

UIC Normandie 20 février 2009

# Les outils du CSA dans le règlement REACH l'Évaluation des dangers

Contribution du laboratoire d'analyses et de contrôles dans l'évaluation des dangers (physicochimiques, impacts santé, impacts environnement) de la substance et de ses caractéristiques PBT

M. Yvon Gervaise  
Directeur **SGS Multilab Rouen**  
Expert Français auprès de l'OCDE

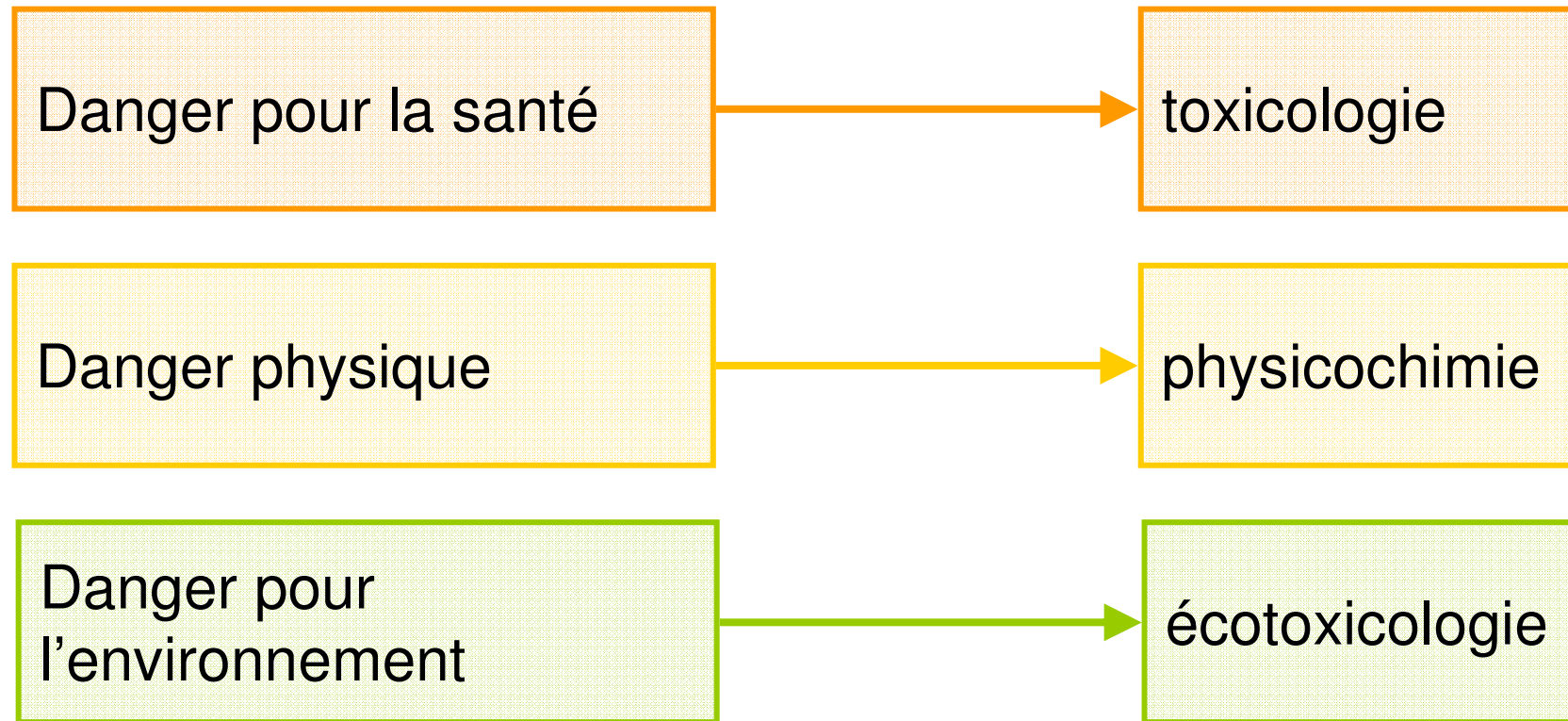
Technopôle du Madrillet  
65 rue Ettore Bugatti – BP 90014  
76801 Saint Etienne du Rouvray  
Tél. : 02 35 07 91 80  
Fax : 02 35 07 91 90

WHEN YOU NEED TO BE SURE

**SGS**

CSA comprend a minima une **évaluation des dangers** :

- Évaluation des dangers
  - **Pour la santé humaine**
  - **Physicochimiques**
  - **Pour l'environnement**
- Détermination de la **classification** de la substance
- Évaluation des caractères **Persistant, Bioaccumulable et Toxique** et très Persistant, très Bioaccumulable



## → Comment le mesurer ?

- Quelles **méthodes** ? Quels **résultats** ?
- Quelles **classifications** ?
- Quelles **évaluations** ?

**Santé**

→ Derived Non Effect Level (DNEL)

**Physicochimie**

→ Critères de classification des différentes classes de dangers

**Environnement**

→ Predicted non effect concentration (PNEC)



## CLASSIFICATION

CMR

PBT – vPvB

Inflammable, corrosif, toxique, comburant...

Risque : probabilité d'un danger variant de 0 à 1

*0 : certitude qu'aucun danger ne va apparaître*

*1 : certitude d'apparition du danger*

Danger : effet indésirable, non innocuité sur l'homme et l'environnement

- Effet sanitaire (maladie, mort)
- Incapacité
- Changement de fonction ou valeur biologique
- CMR : Cancérogène
  - Mutagène
  - Trouble de la reproduction (perturbateur endocrinien)

### 1) Risque pour l'environnement :

→ ***Fonction des atteintes des compartiments environnementaux (sol, air, eau, matière vivante)***

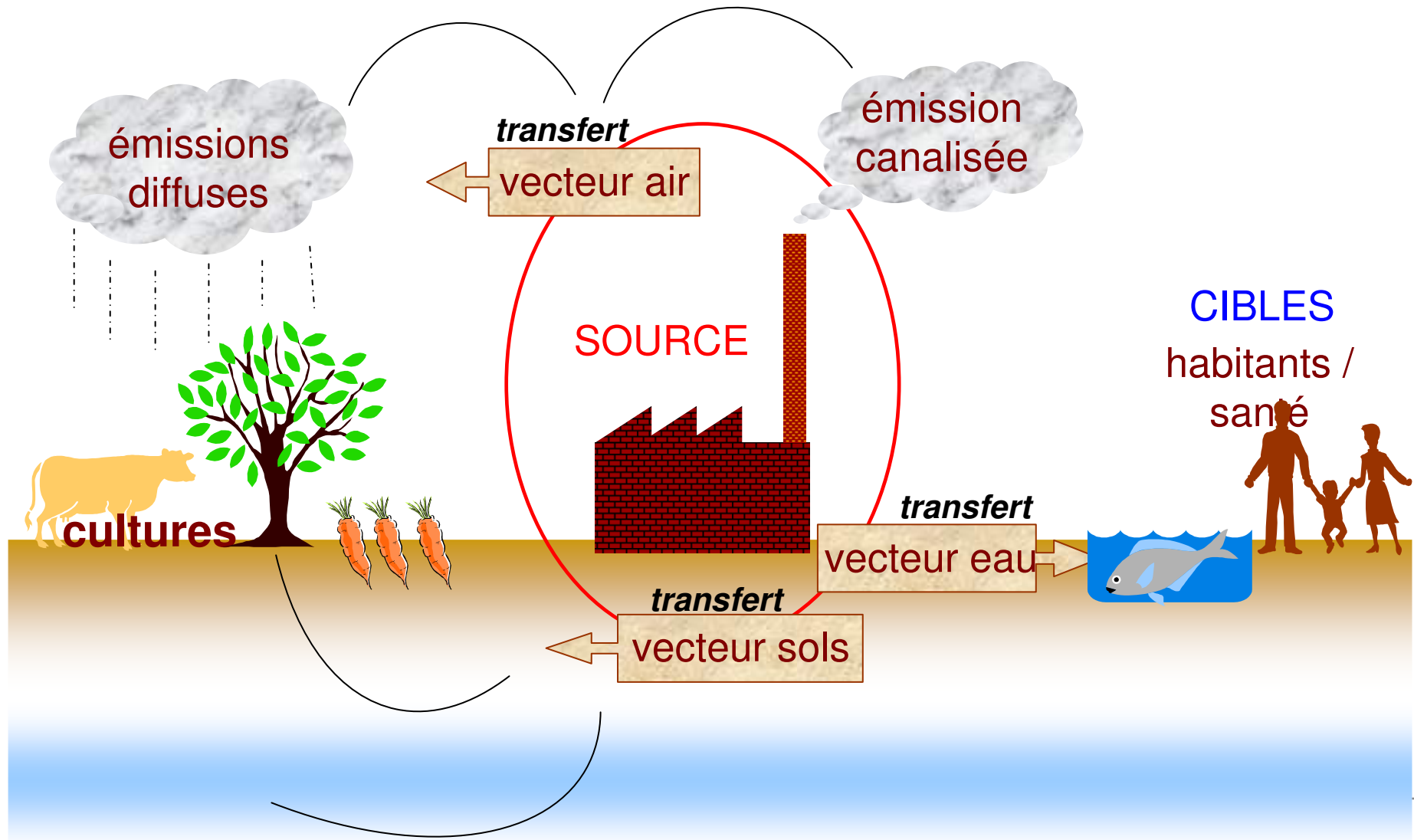
- **Prise en compte du phénomène de transfert**
- **Perturbation de l'écosystème (faune / flore)**
- **Phénomène de bioaccumulation, de rémanence**

### 2) Risque pour la santé humaine :

→ ***Fonction de toxicité de la substance***

→ ***Fonction de l'exposition***

## De l'évaluation du risque environnemental à l'évaluation sanitaire



## Les 3 vecteurs de la contamination



## Évaluation des dangers pour la santé humaine Définitions

**TOXICITÉ :**  
Effet des  
polluants



- ① atteinte du génome
- ② perturbation du système endocrinien
- ③ fonctionnement tissus organes  
(rein, foie, système sanguin, nerveux...)



toxicité pathologie



- C M R
- Autres effets

## ■ **CANCÉROGÈNE**

→ **Cancérogène** : agent capable de provoquer le cancer ou d'en augmenter la fréquence dans une population exposée

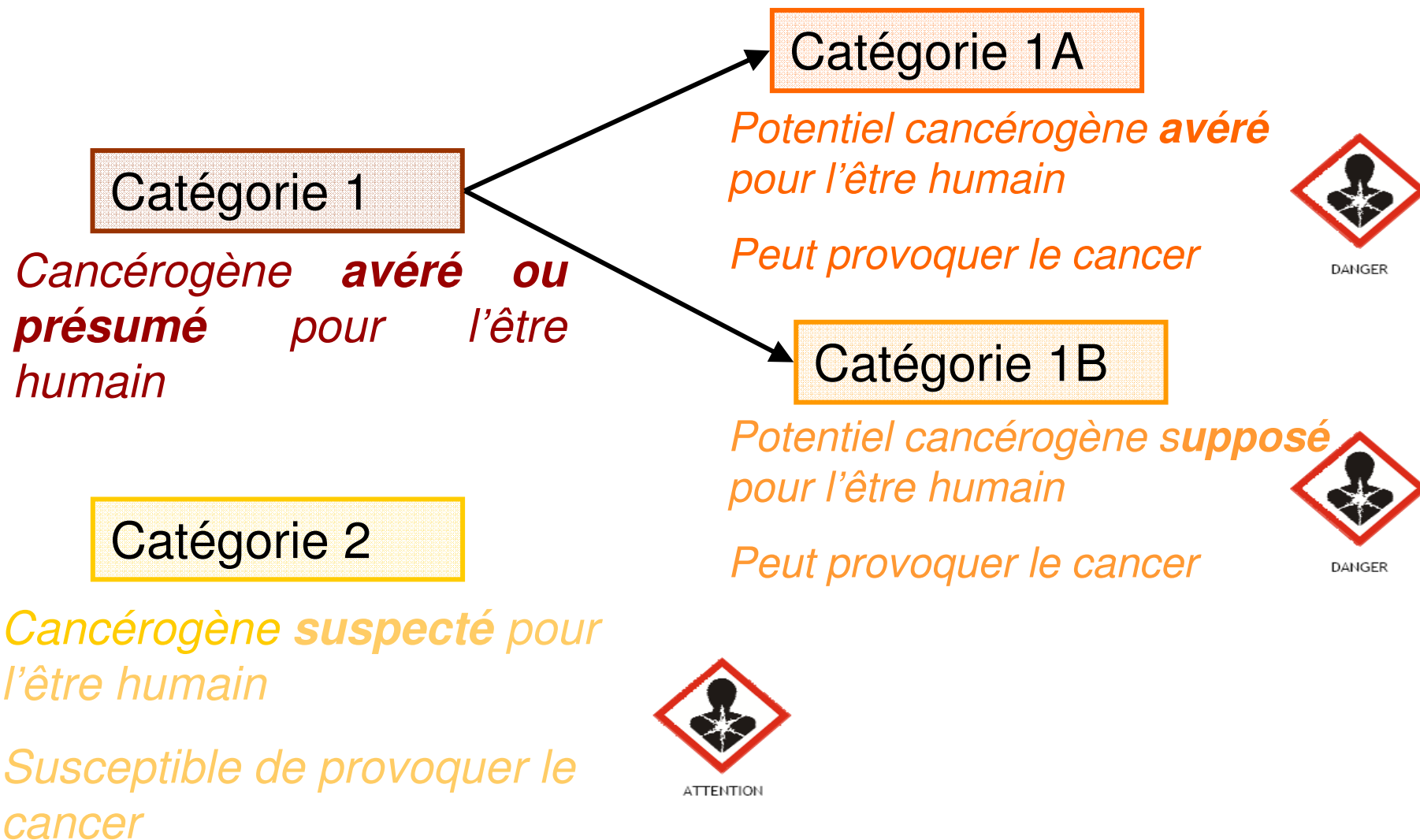
→ **Cancer** : caractérisé par une prolifération anarchique de cellules provoquant des tumeurs dans différents organes - agents cancérogènes

2 classifications :

- CIRC – OMS
  - Européenne directive 67 / 548 / CEE modifiée, référence classification substance dangereuse (milieu travail, comme pour l'environnement en général)
- Mise à jour progressive de la classification et l'étiquetage par l'entrée en vigueur du règlement européen CLP (SGH)

<b>Groupes</b>	<b>Classification CIRC</b>
Groupe 1	L'agent (ou le mélange) est cancérigène pour l'homme
Groupe 2 A	L'agent (ou le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme
Groupe 2 B	L'agent (ou le mélange) est un cancérigène possible pour l'homme
Groupe 3	Ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité
Groupe 4	L'agent (ou le mélange) est probablement non cancérigène pour l'homme
<b>Catégories</b>	<b>Ancienne Classification de l'Union Européenne</b> progressivement remplacée par le CLP (SGH)
Catégorie 1	Substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme
Catégorie 2	Substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme
Catégorie 3	Substances préoccupantes pour l'homme en raison des faits cancérigènes possibles mais les infos dispo ne permettent pas une évaluation satisfaisante

## Danger pour la santé et étiquetage Classification des substances chimiques cancérigènes



## ■ MUTAGÈNE

→ Un **mutagène** (ou **généotoxique**) est un agent qui augmente l'apparition de mutations, modifications permanentes du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme (altérations qui peuvent impliquer un gène unique, un ensemble de gènes ou un chromosome entier).

→ Une mutation des cellules germinales dans les organismes à reproduction sexuée peut être transmise à la descendance. Ces mutations peuvent parfois aboutir à un cancer, donc de nombreux mutagènes sont aussi des cancérogènes.

# Danger pour la santé et étiquetage

## Classification des substances chimiques mutagènes

- **Catégorie 1A** : substances chimiques dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est **avérée**
- **Catégorie 1B** : substances chimiques à considérer comme **induisant des mutations héréditaires** dans les cellules germinales des êtres humains
- **Catégorie 2** : substances chimiques préoccupantes du fait qu'elles **pourraient induire** des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains

#### ■ **REPROTOXIQUE : toxique pour la reproduction**

→ Altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez l'homme ou la femme et l'induction d'effets néfastes non héréditaires sur la descendance.

→ Altération de la fertilité ou des effets toxiques ultérieurs sur le développement

- **Catégorie 1A** : les effets néfastes de ces substances sur la capacité de reproduction ou le développement humain sont **AVÉRÉS**
- **Catégorie 1B** : les effets néfastes de ces substances sur la capacité de reproduction ou le développement humain sont **SUPPOSÉS**
- **Catégorie 2** : substances **suspectées** d'être toxiques pour la reproduction ou le développement humains

<i>substances</i>	<i>classification</i>
dibromochloropropane	Catégorie 1A
phtalates	Catégorie 1B ou 2 selon composé
plomb	Catégorie 1A ou 2

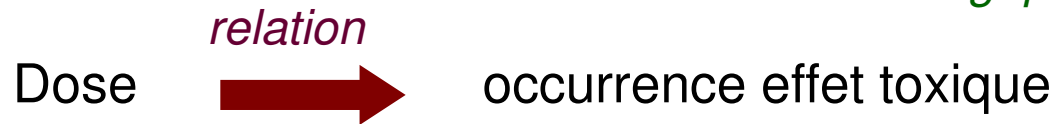
*Catégorie 1A : repose sur des données épidémiologiques*

*Catégorie 1B : repose sur des données animales*

*Catégorie 2 : idem 2 avec protocole pouvant présenter des défauts*

Relation dose réponse : grandeur analysée mesurée / VTR

VTR : Valeur Toxicologique de référence



### ■ Effets toxiques à seuil (déterministes)

→ **gravité proportionnelle à la dose**

- **DJA (en mg / kg poids corporel / jour)** = quantité de toxique rapportée au poids corporel qui peut être absorbée (dose journalière admissible) sans provoquer d'effet nuisible
- **CAA (en mg / m<sup>3</sup>)** = Concentration Admissible dans l'Air

### ■ Effets toxiques sans seuil (stochastiques)

→ **la fréquence et non la gravité est proportionnelle à la dose**

- **ERU (en mg / kg / j)<sup>-1</sup> ( voie orale (mg / kg / j)<sup>-1</sup> ; respiratoire (ug / m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> )** = **probabilité supplémentaire**, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu **contracte un cancer** s'il est exposé toute sa vie, à 1 unité de dose du composé chimique

# Évaluation des dangers pour la santé humaine et DNEL

Derived No Effect Level

- niveau d'exposition en dessous duquel aucun effet nocif n'est attendu.
- niveau d'exposition aux substances **au-dessus duquel l'homme ne devrait pas être exposé.**
- niveau d'exposition **dérivé** → calculé normalement sur la base des descripteurs de dose disponibles à partir des études chez l'animal telles que les **doses sans effet nocif observé (NOAEL)** ou les doses repères (BMD).

- Les DNELs doivent couvrir
  - Populations (travailleur et consommateur)
  - Voies d'exposition (inhalation, contact épidermique, oculaire, ingestion)
  - Durée de l'exposition
    - DNEL à long terme ou DNEL<sub>chronic</sub>
    - DNEL à court terme ou DNEL<sub>acute</sub>
  - Effet systémique

### Modélisation en laboratoire - normalisation

→ Mise en évidence d'une toxicité aiguë ou chronique

✦ **toxicité aiguë** :

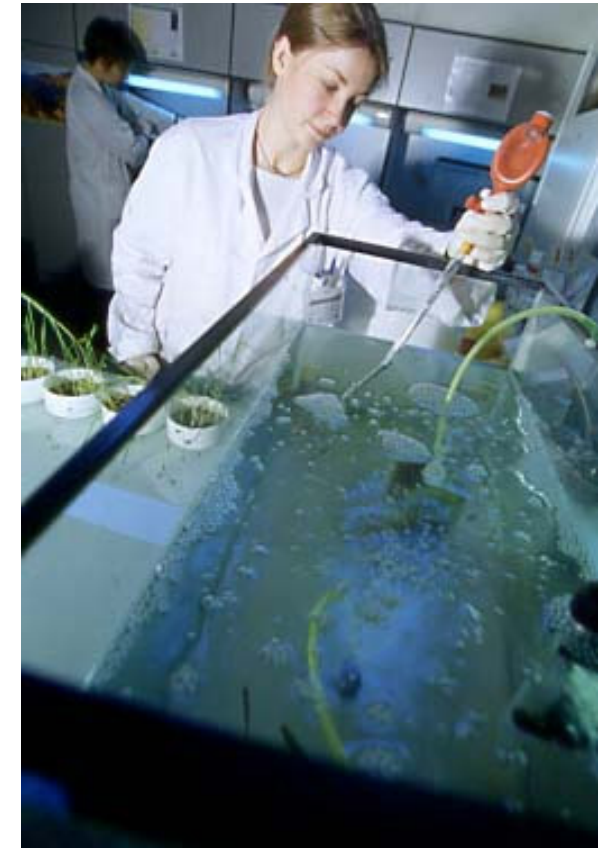
- durée d'exposition courte
- dose d'exposition élevée
- effet létal ou subléta

→ Obtention de CEx : concentration entraînant x% d'effet

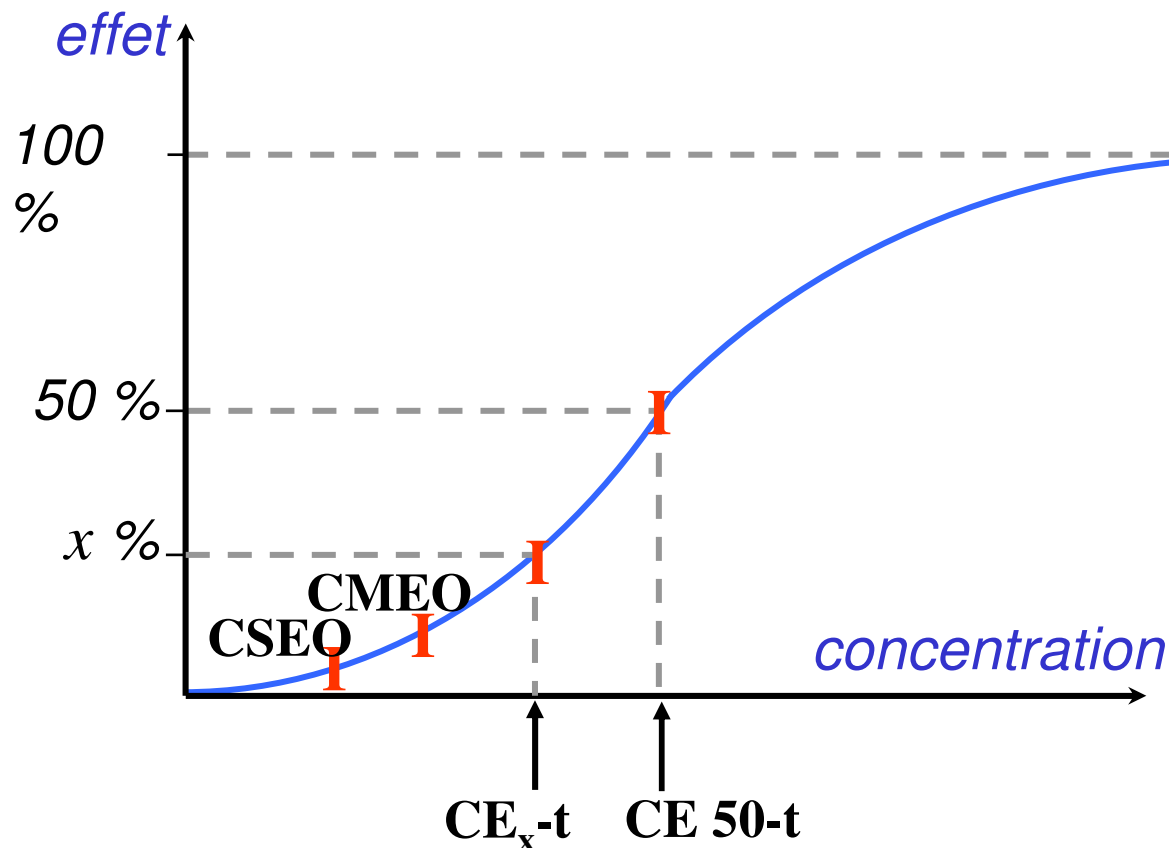
✦ **toxicité chronique** :

- durée d'exposition plus longue
- dose d'exposition plus faible
- effet subléta, inhibition d'une fonction biologique

→ Obtention de CSEO (Concentration sans effet observé) et de CMEO (concentration minimale avec effet observé) en plus de CEx



Courbe concentration / réponse pour une durée d'exposition donnée t



**Interprétation et traitement statistique :**

→ **tests de toxicité aiguë:** méthode des Probits, méthode des moyennes mobiles... (ajustement des courbes, régression linéaire)

→ **tests de toxicité chronique :** ANOVA + test de Dunnett, test de Fisher, modèle logistique, modèle de Hill...

### Écotoxicologie

« *Étude du devenir et des effets des agents toxiques dans les écosystèmes* »

**L'écotoxicologie étudie l'impact d'un *xénobiotique* sur différentes populations représentatives des niveaux trophiques d'un *écosystème*.**

Le niveau cible des substances est à l'échelle de l'individu :

- **effet observable** à l'échelle de l'individu

mais

- **impact** à l'échelle cellulaire (récepteurs biochimiques).

**Xénobiotique** = Substance possédant des propriétés toxiques, même à très faible concentration (exemple des pesticides).



- Écosystème = Biotope + Biocénose
- Biotope = compartiment environnemental donné (et caractéristiques spécifiques associées : température, pH...)
- Biocénose = ensemble des êtres vivants au sein d'un biotope donné
- Niveau trophique = position occupée par un organisme dans une chaîne alimentaire

- Bioaccumulation = absorption d'un xénobiotique via l'eau (biotope)  
→ estimation du BAF (= Facteur de Bioaccumulation)
- Bioconcentration = absorption d'un xénobiotique via l'eau et la nourriture  
→ estimation du BCF (= Facteur de Bioconcentration)
- Biodisponibilité = capacité d'un xénobiotique à être assimilé par les organismes (varie avec le type de substance et d'organisme)



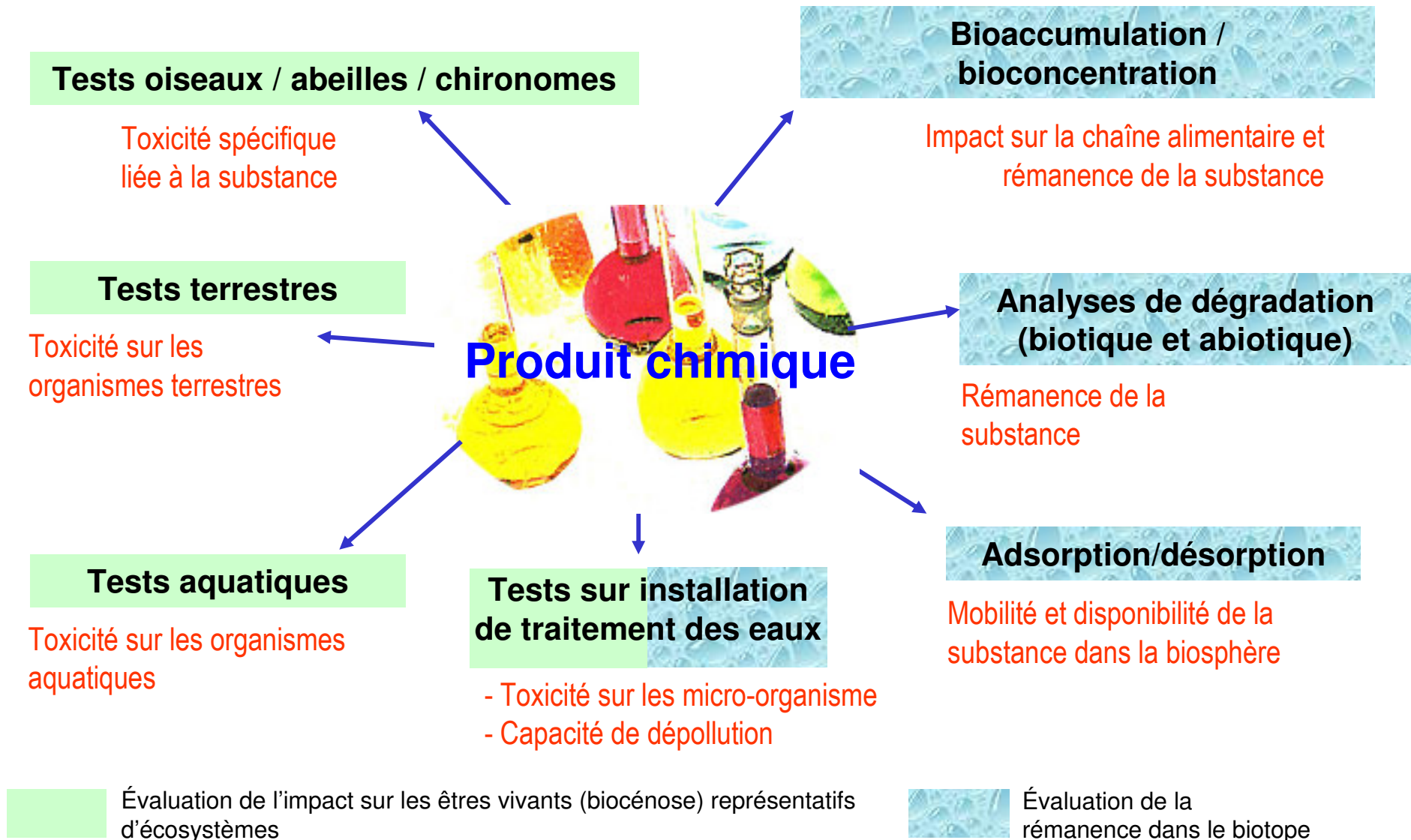
### Biodégradabilité

**Définition OCDE** : «Essais rigoureux dans lesquels la possibilité de biodégradation et d'acclimatation est **limitée dans le temps**».

On peut affirmer qu'une substance qui donne un résultat positif au cours d'un essai de ce type se biodégradera rapidement dans un environnement adapté (environnement naturel/STEP)

- Biodégradabilité = capacité de dégradation d'une substance par des microorganismes
- Dégradation abiotique = capacité de dégradation d'une substance par des facteurs non biologiques (oxydation, hydrolyse, photolyse...)
- Dégradation = décomposition de molécules organiques en molécules plus petites et finalement en dioxyde de carbone, eau et sels.

## Axes d'évaluation et caractérisation écotoxicologique d'un produit chimique





## Détermination des caractères PBT, vPvB

Comparaison des données relatives à la dégradation, la bioaccumulation et la toxicité avec les critères établis dans l'annexe XIII De REACH

<i>persistance</i>	<i>Bio-accumulation</i>	<i>toxicité</i>	<i>substance</i>
demi-vie eau de mer > 60 j ou demi-vie eau douce ou estuaire > 40 j ou demi-vie sédiments marins >180 j ou demi-vie sédiments eau douce ou estuaire > 120 j ou demi-vie dans le sol > 120 j	BCF > 2000	CSEO < 0,01 mg/l pour essai à long terme sur organisme d'eau douce ou marine <i>ou</i> la substance est une MRC (Mutagène, Reprotoxique catégorie 1 ou 2, Cancérigène cat. 1, 2 ou 3)	PBT
demi-vie eau de mer > 60 j ou demi-vie eau douce ou estuaire > 60 j ou demi-vie sédiments marins > 180 j ou demi-vie sédiments eau douce ou estuaire > 180 j ou demi-vie dans le sol > 180 j	BCF > 5 000	<i>ou</i> la substance est révélée comme ayant une toxicité chronique (T, R48 ou X <sub>n</sub> ,R48)	vPvB

*Note :*

T : toxique

X<sub>n</sub> : nocif

R48 : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée

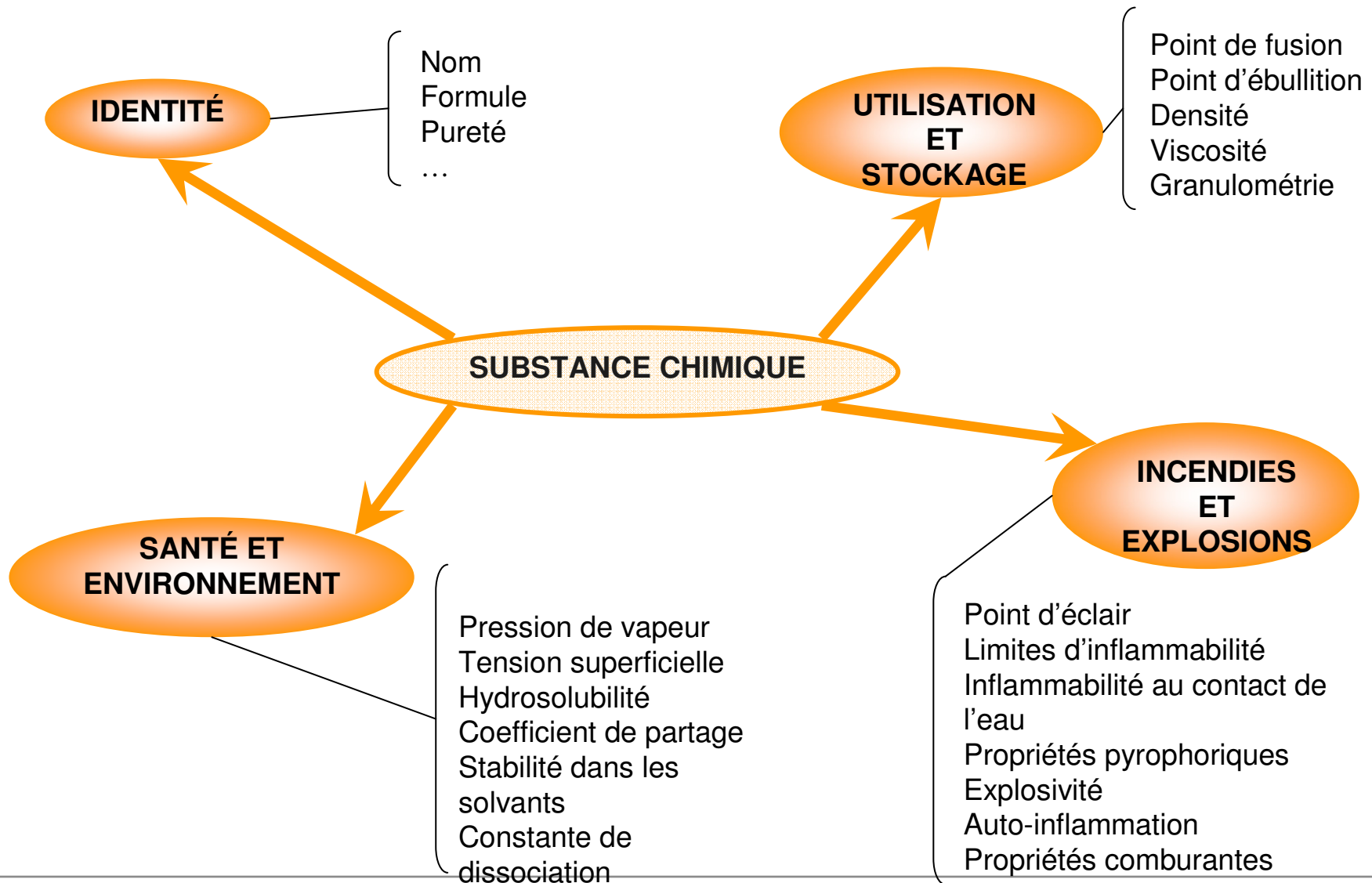
## Exemples : molécules incluses dans la liste des 15 substances candidates REACH

	<b>Chloroparaffines Alkanes, C<sub>10-13</sub>, Chloro)</b>	<b>Anthracène</b>
	EC Number : 287-476-5 CAS Number 85535-84-8	EC Number : 204-371-1 CAS Number : 120-12-7
<i>Demi-vie</i>	Eau douce, marine, sédiments >180 j	Sédiments 420-1250 j Sols 125-420 j
<i>BCF</i>	7273 à 7816	2000 à 6000
<i>CSEO long terme</i>	CSEO = 0.005mg/L (Daphnies)	CSEO = 0.0015 mg/L (Algues)
<i>Étiquetage</i>	<b>R50-53</b>  CE50 < 0.7 mg/L (Daphnies)  Non facilement biodégradable (OCDE 301C, taux ≈ 2%)  Log Kow = 4.4 à 8.9	<b>R50-53</b>  CE50 < 0.004 mg/L (Algues)  Non facilement biodégradable (OCDE 301C taux = 1.9%)  Log Kow = 4.68

↓  
vPvB

↓  
PBT

## Évaluation des dangers physicochimiques Schéma d'approche

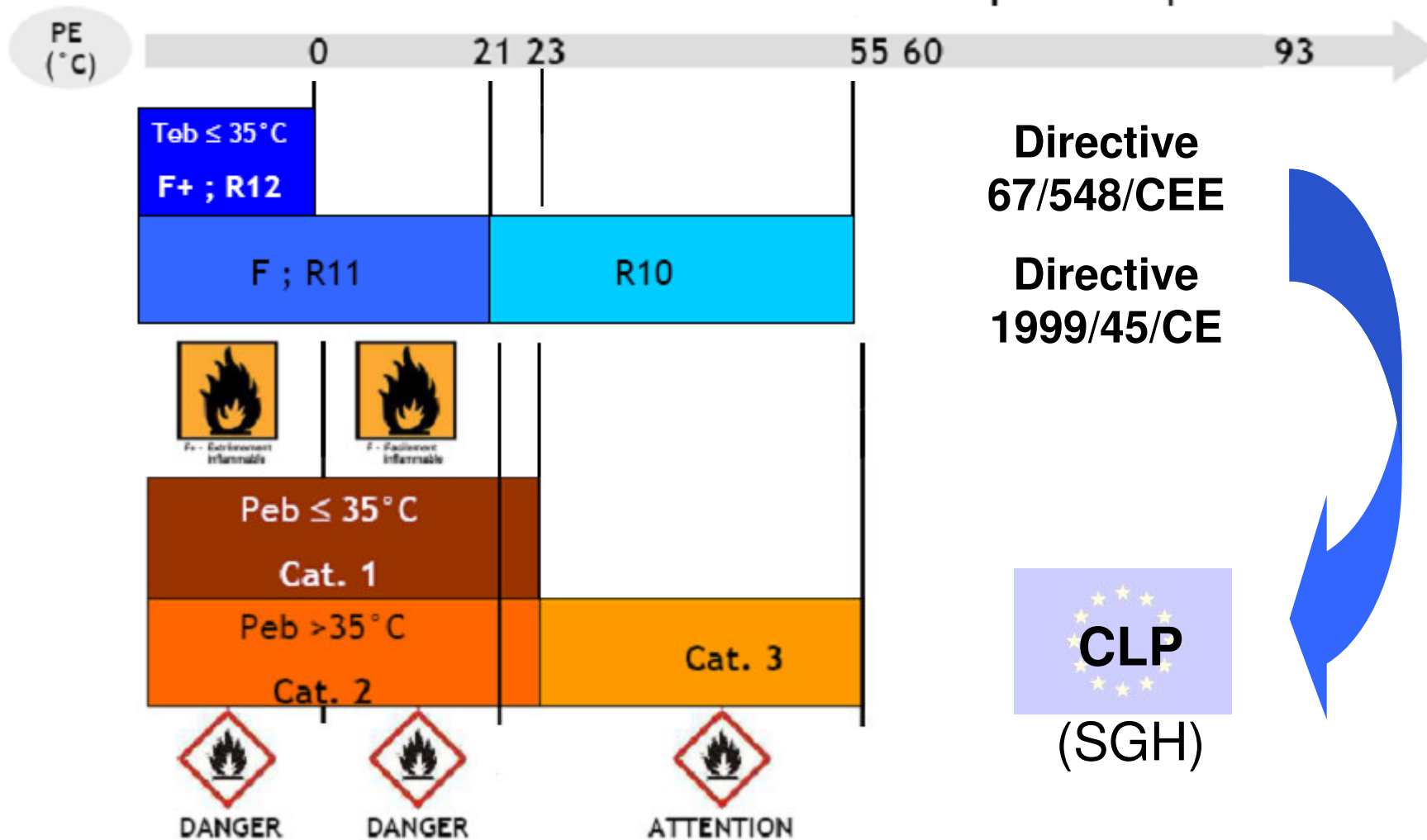


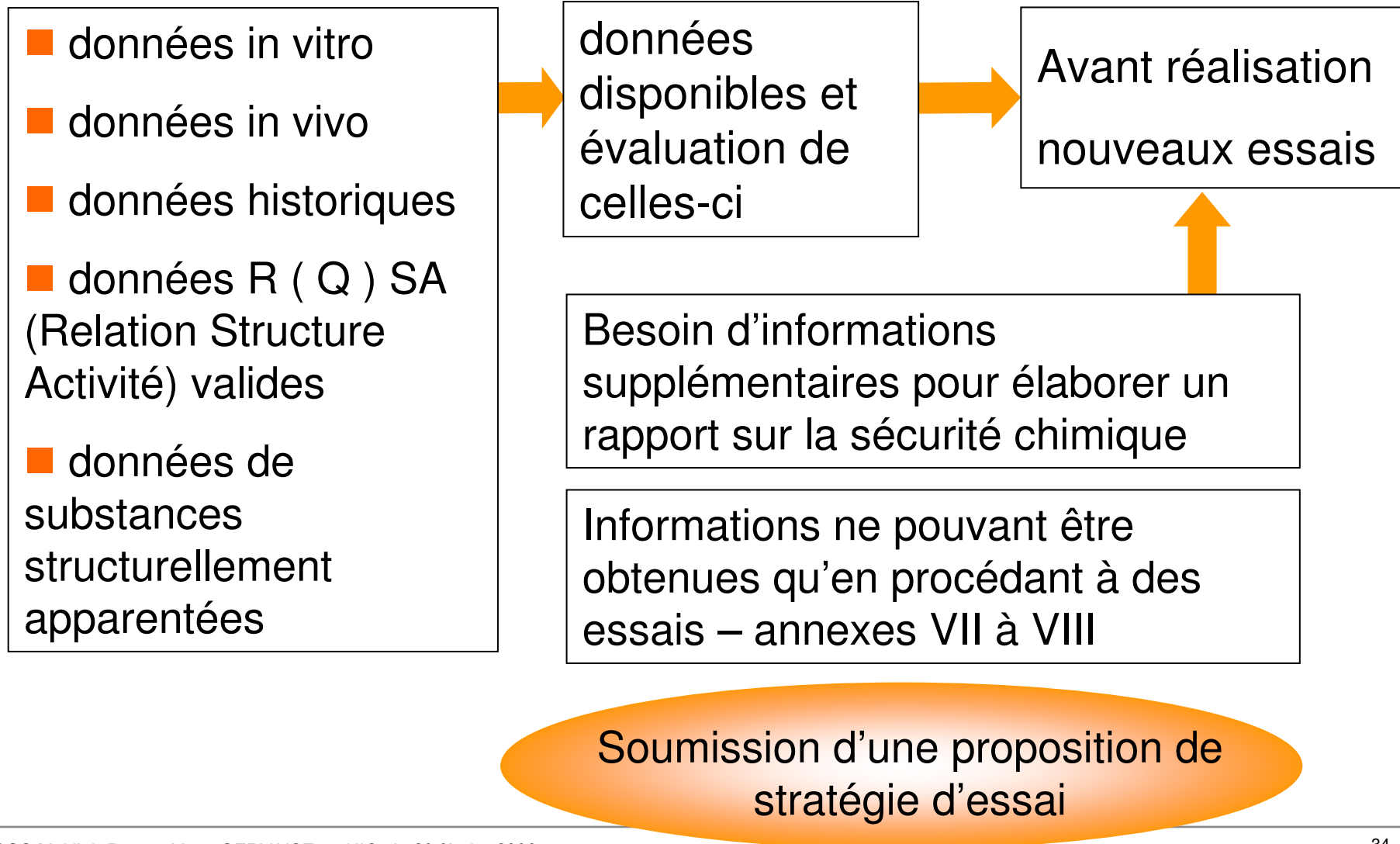
## Exemple ① : point d'éclair

### ■ Définition :

Le point d'éclair est **la température la plus basse**, corrigée pour une pression de 101.325 kPa, à laquelle le liquide d'essai dégage des vapeurs, dans les conditions définies dans la méthode d'essai, en quantité telle qu'il en résulte dans le récipient d'essai **un mélange vapeur / air inflammable.**

## Critères de classification ? Exemple de l'inflammabilité





# SGS

## SGS MULTILAB vous remercie de votre attention

**SGS MULTILAB, un partenaire de référence pour votre  
développement**





**WHEN YOU NEED TO BE SURE**

**SGS**

**Yvon GERVAISE**

[yvon.gervaise@sgs.com](mailto:yvon.gervaise@sgs.com)

[www.fr.sgs.com/multilab](http://www.fr.sgs.com/multilab)

**Directeur, SGS Multilab Rouen**

**Expert Français auprès de l'OCDE**

**65 rue Ettore Bugatti - BP 90014 - 76801 Saint Etienne du Rouvray**

**t 02 35 07 91 80 f 02 35 07 91 90 m 06 60 67 91 50**