

Fiche d'information

ECHA-12-FS-08-FR

Le rôle des essais sur les animaux à l'appui d'une utilisation sûre des substances chimiques

Le règlement REACH vise à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement contre les effets dangereux des produits chimiques. Il incarne l'équilibre, défini dans le cadre du processus législatif, entre la nécessité de générer de nouvelles informations sur les propriétés dangereuses de ces produits au moyen d'essais sur les animaux et la volonté d'éviter de tels essais dès lors qu'ils sont inutiles. Aussi, le règlement stipule-t-il que les essais sur les animaux vertébrés ne doivent être réalisés que s'il n'existe aucune autre solution.

Il incombe aux entreprises produisant ou important des substances chimiques de veiller à ce que celles-ci puissent être utilisées en toute sécurité. Pour ce faire, les entreprises utilisent – et, si nécessaire, produisent – des informations sur les propriétés intrinsèques des substances. Ce faisant, elles peuvent

évaluer les dangers afférents à ces substances, à des fins à la fois de classification et d'évaluation des risques, et établir ainsi des mesures de gestion des risques appropriées destinées à protéger la santé humaine et l'environnement.

Le règlement REACH est notamment né de la volonté de combler le manque d'informations sur la multitude de substances qui étaient déjà utilisées au sein de l'UE, les informations alors disponibles sur les propriétés dangereuses de maintes substances et sur les risques potentiels liés à leur utilisation étant alors insuffisantes.

Or, sans un ensemble complet d'informations sur les propriétés dangereuses essentielles des substances chimiques présentes en volume important, les déclarants ne peuvent pas entreprendre d'évaluation de la sécurité chimique ni, ce faisant, recommander de mesures de gestion des risques appropriées pour éviter ou limiter l'exposition. En particulier, il est fréquent qu'il n'existe aucune information sur les propriétés de telles substances, telles que leur toxicité pour

les organes suite à une exposition à long terme, leur pouvoir cancérigène, leur toxicité pour le fœtus en développement, leur toxicité pour les fonctions reproductrices ou leur toxicité aquatique à long terme.

Exigences en matière d'informations standard

Les déclarants REACH doivent indiquer dans leur dossier d'enregistrement toutes les informations pertinentes dont ils disposent quant aux propriétés intrinsèques de la substance.

Les informations qu'une entreprise doit fournir dans le cadre du dossier d'enregistrement dépendent du nombre de tonnes de la substance en question qu'elle importe ou produit. Or, on estime qu'une substance présentant un tonnage élevé est davantage susceptible de nuire à la santé humaine et à l'environnement que si son tonnage est faible, et doit donc être étudiée de plus près.

Les annexes VII, VIII, IX et X du règlement spécifient les informations exigées pour chaque volume annuel, à savoir respectivement 1, 10, 100 ou 1 000 tonnes ou plus, par déclarant. Les «exigences en matière d'informations standard» les plus strictes correspondent aux substances représentant un volume supérieur ou égal à 1 000 tonnes par an.

Lorsqu'aucune donnée concernant un ensemble d'informations de base relatives à un certain nombre de propriétés intrinsèques d'une substance (telles que définies aux annexes VII et VIII) n'est disponible, il appartient aux déclarants de produire ces données puis de les fournir dans leur dossier d'enregistrement. Selon la propriété dont il est question, les exigences en matière d'informations standard peuvent spécifier les informations susceptibles d'être obtenues à partir d'essais standard. Selon l'essai indiqué, des bactéries, des cellules en culture ou des animaux sont généralement utilisés.

Les informations de base visent à montrer, par exemple, si une seule et unique

exposition, ou une exposition durant quelques heures ou quelques jours, pourrait nuire gravement à la santé humaine ou à l'environnement. Des informations issues d'autres essais, réalisés par exemple dans des cellules bactériennes, pourraient être susceptibles de donner une indication du risque qu'une substance soit cancérigène.

Les tonnages plus élevés s'accompagnent d'exigences supplémentaires en matière d'informations (telles que précisées aux annexes IX et X). À de tels volumes, des informations plus détaillées et plus complètes sont requises et peuvent être obtenues au moyen de ce que l'on appelle des études de niveau supérieur. Si des lacunes identifiées au niveau de certaines données ne peuvent pas être comblées autrement, les déclarants devront réaliser des études de niveau supérieur afin de satisfaire aux exigences des annexes IX et X. Toutefois, avant que de tels essais puissent être entrepris, les déclarants devront soumettre des propositions d'essai et avoir reçu l'accord préalable de l'ECHA.

Certaines études destinées à évaluer les propriétés de substances sont réalisées sur des animaux de laboratoire, notamment en cas d'enregistrements de tonnages élevés. Si le rat et la souris sont les espèces les plus fréquemment utilisées pour les études des propriétés dangereuses réalisées sur des animaux de laboratoire, on utilise parfois également le lapin, le cochon d'Inde, le poisson et, dans de rares cas, l'oiseau (notamment les souches élevées).

Le règlement REACH exige toutefois que les essais dans le cadre desquels des animaux vivants sont utilisés soient réalisés conformément à la législation adoptée en vertu de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Couvrant un certain nombre d'exigences quant au soin que doivent recevoir les animaux de laboratoire, cette directive interdit l'utilisation de méthodes ou stratégies d'expérimentation scientifiquement satisfaisantes impliquant l'utilisation d'animaux vivants s'il est possible d'obtenir les résultats recherchés par une autre méthode scientifiquement satisfaisante. Le

règlement (CE n° 440/2008) établissant des méthodes d'essai est le véhicule grâce auquel la Commission définit les méthodes d'essai à utiliser en vertu du règlement REACH.

Il existe tout un éventail d'options permettant d'utiliser des informations issues d'autres méthodes «non standard» ou d'autres démarches ne reposant pas sur des essais, options qui sont décrites ci-dessous dans les sections suivantes.

Éviter les essais inutiles sur les animaux

Le règlement REACH prévoit plusieurs mécanismes différents afin d'éviter les essais sur animaux, notamment le partage de données ainsi que l'utilisation de méthodes d'essai alternatives et d'autres approches permettant de prévoir les propriétés des substances. Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de nouveaux essais sur animaux s'avéreront nécessaires afin de combler les lacunes en matière d'informations.

Le règlement REACH impose aux déclarants l'obligation de limiter le nombre de nouvelles études qu'ils réalisent aux fins de l'enregistrement REACH dans le cadre desquelles des animaux vertébrés sont utilisés, de telles études n'étant admises que s'il n'existe aucune autre solution possible. Les déclarants doivent dans un premier temps recueillir et évaluer toutes les données existantes. Il leur faut alors identifier les données manquantes et se demander, avant de réaliser le moindre nouvel essai sur animaux, s'il est possible d'obtenir ces données à partir soit d'études *in vitro/ex vivo*, soit de méthodes alternatives telles que des méthodes prédictives.

Cela signifie que toutes les informations disponibles sont recueillies: celles issues d'études *in vivo* (utilisant des animaux vivants), *ex vivo* (par exemple, utilisant des tissus animaux) et *in vitro* (par exemple, utilisant des bactéries ou des cellules en culture), celles relatives à l'exposition humaine, les prévisions fondées sur les informations disponibles concernant des

substances structurellement liées (c'est-à-dire par des «références croisées» et des «catégories chimiques») et les prévisions dérivées de méthodes de calcul prédictif appropriées telles que les relations (quantitatives) structure-activité ((Q)SAR).

Afin de justifier le recours à des essais non standard ou à d'autres méthodes de substitution à l'expérimentation animale, les déclarants peuvent «adapter» les exigences en matière d'informations standard pourvu qu'ils se soumettent à un certain nombre de conditions préalables (telles que définies aux annexes VII à X, colonne 2, ou à l'annexe XI du règlement). L'annexe XI autorise l'utilisation de toutes les informations, même si elles n'ont pas été générées par des méthodes d'essai reconnues, qui permettent d'éviter le recours à des essais sur animaux ou de réduire leur nombre; ces informations doivent également se prêter à la classification, à l'évaluation des risques et à la notification des dangers.

Par ailleurs, les déclarants d'une même substance sont soumis à des obligations de partage des données afin d'éviter les répétitions d'essais faisant appel à des animaux de laboratoire.

Il appartient toujours aux déclarants d'évaluer les propriétés intrinsèques de leurs substances aux fins de la classification et de l'évaluation des risques et/ou dangers; il leur incombe de porter des jugements respectivement techniques et scientifiques. Toutefois, l'ECHA peut exiger, à l'issue des procédés d'évaluation du dossier, qu'on lui soumette les informations manquantes, y compris des essais sur animaux, si la justification de l'adaptation ou les données non standard ne correspondent pas aux informations requises d'après le règlement REACH.

La définition du rôle de l'ECHA au niveau de l'évaluation prévue aux termes du règlement REACH vise à continuer de confier à l'industrie la responsabilité de la sécurité des substances chimiques tout en évitant les essais inutiles. L'ECHA effectue des contrôles de conformité des dossiers d'enregistrement afin de vérifier

si les exigences en matière d'informations définies dans les annexes du règlement REACH sont satisfaites. Le rôle de l'ECHA au niveau de l'évaluation des propositions d'essai consiste à s'assurer que les résultats de tous les essais réalisés soient acceptables aux fins de REACH. Dans le cadre de ce processus, l'ECHA n'est pas censée effectuer les tâches qui reviendraient normalement au déclarant. Dans un cas comme dans l'autre, le résultat pourrait être un projet de décision exigeant des informations supplémentaires, y compris les résultats d'essais sur animaux.

L'ECHA publie sur son site internet toutes les propositions d'essai reposant sur des animaux vertébrés qui sont soumises par les déclarants afin de satisfaire aux exigences en matière d'informations standard définies aux annexes IX et X du règlement REACH. Elles concernent les études de niveau supérieur des effets complexes qui nécessitent le plus d'animaux. Les tiers, tels que les organisations non gouvernementales et les entreprises, disposent alors de 45 jours pour déposer des études ou des informations valables d'un point de vue scientifique portant sur le point critique de danger et la substance concernés qui sont indiqués dans la proposition d'essai.

Les entreprises visées par les projets de décision de l'ECHA sont habilitées à apporter leurs commentaires dans le cadre du processus décisionnaire. Les autorités compétentes des États membres réexaminent tous les projets de décision et peuvent proposer des modifications. Si tel est le cas, le dossier est soumis au Comité des États membres, lequel doit parvenir à un accord à l'unanimité sur le projet de décision. En cas de désaccord entre les membres, l'affaire est déférée à la Commission européenne qui prendra alors une décision. Cette procédure a été mise en place afin de veiller au meilleur usage possible des informations existantes, et de n'avoir recours aux essais sur animaux que si les informations nécessaires ne sont pas disponibles.

Le règlement sur la classification, l'étiquetage et l'emballage (CLP - Classification, Labelling and Packaging) n'impose pas la réalisation de

nouvelles études, bien que certains fournisseurs de substances décident tout de même d'y avoir parfois recours. Le secteur industriel doit obtenir toutes les informations pertinentes disponibles et les évaluer à l'aide des critères de classification CLP, pour ainsi classer comme il se doit ses substances et mélanges chimiques afin d'indiquer les dangers qu'ils comportent. Les moyens à sa disposition pour ce faire sont l'étiquetage, la fourniture de fiches de données de sécurité (SDS - Safety Data Sheets) et l'utilisation d'emballages appropriés. Dans la pratique, cela signifie que nombre de substances peuvent être (re)classées sur la base des données d'enregistrement REACH.

Statut actuel des méthodes alternatives

Au cours des dernières années, un certain nombre de méthodes d'essai *in vitro* appropriées aux fins de REACH ont été adoptées et intégrées au règlement établissant des méthodes d'essai. Il n'existe cependant, à l'heure actuelle, aucun essai ni aucune batterie d'essais *in vitro/ex vivo* qui pourrait constituer un parfait substitut aux études de toxicologie de niveau supérieur, telles que celles analysant la carcinogénicité, la mutagénicité ou la toxicité pour la reproduction (CMR) aux fins du règlement REACH. Néanmoins, ces essais peuvent s'avérer utiles dans le cadre d'une approche par éléments de preuve (WoE - Weight of Evidence) ou comme base de la classification en vertu du CLP et peuvent donc, selon le cas, rendre les essais sur animaux superflus.

Les essais sur animaux peuvent être évités si les propriétés dangereuses d'une substance peuvent être prévues à l'aide de modèles informatiques, parfois appelés «méthodes *in silico*», à savoir en utilisant des QSAR ou la méthode SAR. Pour l'heure, il est impossible de prévoir un certain nombre de propriétés toxicologiques (carcinogénicité, mutagénicité, toxicité pour la reproduction et toxicité à long terme) de substances dans le cadre de REACH à l'aide de ces seules prévisions *in silico*. Pour autant, ces dernières pourraient se révéler utiles dans le cadre d'une approche WoE ou comme base de classification en vertu du

CLP.

Les propriétés des substances peuvent être prévues à partir d'informations issues de tests sur des substances analogues au moyen de la méthode des «références croisées» ou, s'il s'agit d'un groupe de substances, au moyen de la méthode des «catégories». Il appartient au déclarant d'exposer les arguments scientifiques permettant d'établir que ces propriétés prévues sont acceptables dans le cadre du règlement REACH en ce qu'elles fournissent des informations comparables à celles ressortant des études animales sur la substance enregistrée. Les méthodes des références croisées et des catégories sont les approches les plus prometteuses pour prévoir les propriétés CMR et toxicologiques à long terme des substances au titre de REACH (et du CLP). Il convient toutefois de noter que suffisamment d'informations à l'appui de ces prévisions doivent être disponibles.

Les déclarants doivent utiliser avec prudence les outils mis au point dans le cadre de projets de R&D et d'autres techniques innovantes de prévision des propriétés et de dispense de communication de données dans la mesure où ils ne constituent pas forcément des outils réglementaires appropriés aux fins de REACH et du CLP. Il est conseillé aux déclarants de prendre conscience des limites de telles prévisions, lesquelles seront fonction du modèle précis utilisé et pourraient être spécifiques à chaque dossier. Il se peut toutefois que des prévisions non standard et innovantes puissent permettre de dresser un tableau plus complet de la propriété de la substance dans le cadre d'une approche WoE ou d'une stratégie d'analyses intégrées (ITS - Integrated Testing Strategy), même si la propriété ne peut pas être prévue comme il se doit dans le cadre de REACH et du CLP à partir de cette technique seule.

Par ailleurs, les méthodes d'essai *in vitro* alternatives récemment mises au point font l'objet d'une procédure de validation visant à évaluer leur pertinence et leur fiabilité. Le Centre européen pour la validation de méthodes alternatives (CEVMA) valide les méthodes alternatives qui remplacent, réduisent et perfectionnent l'utilisation d'animaux dans les procédures scientifiques.

L'acceptation réglementaire de méthodes alternatives validées sera facilitée et rationalisée grâce au nouveau mécanisme d'«analyse préliminaire de la pertinence réglementaire» (PARERE). Ces réseaux de consultation de la Commission européenne font intervenir les points de contact des États membres ainsi que les agences et comités pertinents de l'UE, tels que l'ECHA.

Promotion de méthodes alternatives aux essais sur les animaux

Outre son rôle au niveau de la vérification de la conformité et de l'examen des propositions d'essai, l'ECHA aide activement les déclarants à mettre en œuvre le règlement REACH et les divers acteurs à s'acquitter de leurs devoirs conformément aux exigences légales, ce qu'elle concilie avec le besoin non seulement d'évaluer les risques que les substances comportent pour la santé humaine, mais aussi d'éviter les essais sur animaux inutiles. L'ECHA encourage également les alternatives aux essais sur animaux qui répondent aux exigences réglementaires, en fournissant des informations sur les opportunités et les limites associées aux méthodes d'essai alternatives et autres approches.

Dans le cadre de ses activités quotidiennes:

- L'ECHA facilite et encourage la formation de forums d'échange d'informations sur les substances (FEIS) au sein desquels les entreprises partagent les données existantes, par exemple les résultats issus d'essais sur animaux.
- L'ECHA a rédigé un guide pratique sur la manière d'éviter les essais sur les animaux intitulé «How to avoid animal testing» ainsi que toute une série de documents d'orientation visant à aider les déclarants en matière de partage des informations et d'évaluation de la sécurité chimique, ainsi qu'au niveau d'autres tâches liées à REACH susceptibles de contribuer à éviter les essais sur animaux inutiles.

- Dans ses rapports d'avancement annuels, l'ECHA expose des recommandations visant un triple objectif: améliorer la qualité des enregistrements, faciliter le processus permettant de vérifier que les substances chimiques peuvent être utilisées en toute sécurité et veiller à ce que les essais sur animaux inutiles soient évités.
- L'ECHA publie tous les trois ans un rapport spécifiquement consacré à «l'utilisation d'alternatives aux essais sur les animaux pour le règlement REACH».
- L'ensemble unique d'informations recueillies par le biais de l'enregistrement et publiées sur le site internet de l'ECHA peut aider les futurs déclarants à identifier les données existantes, pourrait encourager le partage de données et pourrait faciliter les développements plus poussés des méthodes prévisionnelles.
- L'ECHA héberge eChemPortal, un portail permettant au public de consulter gratuitement des informations sur les propriétés des substances chimiques et contenant des liens directs renvoyant à des bases de données préparées dans le cadre de programmes gouvernementaux d'examen des substances chimiques au niveau national, régional et international. L'ECHA utilise d'ailleurs ces informations pour vérifier si d'autres autorités disposent déjà d'informations relatives à des essais sur animaux.
- QSAR Toolbox se pose comme un outil de l'OCDE essentiel pour soutenir et mettre en œuvre la création de catégories. L'ECHA contribue activement au perfectionnement de cette boîte à outils.
- Le service d'assistance de l'ECHA traite les demandes de renseignement concernant les exigences en matière d'informations, les méthodes de modélisation par ordinateur ((Q)SAR), les références croisées, les règles d'adaptation et les propositions d'essai.
- L'ECHA est à l'écoute des préoccupations des associations de défense des animaux et sollicite la participation des parties prenantes à ses travaux. L'Agence organise des activités de soutien des parties prenantes et de sensibilisation ciblées, notamment des séminaires, des journées des parties prenantes, des webinaires ainsi que d'autres outils et informations accessibles sur le Web.
- Le développement de méthodes d'essai alternatives adoptées à l'échelle internationale est particulièrement important afin d'éviter les essais sur animaux inutiles, dans la mesure où cela permet d'uniformiser les protocoles d'études. L'ECHA contribue à de tels développements en participant à des groupes de travail de l'UE et de l'OCDE, et en entretenant des relations avec d'autres acteurs clés, tels que les États membres, le Centre commun de recherche de la Commission européenne et d'autres agences européennes actives dans le domaine de l'évaluation des risques des produits chimiques.

Essais sur animaux au titre de REACH:
<http://echa.europa.eu/fr/chemicals-in-our-life/animal-testing-under-reach>