doivent être interprétés avec prudence. Le point d'ébullition est l'un des critères utilisés pour attribuer à une substance une catégorie d'inflammabilité appropriée (voir ci-dessus).

La pression de vapeur est un paramètre essentiel pour la détermination du devenir et du comportement d'une substance et de l'exposition ultérieure des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement. La pression de vapeur d'une substance chimique offre des informations considérables sur le transport et le partage d'une substance chimique dans l'environnement et dans les applications commerciales. La volatilité d'une substance chimique pure dépend de la pression de vapeur, et la volatilisation de l'eau dépend de la pression de vapeur et de la solubilité dans l'eau. La forme sous laquelle une substance chimique sera trouvée dans l'atmosphère dépend de la pression de vapeur. Les conditions à la surface de l'eau et la vitesse du vent auront un effet significatif sur l'évaporation des substances chimiques.

Des données relatives à la pression de vapeur sont requises comme condition préalable pour les études sur les animaux et les études environnementales. Elles donnent une indication précisant si une substance peut être inhalée sous forme de vapeur et si des conditions occlusives sont nécessaires pour les études par voie cutanée (pour limiter l'évaporation de la peau).

Partie B: Évaluation du danger

La solubilité dans l'eau est un paramètre significatif, en particulier pour les évaluations environnementales, étant donné que la mobilité d'une substance d'essai est largement déterminée par sa solubilité dans l'eau. De plus, la solubilité dans l'eau peut affecter l'adsorption et la désorption sur les sols ainsi que la volatilité à partir des systèmes aquatiques. La connaissance de la solubilité dans l'eau est une condition préalable pour fixer les conditions d'essai, par exemple, de la toxicité pour le milieu aquatique, la bioaccumulation.

La détermination de la solubilité dans l'eau n'est pas exigée si la substance est hydrolytiquement instable à pH 4, 7 ou 9 avec une demi-vie inférieure à 12 heures, facilement oxydable dans l'eau, ou inflammable au contact de l'eau. La solubilité dans l'eau, la stabilité hydrolytique et la constante de dissociation acide sont reliées entre elles, et il n'est pas possible de mesurer l'une d'elles sans connaître les deux autres.

Le coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) est l'un des paramètres physicochimiques essentiels, et il est utilisé dans de nombreux modèles et algorithmes d'estimation du partage dans l'environnement, de l'absorption, de la biodisponibilité, de la bioconcentration, de la bioaccumulation et également de la toxicité et de l'écotoxicité pour l'espèce humaine. En tant que tel, K_{ow} est un paramètre critique pour l'évaluation de la sécurité chimique (CSA), la classification et l'étiquetage, et l'évaluation des propriétés PBT et doit être déterminé avec la meilleure précision possible. K_{ow} ne doit pas être déterminé si la substance est purement inorganique.

Le coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) est défini comme étant le rapport des concentrations à l'équilibre d'une substance dissoute dans un système biphasique constitué de deux solvants quasiment non miscibles, le n-octanol et l'eau (section R.7.1.8). K_{ow} dépend modérément de la température et est mesuré généralement à 25 °C. Il peut être déterminé soit par une méthode d'estimation appropriée basée sur la structure de la molécule ou par un essai en laboratoire. Dans la littérature et les bases de données chimiques en ligne, des valeurs prévisibles et mesurées de K_{ow} peuvent être trouvées pour une large gamme de substances organiques. Les valeurs de K_{ow} de grande qualité dérivées expérimentalement ou ayant fait l'objet d'un examen par les pairs désignées comme «valeurs recommandées» sont privilégiées par rapport à d'autres déterminations de K_{ow} .

B.6.2 Critères d'effets (endpoints) relatifs à la santé humaine

Il convient de tenir compte de certains principes généraux, pertinents pour les exigences d'information et l'évaluation des dangers, pour la plupart des critères d'effet (endpoints):

- Lorsque des stratégies d'information spécifiques aux critères d'effet (endpoints) sont suivies, les informations doivent être suffisantes pour décider d'une classification en fonction des dangers et pour fournir les données nécessaires à l'évaluation des dangers et à l'établissement d'une DNEL.
- Conformément à l'annexe VI de REACH, le déclarant doit collecter toutes les données d'essai disponibles sur la substance à enregistrer ainsi que toutes autres informations disponibles et pertinentes sur la substance, qu'un essai pour un effet donné soit requis ou non pour le niveau spécifique de quantité.
- Lorsque des lacunes en termes d'informations doivent être comblées, il y a lieu de produire de nouvelles données (annexes VII et VIII de REACH) ou de proposer une stratégie d'essai (annexes IX et X de REACH), selon les quantités. De nouveaux essais sur des vertébrés ne sont réalisés ou proposés qu'en dernière extrémité, si toutes les autres sources de données ont été épuisées.
- Des informations toxicologiques peuvent être obtenues à partir de bases de données et de publications telles que des livres, des journaux scientifiques, des documents relatifs aux critères, des monographies et autres publications. Les données publiées sur des analogues structuraux et les propriétés physicochimiques peuvent également être pertinentes.

Partie B: Évaluation du danger

- En principe, trois types d'*adaptations* des essais sont possibles du fait de considérations sur l'exposition: une dérogation fondée sur l'exposition d'une étude, un lancement fondé sur l'exposition d'autres études, ou le choix de la voie d'exposition appropriée. Ces adaptations ne sont pas pertinentes pour tous les critères d'effet (endpoints) (voir le chapitre R.5).
- Dans l'approche des catégories, il n'est pas nécessaire de soumettre chaque substance à un essai pour chaque critères d'effet (endpoints). Toutefois, les informations finalement compilées pour la catégorie doivent se révéler adéquates pour appuyer une évaluation des dangers, une évaluation des risques et une classification de la catégorie et de ses membres. L'ensemble des données finales doit permettre à quiconque d'évaluer les critères d'effet (endpoints) n'ayant pas fait l'objet d'essais, idéalement par interpolation entre et parmi les membres de la catégorie.
- Le respect des lignes directrices pertinentes et des BPL garantit la fiabilité des données (se référer à l'évaluation des données dans le chapitre R.4).
- Un accroissement dose-dépendant de l'effet est l'un des critères d'évaluation des résultats d'essai positifs. Dans certains cas, des effets tels qu'une saturation de la bioactivation peuvent conduire à une réponse constante à des niveaux d'exposition plus élevés.
- L'établissement des DNEL est exigé pour l'évaluation de la sécurité chimique (CSA) des substances fabriquées/importées/utilisées en quantités égales ou supérieures à 10 t/an, mais pas pour les substances en quantités comprises entre 1 et 10 t/an.
- Si des données sont disponibles pour plusieurs espèces, l'espèce la plus sensible doit être choisie aux fins de l'évaluation de la sécurité chimique, à condition qu'elle soit la plus pertinente pour les êtres humains.

Les chapitres ci-dessous résument les exigences d'information spécifiques aux critères d'effet (endpoints) et les orientations pour l'évaluation des dangers.

B.6.2.1 Orientations sur la toxicocinétique

Bien que REACH ne requiert pas spécifiquement de produire des informations sur la toxicocinétique, il requiert que toutes les informations disponibles pertinentes soient utilisées pour évaluer le comportement toxicocinétique d'une substance, et que l'évaluation des dangers pour la santé humaine tienne compte du profil toxicocinétique de la substance. Le profil toxicocinétique d'une substance décrit l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la substance.

La connaissance du comportement toxicocinétique d'une substance dérivée de données disponibles peut éventuellement rendre inutiles des essais supplémentaires en termes de prévisibilité d'autres propriétés. Les études toxicocinétiques peuvent fournir des informations utiles et importantes, par exemple sur la biodisponibilité d'une substance, la (non) linéarité et la saturation de l'absorption, les voies métaboliques ou d'excrétion, l'accumulation de composés parents ou de métabolites dans les tissus, la bioactivation potentielle d'une substance et son mode d'action toxicologique. Il est important de garder ceci à l'esprit ainsi que d'autres facteurs similaires durant l'interprétation des données, lors de l'élaboration des catégories, pour des extrapolations entre espèces et entre voies d'exposition et lors de l'optimisation de la conception des essais, par exemple lors du choix des doses appropriées pour les études *in vivo*. Une modélisation toxicocinétique (empirique ou à base physiologique) peut permettre d'estimer la toxicocinétique d'une substance de façon plus rapide et moins onéreuse que les études classiques *in vitro* et *in vivo* et réduire en outre l'utilisation d'animaux d'expérience. Des informations plus complètes sur les données toxicocinétiques et leur application sont données dans la section R.7.12.

Les annexes de la section R.7.12 répertorient des exemples et des informations pertinentes pour la toxicocinétique, notamment de nombreux paramètres physiologiques utiles pour les espèces de laboratoire courantes et les êtres humains (annexe R.7.12-1), l'utilisation future de méthodes *in silico* (informatiques) et/ou *in vitro* (annexe R.7.12-2), un exemple d'élaboration d'un facteur

Partie B: Évaluation du danger

d'évaluation en utilisant la modélisation PBK (annexe R.7.12-3) et des calculs du pourcentage d'absorption cutanée basés sur des études *in vivo* sur des rats combinées à des données *in vitro* et une proposition d'approche par étapes pour l'évaluation des risques (annexe R.7.12-4).

B.6.2.2 Irritation et corrosion

L'irritation et la corrosion font référence à des effets locaux sur la peau, les yeux ou au niveau des voies respiratoires. La corrosivité provoque des lésions irréversibles des tissus tandis que l'irritation cutanée, l'irritation oculaire et l'irritation des voies respiratoires sont considérées comme étant réversibles et généralement moins graves.

Les exigences d'information sur l'irritation/la corrosion sont déjà définies pour la fourchette de quantité la plus basse (1 à 10 t/an). En premier lieu, toutes les données disponibles sur les êtres humains et les animaux, la classification actuelle, le pH de la substance et les études existantes de toxicité aiguë par voie cutanée doivent être évalués. Les substances fortement acides ou alcalines ainsi que les oxydants forts sont connus pour être irritants ou corrosifs, en fonction de leur concentration. Lorsqu'il n'est pas possible de tirer une conclusion sur l'irritation et la corrosion à partir des données disponibles pour les substances appartenant à la fourchette allant de 1 à 10 t/an, des essais *in vitro* doivent être effectués. Pour la fourchette de quantité suivante (10 à 100 t/an), des études *in vivo* d'irritation cutanée et d'irritation oculaire sont l'exigence standard en matière d'information. Toutefois, des règles spécifiques d'adaptation énoncées dans la colonne 2 de l'annexe pertinente (VIII) et des règles générales d'adaptation (annexe XI) doivent être prises en compte avant que des essais *in vivo* soient proposés. Il n'existe actuellement aucun essai validé pour l'irritation des voies respiratoires. Il convient de ne pas soumettre les substances qui sont corrosives pour la peau *in vivo* à des essais oculaires. Pour une stratégie et des exigences d'information détaillées, voir la section R.7.2.6.

Dans certains cas, des données pertinentes sont tirées d'études de cas et de rapports sur les conditions de travail. Les orientations générales sur l'évaluation de la qualité des données doivent être appliquées, lors de l'évaluation des données humaines (voir le chapitre R.4). Les résultats des essais cutanés et oculaires *in vivo* sont pertinents, parce que les mécanismes de ces effets locaux sont considérés comme étant identiques chez les animaux et les êtres humains. Des différences entre espèces ont été observées dans le mécanisme d'irritation des voies respiratoires. Une substance chimique connue ou prédite pour être corrosive pour la peau est automatiquement considérée comme étant très irritante pour les yeux. Des données provenant des QSAR ou de l'approche des références croisées/catégories peuvent être utilisées conformément aux principes définis à l'annexe XI.

Des données humaines sur l'irritation cutanée et l'irritation des voies respiratoires peuvent être disponibles, et constituent la base de la fixation des limites d'exposition professionnelle (LEP) dans un certain nombre de cas. Dans le cas où une substance répond aux critères de classification pertinents, il n'est généralement pas nécessaire de réaliser des essais supplémentaires. Des informations détaillées sur l'évaluation et les stratégies d'analyses intégrées (ITS) sont données dans la section R.7.2

Les informations sur la concentration exacte qui provoque l'irritation ou la corrosion ne sont pas toujours disponibles. Lorsque ces informations sont manquantes, une approche qualitative doit être adoptée, dans le cas où une réponse «oui/non» est obtenue à partir des essais, et les mesures de gestion de risques sont éventuellement dictées par la gravité de l'effet (voir la partie E). Pour les substances corrosives, des mesures strictes doivent être prises pour empêcher tout contact. Parfois, lorsque les signes cliniques d'irritation ou de corrosion ont été enregistrés dans l'étude de toxicité par voie cutanée/inhalation par administration répétée, une DNEL peut être obtenue et utilisée pour la caractérisation des risques (voir l'annexe 9 de la section R.8).

Partie B: Évaluation du danger

B.6.2.3 Sensibilisation cutanée et sensibilisation respiratoire

La sensibilisation cutanée est causée par des agents qui peuvent stimuler le système immunitaire, ce qui entraîne une réponse allergique. Suite à des expositions ultérieures de la peau, un eczéma de contact allergique ou une dermatite atopique peuvent être provoqués. Après une exposition par inhalation, des effets nocifs pour la santé comprennent l'asthme ou l'alvéolite allergique extrinsèque. Une hypersensibilité respiratoire peut être provoquée par des mécanismes immunologiques ou non immunologiques.

Une exigence d'information sur la sensibilisation cutanée (généralement un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques de Murins, ELGL), est défini pour la fourchette de quantité allant de 1 à 10 t/an. Il y a lieu d'éviter les essais *in vivo* qui utilisent des substances corrosives à une concentration/dose qui entraîne la corrosivité. Les données disponibles, lorsqu'elles sont suffisantes pour la classification et le pH de la substance, doivent être prises en compte avant de procéder à des essais *in vivo*. Pour la sensibilisation respiratoire, il n'existe aucune exigence standard en matière d'information. Dans certains cas, les données humaines disponibles peuvent être suffisantes pour l'évaluation des dangers.

La preuve d'une toxicité locale, d'une inflammation de la peau et les informations disponibles sur l'irritation cutanée doivent être prises en compte lors de l'évaluation des résultats de l'ELGL. L'ELGL a été démontré comme présentant une relativement bonne corrélation avec les données humaines sur la sensibilisation cutanée et peut par conséquent être utilisé pour l'évaluation des dangers.

Les données humaines, par exemple, les études cliniques diagnostiques, la surveillance médicale des travailleurs et les études de cas (dans la littérature médicale) peuvent être utilisées lors de l'évaluation de la sensibilisation potentielle des substances. Lorsqu'elles sont fiables et pertinentes, les données humaines seront normalement préférables aux données animales. Cependant, un manque de résultats positifs chez les êtres humains ne prévaut pas nécessairement sur des données animales de bonne qualité.

Une analyse avec des modèles (Q)SAR peut être utile, étant donné qu'elle peut être basée sur le fait que le potentiel de sensibilisation cutanée d'une substance chimique est lié à sa capacité de réagir avec les protéines de la peau pour former des conjugués liés par liaison covalentes et à la reconnaissance de ceux-ci par le système immunitaire. Dans la plupart des cas, cela est dû à la réactivité électrophile de la substance. Les modèles QSAR pour la sensibilisation respiratoire ne sont pas encore disponibles.

Il n'existe pas d'essai *in vitro* officiellement adoptés pour la sensibilisation cutanée ou la sensibilisation respiratoire. Des informations détaillées sur l'évaluation et les ITS sont données dans la section R.7.3.

Pour les sensibilisants cutanés, la première approche doit être la caractérisation qualitative des risques basée sur la catégorisation de leur puissance (sensibilisants forts/extrêmement forts et modérés) et la définition des mesures de gestion des risques (RMM) telles que décrites dans la partie E. Les DNEL doivent être définies (si possible) pour juger de la probabilité restante/résiduelle de risques après la mise en œuvre des RMM. L'établissement d'une DNEL peut être basé sur les données provenant de l'étude ELGL et/ou sur les éléments de preuve utilisant les données de l'ELGL et des données humaines historiques.

B.6.2.4 Toxicité aiguë

Une toxicité aiguë désigne des effets nocifs, résultant d'une exposition unique ou de courte durée. Les mécanismes pertinents et les symptômes varient. Des modifications pathologiques des organes et des tissus, qui peuvent conduire à la mort, sont souvent observées. Plusieurs effets systémiques peuvent provoquer une toxicité aiguë, une cytotoxicité basale et une cytotoxicité sélective qui constituent des exemples des mécanismes sous-jacents. Les substances corrosives

Partie B: Évaluation du danger

provoquent une toxicité aiguë; la corrosivité étant locale, elle est traitée dans le chapitre relatif à l'irritation/la corrosion.

Les exigences d'information sur la toxicité aiguë par voie orale sont définies pour la fourchette de quantité allant de 1 à 10 t/an. Il est nécessaire de réaliser un essai de toxicité aiguë sur les substances corrosives et celles qui ont déjà été soumises à des essais de toxicité par inhalation. Pour la fourchette de quantité suivante (10 à 100 t/an), l'exigence standard en matière d'information couvre également les essais de toxicité cutanée et par inhalation. L'exigence est adaptée en fonction des propriétés physiques de la substance et de la voie probable d'exposition humaine.

Des données humaines sur la toxicité aiguë peuvent être disponibles par exemple, dans les centres d'information antipoison et des études de cas cliniques. Les cas d'exposition humaine sont le reflet d'expositions exceptionnelles, et doivent être soigneusement pris en compte lors de la sélection des RMM. Par comparaison avec d'autres points critiques, il existe relativement peu de modèles (Q)SAR capables de prédire la toxicité aiguë. Des données existantes pertinentes relatives à la toxicité aiguë pour les animaux peuvent être obtenues à partir de la littérature scientifique et de bases de données.

Alors qu'il n'existe actuellement aucun essai *in vitro* officiellement adopté, des essais de cytotoxicité sont en cours de validation, et offrent la possibilité de remplacer les essais de toxicité systémique aiguë par voie orale.

Avant la fin de l'évaluation de la toxicité aiguë, la nature et la réversibilité des effets toxiques doivent être pris en compte. Si aucun signe de toxicité aiguë n'a été observé dans l'essai limite (généralement 2000 mg/kg), la classification de la substance en ce qui concerne la toxicité aiguë n'est généralement pas requise. Pour des informations détaillées, voir la section R.7.4.

Les données relatives à la LD50 et à la LC50 peuvent constituer une base suffisante pour déterminer une DNEL. Dans certains cas, toutefois, l'approche qualitative est plus appropriée parce que les essais ne fournissent pas d'informations sur tous les aspects de la toxicité aiguë pour les êtres humains. Au delà de 10 t/an, l'établissement de la DNEL relative à la toxicité aiguë n'est pas nécessaire dans la plupart des cas, étant donné que la DNEL basée sur la toxicité par administration répétée s'avère normalement suffisante pour assurer qu'il n'y ait pas d'effets nocifs.

Lorsqu'un essai limite a été réalisé, et aucun effet nocif sur la santé n'a été observé, la dose limite peut être considérée comme le descripteur de dose dans la définition de la DNEL.

Dans certains cas rares, lorsque la dose pour laquelle une toxicité aiguë apparaît ne peut pas être définie, en raison des limitations des protocoles d'essai, une caractérisation qualitative des risques de toxicité aiguë doit être effectuée pour les substances présentant une toxicité aiguë/toxicité après une exposition unique très élevée (c'est-à-dire, les substances classées Acute Tox 1 et 2 ou STOT SE 1 conformément au règlement CLP). Des mesures de gestion des risques très strictes s'appliqueront pour ces substances (par exemple, systèmes fermés, etc.) afin d'en assurer la maîtrise (voir la partie E). Les mesures de gestion des risques doivent principalement assurer que des pics de concentration dépassant la DNEL à long terme ne se produiront pas. Il convient de noter que, généralement, les résultats des essais standards de toxicité aiguë permettent une caractérisation qualitative des risques.

Lorsqu'il existe une possibilité de pics élevés d'exposition (par exemple lors de l'échantillonnage ou lors de la connexion/déconnexion de l'appareillage) et si un danger de toxicité aiguë (conduisant à une classification et à un étiquetage) a été identifié, une DNEL pour les pics d'exposition (inférieurs à 15 minutes) doit être définie (voir la section R.8, annexe 8).

B.6.2.5 Toxicité par administration répétée

La toxicité par administration répétée fait référence aux effets toxiques généraux qui se produisent après administration d'une dose quotidienne d'une substance pendant 28 ou 90 jours, ou la majeure partie de la durée de vie, en cas d'exposition chronique. Les effets examinés dans ces

Partie B: Évaluation du danger

études peuvent comprendre des modifications de la morphologie, de la physiologie, de la croissance ou du temps de vie, de la chimie ou du comportement clinique.

Pour la fourchette de quantité allant de 10 à 100 t/an, les exigences standard en matière d'information pour une étude de 28 jours sont définies et une étude de 90 jours doit être effectuée pour le niveau de quantité suivant. La voie d'exposition la plus appropriée dans les essais est la voie probable d'exposition humaine.

Avant de procéder à des essais in vivo, par exemple, les propriétés physicochimiques de la substance, les données existantes d'essais sur des animaux, les données toxicocinétiques, les données relatives à la toxicité spécifique (par exemple, immunotoxicité, neurotoxicité), les données de corrosivité, les données d'exposition humaine et les QSAR doivent être pris en compte. Pour des détails concernant les ITS, voir la section R.7.5.6 et l'annexe VIII.

Conformément aux lignes directrices, le niveau le plus élevé de trois niveaux de dose doit être choisi dans le but d'induire une toxicité mais non la mort. Une série de doses décroissantes doit être sélectionnée en vue de mettre en évidence tout effet lié à la dose ainsi qu'une dose sans effet nocif observé (NOAEL) à la dose la plus faible.

Il convient de souligner que des études de toxicité pour la reproduction et le développement peuvent également fournir des informations sur les effets toxicologiques généraux résultant d'expositions répétées.

Les données sur les études de toxicité par administration répétée doivent permettre de définir la relation dose-réponse et le seuil d'incidence et peuvent, de plus, servir de base pour le CSA et la classification des substances. Lorsqu'elles sont fiables et pertinentes, les données épidémiologiques positives disponibles seraient préférables aux données animales. Aucune alternative in vitro disponible aux essais sur les animaux n'est approuvée pour la détection de la toxicité après exposition répétée. Les approches des QSAR ne sont actuellement pas bien validées pour la toxicité par administration répétée et aucune recommandation concrète ne peut être faite concernant leur utilisation dans une stratégie d'essai dans ce domaine. Pour des détails complémentaires, voir la section R.7.5.

En général, une NOAEL ou une LOAEL peut être obtenue à partir des études de toxicité par administration répétée. Des facteurs d'évaluation intra et inter espèces sont au moins normalement appliqués (voir la section B.7.1). Au cas où aucun effet nocif n'est observé dans un essai limite (jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel), la toxicité par administration répétée de la substance ne doit généralement pas être évaluée.

B.6.2.6 Toxicité pour la reproduction et le développement

La toxicité pour la reproduction désigne des effets tels qu'une réduction de la fécondité, des effets sur les gonades et une perturbation de la spermatogénèse, et comprend également la toxicité pour le développement. Les effets sur le développement se réfèrent, par exemple, à un retard de croissance et de développement, des malformations et des troubles fonctionnels chez les descendants.

Les exigences d'information sont définies dans un premier temps pour la fourchette de quantité allant de 10 à 100 t/an, pour laquelle un dépistage de la toxicité pour la reproduction/le développement est exigé. Pour la fourchette allant de 100 à 1000 t/an, une étude de toxicité pour le développement prénatal doit être effectuée. Une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations est exigée, si l'étude de 28 jours ou de 90 jours indique des effets nocifs sur les organes reproducteurs ou les tissus.

Une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations est l'exigence standard en matière d'information pour les quantités supérieures à 1000 t/an. Des essais ne sont pas requis pour les substances cancérigènes et mutagènes sur les cellules germinales, pour lesquelles les risques sont maîtrisés, toutes fourchettes de quantité confondues. Les facteurs qui peuvent influencer les exigences en matière d'essais sont les QSAR, les propriétés mutagènes et cancérigènes, les

Partie B: Évaluation du danger

données disponibles provenant d'êtres humains exposés à la substance et des préoccupations relatives à la perturbation endocrinienne.

Des études épidémiologiques, réalisées sur la population ou sur des cohortes professionnelles, peuvent fournir des informations sur la toxicité pour la reproduction. Bien qu'elles ne soient pas directement destinées à examiner la toxicité pour la reproduction, des études de toxicité par administration répétée peuvent révéler des effets sur les organes reproducteurs chez les animaux d'essai. L'objectif de l'évaluation est d'établir une distinction entre un *effet spécifique* sur la reproduction et un effet nocif pour la reproduction qui est une conséquence non spécifique de la *toxicité générale*, bien que, dans de nombreux cas, les données ne permettront pas de faire une distinction définitive.

Les QSAR offrent des approches d'évaluation de la toxicité pour la reproduction par exemple au cas où la toxicité potentielle peut être déduite par extrapolation ou interpolation à partir d'une série d'homologues ou d'une catégorie. Il n'existe actuellement pas d'orientations officiellement adoptées pour les essais in vitro qui soient pertinentes pour la toxicité pour la reproduction. Trois essais ont récemment été déclarés comme étant scientifiquement validés par le Centre européen pour la validation des méthodes alternatives et les résultats positifs de ces essais peuvent être utiles. Pour des informations supplémentaires voir la section R.7.6.

Lorsque les données disponibles le permettent, la DNEL pour les effets sur la fertilité (DNEL_{fertilité}) ainsi que celle pour la toxicité pour le développement (DNEL_{développement}) doivent être établies. On considère généralement que la toxicité pour la reproduction a un mécanisme de seuil de dose sous-jacent et une NOAEL ou une LOAEL doit normalement être fournie par les données d'essais.

B.6.2.7 Mutagénicité

Les risques causés par les substances mutagènes doivent être maîtrisés afin d'empêcher des défauts/altérations génétiques. Ces altérations peuvent conduire à un cancer lorsqu'elles ont lieu dans les cellules somatiques ou elles peuvent provoquer des altérations génétiques héréditaires si elles ont lieu dans les cellules germinales.

Les exigences standard en matière d'information sur la mutagénicité s'appliquent déjà pour le niveau de quantité le plus bas (étude in vitro de mutations géniques sur des bactéries). Pour la fourchette de quantité supérieure, 10 à 100 t/an, des informations sur l'induction de mutations géniques et d'aberrations chromosomiques in vitro sont exigées. Dans le cas où un effet mutagène est observé dans les études in vitro, des informations provenant d'une étude de génotoxicité sur des cellules somatiques in vivo appropriée sont exigées. Des données basées sur les (Q)SAR ou des données tirées d'une approche de regroupement peuvent être disponibles. Les exigences d'information des annexes de REACH ne nécessitent pas d'obtenir ces types de données, mais elles sont éventuellement utiles dans l'analyse des éléments de preuve. Dans de nombreux cas, la précision des données QSAR sera suffisante pour aider, ou permettre de réaliser un essai ou de prendre une décision réglementaire, tandis que, dans d'autres cas, l'incertitude peut être inacceptable en raison des conséquences graves d'une erreur éventuelle. Des données humaines ne seraient disponibles qu'occasionnellement.

Lors de l'évaluation des données d'essais, l'activation métabolique et les propriétés physicochimiques de la substance d'essai doivent être prises en compte. Les données toxicocinétiques sont importantes pour déterminer si le composé d'essai atteint réellement l'organe cible. Généralement, une expérience in vivo et les données obtenues en utilisant des lignées cellulaires mammifères sont considérées comme présentant un plus grand intérêt. La pertinence du type d'indicateur des essais, tels que les essais de liaison à l'ADN et d'échange des chromatides-sœurs (SCE) est considérée comme étant moindre. Les substances qui sont mutagènes dans les cellules somatiques in vivo et qui peuvent atteindre les cellules germinales sont évaluées comme si elles pouvaient provoquer des altérations génétiques héréditaires et sont, par conséquent, classées comme mutagènes de catégorie 2. Pour des informations détaillées voir la section R.7.7.1.

Partie B: Évaluation du danger

Généralement, la DNEL ne peut pas être obtenue à partir des données disponibles. Une approche qualitative doit donc être envisagée lorsque des mesures strictes doivent être prises pour prévenir toute exposition humaine à une substance mutagène. L'évaluation qualitative et les catégories respectives de gestion des risques sont expliquées dans la partie E.

B.6.2.8 Cancérogénicité

Les substances cancérigènes peuvent augmenter l'incidence de tumeurs dans la population exposée. La cancérogénèse peut impliquer des mutations et des événements non génétiques. Alors que, dans de nombreux cas, le mécanisme sous-jacent est l'occurrence d'une altération génétique, il existe d'autres mécanismes non génotoxiques, tels qu'une prolifération cellulaire entretenue et une communication intercellulaire altérée. La cancérogénicité génotoxique diffère de nombreux autres types de toxicité dans le sens où l'effet est retardé. Dans le cas où des mécanismes génotoxiques sont impliqués, l'effet est considéré comme n'ayant pas de seuil d'incidence.

Les exigences standard en matière d'information sur la cancérogénicité sont définies uniquement pour le niveau de quantité le plus élevé (quantités supérieures à 1000 t/an). Toutefois, même pour ce niveau, la nécessité de réaliser un essai de cancérogénicité dépendra par exemple, du fait que la substance fasse l'objet d'une large utilisation dispersive ou que l'exposition soit fréquente/à long terme et du fait que la substance soit classée comme mutagène de catégorie 3 ou puisse provoquer l'hyperplasie et/ou des lésions préneoplasiques dans des études de toxicité par administration répétée.

Étant donné que les substances mutagènes de catégories 1A et 1B sont probablement cancérigènes et qu'en conséquence les risques sont supposés être gérés, il n'est normalement pas nécessaire de soumettre ces substances à des essais.

Une ITS pour la mutagénicité vise à fournir une «alerte précoce» sur le risque cancérigène. De nombreux éléments attestent d'une corrélation positive entre la mutagénicité des substances in vivo et leur cancérogénicité dans des études à long terme sur des animaux. Par ailleurs, l'hyperplasie et les lésions préneoplasiques observées dans les études de toxicité par administration répétée peuvent constituer des éléments de preuve du potentiel cancérigène.

Des données provenant des QSAR ou de l'approche des références croisées/catégories peuvent être disponibles ou peuvent éventuellement être obtenues. Ces types de données sont éventuellement utiles, parce que des alertes structurelles de cancérogénicité sont bien caractérisées et des sources d'information en accès libre (par exemple, des QSAR préétablis, voir la section R.7.7.8) sont disponibles sur certains groupes de substances.

Une approche des éléments de preuve (WoE) est importante lorsque le potentiel cancérigène est évalué.

Lorsqu'un ou des essais biologiques de cancérogénicité ou des données épidémiologiques humaines fiables sont disponibles, ceux-ci constituent des informations plus pertinentes dans l'évaluation. Toutefois le plus souvent, ces informations ne sont pas disponibles. Il est important que le mode d'action sous-jacent (avec seuil ou sans seuil) soit pris en compte dans l'évaluation, étant donné qu'il affecte la définition des DMEL et les mesures de gestion des risques.

À des fins réglementaires, il est généralement reconnu qu'une substance présentant des éléments de preuve suffisants sur la génotoxicité, doit être traitée comme si elle était cancérigène. Les substances présentant des éléments de preuve, mais qui sont insuffisants, sur la cancérogénicité doivent être évaluées au cas par cas. Les essais biologiques à court et moyen terme et les études sur des rongeurs transgéniques doivent être pris en compte lorsqu'ils sont disponibles et ils peuvent éventuellement être proposés en remplacement des essais biologiques sur des rongeurs conventionnels. L'évaluation de la cancérogénicité pour une fourchette inférieure à 1000 t/an est fondée par exemple, sur des données relatives à la mutagénicité, des études de toxicité par administration répétée et des approches des QSAR/catégories (voir la section R.7.7.8).

Partie B: Évaluation du danger

Pour une substance cancérigène sans seuil, ayant des données adéquates sur le cancer chez l'animal, l'approche de la dose dérivée avec effet minimum (DMEL) est adoptée. Celle-ci implique l'utilisation d'un facteur d'évaluation spécifique au critère d'effet (endpoint) élevé, c'est-à-dire 10 000 pour s'assurer que l'exposition présente un risque minimal. Le descripteur de dose spécifique BMDL10 est divisé par le facteur d'évaluation. Cette approche et d'autres approches «linéarisées» sont décrites dans la section R.8.5.2. Lorsqu'il est possible de définir une DMEL, une approche qualitative de l'évaluation doit être adoptée; le niveau le plus strict de mesures de gestion des risques est éventuellement nécessaire pour prendre en compte les risques provoqués par des substances cancérigènes (voir la partie E).

B.6.3 Points critiques environnementaux

B.6.3.1 Toxicité pour le milieu aquatique

La toxicité pour le milieu aquatique fait référence à la propriété intrinsèque d'une substance de provoquer des effets préjudiciables aux organismes aquatiques lors d'une exposition de courte durée et/ou de longue durée.

Une exposition à des substances via l'eau est généralement considérée comme étant une voie prédominante, mais les organismes aquatiques peuvent également être exposés par l'intermédiaire de leur nourriture (par exemple, à des substances lipophiles). Une distinction existe entre les effets à court terme (dits aigus) et les effets à long terme (chroniques).

Toxicité aiguë: toxicité pour les organismes aquatiques exposés à des substances pendant une durée allant de quelques heures à quelques jours (relativement courte par rapport à la durée du cycle de vie des organismes). Les effets sont normalement exprimés en concentration létale moyenne (LC₅₀) ou en concentration entraînant un effet (EC₅₀), qui est la concentration d'essai à laquelle 50 % des organismes sont affectés ou à laquelle un effet à 50 % est mesuré pour un critère d'effet (endpoint) spécifiquement défini (par exemple, les effets du taux de croissance des algues).

Toxicité chronique: toxicité pour les organismes aquatiques exposés à des substances pendant une période prolongée. La durée d'exposition (de l'essai d'exposition) est très variable en fonction des espèces utilisées, mais est en général relativement longue par rapport à la durée du cycle de vie de l'organisme. De tels effets chroniques comprennent généralement une gamme de points critiques tels que la survie, la croissance et la reproduction. La concentration la plus élevée soumise à essai à laquelle aucun effet n'est observé (concentration sans effet observé ou NOEC³) est le paramètre le plus fréquemment utilisé, qui peut souvent être remplacé par un EC₁₀ qui peut être estimé sur la base de la relation concentration-effet.

Des informations supplémentaires concernant les détails et l'établissement de telles valeurs figurent dans la section R.7.8.4.1.

Les informations minimum qui doivent être disponibles comprennent les données relatives à la toxicité à court terme sur des invertébrés et les données relatives à l'inhibition de croissance sur les plantes aquatiques pour la fourchette de quantité la plus basse (1 à 10 t/an) et les données relatives à la toxicité à court terme sur les poissons pour la fourchette de quantité suivante (10 à 100 t/an). Pour les fourchettes de quantité supérieures, les données sur les effets à long terme sur les invertébrés et les poissons doivent être prises en compte en fonction du résultat du CSA.

³ La définition scientifique formelle de la NOEC (Concentration sans effet observé) est «la concentration immédiatement inférieure à la Concentration minimale avec effet observé qui n'exerce pas d'effet statistiquement significatif par comparaison avec le témoin» (OCDE 211, 1998b).

Partie B: Évaluation du danger

Bien que la classification soit basée sur les informations disponibles, une comparaison complète avec les critères nécessiterait des informations sur la toxicité aiguë pour les poissons, la *Daphnia* et les algues. Une absence d'effets à long terme à une concentration de 1 mg/l peut être utilisée pour déclasser une substance. Des informations supplémentaires seront disponibles dans le Guide technique sur la classification et l'étiquetage.

Des indications supplémentaires sur la façon de procéder à l'évaluation des propriétés PBT figurent dans la partie C.

Toutes les données disponibles de toxicité pour le milieu aquatique doivent être évaluées dans l'évaluation des dangers et, le cas échéant, utilisées pour établir une concentration prédite sans effet (PNEC) globale pour le milieu aquatique. L'ensemble minimum de données requis comprend les données à court terme ou à long terme pour les trois niveaux trophiques. En fonction du résultat d'une caractérisation éventuelle des risques, des informations supplémentaires peuvent être utiles.

La section R.7.8.4.1 fournit des informations détaillées sur l'interprétation des données existantes, notamment des orientations sur l'utilisation de données non tirées d'essais et de données d'essais, les espèces recommandées, les points critiques pertinents et la fiabilité des données. Des informations sur le traitement des substances difficiles figurent également dans la section R.7.8.4. L'annexe R.7.8-1 fournit des informations supplémentaires sur les propriétés des substances, les systèmes d'essai et d'autres facteurs influençant l'évaluation des essais de toxicité pour le milieu aquatique.

La section R.7.8.5 fournit des orientations sur l'évaluation de la toxicité de la substance au cas où la quantité totale d'informations disponibles est appropriée pour des décisions réglementaires et au cas où il existe des lacunes de données qui doivent être comblées.

Dans la section R.7.8.5.4, des considérations spécifiques sont données sur la façon de tirer des conclusions générales pour les différents critères d'effets (endpoint) réglementaires concernant la toxicité pour le milieu aquatique, c'est-à-dire la classification et l'étiquetage, l'évaluation des propriétés PBT et le CSA. La section R.7.8.5.3 comprend une ITS pour la toxicité pour le milieu aquatique.

B.6.3.2 Toxicité pour les sédiments

Les sédiments peuvent agir comme un collecteur de substances chimiques par le biais de la sorption (liaison) de contaminants sur la matière particulaire, et comme source de substances chimiques aux distributeurs de particules par remise en suspension ou retour à la phase aqueuse par désorption. En raison de ce processus, les sédiments atténuent les effets de contamination des eaux de surface mais peuvent prolonger l'exposition au cours du temps et ainsi présenter un danger pour les communautés aquatiques (pélagiques et benthiques) qui n'est pas directement prévisible à partir des concentrations dans la colonne d'eau. Par conséquent, les substances qui sont potentiellement capables, dans une large mesure, de déposition ou de sorption sur des sédiments doivent être soumises à une évaluation de la toxicité pour les organismes vivant dans les sédiments (benthiques).

En raison de l'exposition généralement à long terme des organismes benthiques à des substances liées aux sédiments, les essais à long terme avec des critères d'effets (endpoints) sublétaux comme la reproduction, la croissance ou l'émergence sont les plus pertinents.

Pour la toxicité pour les organismes vivant dans les sédiments il n'existe pas d'exigences standard en matière de données pour les niveaux de production ou d'importation en quantités supérieures à 1000 t/an (annexes VII, VIII et IX). Cependant, la nécessité de données (d'essais) peut être engendrée pour des quantités inférieures à 1000 t/an de substances ayant un $\log K_{ow} > 3$ ou d'autres propriétés suggérant une probable adsorption sur les sédiments.

Pour les quantités ≥ 1000 t/an, des essais de toxicité à long terme sont proposés par le déclarant si les résultats du CSA font apparaître la nécessité d'approfondir l'examen des effets de la

Partie B: Évaluation du danger

substance et/ou des produits de dégradation sur les organismes vivant dans des sédiments. Le choix du ou des essais appropriés est fonction du résultat du CSA.

La section R.7.8.10.1 fournit des informations détaillées sur l'interprétation des données existantes, notamment des orientations sur l'utilisation de données non tirées d'essais et de données d'essais. Des informations concernant les organismes préférés, les critères d'effets (endpoints) pertinents, les voies d'exposition, la composition des sédiments, les méthodes d'enrichissement, la nourriture, la durée d'exposition, la qualité de l'eau, le système et la conception de l'essai sont également disponibles.

B.6.3.3 Toxicité pour les micro-organismes présents dans les installations de traitement des eaux usées

La toxicité pour les micro-organismes présents dans les installations de traitement des eaux usées (ITEU) doit être évaluée dans le but de protéger les fonctions de biodégradation et d'élimination des nutriments, et la performance du processus de manière générale, des ITEU municipales et industrielles.

Des informations sur l'inhibition respiratoire des boues activées sont exigées pour les quantités égales ou supérieures à 10 t/an. L'inhibition respiratoire n'est que l'un des nombreux effets possibles sur les microbes, mais elle constitue l'indicateur le plus largement accepté de l'activité combinée des micro-organismes des boues. Des informations sur l'inhibition de la nitrification doivent être obtenues s'il existe des indications que la substance peut être toxique pour les bactéries nitrifiantes.

La toxicité pour les micro-organismes présents dans les installations de traitement des eaux usées n'est pas utilisée pour la classification des dangers pour l'environnement et pour l'évaluation des propriétés PBT/vPvB. Les données ne seront appliquées que dans le CSA dans lequel une $PNEC_{\text{micro-organismes}}$ (appelée ici $PNEC_{\text{iteu}}$) doit être établie et utilisée comme mesure de la toxicité pour le calcul des risques pour les ITEU.

Les données d'inhibition microbienne dérivées expérimentalement seront utilisées principalement pour établir une $PNEC_{\text{iteu}}$, en l'absence de QSAR bien établie pour la toxicité pour les ITEU. Les données relatives à la toxicité microbienne disponibles doivent être évaluées et, le cas échéant, utilisées pour établir une concentration prédite sans effet ($PNEC_{\text{iteu}}$).

Le principal objectif d'une ITS pour déterminer la toxicité pour les ITEU est de garantir que toutes les informations disponibles pertinentes sur l'exposition et les effets peuvent être utilisées de manière intégrée avant que tout nouvel essai soit entrepris. L'ITS permet l'affinement des données de niveau de dépistage défavorable au moyen d'essais de niveau supérieur. Le schéma proposé peut être suivi pour les installations de traitement des eaux usées industrielles et/ou domestiques (c'est-à-dire municipales), tel qu'applicable à partir du schéma de rejet de produits chimiques.

B.6.3.4 Dégradation/biodégradation

La dégradation est la perte ou la transformation d'une substance chimique dans l'environnement, du fait de processus abiotiques ou biotiques. Une dégradation abiotique ou non biologique peut être générée par des processus physicochimiques tels que l'hydrolyse, l'oxydation et la photolyse. La biodégradation peut se produire en présence d'oxygène (biodégradation aérobie) ou en l'absence d'oxygène (biodégradation anaérobie). Il convient de déterminer si la substance évaluée peut être dégradée pour donner des produits de dégradation stables et/ou toxiques. Lorsqu'une telle dégradation peut se produire, l'évaluation doit tenir dûment compte des propriétés (y compris les effets toxiques et le potentiel de bioaccumulation) des produits qui peuvent éventuellement en résulter.

Les informations minimum qui doivent être disponibles déjà pour la fourchette allant de 1 à 10 t/an, sont les informations sur la biodégradabilité facile (des substances organiques). Pour la fourchette

Partie B: Évaluation du danger

de quantité suivante (10 à 100 t/an) des informations sur l'hydrolyse doivent également être disponibles. Pour des quantités supérieures, des informations supplémentaires sur la dégradation dans divers milieux environnementaux doivent être prises en compte en fonction du résultat du CSA.

Les informations sur la dégradabilité des produits chimiques peuvent être utilisées pour l'évaluation des dangers (par exemple, pour la classification et l'étiquetage), l'évaluation des risques (l'évaluation de la sécurité chimique) et l'évaluation de la persistance (l'évaluation des propriétés PBT/vPvB).

L'évaluation de la dégradation et de la persistance est normalement fondée sur les données obtenues dans des essais normalisés de biodégradabilité facile et d'hydrolyse. Des prévisions provenant de modèles QSAR pour la biodégradation peuvent également être prises en compte. Les résultats d'essais simulant la biodégradation dans l'eau, les sédiments aquatiques et le sol sont considérés comme étant des données de niveau supérieur qui peuvent également être utilisées à ces fins. D'autres types de données d'essais qui peuvent être pris en compte dans une évaluation d'un danger ou d'un risque potentiel pour l'environnement comprennent les données relatives à la simulation d'une installation de traitement des eaux usées (ITEU), la biodégradabilité intrinsèque, la biodégradabilité anaérobie, la biodégradabilité dans l'eau de mer et la transformation abiotique. Pour déterminer quelles données relatives à la dégradation sont requises (de niveau supérieur ou simulées), il convient de tenir compte du comportement de partage de la substance chimique et de son schéma de rejet ou d'émission (voir la section R.7.9).

B.6.3.5 Bioconcentration et bioaccumulation aquatique

La *Bioconcentration* est l'accumulation d'une substance dissoute dans l'eau par un organisme aquatique. Le *facteur de bioconcentration* (FBC [l/kg]) est le rapport entre la concentration d'une substance dans un organisme et la concentration dans l'eau une fois qu'un état stable a été atteint. Il peut être établi de deux façons, statique ou dynamique (section R.7.10.1.1). Le FBC statique et le FBC dynamique (cinétique) de validité équivalente sont interchangeables à des fins réglementaires

L'*accumulation* est un terme général désignant le résultat net de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) d'une substance dans un organisme. Ces processus sont discutés en détail dans le document d'orientation sur la toxicocinétique chez les mammifères (section R.7.12). La *bioaccumulation* fait référence à l'absorption à partir de toutes les sources environnementales y compris l'eau, la nourriture et les sédiments. Le *facteur de bioaccumulation* (FBA) peut être exprimé sous forme d'un rapport à l'état stable entre la concentration de la substance dans un organisme et la concentration dans l'eau ou les sédiments. Ces facteurs peuvent être utilisés pour estimer la concentration d'une substance chimique dans un organisme vivant dans une eau ou des sédiments contaminés.

La *bioamplification* fait référence à l'accumulation via la chaîne alimentaire. Elle peut être définie comme étant une augmentation de la concentration interne (normalisée en matières grasses) d'une substance dans des organismes à des niveaux trophiques consécutifs dans une chaîne alimentaire. Le potentiel de bioamplification peut être exprimé sous forme soit d'un facteur de bioamplification (FBA) soit d'un facteur d'amplification trophique (FAT).

Pour des quantités ≥ 100 t/an, la réalisation d'une étude de bioaccumulation dans un organisme aquatique (de préférence un poisson) doit être considérée.

La bioaccumulation potentielle doit être prise en compte conjointement avec les effets à long terme et la classification des dangers pour l'environnement. Pour la majorité des substances organiques non ionisées, la classification peut être basée initialement sur le $\log K_{ow}$ si aucun FBC fiable mesuré pour les poissons n'est disponible.

Le potentiel de bioaccumulation (B) fait partie de l'évaluation des propriétés PBT/vPvB. Des données relatives au FBC fiables mesurées pour les poissons ou un invertébré donné sont

Partie B: Évaluation du danger

généralement nécessaires pour tirer des conclusions finales sur B dans les substances PBT ou vPvB. Une évaluation de dépistage peut être faite au regard des critères de sélection basés sur le log K_{ow} pour les substances organiques qui sont supposées s'accumuler par diffusion passive.

Dans le CSA, les valeurs du FBC et du FBA pour les poissons sont utilisées pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire pour la vie sauvage, ainsi que pour l'exposition alimentaire humaine. Un FBA pour les oiseaux et les mammifères peut également être pertinent pour des scénarios en milieu marin. Un FBC pour les invertébrés peut être utilisé pour modéliser une chaîne alimentaire basée sur la consommation de vers ou de coquillages vivant dans les sédiments.

Si le log K_{ow} (pertinent uniquement pour les substances organiques non ionisées) n'est pas un bon indicateur du potentiel d'accumulation (voir la section R.7.10.6), l'ITS doit être suivie et un essai *in vivo* peut être exigé. Si aucun FBC pour les poissons n'est disponible, des FBC fiables déterminés pour des espèces autres que des poissons peuvent être utilisés.

Un FBC prédit peut être utilisé pour l'évaluation des risques de premier niveau. Si le rapport PEC/PNEC basé sur une valeur du FBC la plus pessimiste ou une valeur du FBA par défaut indique des risques potentiels à tous les niveaux trophiques, le FBC/FBA peut être affiné si nécessaire. Une procédure des *éléments de preuve* peut être utilisée pour un jugement d'experts sur les données disponibles et pour décider de la nécessité d'essais supplémentaires (section R.7.10.5).

B.6.3.6 Bioaccumulation terrestre

La bioaccumulation du sol dans les espèces terrestres est exprimée par le facteur d'accumulation des biotopes dans le sol (FABS), similaire au facteur d'accumulation des biotopes dans les sédiments pour les organismes benthiques. Alternativement, la concentration dans les organismes peut être reliée à la concentration dans l'eau poreuse du sol par calcul d'un FBC [l/kg]. Ces facteurs peuvent être utilisés pour estimer la concentration d'une substance chimique dans un organisme vivant dans un sol contaminé.

REACH ne requiert pas d'informations sur la bioaccumulation terrestre, mais en fonction du résultat du CSA, la réalisation d'une telle étude peut être utile.

Si une substance est un composé organique non ionisable, les méthodes d'estimation fondée sur le K_{ow} peuvent être utilisées pour produire les informations nécessaires sur le FBC terrestre. Si la valeur prédite du FBC suggère un risque, les informations sur la bioaccumulation doivent être affinées. En règle générale, des données d'essais ne seront nécessaires que pour la fourchette supérieure à 1000 t/an, si le CSA identifie un besoin d'informations supplémentaires en matière de bioaccumulation terrestre. Un suivi sur le terrain peut éventuellement fournir des données supplémentaires sur le risque de bioaccumulation (voir la section R.7.10.12).

B.6.3.7 Toxicité à long terme pour les oiseaux

Des études de toxicité pour l'espèce aviaire peuvent mesurer les effets sublétaux et létaux d'une exposition orale à court terme, les effets sublétaux et létaux d'une exposition alimentaire à moyen terme (jusqu'à plusieurs jours) ou les effets létaux et sur la reproduction d'une exposition alimentaire à long terme (jusqu'à 20 semaines). Toutefois, du fait d'une mauvaise corrélation entre effets à court terme et à long terme, seules les études à long terme sont considérées comme étant appropriées aux fins du CSA.

Le but d'un essai de toxicité pour l'espèce aviaire est de fournir des données qui peuvent être utilisées pour évaluer l'empoisonnement secondaire, si le CSA démontre la nécessité d'une telle étude (pertinente notamment pour les substances qui présentent un potentiel de bioaccumulation et une toxicité élevée pour les mammifères).

Les données obtenues à partir d'espèces utilisées dans les méthodes d'essai standard sont supposées être représentatives de toutes les espèces. Les études alimentaires sont préférées,

Partie B: Évaluation du danger

compte tenu du fait qu'elles sont les plus pertinentes pour la voie d'exposition examinée (voir la section R.7.10.18).

B.6.3.8 Toxicité terrestre

En raison de la complexité et de la diversité de l'environnement terrestre, une évaluation compréhensive des effets pour l'ensemble du milieu ne peut être réalisée que par un ensemble de points critiques d'évaluation couvrant (i) les différentes voies par lesquelles les organismes terrestres peuvent être exposés aux substances (c'est-à-dire l'air, la nourriture, l'eau porale, la terre en vrac) et (ii) les groupes d'organismes terrestres taxonomiques et fonctionnels les plus pertinents (micro-organismes, plantes, invertébrés, vertébrés) potentiellement affectés.

La portée de l'évaluation des effets sur les organismes terrestres dans le cadre du règlement REACH adopté est restreinte aux organismes vivant dans le sol au sens strict, c'est-à-dire les organismes non vertébrés vivant la majorité de la durée de leur vie dans le sol et qui sont exposés à des substances par la voie du sol, et en accord avec la pratique antérieure concernant l'évaluation des risques pour l'environnement des substances nouvelles et existantes dans l'UE.

Les informations sur la toxicité à court terme pour les organismes terrestres doivent être prises en compte pour les substances en quantités ≥ 100 t/an, sauf si une exposition directe et indirecte est peu probable. Pour les substances en quantités ≥ 1000 t/an, les informations sur la toxicité à long terme doivent être prises en compte en fonction du résultat du CSA.

Les informations sur la toxicité pour les organismes terrestres ne sont utilisées ni pour la classification et l'étiquetage ni pour l'évaluation des propriétés PBT. Lorsqu'une exposition pertinente de l'environnement terrestre est probable, ce milieu doit être pris en compte dans le CSA.

Différents types d'information sont pertinents lors de l'évaluation de l'exposition terrestre et de la toxicité ultérieure pour les organismes vivant dans le sol. Les informations utiles comprennent les propriétés chimiques et physiques des substances et des systèmes d'essai ainsi que les données d'essais disponibles (*in vitro* et *in vivo*) et les résultats obtenus à partir de méthodes ne faisant pas appel à des essais, telles que la méthode du coefficient de partage à l'équilibre (voir la section R.7.11).

B.7 ÉTABLISSEMENT DES DOSES AVEC EFFET AVEC SEUIL ET SANS SEUIL

B.7.1 Caractérisation de la réponse à la dose/concentration pour la santé humaine

B.7.1.1 Objectif et points essentiels

Au titre de REACH, les fabricants, les importateurs et les utilisateurs en aval doivent s'assurer qu'ils fabriquent, mettent sur le marché ou utilisent des substances de manière à ce qu'elles n'aient pas d'effets nocifs pour la santé humaine. Pour évaluer cela, une comparaison entre l'exposition attendue et les effets nocifs potentiels doit être faite. Le présent chapitre donne un bref aperçu de la façon de caractériser les effets nocifs potentiels, c'est-à-dire «la puissance» de la substance comme élément entrant dans la caractérisation des risques (partie E). Cette section vise à permettre au lecteur non avisé de comprendre le processus et les notions. Une description plus détaillée est présentée dans le chapitre R.8. Il est reconnu que de vastes compétences et une expérience en toxicologie sont requises pour appréhender les informations détaillées et pour réaliser une évaluation de la sécurité.

Pour une évaluation compréhensive des dangers et de la sécurité, des informations sont nécessaires en ce qui concerne le devenir des substances dans le corps (toxicocinétique, c'est-à-dire l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion) et sur les critères d'effet (endpoint) suivants relatifs à la santé humaine; toxicité aiguë, irritation et corrosivité, sensibilisation, toxicité par administration répétée, mutagénicité, cancérogénicité, et toxicité pour la reproduction ainsi que toute autre information disponible sur la toxicité de la substance. Il convient de noter que, conformément à REACH, les exigences standard pour ces critères d'effet (endpoint) dépendent des quantités. Toutefois, avant de réaliser des essais pour produire de telles données, toutes les informations disponibles doivent être d'abord collectées et évaluées, notamment les données humaines correctement collectées et communiquées (voir les chapitres R.3 et R.4). L'évaluation de ces informations sur les dangers doit avoir pour but d'identifier la NOAEL (ou un autre descripteur de dose) pour les effets principaux sur la santé et les incertitudes entourant la NOAEL. Par la suite, une DNEL (dose dérivée sans effet) est établie en divisant la NOAEL par les facteurs d'évaluation représentant les incertitudes (par exemple, en ce qui concerne l'extrapolation entre les espèces et parmi les êtres humains). La DNEL représente un niveau d'exposition au-dessus duquel les êtres humains ne doivent pas être exposés. Si aucune DNEL ne peut être établie, le règlement REACH requiert qu'une évaluation qualitative soit effectuée. Cependant, pour les points critiques sans seuil (par exemple, cancérogénicité sans seuil), si les données le permettent, l'élaboration d'une valeur de référence (semi)quantitative (DMEL = dose dérivée avec effet minimum) peut être utile (voir ci-dessous). La [figure B-7-1](#) illustre les différentes étapes de la procédure d'évaluation quantitative de la DNEL.

Partie B: Évaluation du danger

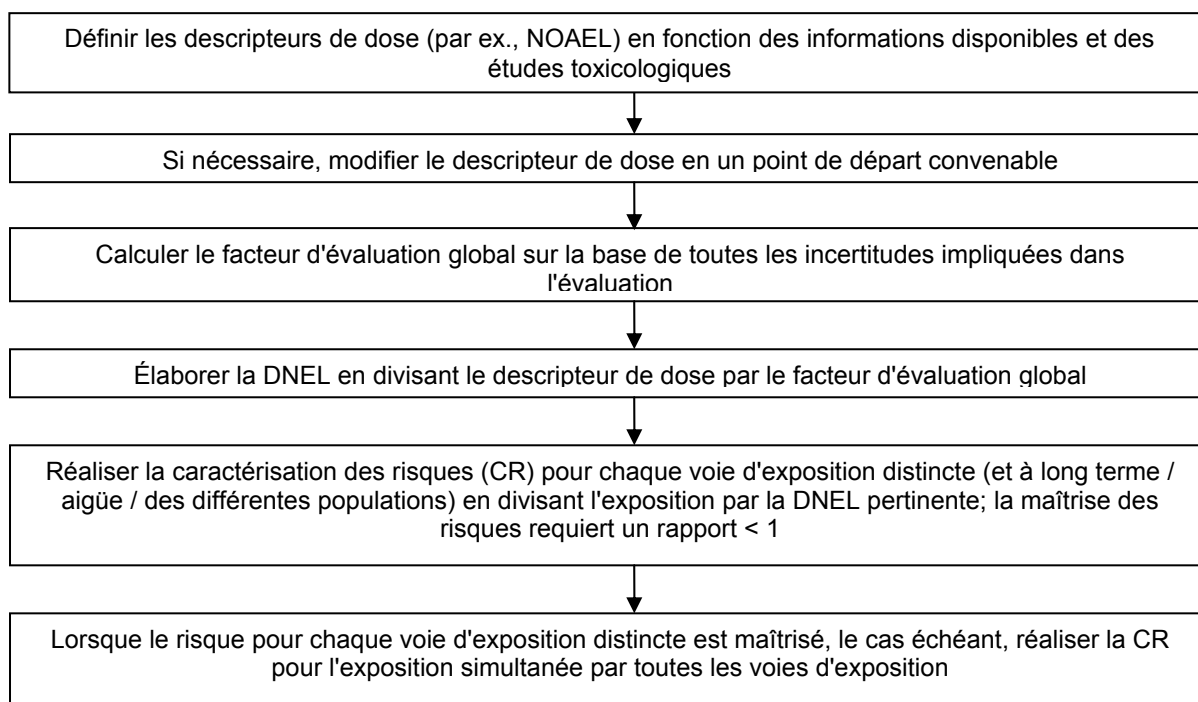


Figure B-7-1: Illustration des différentes étapes de l'évaluation quantitative des risques pour la santé humaine pour les critères d'effet (endpoint) avec seuil

NB: Cette figure concerne uniquement la caractérisation quantitative des risques. Ci-dessous et dans la partie E, il est indiqué quand et comment cette caractérisation doit être complétée par une caractérisation qualitative des risques.

Conclusions sur la classification et l'étiquetage de la substance en fonction de la nécessité d'une évaluation de l'exposition et d'une caractérisation des risques (CR)

L'évaluation des dangers pour la santé humaine a notamment pour objectif de déterminer la classification et l'étiquetage de la substance conformément au règlement CLP. Il peut être conclu, à partir de l'évaluation des dangers pour chaque critères d'effet (endpoint) relatif à la santé humaine, si la substance répond aux critères de l'une des classes ou catégories de danger répertoriées à l'article 14, paragraphe 4 du règlement REACH, modifié à compter du 1^{er} décembre 2010 par l'article 58, paragraphe 1 du règlement CLP, en l'occurrence:

- les classes de danger 2.1 à 2.4, 2.6 et 2.7, 2.8 types A et B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 catégories 1 et 2, 2.14 catégories 1 et 2, 2.15 types A à F,
- les classes de danger 3.1 à 3.6, 3.7 effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement, 3.8 effets autres que les effets narcotiques, 3.9 et 3.10,
- la classe de danger 4.1,
- la classe de danger 5.1.

Ces classes et catégories seront dorénavant (uniquement) décrites comme étant les «classes ou catégories de danger de l'article 14, paragraphe 4» (c'est-à-dire excluant spécifiquement les propriétés PBT ou vPvB).

Si la substance est classée, une évaluation de l'exposition et une caractérisation des risques sont requises, afin de s'assurer que les risques associés aux valeurs d'exposition estimées (pour tous les scénarios réels d'exposition de la substance lors de la fabrication, des utilisations identifiées et des étapes du cycle de vie qui en résultent) sont maîtrisés. Si possible, les DNEL doivent être établies, également pour les substances non classées.

Partie B: Évaluation du danger

B.7.1.2 Exigences législatives pour définir les DNEL

B.7.1.2.1 Établissement des DNEL

Dans la mesure du possible, la ou les DNEL doivent être établies pour toutes les substances, soumises à l'obligation d'enregistrement, qui sont fabriquées/importées/utilisées en quantités égales ou supérieures à 10 tonnes par an, dans le cadre de l'évaluation de la sécurité chimique (CSA). La ou les DNEL doivent être étayées dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR). Si une évaluation de l'exposition et une caractérisation des risques sont requises, la DNEL doit ultérieurement être:

- utilisée dans la partie relative à la caractérisation des risques du CSA, et
- communiquée dans la fiche de données de sécurité (FDS).

En ce qui concerne l'établissement de la ou des DNEL, REACH indique, entre autres, qu'il peut être nécessaire d'identifier différentes DNEL pour chaque population humaine pertinente (par exemple, les travailleurs, les consommateurs et les êtres humains exposés indirectement via l'environnement) et éventuellement pour certaines sous-populations vulnérables (par exemple, les enfants, les femmes enceintes) et pour différentes voies d'exposition (orale, cutanée, par inhalation), ainsi que pour différentes durées d'exposition. Lors de l'établissement des DNEL, les incertitudes inhérentes à l'évaluation doivent être prises en compte (par exemple, différences entre espèces, différences de sensibilité parmi les êtres humains, et qualité de la base de données). La DNEL peut être prise en compte en tant que dose «globale» sans effet pour une exposition donnée (voie, durée, fréquence), représentant les incertitudes/la variabilité inhérentes à ces données et la population humaine exposée.

Pour une exposition sur le lieu de travail, des limites d'exposition professionnelle (LEP) peuvent déjà exister. Dans certaines circonstances, les LEP et/ou les informations sous-jacentes utilisées pour définir les LEP peuvent être utilisées pour établir les DNEL. Des informations supplémentaires figurent dans l'annexe R.8-13.

La comparaison entre exposition et DNEL pour chaque scénario d'exposition représente, en principe, un outil simple de CR, en particulier pour les utilisateurs en aval qui n'ont pas à leur disposition de données relatives aux dangers. Pour tout scénario d'exposition, le risque pour les êtres humains peut être considéré comme étant valablement maîtrisé si les niveaux d'exposition ne dépassent pas la DNEL appropriée.

B.7.1.2.2 Si aucune DNEL ne peut être établie

Il se peut qu'il ne soit pas toujours possible d'établir une ou des DNEL pour un critère d'effet (endpoint). Les cas les plus évidents sont ceux où les données d'essais sont absentes, soit parce qu'aucun essai n'est nécessaire sur la base d'arguments relatifs à l'exposition (voir le chapitre R.5 pour de plus amples détails), soit parce que des essais n'étaient pas techniquement possibles en raison des propriétés d'une substance.

Plus important encore, cela peut également s'appliquer lorsque

- une substance exerce ses effets par un mode d'action sans seuil (par exemple, les substances mutagènes et cancérogènes génotoxiques). Dans ce cas, il est généralement supposé, comme hypothèse par défaut que même à des niveaux d'exposition très faibles les risques ne peuvent pas être exclus. Par conséquent, une dose sans effet potentiel ne peut pas être établie,
- une substance exerce ses effets par un mode d'action avec seuil, mais les données disponibles ne permettent pas d'identifier de façon fiable le seuil (par exemple, sensibilisation et irritation).

Partie B: Évaluation du danger

S'il n'est pas possible d'établir une DNEL, le règlement REACH requiert qu'«il est procédé à une évaluation qualitative de la probabilité d'éviter les effets lors de la mise en œuvre du scénario d'exposition», dans la partie relative à la caractérisation des risques du CSA.

Dans **l'approche qualitative**, l'accent est mis sur l'évaluation de l'adéquation de la maîtrise de l'exposition dans la population humaine concernée en utilisant des informations autres qu'une DNEL pour décrire qualitativement la puissance de l'effet sur la santé, qui sont ensuite utilisées pour élaborer les scénarios d'exposition avec les mesures de gestion des risques et les conditions opératoires pour maîtriser les expositions et en conséquence les risques.

Il peut être utile pour un effet sans seuil (par exemple, substances cancérigènes sans seuil) d'inclure dans cette évaluation qualitative un élément **semi-quantitatif** afin d'évaluer la probabilité d'éviter les effets. Dans de tels cas, et en supposant que des données soient disponibles pour le permettre, le déclarant doit élaborer une **DMEL** (dose dérivée avec effet minimum), c'est-à-dire un niveau de risque de référence qui est considéré comme étant peu préoccupant pour un certain scénario d'exposition. Les DMEL établies conformément aux orientations doivent être considérées comme étant un niveau d'effets tolérable et il convient de noter que ce n'est pas un niveau où aucun effet potentiel ne peut être prévu, mais que cela exprime plutôt un niveau d'exposition correspondant à un faible risque, éventuellement théorique. Une DMEL est une valeur de référence liée aux risques qui doit être utilisée pour mieux cibler les mesures de gestion des risques.

Il convient de souligner que pour les substances cancérigènes et mutagènes, la directive sur les agents cancérigènes et mutagènes (2004/37/CE) exige que les expositions sur le lieu de travail soient évitées/réduites au minimum pour autant que cela soit réalisable techniquement. Comme REACH ne prévaut pas sur cette directive sur les agents cancérigènes, l'approche de maîtrise de l'exposition sur le lieu de travail doit, par conséquent, se conformer à cette exigence de réduction au minimum des expositions. L'approche des DMEL est utile lors de la préparation de l'évaluation de la sécurité chimique pour juger de la probabilité restante/résiduelle de risques. En fonction de ce jugement, le déclarant peut devoir affiner la façon dont il utilise ou recommande d'utiliser la substance en révisant le ou les scénarios d'exposition provisoires pertinents pour l'utilisation de la substance.

B.7.1.3 Aperçu des aspects à prendre en compte pour l'établissement des DNEL/DMEL

En fonction des spécifications données dans REACH, plusieurs aspects doivent être pris en compte pour l'établissement de la ou des DNEL. Il convient de noter que, pour cela, des compétences sont nécessaires.

Exigences relatives aux données L'établissement des DNEL est requis pour l'évaluation de la sécurité chimique (CSA) de substances fabriquées/importées/utilisées en quantités égales ou supérieures à 10 t/an. Pour l'établissement des DNEL, toutes les informations disponibles sur les dangers doivent être évaluées et, si possible, les descripteurs de dose (N(L)OAEL, dose repère, etc.) doivent être établis. Les données peuvent provenir d'observations dans des études sur les êtres humains, des études sur des animaux de laboratoire (par exemple, études de toxicité par administration répétée sur 28/90 jours), des études in vitro, et des sources autres que des essais ((Q)SAR, références croisées ou catégories chimiques). Étant donné que des informations toxicologiques supplémentaires sont exigées pour chaque niveau supérieur de quantité, ce qui permet des évaluations plus consistantes, la ou les DNEL doivent être reconsidérées pour chaque niveau supérieur de quantité. Il en est de même si de nouvelles informations toxicologiques significatives deviennent disponibles.

Incertitude/variabilité Le règlement REACH requiert de prendre en compte les différences entre les données relatives à la toxicité (provenant souvent d'études sur des animaux) et la situation réelle de l'exposition humaine, en tenant compte de la variabilité et de l'incertitude au sein et entre les espèces. Afin de prendre en compte ces différences, des facteurs d'évaluation (FE) doivent

Partie B: Évaluation du danger

être appliqués. Les FE appliqués ne corrigent que les incertitudes/la variabilité inhérentes aux données relatives aux effets, pas les incertitudes inhérentes à l'exposition.

Populations et voies d'exposition Des DNEL peuvent devoir être établies pour les travailleurs (exposition cutanée et par inhalation) et la population générale (exposition des consommateurs et des êtres humains via l'environnement; cutanée, par inhalation, et/ou orale). Le cas échéant, les expositions combinées via différentes voies devront également probablement être évaluées. Dans certaines circonstances, il peut également être éventuellement nécessaire d'établir des DNEL pour certaines sous-populations, c'est-à-dire qui couvrent une sensibilité particulièrement élevée des enfants.

Durée d'exposition En fonction du scénario d'exposition, la durée d'exposition peut varier d'un événement unique à une exposition pendant plusieurs jours/semaines/mois par an, ou elle peut même éventuellement être continue (comme c'est le cas, par exemple, pour les êtres humains exposés via l'environnement). Étant donné que la durée d'exposition aura souvent un impact sur le ou les effets qui peuvent en résulter, des DNEL peuvent devoir être établies pour diverses durées d'exposition (DNEL_{long terme} et DNEL_{aiguë}), de sorte que la durée d'exposition dans l'étude de toxicité soit aussi proche que possible de la durée d'exposition dans le scénario d'exposition.

Effets systémiques et locaux En fonction de la substance, des DNEL peuvent devoir être établies pour des effets systémiques et/ou pour des effets locaux (par voie cutanée ou par inhalation).

Unités Les estimations de l'exposition sont normalement exprimées en valeurs externes (c'est-à-dire la quantité de substance sur la peau ou la concentration dans l'air inhalé). Les DNEL doivent par conséquent, être exprimées par défaut en valeurs d'exposition externes correspondantes. Les unités de dose externes pertinentes pour la DNEL sont mg/personne/jour, (ou mg/cm² de surface corporelle/jour), mg/kg de poids corporel/jour, et mg/m³ d'exposition cutanée, orale, et par inhalation, respectivement.

B.7.1.4 Comment établir les DNEL

B.7.1.4.1 Identifier les descripteurs de dose et décider du mode d'action

Dans le cadre de l'évaluation des études de toxicité, les descripteurs de dose (par exemple, NOAEL, NOAEC, BMD, LD50, LC50, T25) doivent être identifiés pour le critère d'effet (endpoint) concerné. Pour un critère d'effet (endpoint) particulier, il peut être possible que des données provenant de plusieurs études pertinentes et valables soient disponibles (par exemple, dans différentes espèces, avec différentes durées) et que plusieurs descripteurs de dose pour le critère d'effet (endpoint) soient identifiés. Étant donné qu'il n'est pas possible de connaître de façon anticipée lequel de ces descripteurs de dose s'avérera être le plus pertinent pour la DNEL spécifique au critère d'effet (endpoint), il peut donc parfois être éventuellement pertinent d'établir les DNEL pour plusieurs descripteurs de dose par critère d'effet (endpoint), avant de choisir la DNEL la plus faible pour ce critère d'effet (endpoint). Ceci dépendra d'un jugement d'experts, basé, notamment, sur une approche tenant compte des éléments de preuve. La considération du mode d'action fait partie intégrante de cette étape.

- Si la substance exerce ses effets par un mode d'action avec seuil, une DNEL devra être établie pour ce critère d'effet (endpoint) sur la base du descripteur de dose le plus pertinent. Si les données disponibles ne permettent pas d'identifier de façon fiable le seuil et que, dès lors, aucun descripteur de dose quantitatif et aucune DNEL ne peuvent être établis, une approche qualitative/semi-quantitative doit être adoptée (voir la [section B.7.1.6](#)).
- Si la substance exerce ses effets par un mode d'action sans seuil (par exemple, substances cancérigènes génotoxiques), tout niveau d'exposition comporte en principe un risque et, dès lors, aucune dose sans effet ne peut être établie. Pour ces effets, comme cela a été mentionné

Partie B: Évaluation du danger

précédemment dans la [section B.7.1.2.2](#), une ou des DMEL doivent être établies dans le cadre de l'approche qualitative, s'il existe des données qui le permettent.

- Si les données ne permettent pas de définir une DNEL ou une DMEL, l'évaluation strictement qualitative exposée dans la [section B.7.1.6](#) doit être appliquée.

Si une substance présente des effets avec seuil et des effets sans seuil, les DNEL doivent tout de même être élaborées en parallèle de l'approche qualitative.

B.7.1.4.2 Modification du ou des descripteurs de dose pertinents par critère d'effet (endpoint) en un point de départ convenable

Dans un nombre limité de situations, le descripteur de dose ne sera pas directement comparable à l'évaluation de l'exposition en termes de voie d'exposition, d'unités et/ou de dimensions. Dans ces situations, il est nécessaire de convertir le descripteur de dose pour l'effet avec seuil (par exemple, NOAEL) en un point de départ convenable (par exemple, NOAEL corrigée) (section R.8.4.2).

Ceci s'applique lorsque:

- 1) il existe une différence de biodisponibilité entre les animaux de laboratoire et les êtres humains;
- 2) le descripteur de dose chez l'animal correspond à une autre voie d'exposition que l'exposition humaine (nécessitant une extrapolation voie-à-voie);
- 3) il existe des différences entre les conditions d'exposition des êtres humains et les conditions expérimentales;
- 4) pour des différences de volumes respiratoires entre les animaux de laboratoire et les êtres humains

B.7.1.4.3 Application des facteurs d'évaluation au point de départ corrigé pour obtenir une ou des DNEL spécifiques aux critères d'effet (endpoint) pour le schéma d'exposition pertinent

L'étape suivante dans le calcul d'une DNEL est de prendre en compte les incertitudes inhérentes à l'extrapolation des données expérimentales à la situation réelle de l'exposition humaine (section R.8.4). Toutes ces incertitudes/différences sont prises en compte individuellement par les facteurs d'évaluation (FE). Dans la situation idéale, la valeur pour chaque facteur d'évaluation individuel doit être basée sur les informations spécifiques à la substance. Le plus souvent, toutefois, des facteurs d'évaluation par défaut doivent être utilisés.

Le FE par défaut pour **les différences entre espèces** prend en compte les différences de sensibilité entre les animaux de laboratoire et les êtres humains, avec l'hypothèse par défaut que les êtres humains sont plus sensibles que les animaux de laboratoire. Ce FE n'est pas nécessaire lorsque des données humaines sont utilisées comme point de départ pour la caractérisation des risques.

Les êtres humains ont une sensibilité différente à une attaque toxique en raison d'une multitude de facteurs biologiques tels que le polymorphisme génétique, l'âge, le sexe, l'état de santé et le statut nutritionnel. Ces **différences entre espèces** sont plus importantes chez les êtres humains que chez les animaux de laboratoire consanguins. Par conséquent, pour prendre en compte les différences au sein d'une **population générale** et d'une **population de travailleurs**, des FE doivent être appliqués, le cas échéant.

Un FE permettant des différences entre la **durée d'exposition** expérimentale et la durée d'exposition pour la population et le scénario considéré doit être pris en compte en considérant que a) en général la NOAEL expérimentale diminue lorsque les temps d'exposition augmentent et b) d'autres effets nocifs et plus graves peuvent apparaître lorsque les temps d'exposition augmentent. Le FE pour la **relation dose-réponse** doit prendre en compte l'espacement entre les doses durant l'expérience, la forme et la pente de la courbe dose-réponse (les courbes à très

Partie B: Évaluation du danger

faible taux d'accroissement et à forte pente peuvent justifier un FE), ainsi que l'étendue et la sévérité de l'effet observé à la LOAEL.

Un FE sur la **qualité de l'ensemble de la base de données** doit, si c'est justifié, être appliqué pour compenser les éventuelles incertitudes restantes inhérentes à la DNEL établie. Il convient de tenir compte en particulier des NOAEL (ou d'autres descripteurs de dose) résultant de données alternatives, par exemple, les données in vitro, les (Q)SAR, les références croisées ou les catégories chimiques.

Le **facteur d'évaluation global** est obtenu par simple multiplication des FE individuels. Afin d'établir la ou les DNEL spécifiques aux critères d'effet (endpoint) pour le schéma d'exposition pertinent (durée, fréquence, voie d'exposition et population humaine exposée), le FE global doit être appliqué directement au(x) descripteur(s) de dose corrigé(s) de la façon suivante (dans cet exemple, NOAEL est le descripteur de dose):

$$\text{Endpoint – specific DNEL} = \frac{NOAEL_{corr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{NOAEL_{corr}}{\text{Overall AF}}$$

B.7.1.5 Établissement des DMEL pour les critères d'effet (endpoint) sans seuil

Ce document d'orientation définit deux méthodologies (par défaut) qui peuvent être appliquées pour établir une DMEL (section R.8.5). L'approche «linéarisée», conduit essentiellement à des valeurs de DMEL représentant un risque considéré comme étant peu préoccupant de cancer sur toute la vie. L'approche du «facteur d'évaluation élevé» conduit de même à des valeurs de DMEL suscitant peu de préoccupation en matière de santé publique. Si les données le permettent, des méthodologies plus sophistiquées pour l'établissement d'une DMEL peuvent être appliquées. Le choix de telles méthodologies alternatives doit être justifié.

B.7.1.5.1 L'approche «linéarisée»

Cette approche d'établissement d'une DMEL dépend principalement de l'hypothèse d'une relation linéaire dose-réponse entre le développement de tumeurs et l'exposition. Cet élément de l'approche linéarisée est inclus dans le facteur d'évaluation pour l'*extrapolation des doses élevées aux faibles doses*. La valeur T25 (dose induisant 25 % des tumeurs chez les animaux) doit être utilisée en tant que descripteur de dose par défaut comme point de départ pour l'extrapolation linéaire. Si nécessaire, le ou les descripteurs de dose pertinents sont modifiés en un point de départ convenable tel que décrit ci-dessus pour l'établissement des DNEL, mais avec une attention particulière aux différences entre les conditions d'exposition sur les lieux de travail et pendant toute la durée de la vie. Les facteurs d'évaluation doivent en principe être pris en compte comme indiqué ci-dessus, bien que, dans la pratique seul le facteur d'évaluation pour les différences de taux métabolique (ajustement allométrique) est généralement appliqué (à l'exception des tumeurs locales et lorsqu'une étude de toxicité par inhalation est utilisée comme point de départ pour l'établissement d'une DMEL par inhalation exprimée en concentration dans l'air).

Les étapes précédentes (correction du point de départ et application des facteurs d'évaluation) doivent conduire à la dose équivalente humaine journalière pendant toute la durée de la vie HT25 («T25 humaine») pertinente (c'est-à-dire en ce qui concerne la voie d'exposition et l'absorption). L'étape d'*extrapolation des doses élevées aux faibles doses* est l'étape suivante pour obtenir la DMEL, c'est-à-dire un niveau d'exposition qui est considéré comme représentant un risque considéré comme étant peu préoccupant (sachant que pour les substances cancérigènes sans seuil, un niveau de dose sans risque de cancer résiduel ne peut pas être identifié). Si une dose repère (BMD10 – dose dérivée supposée induire 10 % des tumeurs chez les animaux) est utilisée en tant que descripteur de dose, un facteur d'extrapolation légèrement supérieur doit être utilisé.

Partie B: Évaluation du danger

Tableau B-7-1: Facteurs d'extrapolation de risque des doses élevées aux faibles doses utilisés pour établir une DMEL

Facteur d'extrapolation de risque des doses élevées aux faibles doses (HtLF)		Valeur par défaut - tumeurs systémiques Pour T25; pour BMD10
Extrapolation des doses élevées aux faibles doses	Dans le cas par exemple, : - risque de 10^{-5} - risque de 10^{-6}	25 000; 10 000 250 000; 100 000

La DMEL (basée sur T25 comme point de départ) pour, par exemple, un risque de cancer d'un pour 100 000 exposés (10^{-5}) est établie de la façon suivante:

$$DMEL \text{ representing } 10^{-5} \text{ risk} = \frac{T_{25_{corr}}}{AF_1 \cdot HtLF} = \frac{T_{25_{corr}}}{AS \cdot 25000}$$

«FE» est l'abréviation du facteur d'évaluation et «AA» de l'ajustement allométrique. De plus amples détails figurent dans le chapitre R.8. Des niveaux de risque de cancer de 10^{-5} et 10^{-6} peuvent éventuellement être considérés comme étant des niveaux indicatifs de risques tolérables lors de la définition des DMEL pour les travailleurs et la population générale, respectivement.

B.7.1.5.2 Approche du «facteur d'évaluation élevé» (approche de l'AESA)

Cette approche de caractérisation et d'évaluation des risques cancérigènes consiste en l'application de plusieurs facteurs d'évaluation au point de départ plutôt qu'une extrapolation linéaire du descripteur de dose, et elle utilise la BMDL10 (limite de confiance la plus basse de la BMD10) en tant que descripteur de dose préféré. Le descripteur de dose est modifié, si nécessaire, et le descripteur de dose corrigé est ensuite divisé par un facteur d'évaluation total de 10 000 (pour la population générale) ou 5 000 (pour les travailleurs), respectivement.

Voir le chapitre R.8 pour de plus amples détails sur la façon dont ces facteurs d'évaluation élevés globaux sont établis. La DMEL pour la population générale via cette procédure est fixée sur la base de la $BMDL10_{corr}$ de la façon suivante:

$$DMEL = \frac{BMDL10_{corr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{BMDL10_{corr}}{10000}$$

B.7.1.6 Approche qualitative lorsqu'aucun descripteur de dose n'est disponible pour un critère d'effet (endpoint)

Lorsqu'aucun descripteur de dose fiable ne peut être défini pour un critère d'effet (endpoint), une approche plus qualitative doit être choisie. Celle-ci peut s'appliquer pour la toxicité aiguë, l'irritation/la corrosion, la sensibilisation, et la mutagénicité/cancérogénicité. Dans cette situation, des indications qualitatives de la puissance de la substance sont utilisées pour élaborer des scénarios d'exposition avec des mesures de gestion des risques (RMM) et des conditions opératoires (CO) pour maîtriser les risques. La partie E expose une approche reliant l'élaboration du scénario d'exposition de façon proportionnelle à la nature et à la sévérité du danger. Celle-ci s'appuie sur les principes selon lesquels les risques pour lesquels aucune valeur de DNEL ne peut être établie sont pris en compte de façon à ce que plus le danger est grand plus la gestion des risques qui doit être mise en place est stricte (voir la section R.8.6 et la partie E sur la caractérisation des risques pour de plus amples détails).

Partie B: Évaluation du danger

B.7.1.7 Choix du ou des effets principaux sur la santé pour des schémas d'exposition pertinents

À la suite de l'établissement de la ou des DNEL ou DMEL spécifiques aux points critiques et de la description qualitative des critères d'effets (endpoint) pour lesquels aucune DNEL/DMEL ne peut être définie, le ou les effets principaux sur la santé et la ou les DN(M)EL critiques correspondantes seront sélectionnés et/ou la description qualitative de la puissance sera établie (section R.8.7 et partie E).

La sélection des DNEL/DMEL critiques est brièvement exposée ci-après. De plus amples détails sur la façon de prendre en compte les critères d'effet (endpoint) pour lesquels aucune DNEL/DMEL ne peut être établie sont donnés dans le chapitre R.8 et la partie E.

La DN(M)EL critique, utilisée pour la caractérisation (semi-)quantitative des risques, doit être la DN(M)EL la plus faible obtenue pour la combinaison pertinente de populations/voies/schémas d'exposition.

Les DNEL ou DMEL sélectionnées sont ensuite utilisées pour les expositions associées aux scénarios d'exposition. Pour **les effets systémiques à long terme**, cinq DN(M)EL peuvent être pertinentes (en fonction des voies d'exposition et des populations exposées). Dans la plupart des cas, des DNEL à long terme sont nécessaires pour les voies d'exposition cutanée et par inhalation des travailleurs. En outre, il peut être nécessaire de définir trois DNEL à long terme pour la population générale (cutanée, orale et/ou par inhalation) si la substance est présente dans des produits à disposition des consommateurs ou est rejetée dans l'environnement et y est présente sous forme de contaminant environnemental.

Pour certaines substances, pour lesquelles il existe une possibilité de pics d'exposition, les DNEL à long terme (qui doivent être respectées *en moyenne* sur par exemple, toute une journée de travail) ne peuvent pas garantir un niveau de protection suffisant contre les effets systémiques aigus car des expositions élevées à plus court terme peuvent éventuellement être largement supérieures aux DNEL à long terme. Selon une règle empirique, ce peut être le cas lorsque les niveaux d'exposition les plus élevés dépassent largement les expositions journalière moyennes. Dans ces cas, une DNEL_{aiguë} doit être définie et évaluée en fonction des niveaux d'exposition les plus élevés que les êtres humains peuvent rencontrer. Ceci impliquera normalement une DNEL_{aiguë} pour l'exposition des travailleurs par inhalation, mais peut éventuellement également s'appliquer aux consommateurs et, également, en théorie à d'autres voies d'exposition.

Pour **les effets locaux à long terme et les effets aigus**, il peut être nécessaire de définir des DNEL pour les travailleurs et la population générale exposés par la voie cutanée et par inhalation (c'est-à-dire, quatre DNEL locales).

Partie B: Évaluation du danger

Tableau B-7-2: Résumé de l'établissement d'une DNEL/DMEL spécifique au critère d'effet (endpoint)

Effet	Descripteur de dose quantitatif ¹ (unité appropriée) ou évaluation qualitative		Descripteur de dose corrigé (unité appropriée)		FE global appliqué	DNEL/DMEL spécifique au critère d'effet (endpoint) (unité appropriée)	
	Effet local ²	Effet systémique ³	Effet local ²	Effet systémique ³		Effet local ²	Effet systémique ³
Critère d'effet (endpoint) (.....toxicité) <ul style="list-style-type: none"> - par voie orale - par voie cutanée - par inhalation 							

¹ Choisir la population pertinente

² Les unités sont mg/m³ pour une exposition par inhalation; et mg/cm² de peau, mg/personne/jour (par exemple, calculé en fonction de la quantité déposée par cm² multiplié par la surface corporelle réellement exposée) ou une mesure de la concentration pour une exposition cutanée

³ Les unités sont mg/m³ pour une exposition par inhalation, et mg/kg de poids corporel/jour pour une exposition orale et cutanée

Globalement, la procédure (semi)-quantitative consiste donc à identifier un descripteur de dose sur la base des études disponibles (colonne 2), à le convertir en unité appropriée (colonne 3), à calculer le facteur d'évaluation global (colonne 4), et enfin à diviser le descripteur de dose par le FE pour obtenir la DNEL/DMEL finale (colonne 5). Celle-ci doit être suivie pour les effets locaux et systémiques, et pour les voies d'exposition pertinentes.

La partie E expose en détail comment réaliser une caractérisation quantitative des risques d'après les informations qualitatives et/ou (semi-)quantitatives sur la relation dose-réponse.

B.7.2 Concentration prédite sans effet (PNEC) pour l'environnement

Cette section comprend une partie introductive exposant les principes généraux de l'établissement de la PNEC (section B.7.2.1) et plusieurs parties correspondant chacune à un type de PNEC pouvant être établie (sections B.7.2.2 à B.7.2.7).

B.7.2.1 Principes généraux de l'établissement de la PNEC

Objectif

Établir une concentration prédite sans effet pour une exposition à long terme et/ou à court terme d'un milieu environnemental donné (PNEC_{milieu}).

Contexte

La PNEC est la concentration d'une substance chimique dans un milieu quelconque en-dessous de laquelle des effets inacceptables sur l'écosystème aquatique et les organismes qui y vivent ne se produiront probablement pas lors d'une exposition à long terme ou à court terme. La PNEC est idéalement dérivée à partir de données relatives à la toxicité pour les organismes vivant dans le milieu en question, qui ont été obtenues par des essais en laboratoire ou par des méthodes ne faisant pas appel à des essais. Toutefois, si aucune donnée expérimentale n'est disponible pour

Partie B: Évaluation du danger

les organismes d'un milieu donné (par exemple, le sol), une PNEC peut être estimée sur la base des résultats d'essais obtenus avec des organismes aquatiques.

Les informations disponibles sur la toxicité pour le milieu aquatique dépendent principalement des quantités fabriquées ou importées de la substance. Généralement, les données relatives à la toxicité à court terme seront disponibles pour les organismes représentant trois différents niveaux/groupes trophiques d'organismes (algues, invertébrés, poissons) lorsqu'une substance est fabriquée ou importée en quantités supérieures à 10 t/an et inférieures à 100 t/an, mais des données provenant d'autres groupes d'organismes ou relatives à la toxicité à long terme peuvent aussi être parfois disponibles. Pour des quantités supérieures, des données supplémentaires seront souvent disponibles (cf. annexes VII à X de REACH).

Compte tenu de la forte diversité des écosystèmes et du peu d'espèces utilisées en laboratoire, il est jugé plus que probable que les écosystèmes seront plus sensibles aux substances chimiques que des organismes individuels de laboratoire. Les résultats d'essais ne sont donc pas utilisés directement pour l'évaluation des risques mais comme base pour l'extrapolation de la PNEC.

Des méthodes d'extrapolation ont été élaborées pour estimer les PNEC pour les substances chimiques dans les environnements aquatiques et terrestres. Il existe deux types différents de méthodes d'extrapolation: les méthodes du facteur d'évaluation et les méthodes de distribution de la sensibilité.

Méthodes du facteur d'évaluation

Le principe général de ces méthodes est que le résultat obtenu à partir d'un essai de laboratoire est divisé par un facteur d'évaluation (FE) approprié. Plus les données disponibles sont rares, plus le facteur d'évaluation est élevé. Les PNEC sont estimées en divisant la valeur de toxicité la plus faible par le facteur d'évaluation pertinent. Les résultats d'essais à long terme (exprimés sous forme d'EC10/NOEC pour un paramètre sublétal) sont préférés aux résultats d'essais à court terme (EC/LC₅₀), parce que ces résultats donnent une image plus réaliste des effets sur les organismes pendant la totalité de leur cycle de vie.

Lors de l'établissement de la grandeur de ces facteurs d'évaluation, un certain nombre d'aspects ont été pris en compte pour faire une extrapolation des données de laboratoire sur une seule espèce à un écosystème composé de plusieurs espèces. Ces aspects comprennent:

- les variations intra et inter laboratoires des données relatives à la toxicité;
- les variations intra et inter espèces (variance biologique);
- l'extrapolation de la toxicité à court terme à la toxicité à long terme;
- l'extrapolation des données de laboratoire à l'impact sur le domaine.

Méthodes de distribution de la sensibilité

Lorsque des informations suffisantes sont disponibles pour une description mathématique de la distribution des sensibilités parmi différentes espèces, ces méthodes peuvent être utilisées pour estimer une faible concentration d'exposition qui offre une protection pour la grande majorité des espèces dans un écosystème.

Les méthodes de distribution de la sensibilité sont basées sur des calculs statistiques et requièrent des valeurs de NOEC déterminées expérimentalement pour un certain nombre d'essais (un minimum de 10) avec des espèces provenant de différents groupes taxonomiques (un minimum de 8). Ces méthodes visent à calculer une concentration, qui est supposée offrir une protection à un certain pourcentage (par exemple, 95 %) des espèces de l'écosystème contre les effets toxiques.

Les hypothèses et les exigences concernant les méthodes de distribution de la sensibilité sont décrites en détail (section R.10.3.1.3.) Lorsque les données disponibles ne répondent pas à ces exigences (ce qui est le plus souvent le cas), les méthodes du facteur d'évaluation sont utilisées. Par conséquent, les méthodes du facteur d'évaluation sont le plus souvent utilisées et seules ces

Partie B: Évaluation du danger

méthodes sont décrites dans le présent document. Des informations détaillées sur les méthodes de distribution de la sensibilité figurent dans la section R.10.3.1.3.

Étapes d'évaluation

L'approche typique sera d'utiliser la méthode du FE. Ainsi, les étapes d'évaluation suivantes s'appliquent:

- Pour le milieu environnemental, sélectionner les études clés pour chaque niveau/groupe trophique d'organismes
- Identifier le niveau/groupe trophique d'organismes le plus sensible et, à l'intérieur du groupe, les espèces ayant la concentration efficace la plus faible
- Identifier le facteur d'évaluation (FE) approprié en fonction des informations disponibles
- Diviser la concentration efficace la plus faible par le facteur d'évaluation pour établir la $PNEC_{\text{milieu}}$

Calcul

Pour la détermination de la PNEC, l'équation générale suivante peut être utilisée:

$$PNEC_{\text{comp}} = \frac{\text{Min}\{EC_{\text{comp}}\}}{AF}$$

Données

Paramètre	Description	Source
$\text{Min}\{EC_{\text{milieu}}\}$	Concentration efficace la plus faible valable pour les organismes du milieu, c'est-à-dire EC50 ou LC50 pour la toxicité à court terme ou EC10/NOEC pour la toxicité à long terme, exprimée généralement en [mg/l] ou [mg/kg]	Dossier technique [cf. article 10, paragraphe a, points vi) et vii)]
FE	Facteur d'évaluation, dont la grandeur dépend du type et de la quantité d'informations disponibles sur la toxicité	Chapitre R.10.3.1

Résultat

Paramètre	Description	Utilisation
$PNEC_{\text{milieu}}$	Concentration prédite sans effet pour le milieu en question, exprimée généralement en [mg/l] ou [mg/kg]	Évaluation des risques

B.7.2.2 Établissement de la PNEC pour les eaux douces

En fonction des données disponibles relatives à la toxicité pour les organismes aquatiques, les facteurs d'évaluation sont sélectionnés pour extrapoler des essais de toxicité sur une seule espèce à une PNEC offrant une protection pour les organismes vivant dans le milieu aquatique. On distingue les niveaux trophiques suivants pour les eaux douces et l'environnement marin:

- les algues (producteurs primaires);
- les invertébrés / *Daphnia* (consommateurs primaires);
- les poissons (consommateurs secondaires);
- autres espèces (par exemple, les agents décomposeurs).

Partie B: Évaluation du danger

Les facteurs d'évaluation spécifiques à utiliser en fonction des données disponibles relatives à l'écotoxicité sont fournis dans le chapitre R.10.3.1.

Exemple:

Un dossier pour une substance fabriquée en quantités comprises entre 10 et 100 tonnes (exigences de l'annexe VIII) comprend les données relatives à l'écotoxicité suivantes:

Algues: *Scenedesmus subspicatus* EC50 (72 heures) = 10 mg/l

Invertébrés: *Daphnia magna* EC50 (48 heures) = 1 mg/l

Poissons: *Pimephales promelas* EC50 (96 heures) = 0,8 mg/l

Dans cette situation, seules des données relatives à l'écotoxicité à court terme sont disponibles. Le niveau trophique le plus sensible est celui des poissons avec un EC50 (96 heures) = 0,8 mg/l (= $\min\{EC_{\text{eau}}\}$).

Conformément à la section R.10.3.1.2, le facteur d'évaluation (FE) à utiliser lorsque seules des données relatives à la toxicité à court terme sont disponibles sur les trois niveaux trophiques est de 1000.

$PNEC_{\text{eau}} = 0,8 / 1000 = 0,0008 \text{ mg/l} = 0,8 \text{ } \mu\text{g/l}$

Si des rejets discontinus sont identifiés pour une étape du cycle de vie, seuls les effets à court terme doivent être pris en compte pour la caractérisation des risques de cette étape (uniquement pour le milieu aquatique). Les rejets discontinus sont définis comme étant «discontinus mais ayant une récurrence rare c'est-à-dire moins d'une fois par mois et pendant moins de 24 heures» (section R.16.2.1.5). Des facteurs d'évaluation spécifiques doivent être appliqués sur les données disponibles relatives à la toxicité à court terme tel que spécifié dans la section R.10.3.3.

B.7.2.3 Établissement de la PNEC pour les eaux marines

Différents facteurs d'évaluation sont utilisés pour l'établissement de la PNEC pour les eaux marines. La plus grande diversité de taxons dans l'environnement marin, par comparaison avec les eaux douces, peut résulter en une plus large distribution de la sensibilité des espèces. Dans les cas où seules des données pour les algues, les crustacés et les poissons d'eau douce ou salée sont disponibles, il convient d'appliquer un facteur d'évaluation plus élevé que celui utilisé pour l'établissement de la $PNEC_{\text{eau}}$ pour les eaux douces. Ce facteur d'évaluation plus élevé reflète une plus grande incertitude inhérente à l'extrapolation. Lorsque des données sont disponibles pour des groupes taxonomiques marins supplémentaires, par exemple rotifères, échinodermes ou mollusques, les incertitudes inhérentes à l'extrapolation sont réduites et la grandeur du facteur d'évaluation appliqué à un ensemble de données peut être diminuée.

Les facteurs d'évaluation spécifiques à appliquer sont fournis dans la section R.10.3.2.3.

B.7.2.4 Établissement de la PNEC pour les sédiments et le sol

La $PNEC_{\text{sédiments/sol}}$ peut être établie de deux façons, en fonction des données disponibles.

- résultats d'essais sur des sédiments/organismes vivant dans le sol;
- en utilisant la méthode du coefficient de partage à l'équilibre (MCP) lorsque seules des données relatives à la toxicité (résultats d'essais ou méthodes ne faisant pas appel à des essais) pour les organismes aquatiques (pélagiques) sont disponibles.

La $PNEC_{\text{sédiments/sol}}$ est la plupart du temps établie en premier en utilisant la MCP et les données relatives à la toxicité pour les organismes aquatiques car des résultats d'essais sur des sédiments/organismes vivant dans le sol sont rarement disponibles. Si des données sont

Partie B: Évaluation du danger

disponibles uniquement sur les organismes aquatiques, la $PNEC_{\text{sédiments/sol}}$ est estimée sur la base des hypothèses que les sensibilités des organismes pélagiques et des organismes vivant dans les sédiments sont comparables, mais que dans les sédiments/le sol, la disponibilité de la substance est réduite du fait de la sorption de la substance sur les sédiments/le sol (la matière organique de ceux-ci). Ceci implique l'utilisation de calculs du coefficient de partage, en supposant que l'équilibre est atteint. La disponibilité des données sur les organismes vivant dans les sédiments joue un rôle dans la décision de l'utilisation de l'une ou des deux approches.

Coefficient de partage à l'équilibre

Si seules des données provenant d'organismes aquatiques sont disponibles, la $PNEC_{\text{sédiments/sol}}$ est calculée à partir du coefficient de partage à l'équilibre.

- Déterminer la $PNEC_{\text{eau}}$ ou dans le cas de sédiments marins la $PNEC_{\text{eau salée}}$
- Déterminer Koc (étude clé) identifié
- Utiliser les caractéristiques des sédiments standard et les conditions standard
- Effectuer le calcul selon l'équation ci-dessous

Pour déterminer la $PNEC_{\text{sédiments}}$ pour les eaux douces et le milieu marin, l'équation suivante doit être utilisée:

$$PNEC_{\text{sédiment}} = (0.783 + 0.0217 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{water}}$$

La $PNEC_{\text{sédiments}}$ est applicable pour un sédiment standard basé sur des solides fraîchement mis en suspension constitués de 10 % de solides et de 10 % de carbone organique.

Pour déterminer la $PNEC_{\text{sol}}$ l'équation suivante doit être utilisée:

$$PNEC_{\text{soil}} = (0.174 + 0.0104 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{water}}$$

La $PNEC_{\text{sol}}$ est applicable pour un sol standard constitué de 60 % de solides, 20 % d'eau et 20 % d'air, et avec 2 % de carbone organique dans les solides du sol.

Méthode du facteur d'évaluation

Si des données sur les sédiments ou les organismes vivant dans le sol sont disponibles, l'approche typique sera la méthode du facteur d'évaluation telle que décrite dans la section [B.7.2.1](#) en utilisant les facteurs d'évaluation fournis dans les sections R.10.5.2.2 pour les sédiments et R.10.6.2 pour le sol.

B.7.2.5 Établissement de la PNEC pour une installation de traitement des eaux usées (ITEU)

La $PNEC_{\text{micro-organismes}}$ est la concentration d'une substance chimique dans l'eau en-dessous de laquelle des effets inacceptables sur les micro-organismes présents dans les installations de traitement des eaux usées (ITEU) ne se produiront probablement pas même lors d'une exposition continue (à long terme).

La $PNEC_{\text{micro-organismes}}$ est normalement dérivée de données relatives à la toxicité pour les micro-organismes présents dans les boues activées qui ont été obtenues par des essais de laboratoire ou par des méthodes ne faisant pas appel à des essais. Les résultats obtenus à partir d'un essai d'inhibition respiratoire des boues activées sont supposés être disponibles. D'autres données, telles que décrites dans la section R.10.4 peuvent être disponibles.

Les facteurs d'évaluation utilisés pour déterminer la $PNEC_{\text{micro-organismes}}$ sont fournis dans la section R.10.4.2.

Partie B: Évaluation du danger

B.7.2.6 Établissement de la PNEC pour l'air

Bien qu'il n'existe pas de procédure normalisée, plusieurs options sont disponibles pour prendre en compte les données relatives aux effets pour l'air (par exemple, pour l'exposition des organismes à des substances gazeuses) étant donné qu'à la fois les effets biotiques et les effets abiotiques sont pris en compte (voir la section R.10.7).

B.7.2.7 Établissement de la PNEC pour les prédateurs et les prédateurs supérieurs

Les substances qui sont bioaccumulables et qui présentent une faible dégradabilité peuvent s'accumuler dans les chaînes alimentaires et, éventuellement, provoquer des effets toxiques sur les poissons, les oiseaux et les mammifères prédateurs (dits prédateurs [supérieurs]) à des niveaux supérieurs des chaînes alimentaires, y compris l'homme. Ces effets sont appelés empoisonnement secondaire.

Il convient de tenir compte en particulier de l'absorption par le biais des chaînes alimentaires conduisant éventuellement à un empoisonnement secondaire et une stratégie pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire a été élaborée. Cette stratégie tient compte de la PEC_{milieu} , de l'absorption directe et de la concentration résultante dans la nourriture des organismes vivants et de la toxicité de la substance chimique pour l'espèce aviaire et pour les mammifères. Sur cette base, des effets possibles sont estimés sur les oiseaux et les mammifères dans l'environnement via l'absorption par le biais de l'eau/le sol → des organismes vivants → des prédateurs → des mammifères ou des oiseaux prédateurs situés à la fin de la chaîne alimentaire. La longueur de la chaîne alimentaire dépend du milieu en question.

Ainsi, si une substance présente un potentiel de bioaccumulation et une faible dégradabilité, il est nécessaire de déterminer si la substance peut également provoquer des effets toxiques si elle est accumulée dans des organismes supérieurs. Cette évaluation est fondée sur la classification d'après les données relatives à la toxicité pour les mammifères, c'est-à-dire la classification STOT (exposition répétée) catégorie 1 ou 2 (H372 «Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée», H373 «Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée»), toxique pour la reproduction, catégorie 1A, 1B ou 2 (H360F «Peut nuire à la fertilité», H360D «Peut nuire au fœtus», H360f «Susceptible de nuire à la fertilité», H361d «Susceptible de nuire au fœtus», H362 «Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel»). Si tel est le cas, une évaluation détaillée de l'empoisonnement secondaire doit être réalisée.

L'évaluation de l'empoisonnement secondaire consiste en un processus progressif.

1. Évaluer le potentiel de bioaccumulation de la substance

Réunir les informations concernant le BCF ou $\log K_{ow}$ et la dégradabilité

Comparer aux critères suivants:

- $\log K_{ow} \geq 3$; **ou**;
- $BCF \geq 100$
- **et** il n'existe aucune propriété d'atténuation telle que la biodégradabilité facile ou l'hydrolyse (demi-vie inférieure à 12 heures)

Si ces critères sont remplis, procéder à l'étape suivante.

2. Calculer la concentration sans effet dans la nourriture ($PNEC_{\text{orale, prédateur}}$)

L'approche typique sera d'utiliser la méthode du FE. Ainsi, les étapes d'évaluation habituelle s'appliquent:

- Pour le milieu environnemental, sélectionner les études clés parmi les données disponibles relatives à la toxicité par voie orale pour les oiseaux ou les mammifères

Partie B: Évaluation du danger

(c'est-à-dire réunir les données provenant d'études de toxicité faisant rapport d'une exposition alimentaire et orale, de préférence des études à long terme faisant rapport de NOEC pour par exemple, la mortalité, la reproduction ou la croissance).

- Dans le cas où les données relatives à la toxicité se présentent uniquement sous la forme de NOAEL, ces NOAEL doivent être converties en NOEC à l'aide de facteurs de conversion, qui sont dépendants de l'espèce de mammifères ou d'oiseaux étudiée. Les facteurs de conversion sont donnés dans le tableau R.10-12 de la section R.10.8.
- Identifier parmi les groupes d'organismes l'étude clé ayant la concentration efficace la plus faible
- Identifier l'étude donnant les $LC50_{\text{oiseaux}}$, $NOEC_{\text{oiseaux}}$ ou $NOEC_{\text{mammifères}}$ les plus faibles. Celle-ci est la TOX_{orale}
- Identifier le facteur d'évaluation (FE) approprié en fonction des informations disponibles. Les facteurs d'évaluation sont fournis dans la section R.10.8.
- Diviser la concentration efficace la plus faible par le facteur d'évaluation pour établir la $PNEC_{\text{orale,prédateur}}$

Les équations suivantes peuvent être utilisées pour établir la $PNEC_{\text{orale,prédateur}}$

$$NOEC_{\text{oral,predator}} = NOAEL_{\text{oral,predator}} \cdot CONV_{\text{predator}}$$

$$PNEC_{\text{oral,predator}} = \frac{TOX_{\text{oral,predator}}}{AF_{\text{oral,predator}}}$$

Partie B: Évaluation du danger

Données

Paramètre	Description	Source
PEC _{milieu}	Concentration prévue dans la phase aqueuse	[Résultat des estimations de l'exposition]
log K _{ow}	Coefficient de partage octanol/eau	Dossier
NOAEL _{orale, prédateur}	Concentration efficace la plus faible valable provenant d'études de toxicité par voie alimentaire ou orale sur des oiseaux ou des mammifères, exprimée généralement en [mg/kg de poids corporel/jour]	Dossier
NOEC _{orale, prédateur}	Concentration efficace la plus faible valable provenant d'études de toxicité par voie alimentaire ou orale sur des oiseaux ou des mammifères, exprimée en [mg/kg de nourriture]	Dossier [ou calculée à partir de la NOAEL _{prédateur}]
TOX _{orale, prédateur}	LC50 _{oiseaux} , NOEC _{oiseaux} ou NOEC _{mammifères} les plus faibles	Dossier [ou NOEC _{orale, prédateur} ci-dessus]
FE _{orale, prédateur}	Facteur d'évaluation, dont la grandeur dépend du type et de la quantité d'informations disponibles sur la toxicité	Tableau R.10-13 dans la section R.10.8.2

Résultat

Paramètre	Description	Utilisation
PEC _{orale}	Concentration prévue dans les proies/la nourriture exprimée généralement en [mg/kg]	Évaluation du risque d'empoisonnement secondaire
PEC _{orale, prédateur}	Concentration prédite sans effet dans les proies/la nourriture, exprimée généralement en [mg/kg]	Évaluation des risques pour le sol

B.8 PORTEE DE L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

B.8.1 Contexte et finalité du chapitre

L'article 14, paragraphes 1 et 4 de REACH requiert que l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques subséquents soient effectuées pour les substances soumises à l'obligation d'enregistrement, qui sont fabriquées ou importées en quantités égales ou supérieures à 10 tonnes/an et lorsque le déclarant conclut dans l'évaluation des dangers que la substance répond aux critères de l'une des classes ou catégories de danger répertoriées à l'article 58, paragraphe 1 du règlement (CE) n° 1272/2008 (règlement CLP), modifiant l'article 14, paragraphe 4 du règlement REACH à compter du 1^{er} décembre 2010, en l'occurrence:

- les classes de danger 2.1 à 2.4, 2.6 et 2.7, 2.8 types A et B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 catégories 1 et 2, 2.14 catégories 1 et 2, 2.15 types A à F,
- les classes de danger 3.1 à 3.6, 3.7 effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement, 3.8 effets autres que les effets narcotiques, 3.9 et 3.10,
- la classe de danger 4.1,
- la classe de danger 5.1,
- ou les propriétés PBT/vPvB.

Ces classes, catégories et propriétés seront dorénavant décrites comme étant les «classes, catégories de danger ou propriétés de l'article 14, paragraphe 4».

Sur cette base, s'il est décidé que l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques sont requises pour une substance, l'étape suivante doit décider de la portée de l'évaluation de l'exposition. Conformément à l'annexe I de REACH, l'évaluation de l'exposition doit couvrir **tous** les dangers qui ont été identifiés conformément aux sections 1 à 4 de l'annexe I de REACH. Pour des raisons de clarté, il convient de noter que les dangers identifiés nécessitant une évaluation de l'exposition sont de trois types:

- les dangers pour lesquels il existe des critères de classification et des informations pour établir que la substance répond aux critères et est, par conséquent, classée;
- les dangers pour lesquels il existe des critères de classification et des informations sur les propriétés de la substance démontrant qu'elle présente ces propriétés, mais la sévérité des effets est inférieure aux critères de classification et la substance n'est donc pas classée;
- iii) les dangers pour lesquels il n'existe actuellement aucun critère de classification, mais il existe des informations démontrant que la substance présente des propriétés dangereuses.

Pour illustrer l'identification des dangers, en particulier dans le cas de substances non classées, il est utile de prendre en compte la définition de l'OCDE sur l'identification des dangers: l'identification des dangers doit prendre en considération les différents «types et la nature des effets indésirables qu'un agent est intrinsèquement capable de provoquer dans un organisme, un système ou une (sous) population»⁴. On entend par effet nocif «un changement de morphologie, de physiologie, de croissance, de développement ou de temps de vie d'un organisme, d'un système, ou d'une (sous) population entraînant une altération de sa capacité fonctionnelle ou de

⁴ http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol_part-II.pdf - définition de l'OCDE de l'identification des dangers.

Partie B: Évaluation du danger

sa capacité à compenser une contrainte supplémentaire, ou une sensibilité accrue à d'autres influences». ⁵

Par ailleurs, REACH spécifie à l'annexe I que l'évaluation de l'exposition doit tenir compte de toutes les étapes du cycle de vie de la substance résultant de la fabrication et des utilisations identifiées de la substance. Pour chaque étape du cycle de vie, l'évaluation de l'exposition doit couvrir toute exposition qui concerne les **dangers identifiés** à partir de l'évaluation des dangers effectuée dans la première partie de l'évaluation de la sécurité chimique, comme décrit ci-dessus.

L'objectif de l'évaluation de l'exposition est d'obtenir une utilisation en toute sécurité de la substance. Dès lors, le ou les scénarios d'exposition élaborés à partir de l'évaluation doivent garantir une «maîtrise des risques» résultant de tous les dangers identifiés.

Le présent guide a pour objet d'aider les déclarants à déterminer la portée requise de l'évaluation de l'exposition sur la base du résultat de l'évaluation des dangers pour la santé humaine et pour l'environnement. Il est basé sur les principes et les orientations déjà contenus dans d'autres chapitres du guide des exigences d'information et de l'évaluation de la sécurité chimique (guide IR/CSA).

Le présent guide ne couvre pas les thèmes traités dans les autres guides, tels que:

- les arguments relatifs à l'exposition pour décider de la dispense ou du lancement de l'enregistrement des données tels que définis dans les annexes VIII à X;
- les exigences concernant l'évaluation de l'exposition pour des essais tenant compte de l'exposition, spécifiquement adaptés à une substance, permettant une dispense des exigences standard en matière d'information conformément à l'annexe XI, section 3 (voir le chapitre R.5);
- les possibilités supplémentaires d'évaluation de l'exposition pour les substances qui présentent des propriétés PBT ou vPvB (voir le chapitre R.11);
- la présentation dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) des mesures de gestion des risques et de la caractérisation des risques pour des dangers physicochimiques, étant donné que l'évaluation pour ces dangers suit d'autres principes que ceux de l'évaluation de l'exposition pour des dangers toxicologiques et écotoxicologiques. (Il convient de noter qu'un réexamen du chapitre R.9 est en cours pour remédier à ce problème).

B.8.2 Principes généraux

L'évaluation des dangers pour **la santé humaine** et pour **l'environnement** conformément à l'annexe I de REACH comprend les étapes suivantes:

1. Évaluation des informations

- identification des dangers d'après toutes les informations pertinentes disponibles ⁶ et

⁵ <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf> - définition de l'OCDE des effets nocifs (IPCS RISK ASSESSMENT TERMINOLOGY, 2004).

⁶ On entend par «informations disponibles» les informations qui sont à disposition du déclarant après avoir rempli les exigences d'information énoncées aux annexes VI à XI et après avoir effectué l'évaluation de ces informations. Remarque: Les considérations sur l'utilisation et l'exposition peuvent déjà être pertinentes pour répondre aux exigences d'information, par exemple, afin de déterminer les voies d'exposition probables/improbables pour les êtres humains ou si le sol/les sédiments sont susceptibles d'être exposés ou non. Ces considérations sur l'utilisation et l'exposition peuvent inclure l'identification des utilisations à éviter, les conditions opératoires qui doivent être respectées pour exclure toute exposition ou la gestion des risques à communiquer aux clients. La quantification des rejets et de l'exposition peut également être nécessaire pour justifier que l'exposition est absente.

Partie B: Évaluation du danger

- établissement de la relation quantitative ou semi-quantitative dose (concentration) – réponse (effet) ou, si ce n'est pas possible, d'une analyse qualitative;
2. Classification et étiquetage;
 3. Identification des PNEC et des DNEL.

Les entreprises qui préparent un dossier d'enregistrement et effectuent une évaluation de la sécurité chimique (CSA) devront décider i) si l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques sont nécessaires et, si oui, ii) quelle est la portée requise de l'évaluation de l'exposition. Ainsi, le résultat de l'évaluation des dangers peut entraîner l'un des scénarios suivants:

- la substance **ne répond pas** aux critères pour **l'une** des **quelconques** classes, catégories de danger ou propriétés de l'article 14, paragraphe 4⁷: dans ce cas, une évaluation de l'exposition n'est **pas obligatoire**;
- la substance répond aux critères pour **au moins une** des classes ou catégories de danger (physique, pour la santé ou pour l'environnement), ou est évaluée comme possédant l'une des propriétés définies dans l'article 14, paragraphe 4 de REACH: dans ce cas, l'évaluation de l'exposition est **obligatoire** et doit être prise en compte pour **toutes** les estimations standard de l'exposition comme énoncé dans le tableau B-8-1.

De plus, il convient de noter que si un déclarant adapte les exigences standard en matière d'information sur la base de considérations sur l'exposition conformément à l'annexe XI, section 3 («essais tenant compte de l'exposition, spécifiquement adaptés à une substance»), une évaluation de l'exposition est **obligatoire** pour répondre aux conditions énoncées.

Tel que discuté dans la section B.8.1, l'évaluation de l'exposition doit couvrir tous les dangers identifiés à l'étape 1 (évaluation des informations), et ne pas se limiter aux dangers ou aux effets nocifs classés, observés à des doses/concentrations engendrant une classification. Les exemples suivants décrivent des circonstances où l'évaluation de l'exposition couvrirait également des propriétés dangereuses non classées:

- des critères de classification ne sont pas encore définis pour un certain type de danger (par exemple, un danger pour l'environnement concernant le sol et les sédiments ou l'air)⁸. Même en l'absence de critères de classification, des dangers peuvent avoir été identifiés (par exemple par observation d'effets nocifs dans les organismes vivant dans les sédiments ou dans le sol);
- les dangers sont prédits à l'aide de modèles, par exemple, la méthode du coefficient de partage à l'équilibre pour dépister les risques potentiels dans les sédiments ou le sol sur la base de la PNEC aquatique;
- des critères de classification sont définis (par exemple, pour la toxicité pour le milieu aquatique ou la toxicité chronique pour la santé humaine), mais d'après les informations disponibles pertinentes, il est conclu que les critères ne sont pas respectés et ainsi la substance n'est pas classée comme dangereuse pour un certain critère d'effet (endpoint) (par exemple, non spécifiquement toxique pour un organe cible à doses répétées [STOT-RE] jusqu'à 100 mg/kg/jour dans une étude par administration orale sur 90 jours). Des effets nocifs peuvent néanmoins être observés dans les études d'écotoxicité ou de toxicité à des concentrations ou doses supérieures à celles qui engendrent une classification, et ceux-ci doivent être pris en compte dans l'évaluation des dangers et peuvent conduire à l'établissement d'une DNEL ou d'une PNEC.

⁷ Dans ce contexte, les «propriétés» font référence aux propriétés PBT ou vPvB (voir la section [B.8.1](#))

⁸ Voir les orientations spécifiques aux critères d'effet (endpoint) sur les organismes vivant dans le sol et les sédiments, les plantes exposées via l'air, les organismes présents dans les ITEU et les prédateurs via la chaîne alimentaire ainsi que l'évaluation de la formation d'ozone, le potentiel d'eutrophisation et d'acidification et tout autre danger pour l'environnement pertinent (Guide IR/CSA, chapitre R.7).

Partie B: Évaluation du danger

D'après l'identification des dangers, la classification attribuée et les DN(M)EL et PNEC établies, le déclarant peut conclure pour quels effets toxicologiques, quelles voies d'exposition et quels objectifs de protection environnementale une évaluation de l'exposition est requise.

B.8.3 Établir si une évaluation de l'exposition est requise

La [figure B-8-1](#) offre une vue d'ensemble du processus décisionnel pour cibler la nécessité d'une évaluation de l'exposition fondée sur les différents résultats de l'évaluation des dangers. Si aucun des critères de classification n'est rempli et le déclarant démontre que la substance ne répond pas aux critères permettant de la considérer comme substance PBT ou vPvB, aucune évaluation de l'exposition n'est requise (c'est-à-dire qu'elle n'est pas obligatoire). Si les critères de l'une des classes, catégories de danger ou propriétés de l'article 14, paragraphe 4⁹ sont remplis, le déclarant devra déterminer la portée appropriée de l'évaluation de l'exposition pour la santé humaine et pour l'environnement.

⁹ Dans ce contexte, les «propriétés» font référence aux propriétés PBT ou vPvB (voir la [section B.8.1](#))

Partie B: Évaluation du danger

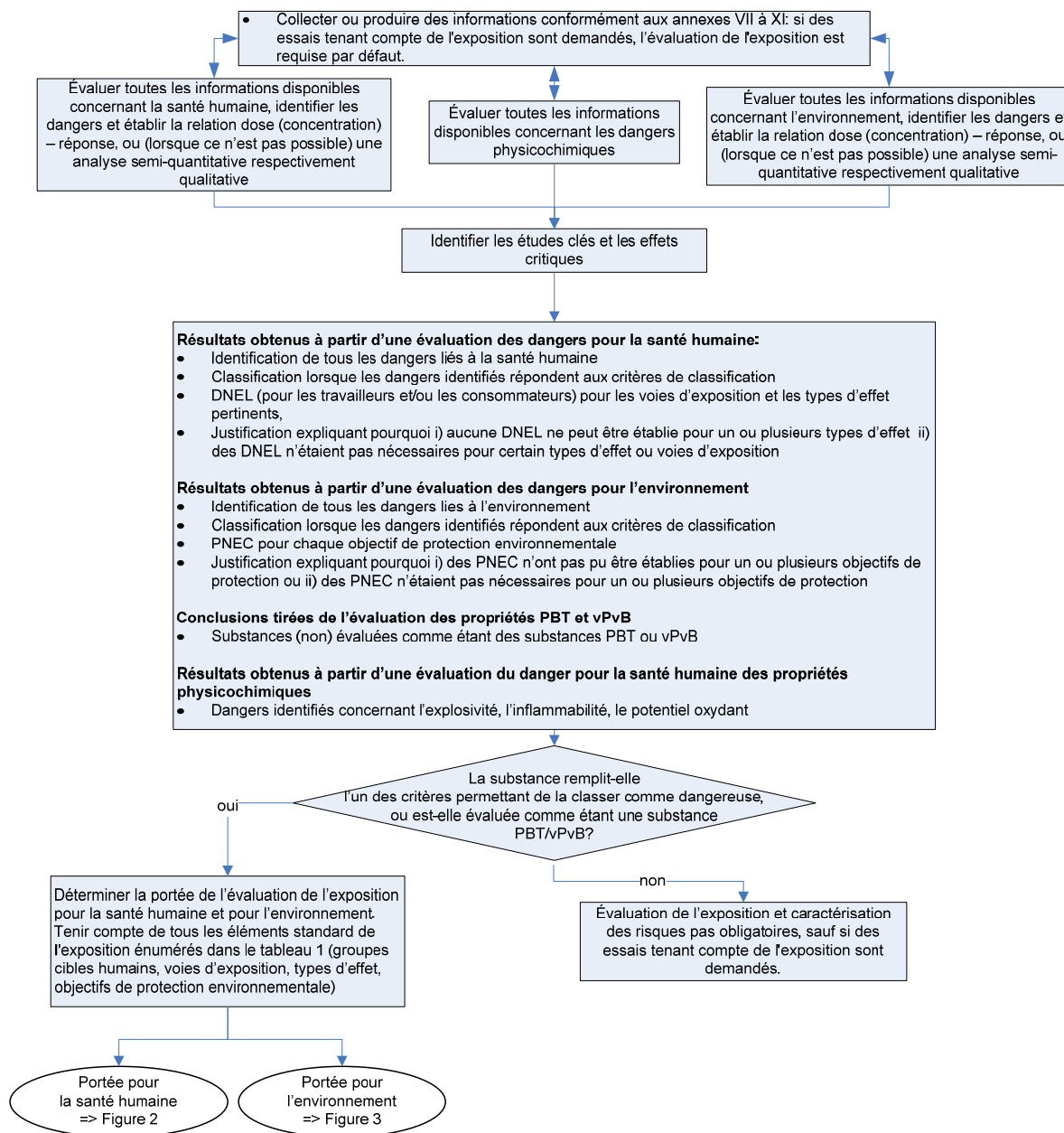


Figure B-8-1: Vue d'ensemble du processus décisionnel conduisant à la nécessité d'effectuer une évaluation de l'exposition pour la santé humaine et pour l'environnement

Partie B: Évaluation du danger

B.8.4 Portée de l'évaluation de l'exposition

Le [tableau B-8-1](#) offre une vue d'ensemble de la portée d'une évaluation de l'exposition tel que suggéré dans les chapitres R.8, R.10 et R.16 du Guide IR/CSA. Jusqu'à 35 estimations de l'exposition peuvent être prises en compte dans une évaluation standard de l'exposition: celles-ci sont présentées dans le [tableau B-8-1](#)¹⁰. Toutefois, il se peut que le déclarant ait évalué des types de danger ou des voies d'exposition qui ne soient pas pertinents pour la substance (par exemple, absence d'effets nocifs aigus sur toutes les voies) et, dès lors, l'évaluation de l'exposition correspondante peut être omise en fonction du résultat de l'évaluation des dangers. D'autres évaluations de l'exposition peuvent encore être sous-différenciées (par exemple, (sous-) populations de travailleurs ou de consommateurs sensibles).

Tableau B-8-1: Évaluation de l'exposition – vue d'ensemble

Section de l'évaluation des dangers	Groupe cible	Voie d'exposition ou milieu environnemental	Type d'effet	Nombre potentiel d'estimations de l'exposition	
Santé humaine	Travailleurs	par inhalation	aigu et chronique, local et systémique	4	
		cutanée		4	
		oculaire		1	
	Consommateurs	par inhalation	aigu et chronique, local et systémique	4	
		cutanée		4	
		oculaire		1	
			orale	aigu et chronique, local et systémique	4
	Homme via l'environnement	par inhalation	chronique systémique	1	
		orale (alimentation et eau potable)		1	
Environnement		espèces pélagiques vivant dans le milieu aquatique (eaux douces, milieu marin)		2	
		espèces pélagiques vivant dans les sédiments (eaux douces, milieu marin)		2	
		chaîne alimentaire aquatique (prédateurs d'eau douce, prédateurs marins, prédateurs marins de fin de chaîne)		3	
		traitement des eaux usées		1	
		air ¹¹		1	
		sol (agricole)		1	
		chaîne alimentaire du sol		1	
Nombre d'estimations standard de l'exposition pour l'évaluation de l'exposition				35	

D'après l'évaluation des informations disponibles sur les dangers pour une substance, il peut être décidé si une évaluation de l'exposition pour un groupe cible, un type d'effet et une durée

¹⁰ Pour l'environnement, la liste des objectifs de protection est conforme au format CSR généré par l'outil d'évaluation et de rapport de la sécurité chimique de l'ECHA (Chesar). Les estimations de l'exposition pour les herbages et les eaux souterraines (écosystème terrestre) ne sont pas mentionnées spécifiquement dans ce tableau car elles ne sont pas intrinsèquement des objectifs de protection mais sont nécessaires uniquement pour estimer l'exposition de l'homme via l'environnement.

¹¹ Cela concerne par exemple les effets sur les plantes supérieures ou les incidences sur la couche d'ozone.

Partie B: Évaluation du danger

d'exposition spécifiques et une caractérisation des risques subséquents conformément à l'annexe I de REACH sont requises.

Les [figures B-8-2](#) et [B-8-3](#) fournissent les procédures de travail pour considérer de façon systématique les exigences concernant l'évaluation de l'exposition sur la base du résultat de l'évaluation des dangers pour la santé humaine et pour l'environnement. Ces procédures de travail partent des dangers classés pour la substance et de l'évaluation de l'exposition qui y est liée. De plus, le déclarant doit considérer:

- si des effets nocifs ont été observés dans des études effectuées à la concentration la plus élevée possible et biologiquement pertinente sur des critères d'effet (endpoint) toxicologiques par exemple, conformément aux lignes directrices de l'OCDE et de l'UE (par exemple, 1000 mg/kg/jour selon les lignes directrices de l'OCDE comme essai limite pour une étude de toxicité par voie orale sur 90 jours);
- si des effets nocifs ont été observés dans des études effectuées à la concentration la plus élevée possible et biologiquement pertinente sur la toxicité pour l'environnement par exemple, conformément aux lignes directrices de l'OCDE et de l'UE (par exemple, 100 mg/l selon les lignes directrices de l'OCDE comme essai limite pour la toxicité aiguë pour le milieu aquatique), en tenant compte des propriétés de la substance déterminant son devenir dans l'environnement.

Si aucun effet nocif n'a été observé dans les études effectuées aux concentrations/doses les plus élevées recommandées, cela doit **normalement** indiquer qu'aucun danger n'a été identifié et qu'aucune DNEL ou PNEC ne peut être établie¹² et ainsi l'évaluation de l'exposition pour cette voie d'exposition, ce type d'effet ou cet objectif de protection n'est pas nécessaire. Si l'étude n'a pas été effectuée conformément aux lignes directrices standard de l'UE ou de l'OCDE et des effets nocifs sont observés (en particulier lorsque les niveaux de dose auxquels les effets sont observés ne sont que légèrement supérieurs à la dose limite définie dans une ligne directrice de l'OCDE pour ce critère d'effet (endpoint)), le déclarant doit soit fournir une justification de l'ignorance des effets (par exemple, parce qu'ils ne sont pas biologiquement pertinents) soit effectuer une évaluation de l'exposition comme pour tout autre danger identifié.

B.8.4.1 Portée de l'évaluation de l'exposition à des dangers toxicologiques pour la santé humaine

La [figure B-8-2](#) présente un diagramme schématique pour considérer de façon systématique la nécessité d'une évaluation de l'exposition des différentes populations humaines, voies d'exposition, types d'effet et durées d'exposition. Celui-ci est basé sur les principes décrits dans la partie E (caractérisation des risques) et dans le chapitre R.8 (réponse à la dose/concentration concernant la santé humaine) du Guide IR/CSA. **Remarque:** pour permettre la caractérisation des risques pour **l'homme via l'environnement**, des estimations de l'exposition pour les différents milieux environnementaux sont systématiquement requises lorsqu'une DNEL est établie pour une exposition systémique à long terme par inhalation et par voie orale pour la population générale.

Pour les travailleurs et les consommateurs aucune évaluation de l'exposition à court terme ou à long terme ne doit être effectuée si aucun effet nocif n'a été observé pour l'un ou l'autre des critères d'effet (endpoint) pertinents relatifs à la santé humaine. En outre, l'évaluation de l'exposition de l'homme via l'environnement (alimentation, eau potable et air ambiant) peut être omise dans ce cas.

¹² **Remarque:** ceci n'est pas toujours applicable aux dangers pour l'environnement pour des substances ayant une faible solubilité dans l'eau. Il convient également de noter que des effets (éco)toxicologiques graves (par ex. mortalité) observés à des niveaux qui ne sont que légèrement supérieurs à la dose limite nécessiteraient tout de même une évaluation de l'exposition.

Partie B: Évaluation du danger

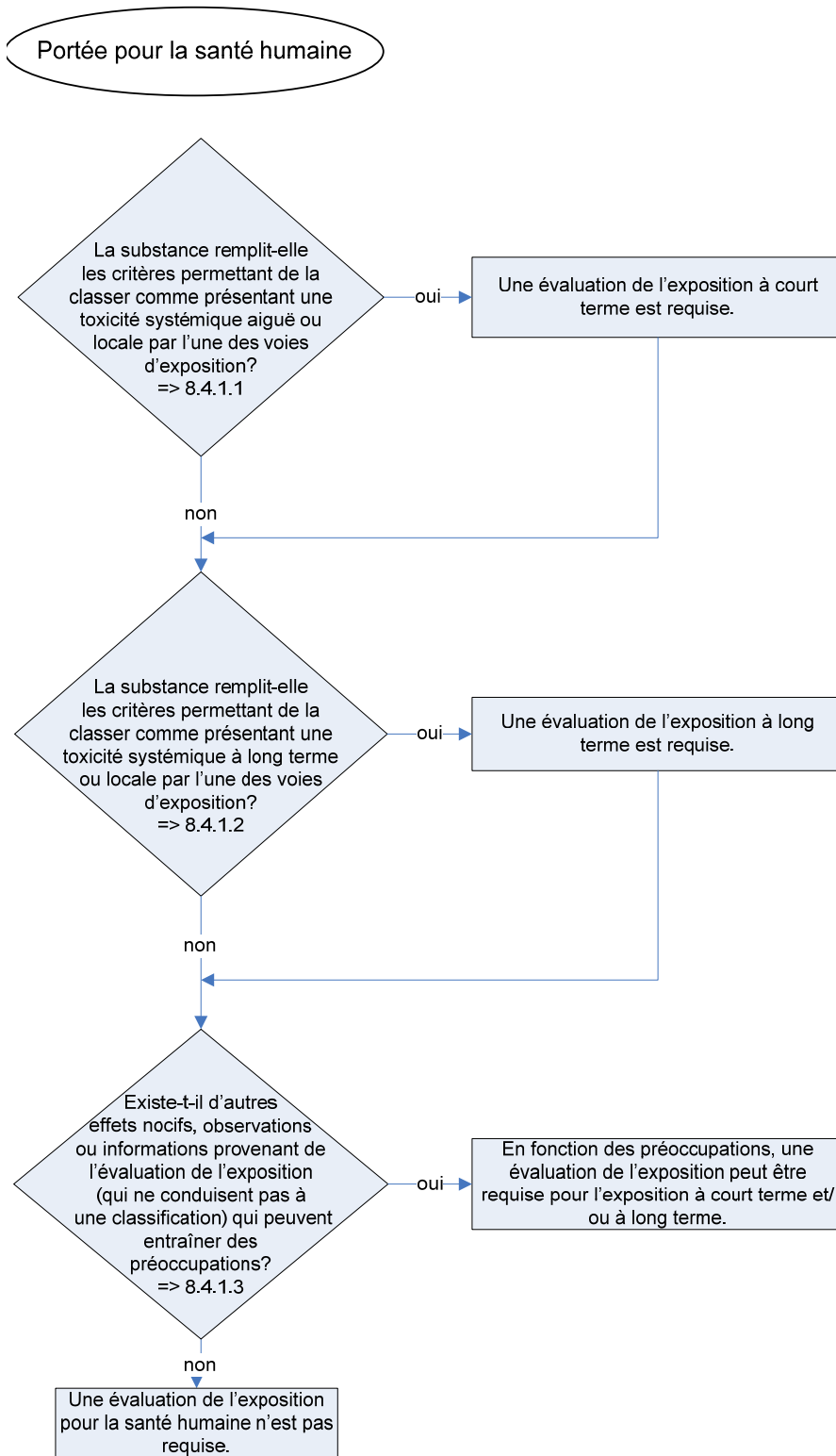


Figure B-8-2: Vue d'ensemble du processus décisionnel pour identifier la portée requise de l'évaluation de l'exposition en qui concerne la santé humaine

Partie B: Évaluation du danger

B.8.4.1.1 Dangers aigus classés

[L'annexe 2](#) fournit un tableau présentant les classifications qui peuvent engendrer la nécessité de procéder à une évaluation de l'exposition à court terme. Lorsqu'une DNEL à court terme est disponible¹³, l'évaluation de l'exposition à court terme correspondante doit être faite en utilisant la même période de référence que la DNEL (par exemple, 15 minutes pour les travailleurs) pour démontrer quantitativement que cette DNEL ne sera pas dépassée. Lorsqu'aucune DNEL n'est disponible, une caractérisation qualitative des risques est requise pour justifier que les mesures de gestion des risques décrites dans le scénario d'exposition réduisent au minimum/préviennent suffisamment l'exposition à court terme.

Il convient de tenir compte particulièrement de possibles effets nocifs irréversibles/graves dus à l'exposition à court terme. Dans le cas de la toxicité pour la reproduction, même une exposition unique à court terme peut provoquer un échec de la reproduction irréversible. Une préoccupation particulière peut être suscitée par les effets de la toxicité pour le développement classés ou non classés qui sont associés ou provoqués par une exposition à court terme. Une exposition unique à court terme à un moment sensible du développement de l'embryon et/ou du fœtus peut conduire à des malformations ou à d'autres dangers pour le développement. Pour maîtriser les risques de ces effets nocifs, il convient de s'assurer que l'exposition à court terme estimée ou mesurée ne dépasse pas la DNEL journalière pour la toxicité pour la reproduction. Par conséquent, il est recommandé que, si une DNEL pour la reproduction a été définie, l'évaluation de l'exposition couvre à la fois l'exposition à court terme et l'exposition à long terme en ce qui concerne le niveau et la fréquence d'exposition.

B.8.4.1.2 Dangers à long terme classés

[L'annexe 3](#) fournit un tableau présentant les classifications qui engendrent la nécessité de procéder à une évaluation de l'exposition à long terme. Lorsqu'une DNEL est disponible, l'évaluation de l'exposition doit démontrer quantitativement que la DNEL à long terme ne sera pas dépassée par l'exposition moyenne sur une journée de travail (pour les travailleurs) ou une journée de consommation (pour les consommateurs). Lorsqu'aucune DNEL n'est disponible, une caractérisation qualitative des risques est requise pour justifier que les mesures de gestion des risques décrites dans le scénario d'exposition réduisent au minimum/préviennent suffisamment l'exposition.

B.8.4.1.3 Dangers non classés

Outre les dangers classés, le déclarant doit tenir compte des effets nocifs qui ne conduisent pas à une classification. Si les critères de classification du danger identifié ne sont pas remplis, il peut tout de même être possible d'établir une DNEL et ainsi une évaluation de l'exposition sera requise (voir les cas c) et d) ci-dessous). Si une substance ne répond pas aux critères de classification et une DNEL ne peut pas être établie, un danger peut subsister. Le déclarant devra alors prendre en compte le niveau et le type de danger identifié et justifier les conditions d'utilisation décrites dans le scénario d'exposition dans une caractérisation qualitative des risques (voir les cas a) et b) ci-dessous). Les exemples suivants décrivent ces cas mais d'autres cas peuvent également se produire dans la pratique:

- cas a): des preuves provenant de données humaines, des alertes structurelles et/ou une classification comme présentant une sensibilisation cutanée peuvent suggérer que la substance peut éventuellement présenter des propriétés de sensibilisation respiratoire mais les informations ne sont pas suffisamment définitives pour répondre aux critères de classification. **Avertissement:** les données sur ces types d'effets pour lesquels il n'existe aucune exigence standard en matière d'information dans REACH peuvent être limitées. Par conséquent, dans ces

¹³ Limites d'exposition professionnelle (LEP) disponibles à prendre en compte, le cas échéant.

Partie B: Évaluation du danger

cas, les preuves existantes peuvent mener à la conclusion qu'il existe un danger et une évaluation de l'exposition est, dès lors, nécessaire;

- cas b): des preuves démontrant que la substance peut avoir des effets nocifs sur les voies respiratoires, par exemple, provenant d'études de toxicité aiguë portant sur l'irritation locale, en l'absence de données appropriées de toxicité par inhalation répétée pour évaluer ce critère d'effet (endpoint);
- cas c): effets observés qui ne conduisent pas à une classification comme présentant une toxicité par administration répétée mais sont néanmoins considérés comme nocifs, tels que les effets graves ne se produisant qu'à des niveaux d'exposition supérieurs aux valeurs seuils de la classification pour la toxicité par administration répétée;
- cas d): tout autre effet nocif observé pour lequel une DNEL peut être établie mais qui ne conduit pas à une classification.

B.8.4.2 Portée de l'évaluation de l'exposition à des dangers pour l'environnement¹⁴

La [figure B-8-3](#) illustre le processus décisionnel pour considérer la nécessité d'une évaluation de l'exposition pour les objectifs de protection environnementale.

Pour les propriétés écotoxicologiques, le processus décisionnel selon lequel les objectifs de protection environnementale doivent être pris en compte dans l'évaluation de l'exposition est basé sur les principes déjà définis dans les chapitres R.10 et R.16 du Guide IR/CSA. Pour considérer la nécessité d'une évaluation de l'exposition en ce qui concerne l'empoisonnement secondaire, les critères fournis dans la section B.7.2.7 du Guide IR/CSA peuvent être appliqués.

La section suivante met tout particulièrement l'accent sur l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques pour les substances faiblement solubles dans l'eau. Il est fait référence aux principes et procédures de travail définis dans les stratégies d'analyses intégrées pour l'eau, le sol et les sédiments, telles que décrites dans les chapitres 7b et 7c du Guide IR/CSA.

¹⁴ Remarque: Ces orientations ne s'appliquent pas aux métaux.

Partie B: Évaluation du danger

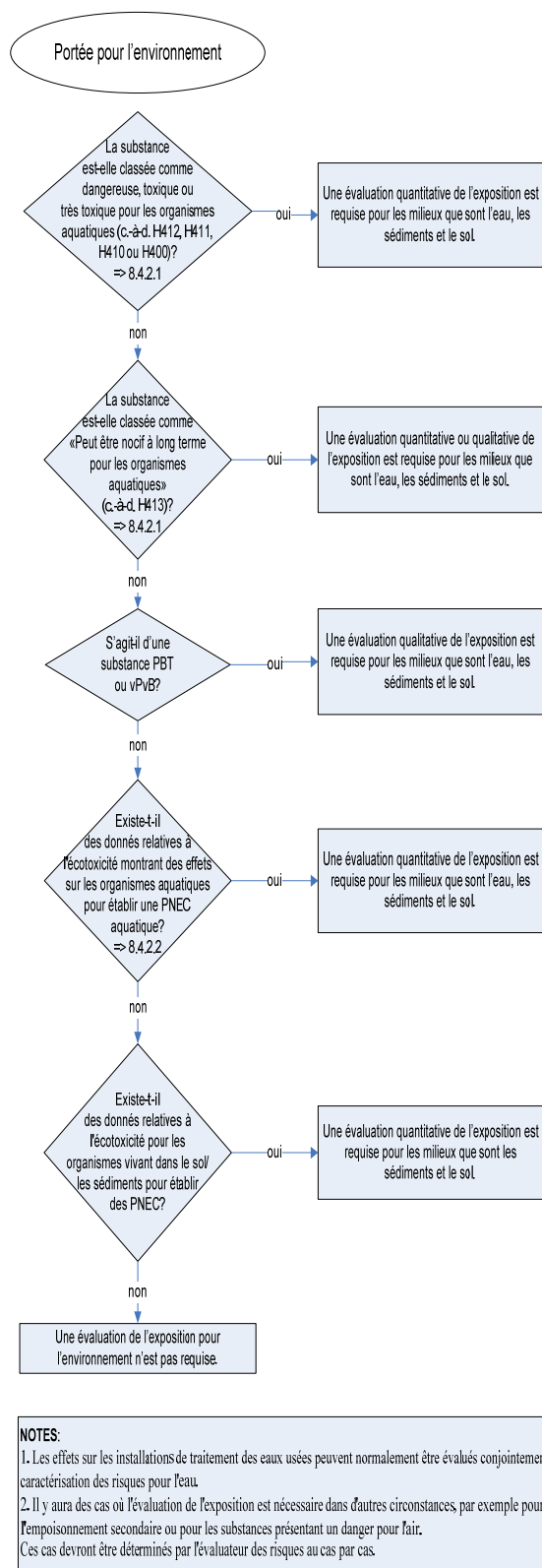


Figure B-8-3: Vue d'ensemble du processus décisionnel pour identifier la portée requise de l'évaluation de l'exposition en ce qui concerne l'environnement.

Partie B: Évaluation du danger

B.8.4.2.1 Dangers classés

[L'annexe 4](#) fournit un tableau présentant les classifications qui engendrent la nécessité de procéder à une évaluation de l'exposition environnementale.

Pour les substances qui sont classées comme nocives, toxiques ou très toxiques pour les organismes aquatiques (c'est-à-dire H412, H411, H410 et H400), une PNEC aquatique peut être établie. Dans ces circonstances, il existe des dangers pour les sédiments et le sol qui ne sont pas classés parce que la toxicité pour les organismes aquatiques est utilisée comme indicateur de préoccupation pour les organismes vivant dans les sédiments et le sol, et une caractérisation de dépistage des risques est entreprise en utilisant la méthode du coefficient de partage à l'équilibre (MCP)¹⁵ pour établir les PNEC pour les sédiments et le sol. Une évaluation quantitative de l'exposition, c'est-à-dire l'établissement des PEC, est donc obligatoire pour les milieux environnementaux que sont l'eau, les sédiments et le sol.

Les substances auxquelles est attribuée la seule classification de danger pour l'environnement «Peut être nocif à long terme pour les organismes aquatiques» (c'est-à-dire H413) ont été établies comme étant persistantes dans l'environnement aquatique et potentiellement bioaccumulables sur la base d'essais ou d'autres données. Ces substances présentent également des dangers potentiels pour les sédiments et le sol, parce qu'elles sont potentiellement bioaccumulables dans tous les organismes et sont également potentiellement persistantes dans les sédiments et le sol. L'évaluation de l'exposition est donc obligatoire pour les milieux environnementaux que sont l'eau, les sédiments et le sol, et celle-ci peut être, le cas échéant, quantitative ou qualitative.

Les substances PBT et vPvB ont été établies comme étant persistantes et bioaccumulables (et également toxiques en ce qui concerne les substances vPvB) dans l'environnement dans son ensemble. Une évaluation qualitative de l'exposition est donc obligatoire pour les milieux environnementaux que sont l'eau, les sédiments et le sol.

B.8.4.2.2 Dangers non classés

S'il existe des données relatives à l'écotoxicité montrant des effets sur les organismes aquatiques, mais la substance n'est pas classée comme dangereuse pour l'environnement aquatique, une PNEC aquatique peut néanmoins être établie indiquant ainsi un danger pour l'environnement aquatique. Dans ces circonstances, il existe également des dangers pour les sédiments et le sol qui ne sont pas classés parce que la toxicité pour les organismes aquatiques est utilisée comme indicateur de préoccupation pour les organismes vivant dans les sédiments et le sol, et une caractérisation de dépistage des risques est effectuée en utilisant la méthode du coefficient de partage à l'équilibre (MCP)¹⁶ pour établir les PNEC pour les sédiments et le sol. Une évaluation quantitative de l'exposition, c'est-à-dire l'établissement des PEC, est donc obligatoire pour les milieux environnementaux que sont l'eau, les sédiments et le sol.

S'il existe des données relatives à l'écotoxicité pour les organismes vivant dans les sédiments montrant des effets, une PNEC pour les sédiments peut être établie et il existe un danger pour ce milieu. Une évaluation de l'exposition pour les sédiments est donc obligatoire.

¹⁵ En l'absence d'informations provenant d'études sur le sol et les sédiments, les PNEC pour ces objectifs de protection peuvent être dérivées d'informations sur la toxicité pour le milieu aquatique, basées sur la méthode du coefficient de partage à l'équilibre (voir les chapitres R.10.5.2.1 et R.10.6.1 du Guide IR/CSA). La méthode du coefficient de partage à l'équilibre est applicable dans les conditions suivantes: Il n'existe pas de mode d'action spécifique régissant l'adsorption sur les sédiments; la substance n'est pas fortement adsorbante; l'adsorption n'est pas gouvernée par des facteurs autres que le log Kow; il n'existe aucune étude expérimentale sur le sol et les sédiments disponible montrant qu'aucun effet n'est attendu; pour appliquer la MCP aux substances ayant un log Kow > 5 se référer à la partie E.4.3.3. du Guide IR/CSA.

¹⁶ Voir la note de bas de page 12.

Partie B: Évaluation du danger

S'il existe des données relatives à l'écotoxicité pour les organismes vivant dans le sol montrant des effets, une PNEC pour le sol peut être établie et il existe un danger pour ce milieu. Une évaluation de l'exposition pour le sol est donc obligatoire.

Les effets sur les installations de traitement des eaux usées peuvent normalement être évalués conjointement avec la caractérisation des risques pour l'eau.

Il existera des cas où l'évaluation de l'exposition sera nécessaire dans d'autres circonstances, par exemple pour évaluer l'empoisonnement secondaire ou pour les substances présentant un danger pour l'air. Ces cas devront être déterminés par l'évaluateur des risques au cas par cas.

B.8.5 Types d'évaluation de l'exposition et de caractérisation des risques

Le résultat de l'évaluation des dangers détermine le type d'évaluation de l'exposition et de caractérisation des risques.

B.8.5.1 Santé humaine

Le [tableau B-8-2](#) résume les types d'évaluation de l'exposition qui peuvent être requis pour la santé humaine et est inclus pour illustrer l'association de la portée de l'évaluation de l'exposition et de la caractérisation et la gestion des risques (voir Guide IR/CSA pour de plus amples informations). Le tableau regroupe la portée de l'évaluation de l'exposition (c'est-à-dire les voies d'exposition et le type d'effets) et le type de caractérisation des risques requis (c'est-à-dire quantitative ou qualitative) et l'objectif de la gestion des risques correspondant (c'est-à-dire, la limitation de l'exposition à un ratio de caractérisation des risques (RCR) < 1 ou une minimisation de l'exposition).

La colonne de gauche du [tableau B-8-2](#) indique si un danger a été identifié sur la base d'effets observés. Les deux colonnes suivantes font la distinction entre les différents types d'effets classés et le fait que des DNEL peuvent être établies ou non. Un «non» dans la colonne indiquant si une DNEL peut être établie signifie que, pour l'effet observé, les données disponibles ou la nature de l'effet ne permettent pas de déterminer de descripteur de dose et il n'est donc pas possible d'établir une «dose sans effet».

Ce résultat détermine alors le type de caractérisation des risques (c'est-à-dire quantitative ou qualitative), l'objectif de la gestion des risques (c'est-à-dire pour limiter l'exposition à une dose sans effet ou pour réduire au minimum l'exposition) et le type d'estimation de l'exposition requise (c'est-à-dire une exposition moyenne au cours d'une journée et/ou une exposition à court terme lors d'un événement unique). Lorsqu'aucune DNEL ne peut être établie, des éléments relatifs à une évaluation (semi-)quantitative peuvent tout de même être requis. Par exemple, une dose dérivée avec effet minimum (DMEL) peut être disponible et être comparée à des estimations de l'exposition caractérisant une «exposition minimisée». En l'absence de DMEL, le déclarant doit malgré tout fournir des estimations de l'exposition comme preuves à l'appui justifiant l'efficacité des mesures de gestion des risques décrites dans le scénario d'exposition.

Partie B: Évaluation du danger

Tableau B-8-2: Types d'évaluation de l'exposition et de caractérisation des risques pour la santé humaine

Dangers identifiés	Critères de classification respectés ¹⁷	Une DNEL peut être établie	La gestion des risques vise à:	Estimation de l'exposition	Type de caractérisation des risques
oui	effets locaux aigus	oui	limiter l'exposition par une voie spécifique à RCR < 1	requis pour une exposition à court terme	quantitative
oui	effets locaux aigus	non	réduire au minimum l'exposition par une voie spécifique	preuves à l'appui potentiellement nécessaires	qualitative ou semi-quantitative
oui	effets systémiques aigus	oui	limiter l'exposition combinée à RCR < 1	requis pour une exposition à court terme	quantitative
oui	effets systémiques aigus	non	réduire au minimum l'exposition par toutes les voies	preuves à l'appui potentiellement nécessaires	qualitative ou semi-quantitative
oui	effets locaux chroniques	oui	limiter l'exposition par une voie spécifique à RCR < 1	requis pour une exposition moyenne par jour	quantitative
oui	effets locaux chroniques	non	réduire au minimum l'exposition par une voie spécifique	preuves à l'appui potentiellement nécessaires	qualitative ou semi-quantitative
oui	effets chroniques effets systémiques	oui	limiter l'exposition combinée à RCR < 1	requis pour une exposition moyenne par jour	quantitative
oui	effets chroniques effets systémiques	non	réduire au minimum l'exposition par toutes les voies	preuves à l'appui potentiellement nécessaires	qualitative ou semi-quantitative
oui	non	oui	Si les dangers identifiés ne conduisent pas à une classification, la même différenciation que dans la ligne ci-dessus doit être faite parmi les types d'effets et les voies d'exposition.		
oui	non	non			
non	non	non	Aucune évaluation de l'exposition n'est requise pour la voie et le type d'effet correspondants. Note: si un déclarant adapte les exigences d'information sur la base de considérations sur l'exposition définies dans l'annexe XI, section 3 («essais tenant compte de l'exposition, spécifiquement adaptés à une substance»), ceci doit être justifié par une évaluation de l'exposition. Cette évaluation de l'exposition doit toujours comprendre des estimations de l'exposition.		

Il est important de noter que, pour la santé humaine:

- les effets locaux et systémiques doivent être différenciés en vue de cibler les mesures de gestion des risques et d'établir la caractérisation des risques correspondante pour une voie d'exposition unique à une substance donnée (effets locaux), ou des voies d'exposition combinées pour une substance donnée (effets systémiques). Une fois que la nécessité de mesures de gestion des risques a été établie pour chaque voie d'exposition, les mesures actuelles pour limiter ou réduire au minimum l'exposition doivent être prise de préférence à la source de l'exposition (c'est-à-dire un confinement et des contrôles techniques préférés à des équipements de protection individuelle);

¹⁷ Voir les mentions de danger indiquant des effets locaux aigus et des effets systémiques (annexe 2) et des effets chroniques (annexe 3).

Partie B: Évaluation du danger

- les effets à court terme et à long terme doivent être différenciés en vue de cibler la gestion des risques et les estimations de l'exposition potentiellement requises pour des pics d'exposition ou une exposition unique;
- lors de la différenciation entre les types d'effets locaux observés et les voies d'exposition correspondantes, il convient de tenir compte des éléments suivants. Si des effets cutanés sont observés, ceux-ci doivent généralement entraîner des considérations relatives aux effets potentiels sur les voies respiratoires (à moins que des informations suffisantes soient disponibles en ce qui concerne les effets respiratoires). Il est également recommandé que, suite à l'observation de certains effets locaux aigus, il soit déterminé s'il existe des effets à long terme ayant des mécanismes similaires. L'irritation cutanée ou oculaire en constitue un exemple, qui peut entraîner des préoccupations non seulement pour l'irritation aiguë des voies respiratoires mais aussi pour l'irritation des voies respiratoires à long terme. Les effets sur les voies respiratoires ne sont évidemment pertinents que si la substance a une pression de vapeur suffisamment élevée ou forme un spray ou une poussière dans les conditions prévisibles d'utilisation;
- il convient de faire la différence entre la disponibilité d'un descripteur de dose (et donc le possible établissement d'une DNEL) et la situation où aucune DNEL ne peut être établie pour les effets observés. Si aucune DNEL n'est disponible, les mesures de gestion des risques viseront à réduire au minimum l'exposition et les risques seront caractérisés de manière qualitative. Dans une telle situation, les estimations de l'exposition appuieront la démonstration de l'efficacité des mesures de gestion des risques plutôt qu'une caractérisation quantitative des risques.

B.8.5.2 Environnement

L'évaluation de l'exposition qui peut être requise pour l'environnement peut être quantitative ou qualitative. Elle peut concerner différents milieux environnementaux, c'est-à-dire l'eau, les sédiments ou le sol. L'objectif de protection de l'environnement peut varier d'un milieu à l'autre. En outre, d'autres types d'évaluation de l'exposition pour la caractérisation des risques peuvent être nécessaires au cas par cas, par exemple, pour évaluer l'empoisonnement secondaire ou les effets dans l'air. Les effets sur les installations de traitement des eaux usées peuvent normalement être évalués conjointement avec la caractérisation des risques pour l'eau.

Partie B: Évaluation des dangers

Annexe 1 - Classes de dangers définies dans l'annexe I du règlement(CE) n°1272/2008

Classes de danger	
2	Dangers physiques
3.1	Toxicité aiguë
3.2	Corrosion cutanée/irritation cutanée
3.3	Lésions oculaires graves/irritation oculaire
3.4	Sensibilisation respiratoire ou cutanée
3.5	Mutagénicité sur les cellules germinales
3.6	Cancérogénicité
3.7	Toxicité pour la reproduction: effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement
3.8	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition unique (effets autres que narcotiques)
3.9	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition répétée
3.10	Danger par aspiration
4.1	Dangereux pour le milieu aquatique
5.1	Dangereux pour la couche d'ozone

Annexe 2 - Classification concernant les effets sur la santé humaine après une exposition à court terme

Dans l'évaluation des dangers, il sera conclu s'il y a lieu d'attribuer une des phrases suivantes conformément aux critères décrits dans le règlement CLP. Si de telles phrases doivent être attribuées, l'évaluation concernant l'exposition à court terme (systémique et/ou locale) sur une ou plusieurs voies d'exposition peut être requise.

Toxicité aiguë, catégories 1 et 2 H300, H310, H330

Toxicité aiguë, catégorie 3 H301, H311, H331

Toxicité aiguë, catégorie 4 H302, H312, H332

Toxicité spécifique pour certains organes cibles après une exposition unique (STOT SE):

- Effets pour les organes H370, H371
- Irritation des voies respiratoires H335
- Somnolence et vertiges H336

Danger par aspiration H304

Corrosif pour les voies respiratoires EUH071

Toxique par contact oculaire EUH070

Corrosion/irritation cutanée H314, H315,

Lésions/irritation oculaires graves H318, H319

Sensibilisation respiratoire/cutanée H334, H317

Toxicité pour la reproduction H360, H361

Mutagénicité des cellules germinales H340, H341

Note: Pour les toxiques pour la reproduction et les agents mutagènes des cellules germinales, l'évaluation de l'exposition à court terme peut aussi être pertinente, étant donné qu'une exposition unique à court terme peut entraîner des effets nocifs.

Annexe 3 - Classification concernant les effets sur la santé humaine après une exposition à long terme

Dans l'évaluation des dangers, il sera conclu s'il y a lieu d'attribuer une des phrases suivantes conformément aux critères décrits dans le règlement CLP. Si de telles phrases doivent être attribuées, l'évaluation concernant l'exposition à long terme sur une ou plusieurs voies d'exposition peut être requise.

Toxicité spécifique pour certains organes cibles après une exposition répétée (STOT RE): Effets pour les organes H372, H373

Toxicité spécifique pour certains organes cibles après une exposition unique (STOT SE): Irritation des voies respiratoires H335

Gerçures de la peau EUH066

Corrosif pour les voies respiratoires EUH071

Sensibilisation respiratoire/cutanée H334, H317

Mutagénicité des cellules germinales H340, H341

Cancérogénicité H350, H351

Toxicité pour la reproduction H360, H361, H362

Annexe 4 Classification concernant les effets sur l'environnement

Eau, sédiments, sol et micro-organismes

Dans l'évaluation des dangers, il sera conclu s'il y a lieu d'attribuer une des phrases suivantes conformément aux critères décrits dans le règlement CLP. Le cas échéant, une évaluation de l'exposition environnementale est requise.

H400 Très toxique pour les organismes aquatiques
H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
H411 Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
H412 Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
H413 Peut être nocif à long terme pour les organismes aquatiques

Empoisonnement secondaire

Dans l'évaluation des dangers, il sera conclu s'il y a lieu d'attribuer une des phrases suivantes conformément aux critères décrits dans le règlement CLP. Si de telles phrases pour la santé humaine doivent être attribuées, l'évaluation de l'exposition concernant l'empoisonnement secondaire peut être requise, si la substance a un $\log K_{ow} \geq 3$ ou un $BCF \geq 100$ et n'est pas facilement biodégradable.

H373: Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (catégorie 2)
H372: Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (catégorie 1)
H360: Peut nuire à la fertilité ou au fœtus (catégorie 1A ou 1B)
H361: Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus (catégorie 2)
H362: Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel

European Chemicals Agency
P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki
<http://echa.europa.eu>